

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6522602号  
(P6522602)

(45) 発行日 令和1年5月29日 (2019.5.29)

(24) 登録日 令和1年5月10日 (2019.5.10)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 491/052 (2006.01)

C O 7 D 491/052 C S P

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/00

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

A 6 1 P 31/18

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00

請求項の数 13 (全 100 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-524308 (P2016-524308)  
 (86) (22) 出願日 平成26年7月1日 (2014.7.1)  
 (65) 公表番号 特表2016-523923 (P2016-523923A)  
 (43) 公表日 平成28年8月12日 (2016.8.12)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/045008  
 (87) 国際公開番号 W02015/002926  
 (87) 国際公開日 平成27年1月8日 (2015.1.8)  
 審査請求日 平成29年6月30日 (2017.6.30)  
 (31) 優先権主張番号 61/842,084  
 (32) 優先日 平成25年7月2日 (2013.7.2)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 391015708  
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン  
 パニー  
 BRISTOL-MYERS SQUIB  
 B COMPANY  
 アメリカ合衆国08543ニュージャージ  
 ー州 プリンストン、ルート206アンド  
 ・プロビンス・ライン・ロード  
 (74) 代理人 100100158  
 弁理士 鮫島 睦  
 (74) 代理人 100126778  
 弁理士 品川 永敏  
 (74) 代理人 100162695  
 弁理士 釜平 双美

最終頁に続く

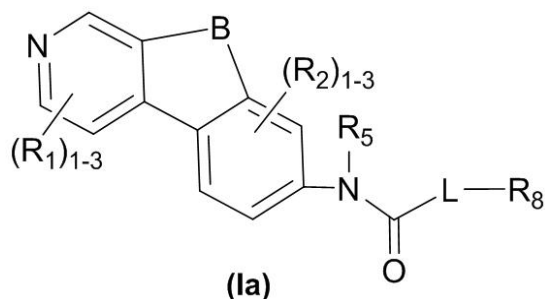
(54) 【発明の名称】 ROCK阻害剤としての三環式ピリドールカルボキサミド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I a)

【化1】



〔式中、

B は - C R<sub>3</sub> R<sub>4</sub> O - および - O C R<sub>3</sub> R<sub>4</sub> - から独立して選択され；L は - (C R<sub>6</sub> R<sub>7</sub>)<sub>q</sub> -、N R<sub>5</sub> (C R<sub>6</sub> R<sub>7</sub>)<sub>q</sub> - および - O (C R<sub>6</sub> R<sub>7</sub>)<sub>q</sub> - から独立して選択され；R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は H、F、Cl、Br、CN、N R<sub>a</sub> R<sub>a</sub>、0 ~ 3 個の R<sub>e</sub> で置換されている - O C<sub>1-4</sub> アルキル、0 ~ 3 個の R<sub>e</sub> で置換されている C<sub>1-4</sub> アルキルおよび - (C H<sub>2</sub>)<sub>r</sub> O R<sub>b</sub> から独立して選択され；R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は H、F、OH、CN、0 ~ 3 個の R<sub>e</sub> で置換されている C<sub>1-4</sub> アルキ

ル、0～3個の $R_e$ で置換されている $C_{2-4}$ アルケニルおよび0～3個の $R_e$ で置換されている $C_{2-4}$ アルキニルから独立して選択され；

$R_5$ はHおよび $C_{1-4}$ アルキルから独立して選択され；

$R_6$ および $R_7$ はH、0～4個の $R_e$ で置換されている $C_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、0～3個の $R_e$ で置換されている $(CH_2)_r - C_{3-6}$ カルボシクリルおよび0～3個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから独立して選択され；

あるいは、 $R_6$ および $R_7$ は、それら両者が結合している炭素原子と一体となって0～5個の $R_e$ で置換されているシクロアルキルまたはヘテロ環を形成し；あるいは、 $q$ が2または3であるとき、2個の隣接する $R_6$ 基は0～5個の $R_e$ で置換されているシクロアルキルまたはヘテロ環を形成し；

$R_8$ はアリール、二環式カルボシクリルおよびヘテロアリールから選択され、各々0～5個の $R_9$ で置換されており；

$R_9$ はF、Cl、Br、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-4}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-4}$ アルケニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-4}$ アルキニル、ニトロ、 $-(CHR_d)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r CN$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r OC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$ -ヘテロシクリル、 $-(CHR_d)_r$ -アリールおよび $-(CHR_d)_r$ -ヘテロアリールから独立して選択され、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは0～4個の $R_e$ で置換されており；

あるいは、2個の隣接する $R_9$ は、一体となって炭素環式環または炭素原子と1～3個のN、Oおよび $S(O)_p$ から選択されるヘテロ原子を含むヘテロ環式環を形成し、ここで、該炭素環式環およびヘテロ環式環は0～4個の $R_e$ で置換されており；

$R_a$ は、各々、H、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r - C_{3-10}$ カルボシクリルおよび0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから独立して選択されるか；または $R_a$ および $R_a$ は、それら両者が結合している窒素原子と一体となって、0～5個の $R_e$ で置換されたヘテロ環式環を形成し；

$R_b$ は、各々、H、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルケニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルキニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r - C_{3-10}$ カルボシクリルおよび0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから独立して選択され；

$R_c$ は、各々、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルケニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され；

$R_d$ は、各々、Hおよび0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-4}$ アルキルから独立して選択され；

$R_e$ は、各々、 $C_{1-6}$ アルキル(場合によりF、Cl、BrおよびOHで置換されてよい)、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $R_f$ で置換されている $-(CH_2)_r - C_{3-10}$ カルボシクリル、 $R_f$ で置換されている $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリル、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_r OC_{1-5}$ アルキル、 $-(CH_2)_r OH$ 、 $-(CH_2)_r NR_f R_f$ 、 $-(CH_2)_r NR$

10

20

30

40

50

$f$  C(=O)C<sub>1-4</sub> アルキル、-C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>、-C(=O)R<sub>f</sub>、S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>、-NR<sub>f</sub>S(O)<sub>p</sub>C<sub>1-4</sub> アルキルおよびS(O)<sub>p</sub>C<sub>1-4</sub> アルキルから独立して選択され；

R<sub>f</sub> は、各々、H、F、Cl、Br、CN、C<sub>1-5</sub> アルキルおよびC<sub>3-6</sub> シクロアルキルから独立して選択されるか；またはR<sub>f</sub> およびR<sub>f</sub> は、それら両者が結合している窒素原子と一体となってヘテロ環式環を形成し；

p は、各々、0、1および2から独立して選択され；

q は、各々、0、1、2および3から独立して選択され；

r は、各々、0、1、2、3および4から独立して選択される。]

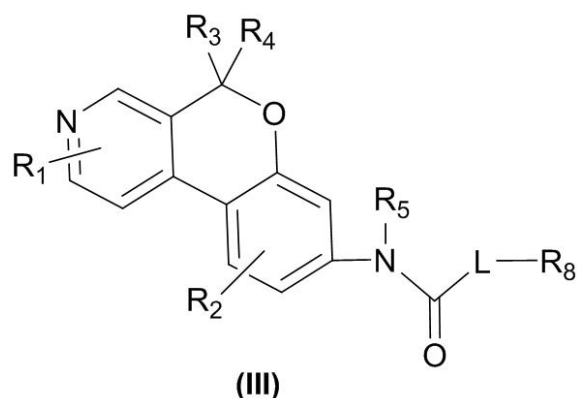
の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩。

10

【請求項2】

式(III)

【化2】



20

〔式中、

L は - (CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>q</sub> -、NR<sub>5</sub>(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>q</sub> - および - O(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>q</sub> - から独立して選択され；

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は H、F、Cl、Br、CN、NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、0 ~ 3 個の R<sub>e</sub> で置換されている - OC<sub>1-4</sub> アルキル、0 ~ 3 個の R<sub>e</sub> で置換されている C<sub>1-4</sub> アルキルおよび - (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub> から独立して選択され；

30

R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は H および C<sub>1-4</sub> アルキルから独立して選択され；

R<sub>5</sub> は H および C<sub>1-4</sub> アルキルから独立して選択され；

R<sub>6</sub> および R<sub>7</sub> は H、C<sub>1-4</sub> アルキル、OR<sub>b</sub>、NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> およびアリールから独立して選択され；

R<sub>8</sub> はフェニル、二環式カルボシクリルおよびヘテロアリールから選択され、各々 0 ~ 5 個の R<sub>9</sub> で置換されており；

R<sub>9</sub> は F、Cl、Br、0 ~ 5 個の R<sub>e</sub> で置換されている C<sub>1-4</sub> アルキル、0 ~ 5 個の R<sub>e</sub> で置換されている C<sub>2-4</sub> アルケニル、0 ~ 5 個の R<sub>e</sub> で置換されている C<sub>2-4</sub> アルキニル、ニトロ、- (CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>、- (CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、- (CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>、- (CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>、- (CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>CN、- (CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、- (CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、- (CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、- (CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>、- (CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、- (CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)R<sub>b</sub>、- (CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、- (CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>- シクロアルキル、- (CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>- ヘテロシクリル、- (CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>- アリールおよび - (CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>- ヘテロアリールから独立して選択され、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは 0 ~ 4 個の R<sub>e</sub> で置換されており；

40

R<sub>a</sub> は、各々、H、0 ~ 5 個の R<sub>e</sub> で置換されている C<sub>1-6</sub> アルキル、0 ~ 5 個の R<sub>e</sub> で置換されている - (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>- C<sub>3-10</sub> カルボシクリルおよび 0 ~ 5 個の R<sub>e</sub> で置換されている - (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>- ヘテロシクリルから独立して選択されるか；または R<sub>a</sub> および

50

$R_a$  は、それら両者が結合している窒素原子と一体となって、0～5個の $R_e$ で置換されたヘテロ環式環を形成し；

$R_b$  は、各々、H、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルケニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルキニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリルおよび0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから独立して選択され；

$R_c$  は、各々、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルケニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され；

$R_d$  は、各々、Hおよび0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-4}$ アルキルから独立して選択され；

10

$R_e$  は、各々、 $C_{1-6}$ アルキル(場合によりF、Cl、BrおよびOHで置換されている)、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $R_f$ で置換されている $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリル、 $R_f$ で置換されている $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリル、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ アルキル、 $-(CH_2)_rOH$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_rNR_fC(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)NR_fR_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $-NR_fS(O)_pC_{1-4}$ アルキルおよび $S(O)_pC_{1-4}$ アルキルから独立して選択され；

$R_f$  は、各々、H、F、Cl、Br、CN、 $C_{1-5}$ アルキルおよび $C_{3-6}$ シクロアルキルから独立して選択されるか；または $R_f$ および $R_f$ は、それら両者が結合している窒素原子と一体となってヘテロ環式環を形成し；

20

pは、各々、0、1および2から独立して選択され；

qは、各々、0、1、2および3から独立して選択され；

rは、各々、0、1、2、3および4から独立して選択される。]

を有する、請求項1に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩。

### 【請求項3】

Lが $-(CR_6R_7)_q-$ 、 $-NR_5(CR_6R_7)_q-$ および $-O(CR_6R_7)_q-$ から独立して選択され；

30

$R_1$ および $R_2$ がH、F、Cl、Br、OH、CN、 $NR_aR_a$ 、0～3個の $R_e$ で置換されている $-OC_{1-4}$ アルキルおよび0～3個の $R_e$ で置換されている $C_{1-4}$ アルキルから独立して選択され；

$R_3$ がHおよび0～3個の $R_e$ で置換されている $C_{1-4}$ アルキルから独立して選択され；

$R_5$ がHおよび $C_{1-4}$ アルキルから独立して選択され；

$R_6$ および $R_7$ がH、 $C_{1-4}$ アルキル、 $OR_b$ 、 $NR_aR_a$ およびアリールから独立して選択され；

$R_8$ が0～5個の $R_9$ で置換されているフェニルあり；

$R_9$ がF、Cl、Br、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-4}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-4}$ アルケニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-4}$ アルキニル、ニトロ、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$ -ヘテロシクリル、 $-(CHR_d)_r$ -アリールおよび $-(CHR_d)_r$ -ヘテロアリールから独立して選択され、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールが0～4個の $R_e$ で置換されており；

40

50



$R_a$  が、各々、H、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリルおよび0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから独立して選択されるか；または $R_a$ および $R_a$ が、それら両者が結合している窒素原子と一体となって、0～5個の $R_e$ で置換されたヘテロ環式環を形成し；

$R_b$  が、各々、H、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルケニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルキニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリルおよび0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから独立して選択され；

$R_c$  が、各々、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルケニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され；

$R_d$  が、各々、Hおよび0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-4}$ アルキルから独立して選択され；

$R_e$  が、各々、 $C_{1-6}$ アルキル(場合によりF、Cl、BrおよびOHで置換されている)、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $R_f$ で置換されている $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリル、 $R_f$ で置換されている $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリル、F、Cl、Br、CN、NO<sub>2</sub>、=O、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub> $C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ アルキル、 $-(CH_2)_rOH$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_rNR_fC(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)NR_fR_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、S(O)<sub>p</sub> $NR_fR_f$ 、 $-NR_fS(O)_pC_{1-4}$ アルキルおよびS(O)<sub>p</sub> $C_{1-4}$ アルキルから独立して選択され；

$R_f$  が、各々、H、F、Cl、Br、CN、 $C_{1-5}$ アルキルおよび $C_{3-6}$ シクロアルキルから独立して選択されるか；または $R_f$ および $R_f$ が、それら両者が結合している窒素原子と一体となってヘテロ環式環を形成し；

p が、各々、0、1および2から独立して選択され；

q が、各々、0、1および2から独立して選択され；

r が、各々、0、1、2、3および4から独立して選択される、

請求項1に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩。

#### 【請求項4】

L が $-(CR_6R_7)_q$ -であり；

$R_1$  および $R_2$  がHであり；

$R_3$  がHおよびMeから独立して選択され；

$R_5$  がHであり；

$R_6$  および $R_7$  がH、 $C_{1-4}$ アルキル、OH、NH<sub>2</sub>およびアリアルから独立して選択され；

$R_9$  がF、Cl、Br、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)_pR_c$ 、 $-S(O)_pNR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_pR_c$ 、 $-OR_b$ 、 $-CN$ 、 $-NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r$ -シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$ -ヘテロシクリル、 $-(CHR_d)_r$ -アリアルおよび $-(CHR_d)_r$ -ヘテロアリアルから独立して選択され、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアルまたはヘテロアリアルが0～4個の $R_e$ で置換されており；

$R_a$  が、各々、H、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリルおよび0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから独立して選択されるか；または $R_a$ および $R_a$ が、それら両者が結合している窒素原子と一体となって、0～5個の $R_e$ で置換されたヘテロ環式環を形成し；

$R_b$  が、各々、H、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルケニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルキニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリルおよび

10

20

30

40

50

0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリルから独立して選択され；  
 $R_c$  が、各々、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-6}$  アルキル、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-6}$  アルケニル、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され；

$R_d$  が、各々、H および 0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキルから独立して選択され；

$R_e$  が、各々、 $C_{1-6}$  アルキル(場合により F、Cl、Br および OH で置換されてよい)、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、=O、 $R_f$  で置換されている  $-(CH_2)_r$  -  $C_{3-10}$  カルボシクリル、 $R_f$  で置換されている  $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリル、F、Cl、Br、CN、NO<sub>2</sub>、=O、CO<sub>2</sub>H から独立して選択され；

$R_f$  が、各々、H、F、Cl、Br、CN、 $C_{1-5}$  アルキルおよび  $C_{3-6}$  シクロアルキルから独立して選択され；

p が、各々、0、1 および 2 から独立して選択され；

q が、各々、0、1 および 2 から独立して選択され；

r が、各々、0、1、2、3 および 4 から独立して選択される、

請求項 3 に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩。

#### 【請求項 5】

$R_8$  が 0 ~ 5 個の  $R_9$  で置換されているヘテロアリールであり、ここで、該ヘテロアリールがピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、フラニル、イミダゾリル、テトラゾリル、ピロリル、ベンゾイミダゾリルおよびベンゾジオキサニルから選択され；

$R_9$  が F、Cl、Br、 $C_{1-4}$  アルキル、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択され；

q が、各々、0、1 および 2 から独立して選択され；

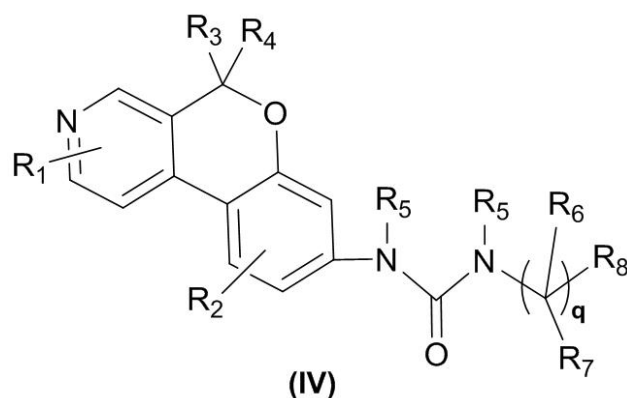
r が、各々、0、1、2、3 および 4 から独立して選択される、

請求項 2 に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩。

#### 【請求項 6】

式(IV)

#### 【化 3】



〔式中、

$R_1$  および  $R_2$  は H、F、Cl、Br、CN、 $NR_a$ 、 $R_a$ 、0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $-OC_{1-4}$  アルキル、0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキルおよび  $-(CH_2)_r OR_b$  から独立して選択され；

$R_3$  および  $R_4$  は H、F、OH、CN、0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-4}$  アルケニルおよび 0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-4}$  アルキニルから独立して選択され；

$R_5$  は H および  $C_{1-4}$  アルキルから独立して選択され；

$R_6$  および  $R_7$  は H、0 ~ 4 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R$

$a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、0～3個の $R_e$ で置換されている $(CH_2)_r - C_{3-6}$ カルボシクリルおよび0～3個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから独立して選択され；

あるいは、 $R_6$ および $R_7$ は、それら両者が結合している炭素原子と一体となって0～5個の $R_e$ で置換されているシクロアルキルまたはヘテロ環を形成し；あるいは、 $q$ が2または3であるとき、2個の隣接する $R_6$ 基は0～5個の $R_e$ で置換されているシクロアルキルまたはヘテロ環を形成し；

$R_8$ はアリールおよびヘテロアリールから選択され、各々0～5個の $R_9$ で置換されており；

$R_9$ はF、Cl、Br、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-4}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-4}$ アルケニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-4}$ アルキニル、ニトロ、 $-(CHR_d)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r CN$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r OC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$ -ヘテロシクリル、 $-(CHR_d)_r$ -アリールおよび $-(CHR_d)_r$ -ヘテロアリールから独立して選択され、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは0～4個の $R_e$ で置換されており；

あるいは、2個の隣接する $R_9$ は、一体となって炭素環式環または炭素原子と1～3個のN、Oおよび $S(O)_p$ から選択されるヘテロ原子を含むヘテロ環式環を形成し、ここで、該炭素環式環およびヘテロ環式環は0～4個の $R_e$ で置換されており；

$R_a$ は、各々、H、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r - C_{3-10}$ カルボシクリルおよび0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから独立して選択されるか；または $R_a$ および $R_a$ は、それら両者が結合している窒素原子と一体となって、0～5個の $R_e$ で置換されたヘテロ環式環を形成し；

$R_b$ は、各々、H、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルケニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルキニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r - C_{3-10}$ カルボシクリルおよび0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから独立して選択され；

$R_c$ は、各々、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルケニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され；

$R_d$ は、各々、Hおよび0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-4}$ アルキルから独立して選択され；

$R_e$ は、各々、 $C_{1-6}$ アルキル(場合によりF、Cl、BrおよびOHで置換されてよい)、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $-(CH_2)_r - C_{3-10}$ カルボシクリル、 $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリル、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_r OC_{1-5}$ アルキル、 $-(CH_2)_r OH$ 、 $-(CH_2)_r NR_f R_f$ 、 $-(CH_2)_r NR_f C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)NR_f R_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、 $S(O)_p NR_f R_f$ 、 $-NR_f S(O)_p C_{1-4}$ アルキルおよび $S(O)_p C_{1-4}$ アルキルから独立して選択され；

$R_f$ は、各々、H、F、Cl、Br、 $C_{1-5}$ アルキルおよび $C_{3-6}$ シクロアルキルから独立して選択されるか；または $R_f$ および $R_f$ は、それら両者が結合している窒素原子と一体となってヘテロ環式環を形成し；

10

20

30

40

50

p は、各々、0、1 および 2 から独立して選択され；

q は、各々、0、1、2 および 3 から独立して選択され；

r は、各々、0、1、2、3 および 4 から独立して選択される。]

を有する、請求項 1 に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

$R_1$  および  $R_2$  が H から独立して選択され；

$R_3$  が H および 0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキルから独立して選択され；

$R_4$  が H であり；

$R_5$  が H および  $C_{1-4}$  アルキルから独立して選択され；

$R_6$  および  $R_7$  が H、 $C_{1-4}$  アルキルおよびアリールから独立して選択され；

$R_8$  がフェニルおよびヘテロアリールから選択され、各々 0 ~ 5 個の  $R_9$  で置換されており；

$R_9$  が F、Cl、Br、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、 $OR_b$  から独立して選択され；

$R_b$  が、各々、H および  $C_{1-6}$  アルキルから独立して選択され；

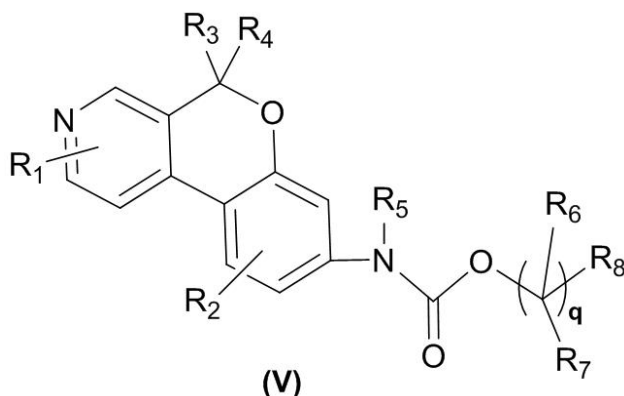
q が、各々、0、1 および 2 から独立して選択される、

請求項 6 に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

式 (V)

【化 4】



〔式中、

$R_1$  および  $R_2$  は H、F、Cl、Br、CN、 $NR_a R_a$ 、0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $-OC_{1-4}$  アルキル、0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキルおよび  $-(CH_2)_r OR_b$  から独立して選択され；

$R_3$  および  $R_4$  は H、F、OH、CN、0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-4}$  アルケニルおよび 0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-4}$  アルキニルから独立して選択され；

$R_5$  は H および  $C_{1-4}$  アルキルから独立して選択され；

$R_6$  および  $R_7$  は H、0 ~ 4 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $(CH_2)_r - C_{3-6}$  カルボシクリルおよび 0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $-(CH_2)_r -$  ヘテロシクリルから独立して選択され；

あるいは、 $R_6$  および  $R_7$  は、それら両者が結合している炭素原子と一体となって 0 ~ 5

個の  $R_e$  で置換されているシクロアルキルまたはヘテロ環を形成し；あるいは、 $q$  が 2 または 3 であるとき、2 個の隣接する  $R_6$  基は 0 ～ 5 個の  $R_e$  で置換されているシクロアルキルまたはヘテロ環を形成し；

$R_8$  は 0 ～ 5 個の  $R_9$  で置換されているアリールから選択され；

$R_9$  は F、Cl、Br および  $C_{1-4}$  アルキルから独立して選択され；

$q$  は、各々、0、1 および 2 から独立して選択される。}

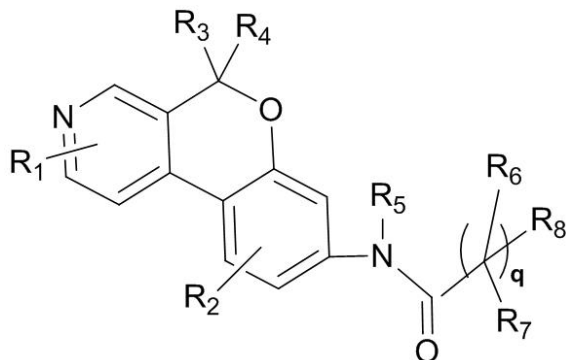
を有する、請求項 1 に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

式(VI)

10

【化 5】



20

(VI)

〔式中、

$R_1$  および  $R_2$  は H、F、Cl、Br、CN、 $NR_a R_a$ 、0 ～ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $-OC_{1-4}$  アルキル、0 ～ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキルおよび  $-(CH_2)_r OR_b$  から独立して選択され；

$R_3$  および  $R_4$  は H、F、OH、CN、0 ～ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、0 ～ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-4}$  アルケニルおよび 0 ～ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-4}$  アルキニルから独立して選択され；

$R_5$  は H および  $C_{1-4}$  アルキルから独立して選択され；

30

$R_6$  および  $R_7$  は H、0 ～ 4 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、0 ～ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $(CH_2)_r - C_{3-6}$  カルボシクリルおよび 0 ～ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリルから独立して選択され；

あるいは、 $R_6$  および  $R_7$  は、それら両者が結合している炭素原子と一体となって 0 ～ 5 個の  $R_e$  で置換されているシクロアルキルまたはヘテロ環を形成し；あるいは、 $q$  が 2 または 3 であるとき、2 個の隣接する  $R_6$  基は 0 ～ 5 個の  $R_e$  で置換されているシクロアルキルまたはヘテロ環を形成し；

40

$R_8$  はアリールおよびヘテロアリールから選択され、各々 0 ～ 5 個の  $R_9$  で置換されており；

$R_9$  は F、Cl、Br、0 ～ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、0 ～ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-4}$  アルケニル、0 ～ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-4}$  アルキニル、ニトロ、 $-(CHR_d)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r CN$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)R_b$ 、 $-(C$

50

$\text{H R}_d)_r \text{O C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{C H R}_d)_r \text{C}(=\text{O})\text{N R}_a \text{R}_a$ 、 $-(\text{C H R}_d)_r$  - シクロアルキル、 $-(\text{C H R}_d)_r$  - ヘテロシクリル、 $-(\text{C H R}_d)_r$  - アリールおよび $-(\text{C H R}_d)_r$  - ヘテロアリールから独立して選択され、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは0～4個の $\text{R}_e$ で置換されており；

あるいは、2個の隣接する $\text{R}_g$ は、一体となって炭素環式環または炭素原子と1～3個のN、Oおよび $\text{S}(\text{O})_p$ から選択されるヘテロ原子を含むヘテロ環式環を形成し、ここで、該炭素環式環およびヘテロ環式環は0～4個の $\text{R}_e$ で置換されており；

$\text{R}_a$ は、各々、H、0～5個の $\text{R}_e$ で置換されている $\text{C}_{1-6}$ アルキル、0～5個の $\text{R}_e$ で置換されている $-(\text{C H}_2)_r - \text{C}_{3-10}$ カルボシクリルおよび0～5個の $\text{R}_e$ で置換されている $-(\text{C H}_2)_r$  - ヘテロシクリルから独立して選択されるか；または $\text{R}_a$ および $\text{R}_b$ は、それら両者が結合している窒素原子と一体となって、0～5個の $\text{R}_e$ で置換されたヘテロ環式環を形成し；

$\text{R}_b$ は、各々、H、0～5個の $\text{R}_e$ で置換されている $\text{C}_{1-6}$ アルキル、0～5個の $\text{R}_e$ で置換されている $\text{C}_{2-6}$ アルケニル、0～5個の $\text{R}_e$ で置換されている $\text{C}_{2-6}$ アルキニル、0～5個の $\text{R}_e$ で置換されている $-(\text{C H}_2)_r - \text{C}_{3-10}$ カルボシクリルおよび0～5個の $\text{R}_e$ で置換されている $-(\text{C H}_2)_r$  - ヘテロシクリルから独立して選択され；

$\text{R}_c$ は、各々、0～5個の $\text{R}_e$ で置換されている $\text{C}_{1-6}$ アルキル、0～5個の $\text{R}_e$ で置換されている $\text{C}_{2-6}$ アルケニル、0～5個の $\text{R}_e$ で置換されている $\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-6}$ カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され；

$\text{R}_d$ は、各々、Hおよび0～5個の $\text{R}_e$ で置換されている $\text{C}_{1-4}$ アルキルから独立して選択され；

$\text{R}_e$ は、各々、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル(場合によりF、Cl、BrおよびOHで置換されている)、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $-(\text{C H}_2)_r - \text{C}_{3-10}$ カルボシクリル、 $-(\text{C H}_2)_r$  - ヘテロシクリル、F、Cl、Br、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-(\text{C H}_2)_r \text{O C}_{1-5}$ アルキル、 $-(\text{C H}_2)_r \text{OH}$ 、 $-(\text{C H}_2)_r \text{N R}_f \text{R}_f$ 、 $-(\text{C H}_2)_r \text{N R}_f \text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N R}_f \text{R}_f$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_f$ 、 $\text{S}(\text{O})_p \text{N R}_f \text{R}_f$ 、 $-\text{N R}_f \text{S}(\text{O})_p \text{C}_{1-4}$ アルキルおよび $\text{S}(\text{O})_p \text{C}_{1-4}$ アルキルから独立して選択され；

$\text{R}_f$ は、各々、H、F、Cl、Br、 $\text{C}_{1-5}$ アルキルおよび $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキルから独立して選択されるか；または $\text{R}_f$ および $\text{R}_f$ は、それら両者が結合している窒素原子と一体となってヘテロ環式環を形成し；

pは、各々、0、1および2から独立して選択され；

qは、各々、0、1、2および3から独立して選択され；

rは、各々、0、1、2、3および4から独立して選択される。]

を有する、請求項1に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩。

#### 【請求項10】

下記から選択される、請求項1に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩：

2 - (2 - クロロフェニル) - N - (5 H - クロメノ[3, 4 - c]ピリジン - 8 - イル)アセトアミド；

N - (5 H - クロメノ[3, 4 - c]ピリジン - 8 - イル) - 3 - フェノキシプロパンアミド；

(S) - 2 - アミノ - N - (5 H - クロメノ[3, 4 - c]ピリジン - 8 - イル) - 4 - フェニルブタンアミド；

(R) - 2 - アミノ - N - (5 H - クロメノ[3, 4 - c]ピリジン - 8 - イル) - 4 - フェニルブタンアミド；

2 - (2 - クロロフェニル) - N - (5 H - クロメノ[3, 4 - c]ピリジン - 8 - イル)プロパンアミド；

10

20

30

40

50

( R ) - 2 - アミノ - N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 2 - フェニルアセトアミド ;

( S ) - 2 - アミノ - N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 2 - フェニルアセトアミド ;

( S ) - 2 - アミノ - N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 3 - フェニルプロパンアミド ;

( R ) - 2 - アミノ - N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 3 - フェニルプロパンアミド ;

2 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) アセトアミド ;

2 - ( 3 - クロロフェニル ) - N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) アセトアミド ;

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 2 - m - トリルアセトアミド ;

2 - ( 4 - クロロフェニル ) - N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) アセトアミド ;

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 2 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) アセトアミド ;

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 2 - o - トリルアセトアミド ;

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 2 - ( 3 , 5 - ジメチルフェニル ) アセトアミド ;

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) アセトアミド ;

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシフェニル ) アセトアミド ;

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 2 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) アセトアミド ;

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 2 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) アセトアミド ;

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 2 - ( 2 , 6 - ジクロロフェニル ) アセトアミド ;

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 2 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) アセトアミド ;

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 2 - ( 3 - フルオロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) アセトアミド ;

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 2 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル ) アセトアミド ;

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 2 - ( 4 - ( メチルチオ ) フェニル ) アセトアミド ;

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) アセトアミド ;

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 3 - ( ( 4 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) メチル ) ベンズアミド ;

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 4 - フルオロベンズアミド ;

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) ベンズアミド ;

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 2 - ( 4 - メトキシフェニル ) アセトアミド ;

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 4 - フェニルブタンアミド ;

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 2 - ( ピリジン - 2 - イル ) アセトアミド ;

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 2 - ( ピリジン - 4 - イル ) アセトアミド ;

3 - アセトアミド - N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) ベンズアミド ;

10

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 2 - メチル - 2 - フェニルプロパンアミド ;

3 - ( 4 - クロロフェニル ) - N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) プロパンアミド ;

メチル 3 - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イルカルバモイル ) ベンゾエート ;

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) チアゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 4 - スルファモイルベンズアミド ;

20

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) アセトアミド ;

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 3 - ( メチルスルホニル ) ベンズアミド ;

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) チアゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド ;

30

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド ;

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 2 - ( フラン - 2 - イル ) アセトアミド ;

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 3 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) プロパンアミド ;

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 2 - ( ピラジン - 2 - イル ) アセトアミド ;

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) ベンズアミド ;

2 - クロロ - N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) ベンズアミド ;

40

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 3 - フルオロベンズアミド ;

3 - クロロ - N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) ベンズアミド ;

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 4 - シアノベンズアミド ;

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 4 - メトキシベンズアミド ;

メチル 4 - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イルカルバモイル ) ベン

50



ゾエート；

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 3 - ( 4 - メトキシフェニル ) プロパンアミド；

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 3 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) プロパンアミド；

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 2 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) アセトアミド；

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 3 - フェニルプロパンアミド；

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 2 - ナフトアミド；

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 2 - フェニルアセトアミド；

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 4 - ( ジメチルアミノ ) ベンズアミド；

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボキサミド；

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) ビフェニル - 2 - カルボキサミド；

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 3 - メトキシベンズアミド；

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 3 , 3 - ジフェニルプロパンアミド；

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 2 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) アセトアミド；

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) アセトアミド；

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 2 - ( 4 - ( 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) フェニル ) アセトアミド；

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 2 - ( ピリジン - 4 - イル ) チアゾール - 4 - カルボキサミド；

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - カルボキサミド；

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - カルボキサミド；

N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) インドリン - 1 - カルボキサミド；

1 - ( 2 - クロロフェニル ) - 3 - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) 尿素；

1 - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 3 - フェネチル尿素；

1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 3 - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) 尿素；

1 - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) 尿素；

1 - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 3 - ( 4 - メトキシフェネチル ) 尿素；

1 - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 3 - ( 2 - フルオロフェネチル ) 尿素；

1 - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 3 - ( 2 , 2 - ジフェニルエチル ) 尿素；

1 - ( 4 - クロロフェネチル ) - 3 - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 -

10

20

30

40

50

イル) 尿素 ;

1 - ( 3 - クロロフェネチル ) - 3 - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) 尿素 ;

1 - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) - 3 - ( 5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル ) 尿素 ;

1 - ( 2 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキサゾール - 5 - イル ) エチル ) - 3 - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) 尿素 ;

フェニル 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イルカルバメート ;

2 - クロロフェニル 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イルカルバメート ;

4 - クロロフェニル 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イルカルバメート ;

ベンジル 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イルカルバメート ;

ナフタレン - 2 - イル 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イルカルバメート ;

ナフタレン - 1 - イル 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イルカルバメート。

#### 【請求項 1 1】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の 1 個以上の化合物、その立体異性体、互変異性体、または薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む、医薬組成物。

#### 【請求項 1 2】

治療に使用するための、請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩。

#### 【請求項 1 3】

癌、炎症、感染症、H I V、勃起不全、心血管疾患および障害、高血圧、狭心症、脳虚血、脳血管攣縮、心筋虚血、冠血管攣縮、心不全、心筋肥大、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、脊髄傷害、神経変性、血栓性障害、喘息、緑内障および骨粗鬆症から選択される酵素 R O C K 2 が関係する疾患の予防および / または処置における使用のための、請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、合衆国法典 3 5 編第 1 1 9 ( e ) 条により米国仮特許出願番号 6 1 / 8 4 2 , 0 8 4 ( 2 0 1 3 年 7 月 2 日出願 ) に基づく優先権を主張し、その全体を本明細書に包含させる。

#### 【0 0 0 2】

発明の分野

本発明は新規三環式アミン誘導体、それらを含む組成物およびそれらの、例えば、異常 R h o キナーゼ活性が関係する障害の処置または予防のための使用方法に関する。

#### 【背景技術】

#### 【0 0 0 3】

発明の背景

R h o キナーゼ ( R O C K ) はセリン - スレオニンタンパク質キナーゼファミリーのメンバーである。R O C K は R O C K 1 および R O C K 2 の 2 個のアイソフォームで存在する ( Ishizaki, T. et al., EMBO J., 15:1885-1893 (1996) )。R O C K は複数の細胞シグナル伝達経路において重要な役割を演ずる小 G T P 結合タンパク質 ( G タンパク質 ) である R h o A のエフェクター分子として同定されている。R O C K および R h o A はあらゆる組

10

20

30

40

50

織で遍在的に発現される。R h o A / R O C Kシグナル伝達経路は、アクチン組織化、細胞接着、細胞遊走および細胞質分裂のような多くの細胞機能に関与する(Riento, K. et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 4:446-456 (2003))。平滑筋収縮の制御にも直接関与する(Somlyo, A.P., Nature, 389:908-911 (1997))。その受容体の活性化によりR h o Aが活性化され、続いてそれがR O C Kを活性化する。活性化R O C Kはミオシン軽鎖ホスファターゼのミオシン結合サブユニットをリン酸化し、これがホスファターゼの活性を阻害し、収縮に至る。脈管構造における平滑筋の収縮は血圧を上げ、高血圧を起こす。

#### 【 0 0 0 4 】

R h o A / R O C Kシグナル伝達経路が数種の血管作動性因子、例えばアンギオテンシンII(Yamakawa, T. et al., Hypertension, 35:313-318 (2000))、ウロテンシンII(Sauzeau, V. et al., Circ. Res., 88:1102-1104 (2001))、エンドセリン - 1(Tangkiyvanich, P. et al., Hepatology, 33:74-80 (2001))、セロトニン(Shimokawa, H., Jpn. Circ. J., 64:1-12 (2000))、ノルエピネフリン(Martinez, M.C. et al., Am. J. Physiol., 279:H1228-H1238 (2000))および血小板由来増殖因子(P D G F)(Kishi, H. et al., J. Biochem., 128:719-722 (2000))により開始されるシグナル伝達に重要な役割を有するとの相

10

#### 【 0 0 0 5 】

いくつかは既知R O C K阻害剤ファスジル(Asano, T. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 241:1033-1040 (1987))またはY - 2 7 6 3 2(Uehata, M. et al., Nature, 389:990-994 (1997))を使用している研究に関する報告で、さらに、R O C Kと心血管疾患の間

の関連が説明されている。例えば、R O C K発現および活性が自然発症高血圧ラットで上昇していることが示されており、これらの動物における高血圧発症との関連が示唆される(Mukai, Y. et al., FASEB J., 15:1062-1064 (2001))。R O C K阻害剤Y - 2 7 6 3 2(Uehata, M. et al., Nature, 前掲)は、自然発症高血圧ラットモデル、腎性高血圧ラットモデルおよび酢酸デオキシコルチゾンラットモデルを含む3種のラット高血圧モデルで血圧を有意に低下させることが示されたが、対照ラットの血圧にはわずかしき作用を有しなかった。これは、R O C Kと高血圧の間の関連を補強する。

20

#### 【 0 0 0 6 】

他の研究はR O C Kとアテローム性動脈硬化症の間の関連を示唆する。例えば、R O C Kのドミナントネガティブ型の遺伝子導入は、ブタ大腿動脈でバルーン傷害後の新生内膜形成を抑制した(Eto, Y. et al., Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 278:H1744-H1750 (2000))。同様のモデルにおいて、R O C K阻害剤Y - 2 7 6 3 2もまたラットで新生内膜形成を阻害する(Sawada, N. et al., Circulation, 101:2030-2033 (2000))。I L - 1ベータ誘発冠血管狭窄のブタモデルにおいて、R O C K阻害剤ファスジルでの長期処置は冠血管狭窄を漸次減少させ、同時に冠血管収縮性リモデリングの退行を促進することが示された(Shimokawa, H. et al., Cardiovasc. Res., 51:169-177 (2001))。

30

#### 【 0 0 0 7 】

R O C K阻害剤が他の心血管疾患の処置に有用であろうことを示唆するさらなる研究がある。例えば、ラット卒中モデルにおいて、ファスジルは梗塞サイズと神経脱落のいずれも軽減することが示された(Toshima, Y., Stroke, 31:2245-2250 (2000))。R O C K阻害剤Y - 2 7 6 3 2は、ダール食塩感受性ラットにおけるうっ血性心不全モデルの心室肥大、線維症および機能を改善することが示された(Kobayashi, N. et al., Cardiovasc. Res., 55:757-767 (2002))。

40

#### 【 0 0 0 8 】

他の動物試験または臨床試験は、R O C Kを冠血管攣縮(Shimokawa, H. et al., Cardiovasc. Res., 43:1029-1039 (1999))、脳血管攣縮(Sato, M. et al., Circ. Res., 87:195-200 (2000))、虚血/再灌流傷害(Yada, T. et al., J. Am. Coll. Cardiol., 45:599-607 (2005))、肺高血圧(Fukumoto, Y. et al., Heart, 91:391-392 (2005))、狭心症(Shimokawa, H. et al., J. Cardiovasc. Pharmacol., 39:319-327 (2002))、腎疾患(Satoh, S. et al., Eur. J. Pharmacol., 455:169-174 (2002))および勃起不全(Gonzalez-Cadavid

50

, N.F. et al., *Endocrine*, 23:167-176 (2004))を含むさらなる疾患と結び付けている。

【 0 0 0 9 】

他の研究において、R h o A / R O C Kシグナル伝達経路の障害が、単球の増殖性遊走を妨害する多重競合ラメリポディアを形成させることが証明されている(Worthylake, R.A. et al., *J. Biol. Chem.*, 278:13578-13584 (2003))。R h oキナーゼの小分子阻害剤がインビトロでM C P - 1 仲介走化性を障害できることも報告されている(Iijima, H., *Bioorg. Med. Chem.*, 15:1022-1033 (2007))。免疫細胞遊走がR h o A / R O C Kシグナル伝達経路に依存するため、R h oキナーゼの障害がリウマチ性関節炎、乾癬および炎症性腸疾患のような疾患に利益をもたらすはずであることも予測される。

【 0 0 1 0 】

上記研究は、R O C Kと、高血圧、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、卒中、心不全、冠血管攣縮、脳血管攣縮、虚血/再灌流傷害、肺高血圧および狭心症を含む心血管疾患ならびに腎疾患および勃起不全との間の結び付きの証拠を提供する。平滑筋に対するR O C Kの証明されている効果を考えると、R O C K阻害剤はまた喘息および緑内障を含む平滑筋反応性亢進が関与する他の疾患にも有用であり得る(Shimokawa, H. et al., *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.*, 25:1767-1775 (2005))。さらに、R h oキナーゼは、気道炎症および応答性亢進(Henry, P.J. et al., *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 18:67-74 (2005))、癌(Rattan, R. et al., *J. Neurosci. Res.*, 83:243-55 (2006); Lepley, D. et al., *Cancer Res.*, 65:3788-3795 (2005))、線維性疾患(Jiang, C. et al., *Int. J. Mol. Sci.*, 13:8293-8307 (2012); Zhou, L. et al., *Am. J. Nephrol.*, 34:468-475 (2011))なら

【 0 0 1 1 】

心血管疾患を処置するための新規薬物については、充足されていない医学的必要性が残されている。米国心臓協会の心疾患および卒中統計の2 0 1 2年度最新情報(*Circulation*, 125:e2-e220 (2012))において、心血管疾患は米国内での全死亡数の3 2 . 8 %を占め、冠動脈心疾患が米国の全死亡数の約1 / 6を占めると報告されている。このような数に貢献するものとして、米国成人集団の約3 3 . 5 %が高血圧であることが判明しており、2 0 1 0年に約6 6 0万の米国成人が心不全を有していたであろうと推定されていた。それゆえに、利尿剤、ベータブロッカー、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、アンギオテンシンブロッカーおよびカルシウムチャネルブロッカーを含む心血管疾患(C V D)の処置に利用可能な多数の医薬にも関わらず、C V Dは多くの患者であまり管理されないままであるかまたは現在の投薬に抵抗性である。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 1 2 】

【 特許文献 1 】 米国特許公開番号 2 0 0 8 / 0 2 7 5 0 6 2 A 1 号明細書

【 非特許文献 】

【 0 0 1 3 】

【 非特許文献 1 】 Ishizaki, T. et al., *EMBO J.*, 15:1885-1893 (1996)

【 非特許文献 2 】 Riento, K. et al., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 4:446-456 (2003)

【 非特許文献 3 】 Somlyo, A.P., *Nature*, 389:908-911 (1997)

【 非特許文献 4 】 Yamakawa, T. et al., *Hypertension*, 35:313-318 (2000)

【 非特許文献 5 】 Sauzeau, V. et al., *Circ. Res.*, 88:1102-1104 (2001)

【 非特許文献 6 】 Tangkijvanich, P. et al., *Hepatology*, 33:74-80 (2001)

【 非特許文献 7 】 Shimokawa, H., *Jpn. Circ. J.*, 64:1-12 (2000)

【 非特許文献 8 】 Martinez, M.C. et al., *Am. J. Physiol.*, 279:H1228-H1238 (2000)

【 非特許文献 9 】 Kishi, H. et al., *J. Biochem.*, 128:719-722 (2000)

【非特許文献 1 0】Asano, T. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 241:1033-1040 (1987)

【非特許文献 1 1】Uehata, M. et al., Nature, 389:990-994 (1997)

【非特許文献 1 2】Mukai, Y. et al., FASEB J., 15:1062-1064 (2001)

【非特許文献 1 3】Eto, Y. et al., Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 278:H1744-H1750 (2000)

【非特許文献 1 4】Sawada, N. et al., Circulation, 101:2030-2033 (2000)

【非特許文献 1 5】Shimokawa, H. et al., Cardiovasc. Res., 51:169-177 (2001)

【非特許文献 1 6】Toshima, Y., Stroke, 31:2245-2250 (2000)

【非特許文献 1 7】Kobayashi, N. et al., Cardiovasc. Res., 55:757-767 (2002)

10

【非特許文献 1 8】Shimokawa, H. et al., Cardiovasc. Res., 43:1029-1039 (1999)

【非特許文献 1 9】Sato, M. et al., Circ. Res., 87:195-200 (2000)

【非特許文献 2 0】Yada, T. et al., J. Am. Coll. Cardiol., 45:599-607 (2005)

【非特許文献 2 1】Fukumoto, Y. et al., Heart, 91:391-392 (2005)

【非特許文献 2 2】Shimokawa, H. et al., J. Cardiovasc. Pharmacol., 39:319-327 (2002)

【非特許文献 2 3】Satoh, S. et al., Eur. J. Pharmacol., 455:169-174 (2002)

【非特許文献 2 4】Gonzalez-Cadavid, N.F. et al., Endocrine, 23:167-176 (2004)

【非特許文献 2 5】Worthylake, R.A. et al., J. Biol. Chem., 278:13578-13584 (2003)

20

【非特許文献 2 6】Iijima, H., Bioorg. Med. Chem., 15:1022-1033 (2007)

【非特許文献 2 7】Shimokawa, H. et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol, 25:1767-1775 (2005)

【非特許文献 2 8】Henry, P.J. et al., Pulm. Pharmacol. Ther., 18:67-74 (2005)

【非特許文献 2 9】Rattan, R. et al., J. Neurosci. Res., 83:243-55 (2006)

【非特許文献 3 0】Lepley, D. et al., Cancer Res., 65:3788-3795 (2005)

【非特許文献 3 1】Jiang, C. et al., Int. J. Mol. Sci., 13:8293-8307 (2012)

【非特許文献 3 2】Zhou, L. et al., Am. J. Nephrol., 34:468-475 (2011)

【非特許文献 3 3】Mueller, B.K. et al., Nat. Rev. Drug Disc., 4:387-398 (2005)

【非特許文献 3 4】Sun, X. et al., J. Neuroimmunol., 180:126-134 (2006)

30

【非特許文献 3 5】Circulation, 125:e2-e220 (2012)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

治療下の ROCK 阻害剤について多くの報告があるが(例えば米国公開番号 2008 / 0275062 A1 参照)、ファスジルが現時点で上市されている唯一の ROCK 阻害剤である。静脈内投与製剤が脳血管攣縮の処置に対して日本で承認された。心血管疾患、癌、神経学疾患、腎疾患、線維性疾患、気管支喘息、勃起不全および緑内障の処置のための、ROCK 阻害剤を含む新規治療剤のニーズは残ったままである。

【課題を解決するための手段】

40

【0015】

発明の要約

本発明は、Rho キナーゼの選択的阻害剤として有用な新規三環式アミン誘導体を提供するものであり、当該三環式アミン誘導体は立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩または溶媒和物を含む。

【0016】

本発明はまた本発明の化合物を製造するための方法および中間体も提供する。

【0017】

本発明はまた薬学的に許容される担体および少なくとも 1 個の本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物も

50

提供する。

【0018】

本発明の化合物は異常ROCk活性が関係する状態の処置および／または予防に使用し得る。

本発明の化合物は治療に使用し得る。

【0019】

本発明の化合物は異常ROCk活性が関係する状態の処置および／または予防のための医薬の製造に使用し得る。

【0020】

他の面において、本発明は、心血管または関連疾患の処置法に関し、該方法はそのような処置を必要とする患者に、上記本発明の化合物を投与することを含む。処置し得るこのような疾患の例は、例えば、高血圧、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、卒中、心不全、腎不全、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、冠血管攣縮、脳血管攣縮、虚血／再灌流傷害、肺高血圧、狭心症、勃起不全および腎疾患を含む。

【0021】

他の面において、本発明は喘息、勃起不全および緑内障を含む平滑筋反応性亢進が関与する疾患の処置法に関し、該方法はそのような処置を必要とする患者に、上記本発明の化合物を投与することを含む。

【0022】

他の面において、本発明は線維性疾患、腫瘍学、脊髄傷害、アルツハイマー病、多発性硬化症、卒中、神経障害性疼痛、リウマチ性関節炎、乾癬および炎症性腸疾患を含む、少なくとも一部Rhokinaseにより仲介される疾患の処置法に関し、該方法はそのような処置を必要とする患者に、上記本発明の化合物を投与することを含む。

【0023】

さらに別の面において、本発明は、上記化合物を含む医薬組成物、上記化合物の製造法およびこれらの方法に使用する中間体に関する。

【0024】

本発明の化合物は、単独で、または他の本発明の化合物と組み合わせてまたは1種以上の、好ましくは1～2種の他の薬剤と組み合わせて使用できる。

【0025】

本発明のこれらおよび他の特性は、開示が続く中で、その拡張された形態で示される。

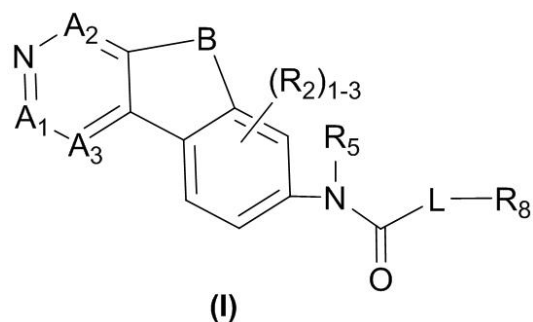
【0026】

発明の詳細な記載

I. 本発明の化合物

一つの面において、本発明は、とりわけ、式(I)

【化1】



〔式中、

$A_1$ 、 $A_2$  および  $A_3$  は独立してNおよびCR<sub>1</sub>から選択される。ただし、Nであるのは  $A_1$ 、 $A_2$  および  $A_3$  の1個を超えず；

Bは独立して  $-(CR_3R_4)_mCR_3R_4-$ 、 $-(CR_3R_4)_nO(CR_3R_4)_m-$ 、 $-(CR_3R_4)_nC(O)(CR_3R_4)_m-$ 、 $-(CR_3R_4)_mNR_a(CR_3R_4)_n-$ 、

10

20

30

40

50

$(CR_3R_4)_mS(O)_p(CR_3R_4)_n$ 、 $-(CR_3R_4)_mNR_aS(O)_p(CR_3R_4)_n$ 、 $-(CR_3R_4)_mS(O)_pNR_a(CR_3R_4)_n$ 、 $-(CR_3R_4)_mC(O)O(CR_3R_4)_n$ 、 $-(CR_3R_4)_mC(O)NR_a(CR_3R_4)_n$ 、 $-(CR_3R_4)_mNR_aC(O)(CR_3R_4)_n$  および  $(CR_3R_4)_mOC(O)(CR_3R_4)_n$  から選択され；

L は独立して  $-(CR_6R_7)_q$ 、 $-(CR_6R_7)_qNR_5(CR_6R_7)_q$  および  $-(CR_6R_7)_qO(CR_6R_7)_q$  から選択され；

$R_1$  および  $R_2$  は H、F、Cl、Br、CN、 $NR_aR_a$ 、0～3 個の  $R_e$  で置換されている  $-OC_{1-4}$  アルキル、0～3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、0～3 個の  $R_e$  で置換されている  $(CH_2)_r-C_{3-6}$  カルボシクリルおよび 0～3 個の  $R_e$  で置換されている  $(CH_2)_r$  - ヘテロシクリルから独立して選択され；

$R_3$  および  $R_4$  は H、F、OH、CN、 $NR_aR_a$ 、0～3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、0～3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-4}$  アルケニル、0～3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-4}$  アルキニル、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、0～3 個の  $R_e$  で置換されている  $(CH_2)_r-C_{3-6}$  カルボシクリルおよび 0～3 個の  $R_e$  で置換されている  $(CH_2)_r$  - ヘテロシクリルから独立して選択され；

$R_5$  は H、場合により F で置換されてよい  $C_{1-4}$  アルキル、Cl、Br、CN、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_pR_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、CN、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-OC(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_pNR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_pR_c$ 、0～3 個の  $R_e$  で置換されている  $(CH_2)_r-C_{3-6}$  カルボシクリルおよび 0～3 個の  $R_e$  で置換されている  $(CH_2)_r$  - ヘテロシクリルから独立して選択され；

$R_6$  および  $R_7$  は H、0～4 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、0～3 個の  $R_e$  で置換されている  $(CH_2)_r-C_{3-6}$  カルボシクリルおよび 0～3 個の  $R_e$  で置換されている  $(CH_2)_r$  - ヘテロシクリルから独立して選択され；

あるいは、 $R_6$  および  $R_7$  は、それら両者が結合している炭素原子と一体となって 0～5 個の  $R_e$  で置換されているシクロアルキルまたはヘテロ環を形成し；あるいは、q が 2 または 3 であるとき、2 個の隣接する  $R_6$  基は 0～5 個の  $R_e$  で置換されているシクロアルキルまたはヘテロ環を形成し；

#### 【0027】

$R_8$  は  $C_{3-10}$  カルボシクリルおよびヘテロシクリルから選択され、各々 0～5 個の  $R_9$  で置換されており；

$R_9$  は F、Cl、Br、0～5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、0～5 個の

10

20

30

40

50

$R_e$  で置換されている  $C_{2-4}$  アルケニル、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-4}$  アルキニル、ニトロ、 $-(CHR_d)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r CN$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r OC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r$  - シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$  - ヘテロシクリル、 $-(CHR_d)_r$  - アリールおよび  $-(CHR_d)_r$  - ヘテロアリールから独立して選択され、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは 0 ~ 4 個の  $R_e$  で置換されており；

10

あるいは、2 個の隣接する  $R_g$  は、一体となって炭素環式環または炭素原子と 1 ~ 3 個の N、O および  $S(O)_p$  から選択されるヘテロ原子を含むヘテロ環式環を形成し、ここで、該炭素環式環およびヘテロ環式環は 0 ~ 4 個の  $R_e$  で置換されており；

$R_a$  は、各々、H、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-6}$  アルキル、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボシクリルおよび 0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリルから独立して選択されるか；または  $R_a$  および  $R_a$  は、それら両者が結合している窒素原子と一体となって、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されたヘテロ環式環を形成し；

$R_b$  は、各々、H、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-6}$  アルキル、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-6}$  アルケニル、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-6}$  アルキニル、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボシクリルおよび 0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリルから独立して選択され；

20

$R_c$  は、各々、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-6}$  アルキル、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-6}$  アルケニル、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され；

$R_d$  は、各々、H および 0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキルから独立して選択され；

$R_e$  は、各々、 $C_{1-6}$  アルキル(場合により F、Cl、Br および OH で置換されている)、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボシクリル、 $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリル、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2C_{1-6}$  アルキル、 $-(CH_2)_r OC_{1-5}$  アルキル、 $-(CH_2)_r OH$ 、 $-(CH_2)_r NR_f R_f$ 、 $-(CH_2)_r NR_f R_f C(=O)C_{1-4}$  アルキル、 $-C(=O)NR_f R_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、 $S(O)_p NR_f R_f$ 、 $-NR_f R_f S(O)_p C_{1-4}$  アルキルおよび  $S(O)_p C_{1-4}$  アルキルから独立して選択され；

30

$R_f$  は、各々、H、F、Cl、Br、 $C_{1-5}$  アルキルおよび  $C_{3-6}$  シクロアルキルから独立して選択されるか；または  $R_f$  および  $R_f$  は、それら両者が結合している窒素原子と一体となってヘテロ環式環を形成し；

m および n は、それぞれ、0、1 および 2 から独立して選択される。ただし、 $m + n \leq 2$  であり；

p は、各々、0、1 および 2 から独立して選択され；

40

q は、各々、0、1、2 および 3 から独立して選択される。ただし、2 個の q 可変値が同じ式に存在するとき、 $q + q \leq 3$  であり；

r は、各々、0、1、2、3 および 4 から独立して選択される。

ただし、 $A_1$  が  $CR_1$  であり、 $A_3$  が N であり、B が  $-CH_2CH_2$  であるならば、 $R_1$  は  $-NH$  置換フェニルではない。]

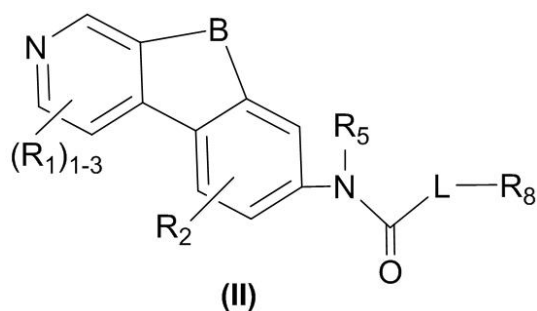
の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを提供する。

【0028】

他の面において、本発明は、式(II)



## 【化 2】



〔式中、

B は - (C R<sub>3</sub> R<sub>4</sub>)<sub>m</sub> C R<sub>3</sub> R<sub>4</sub> -、 - (C R<sub>3</sub> R<sub>4</sub>)<sub>n</sub> C (O) (C R<sub>3</sub> R<sub>4</sub>)<sub>m</sub> -、 - (C R<sub>3</sub> R<sub>4</sub>)<sub>n</sub> O (C R<sub>3</sub> R<sub>4</sub>)<sub>m</sub> -、 - (C R<sub>3</sub> R<sub>4</sub>)<sub>m</sub> N R<sub>a</sub> (C R<sub>3</sub> R<sub>4</sub>)<sub>n</sub> -、 - (C R<sub>3</sub> R<sub>4</sub>)<sub>m</sub> S (O)<sub>p</sub> (C R<sub>3</sub> R<sub>4</sub>)<sub>n</sub> -、 - (C R<sub>3</sub> R<sub>4</sub>)<sub>m</sub> N R<sub>a</sub> S (O)<sub>p</sub> (C R<sub>3</sub> R<sub>4</sub>)<sub>n</sub> -、 - (C R<sub>3</sub> R<sub>4</sub>)<sub>m</sub> S (O)<sub>p</sub> N R<sub>a</sub> (C R<sub>3</sub> R<sub>4</sub>)<sub>n</sub> -、 - (C R<sub>3</sub> R<sub>4</sub>)<sub>m</sub> C (O) O (C R<sub>3</sub> R<sub>4</sub>)<sub>n</sub> -、 - (C R<sub>3</sub> R<sub>4</sub>)<sub>m</sub> C (O) N R<sub>a</sub> (C R<sub>3</sub> R<sub>4</sub>)<sub>n</sub> -、 - (C R<sub>3</sub> R<sub>4</sub>)<sub>m</sub> N R<sub>a</sub> C (O) (C R<sub>3</sub> R<sub>4</sub>)<sub>n</sub> および - (C R<sub>3</sub> R<sub>4</sub>)<sub>m</sub> O C (O) (C R<sub>3</sub> R<sub>4</sub>)<sub>n</sub> - から独立して選択され；

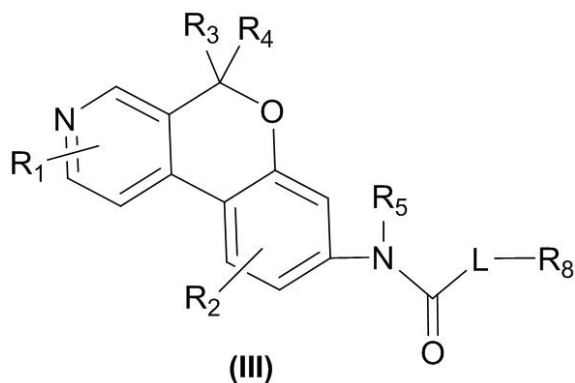
他の可変基は上記式 (I) において定義したとおりである。〕

の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを提供する。

## 【0029】

他の面において、本発明は、式 (III)

## 【化 3】



〔式中、

L は - (C R<sub>6</sub> R<sub>7</sub>)<sub>q</sub> -、 - (C R<sub>6</sub> R<sub>7</sub>)<sub>q</sub> N R<sub>5</sub> (C R<sub>6</sub> R<sub>7</sub>)<sub>q</sub> - および - (C R<sub>6</sub> R<sub>7</sub>)<sub>q</sub> O (C R<sub>6</sub> R<sub>7</sub>)<sub>q</sub> - から独立して選択され；

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は H、F、Cl、Br、CN、N R<sub>a</sub> R<sub>a</sub>、0 ~ 3 個の R<sub>e</sub> で置換されている - O C<sub>1-4</sub> アルキル、0 ~ 3 個の R<sub>e</sub> で置換されている C<sub>1-4</sub> アルキルおよび - (C H<sub>2</sub>)<sub>r</sub> O R<sub>b</sub> から独立して選択され；

R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は H、F、OH、CN、0 ~ 3 個の R<sub>e</sub> で置換されている C<sub>1-4</sub> アルキル、0 ~ 3 個の R<sub>e</sub> で置換されている C<sub>2-4</sub> アルケニルおよび 0 ~ 3 個の R<sub>e</sub> で置換されている C<sub>2-4</sub> アルキニルから独立して選択され；

R<sub>5</sub> は H、場合により F で置換されていてよい C<sub>1-4</sub> アルキル、Cl、Br、CN、- O R<sub>b</sub>、- S (O)<sub>p</sub> R<sub>c</sub>、- C (= O) R<sub>b</sub>、- N R<sub>a</sub> R<sub>a</sub>、- C (= O) N R<sub>a</sub> R<sub>a</sub>、- C (= O) (C H<sub>2</sub>)<sub>r</sub> N R<sub>a</sub> R<sub>a</sub>、CN、- N R<sub>a</sub> C (= O) R<sub>b</sub>、- N R<sub>a</sub> C (= O) O R<sub>b</sub>、- O C (= O) N R<sub>a</sub> R<sub>a</sub>、- N R<sub>a</sub> C (= O) N R<sub>a</sub> R<sub>a</sub>、- C (= O) O R<sub>b</sub>、- S (O)<sub>p</sub> N R<sub>a</sub> R<sub>a</sub>、- N R<sub>a</sub> S (O)<sub>p</sub> N R<sub>a</sub> R<sub>a</sub>、- N R<sub>a</sub> S (O)<sub>p</sub> R<sub>c</sub>、- 0 ~ 3 個の R<sub>e</sub> で置換されている (C H<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - C<sub>3-6</sub> カルボシクリルおよび 0 ~ 3 個の R<sub>e</sub> で置換されている (C H<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - ヘテロシクリルから独立して選択され；

R<sub>6</sub> および R<sub>7</sub> は H、0 ~ 4 個の R<sub>e</sub> で置換されている C<sub>1-4</sub> アルキル、- (C H<sub>2</sub>)<sub>r</sub>

OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>、0～3個のR<sub>e</sub>で置換されている(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>カルボシクリルおよび0～3個のR<sub>e</sub>で置換されている(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-ヘテロシクリルから独立して選択され；

あるいは、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>は、それら両者が結合している炭素原子と一体となって0～5個のR<sub>e</sub>で置換されているシクロアルキルまたはヘテロ環を形成し；あるいは、qが2または3であるとき、2個の隣接するR<sub>6</sub>基は0～5個のR<sub>e</sub>で置換されているシクロアルキルまたはヘテロ環を形成し；

R<sub>8</sub>はアリール、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルおよびヘテロシクリルから選択され、各々0～5個のR<sub>9</sub>で置換されており；

R<sub>9</sub>はF、Cl、Br、0～5個のR<sub>e</sub>で置換されているC<sub>1-4</sub>アルキル、0～5個のR<sub>e</sub>で置換されているC<sub>2-4</sub>アルケニル、0～5個のR<sub>e</sub>で置換されているC<sub>2-4</sub>アルキニル、=O、ニトロ、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>CN、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)R<sub>b</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-シクロアルキル、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-ヘテロシクリル、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-アリールおよび-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-ヘテロアリールから独立して選択され、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは0～4個のR<sub>e</sub>で置換されており；

あるいは、2個の隣接するR<sub>9</sub>は、一体となって炭素環式環または炭素原子と1～3個のN、OおよびS(O)<sub>p</sub>から選択されるヘテロ原子を含むヘテロ環式環を形成し、ここで、該炭素環式環およびヘテロ環式環は0～4個のR<sub>e</sub>で置換されており；

#### 【0030】

R<sub>a</sub>は、各々、H、0～5個のR<sub>e</sub>で置換されているC<sub>1-6</sub>アルキル、0～5個のR<sub>e</sub>で置換されている-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>カルボシクリルおよび0～5個のR<sub>e</sub>で置換されている-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-ヘテロシクリルから独立して選択されるか；またはR<sub>a</sub>およびR<sub>a</sub>は、それら両者が結合している窒素原子と一体となって、0～5個のR<sub>e</sub>で置換されたヘテロ環式環を形成し；

R<sub>b</sub>は、各々、H、0～5個のR<sub>e</sub>で置換されているC<sub>1-6</sub>アルキル、0～5個のR<sub>e</sub>で置換されているC<sub>2-6</sub>アルケニル、0～5個のR<sub>e</sub>で置換されているC<sub>2-6</sub>アルキニル、0～5個のR<sub>e</sub>で置換されている-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>カルボシクリルおよび0～5個のR<sub>e</sub>で置換されている-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-ヘテロシクリルから独立して選択され；

R<sub>c</sub>は、各々、0～5個のR<sub>e</sub>で置換されているC<sub>1-6</sub>アルキル、0～5個のR<sub>e</sub>で置換されているC<sub>2-6</sub>アルケニル、0～5個のR<sub>e</sub>で置換されているC<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>3-6</sub>カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され；

R<sub>d</sub>は、各々、Hおよび0～5個のR<sub>e</sub>で置換されているC<sub>1-4</sub>アルキルから独立して選択され；

R<sub>e</sub>は、各々、C<sub>1-6</sub>アルキル(場合によりF、Cl、BrおよびOHで置換されている)、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>カルボシクリル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-ヘテロシクリル、F、Cl、Br、CN、NO<sub>2</sub>、=O、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC<sub>1-5</sub>アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>C(=O)C<sub>1-4</sub>アルキル、-C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>、-C(=O)R<sub>f</sub>、S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>、NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>S(O)<sub>p</sub>C<sub>1-4</sub>アルキルおよびS(O)<sub>p</sub>C<sub>1-4</sub>アルキルから独立して選択され；

R<sub>f</sub>は、各々、H、F、Cl、Br、C<sub>1-5</sub>アルキルおよびC<sub>3-6</sub>シクロアルキルか

10

20

30

40

50

ら独立して選択されるか；または $R_f$  および  $R_f$  は、それら両者が結合している窒素原子と一体となってヘテロ環式環を形成し；

$p$  は、各々、0、1 および 2 から独立して選択され；

$q$  は、各々、0、1、2 および 3 から独立して選択され；

$r$  は、各々、0、1、2、3 および 4 から独立して選択される。]

の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを提供する。

#### 【0031】

他の面において、本発明は、式(III)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを提供し、ここで、

$L$  は  $-(CR_6R_7)_q$ 、 $-NR_5(CR_6R_7)_q$  および  $-O(CR_6R_7)_q$  から独立して選択され；

$R_1$  および  $R_2$  は H、F、Cl、Br、OH、CN、 $NR_aR_a$ 、0～3 個の  $R_e$  で置換されている  $-OC_{1-4}$  アルキルおよび 0～3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキルから独立して選択され；

$R_3$  は H、F および 0～3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキルから独立して選択され；

$R_5$  は H、場合により F で置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、Cl、Br、CN、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_pR_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、CN、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-OC(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_pNR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_pR_c$ 、0～3 個の  $R_e$  で置換されている  $(CH_2)_r-C_{3-6}$  カルボシクリルおよび 0～3 個の  $R_e$  で置換されている  $(CH_2)_r$  - ヘテロシクリルから独立して選択され；

$R_6$  および  $R_7$  は H、0～4 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、0～3 個の  $R_e$  で置換されている  $(CH_2)_r-C_{3-6}$  カルボシクリルおよび 0～3 個の  $R_e$  で置換されている  $(CH_2)_r$  - ヘテロシクリルから独立して選択され；

あるいは、 $R_6$  および  $R_7$  は、それら両者が結合している炭素原子と一体となって 0～5 個の  $R_e$  で置換されているシクロアルキルまたはヘテロ環を形成し；あるいは、 $q$  が 2 または 3 であるとき、2 個の隣接する  $R_6$  基は 0～5 個の  $R_e$  で置換されているシクロアルキルまたはヘテロ環を形成し；

$R_8$  はフェニルおよびヘテロアリールから選択され、各々 0～5 個の  $R_9$  で置換されており；

$R_9$  は F、Cl、Br、0～5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、0～5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-4}$  アルケニル、0～5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-4}$  アルキニル、ニトロ、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$  - シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$  - ヘテロシクリル、 $-(CHR_d)_r$  - アリールおよび  $-(CHR_d)_r$  - ヘテロアリールから独立して選択され、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは 0～4 個の  $R_e$  で置換されており；

あるいは、2 個の隣接する  $R_9$  は、一体となって炭素環式環または炭素原子と 1～3 個の

10

20

30

40

50

N、OおよびS(O)<sub>p</sub>から選択されるヘテロ原子を含むヘテロ環式環を形成し、ここで、該炭素環式環およびヘテロ環式環は0～4個のR<sub>e</sub>で置換されており；

R<sub>a</sub>は、各々、H、0～5個のR<sub>e</sub>で置換されているC<sub>1-6</sub>アルキル、0～5個のR<sub>e</sub>で置換されている-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>カルボシクリルおよび0～5個のR<sub>e</sub>で置換されている-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-ヘテロシクリルから独立して選択されるか；またはR<sub>a</sub>およびR<sub>a</sub>は、それら両者が結合している窒素原子と一体となって、0～5個のR<sub>e</sub>で置換されたヘテロ環式環を形成し；

R<sub>b</sub>は、各々、H、0～5個のR<sub>e</sub>で置換されているC<sub>1-6</sub>アルキル、0～5個のR<sub>e</sub>で置換されているC<sub>2-6</sub>アルケニル、0～5個のR<sub>e</sub>で置換されているC<sub>2-6</sub>アルキニル、0～5個のR<sub>e</sub>で置換されている-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>カルボシクリルおよび0～5個のR<sub>e</sub>で置換されている-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-ヘテロシクリルから独立して選択され；

R<sub>c</sub>は、各々、0～5個のR<sub>e</sub>で置換されているC<sub>1-6</sub>アルキル、0～5個のR<sub>e</sub>で置換されているC<sub>2-6</sub>アルケニル、0～5個のR<sub>e</sub>で置換されているC<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>3-6</sub>カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され；

R<sub>d</sub>は、各々、Hおよび0～5個のR<sub>e</sub>で置換されているC<sub>1-4</sub>アルキルから独立して選択され；

R<sub>e</sub>は、各々、C<sub>1-6</sub>アルキル(場合によりF、Cl、BrおよびOHで置換されてよい)、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>カルボシクリル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-ヘテロシクリル、F、Cl、Br、CN、NO<sub>2</sub>、=O、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC<sub>1-5</sub>アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>C(=O)C<sub>1-4</sub>アルキル、-C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>、-C(=O)R<sub>f</sub>、S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>、NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>S(O)<sub>p</sub>C<sub>1-4</sub>アルキルおよびS(O)<sub>p</sub>C<sub>1-4</sub>アルキルから独立して選択され；

R<sub>f</sub>は、各々、H、F、Cl、Br、C<sub>1-5</sub>アルキルおよびC<sub>3-6</sub>シクロアルキルから独立して選択されるか；またはR<sub>f</sub>およびR<sub>f</sub>は、それら両者が結合している窒素原子と一体となってヘテロ環式環を形成し；

pは、各々、0、1および2から独立して選択され；

qは、各々、0、1および2から独立して選択され；

rは、各々、0、1、2、3および4から独立して選択され；

他の可変基は上記式(III)において定義したとおりである。

#### 【0032】

他の面において、本発明は、式(III)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを提供し、ここで、

Lは-(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>q</sub>-であり；

R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>はHであり；

R<sub>3</sub>はHおよびMeから独立して選択され；

R<sub>5</sub>はHであり；

R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>はH、0～4個のR<sub>e</sub>で置換されているC<sub>1-4</sub>アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>、0～3個のR<sub>e</sub>で置換されている(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>カルボシクリルおよび0～3個のR<sub>e</sub>で置換されている(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-ヘテロシクリルから独立して選択され；

あるいは、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>は、それら両者が結合している炭素原子と一体となって0～5個のR<sub>e</sub>で置換されているシクロアルキルまたはヘテロ環を形成し；あるいは、qが2または3であるとき、2個の隣接するR<sub>6</sub>基は0～5個のR<sub>e</sub>で置換されているシクロアルキルまたはヘテロ環を形成し；

R<sub>9</sub>はF、Cl、Br、0～5個のR<sub>e</sub>で置換されているC<sub>1-4</sub>アルキル、0～5個の

10

20

30

40

50

$R_e$  で置換されている  $C_{2-4}$  アルケニル、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-4}$  アルキニル、ニトロ、 $-(CHR_d)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r CN$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r OC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r$  - シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$  - ヘテロシクリル、 $-(CHR_d)_r$  - アリールおよび  $-(CHR_d)_r$  - ヘテロアリールから独立して選択され、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは 0 ~ 4 個の  $R_e$  で置換されており；

10

あるいは、2 個の隣接する  $R_g$  は、一体となって炭素環式環または炭素原子と 1 ~ 3 個の N、O および  $S(O)_p$  から選択されるヘテロ原子を含むヘテロ環式環を形成し、ここで、該炭素環式環およびヘテロ環式環は 0 ~ 4 個の  $R_e$  で置換されており；

$R_a$  は、各々、H、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-6}$  アルキル、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボシクリルおよび 0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリルから独立して選択されるか；または  $R_a$  および  $R_a$  は、それら両者が結合している窒素原子と一体となって、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されたヘテロ環式環を形成し；

$R_b$  は、各々、H、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-6}$  アルキル、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-6}$  アルケニル、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-6}$  アルキニル、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボシクリルおよび 0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリルから独立して選択され；

20

$R_c$  は、各々、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-6}$  アルキル、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-6}$  アルケニル、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され；

$R_d$  は、各々、H および 0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキルから独立して選択され；

$R_e$  は、各々、 $C_{1-6}$  アルキル(場合により F、Cl、Br および OH で置換されている)、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボシクリル、 $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリル、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2C_{1-6}$  アルキル、 $-(CH_2)_r OC_{1-5}$  アルキル、 $-(CH_2)_r OH$ 、 $-(CH_2)_r NR_f R_f$ 、 $-(CH_2)_r NR_f R_f C(=O)C_{1-4}$  アルキル、 $-C(=O)NR_f R_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、 $S(O)_p NR_f R_f$ 、 $NR_f R_f S(O)_p C_{1-4}$  アルキルおよび  $S(O)_p C_{1-4}$  アルキルから独立して選択され；

30

$R_f$  は、各々、H、F、Cl、Br、 $C_{1-5}$  アルキルおよび  $C_{3-6}$  シクロアルキルから独立して選択されるか；または  $R_f$  および  $R_f$  は、それら両者が結合している窒素原子と一体となってヘテロ環式環を形成し；

p は、各々、0、1 および 2 から独立して選択され；

q は、各々、0、1 および 2 から独立して選択され；

r は、各々、0、1、2、3 および 4 から独立して選択され；

40

他の可変基は上記式(III)において定義したとおりである。

### 【0033】

他の面において、本発明は、式(III)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを提供し、ここで、

$R_6$  および  $R_7$  は H および 0 ~ 4 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキルから独立して選択され；

$R_9$  は F、Cl、Br、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-4}$  アルケニル、ニトロ、 $-(CHR_d)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r CN$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=$

50

O)  $R_b$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)OR_b$ 、  
 $-(CHR_d)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r OC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)NR_a R_a$ 、  
 $-(CHR_d)_r$  - シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$  - ヘテロシクリル、 $-(CHR_d)_r$  - アリールおよび  
 $-(CHR_d)_r$  - ヘテロアリールから独立して選択され、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは 0 ~ 4 個の  $R_e$  で置換されており；

あるいは、2 個の隣接する  $R_g$  は、一体となって炭素環式環または炭素原子と 1 ~ 3 個の N、O および  $S(O)_p$  から選択されるヘテロ原子を含むヘテロ環式環を形成し、ここで、該炭素環式環およびヘテロ環式環は 0 ~ 4 個の  $R_e$  で置換されており；

$R_a$  は、各々、H、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-6}$  アルキル、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボシクリルおよび 0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリルから独立して選択されるか；または  $R_a$  および  $R_a$  は、それら両者が結合している窒素原子と一体となって、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されたヘテロ環式環を形成し；

$R_b$  は、各々、H、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-6}$  アルキル、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-6}$  アルケニル、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-6}$  アルキニル、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボシクリルおよび 0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリルから独立して選択され；

$R_c$  は、各々、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-6}$  アルキル、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-6}$  アルケニル、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され；

$R_d$  は、各々、H および 0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキルから独立して選択され；

$R_e$  は、各々、 $C_{1-6}$  アルキル(場合により F、Cl、Br および OH で置換されている)、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボシクリル、 $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリル、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2C_{1-6}$  アルキル、 $-(CH_2)_r OC_{1-5}$  アルキル、 $-(CH_2)_r OH$ 、 $-(CH_2)_r NR_f R_f$ 、 $-(CH_2)_r NR_f R_f C(=O)C_{1-4}$  アルキル、 $-C(=O)NR_f R_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、 $S(O)_p NR_f R_f$ 、 $NR_f R_f S(O)_p C_{1-4}$  アルキルおよび  $S(O)_p C_{1-4}$  アルキルから独立して選択され；

$R_f$  は、各々、H、F、Cl、Br、 $C_{1-5}$  アルキルおよび  $C_{3-6}$  シクロアルキルから独立して選択されるか；または  $R_f$  および  $R_f$  は、それら両者が結合している窒素原子と一体となってヘテロ環式環を形成し；

p は、各々、0、1 および 2 から独立して選択され；

q は、各々、0、1 および 2 から独立して選択され；

r は、各々、0、1、2、3 および 4 から独立して選択され；

他の可変基は上記式(III)において定義したとおりである。

【0034】

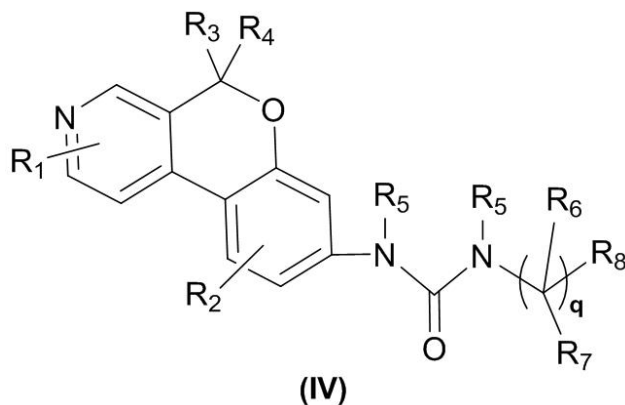
他の面において、本発明は、式(IV)

10

20

30

## 【化 4】



10

〔式中、

$R_1$  および  $R_2$  は H、F、Cl、Br、CN、 $NR_a R_a$ 、0～3 個の  $R_e$  で置換されている  $-OC_{1-4}$  アルキル、0～3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキルおよび  $-(CH_2)_r OR_b$  から独立して選択され；

$R_3$  および  $R_4$  は H、F、OH、CN、0～3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、0～3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-4}$  アルケニルおよび 0～3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-4}$  アルキニルから独立して選択され；

$R_5$  は H、場合により F で置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、Cl、Br、CN、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_p R_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-NR_a R_a$ 、 $-C(=O)NR_a R_a$ 、 $-C(=O)(CH_2)_r NR_a R_a$ 、CN、 $-NR_a C(=O)R_b$ 、 $-NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-NR_a S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-NR_a S(O)_p R_c$ 、0～3 個の  $R_e$  で置換されている  $(CH_2)_r - C_{3-6}$  カルボシクリルおよび 0～3 個の  $R_e$  で置換されている  $(CH_2)_r$  - ヘテロシクリルから独立して選択され；

20

$R_6$  および  $R_7$  は H、0～4 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、0～3 個の  $R_e$  で置換されている  $(CH_2)_r - C_{3-6}$  カルボシクリルおよび 0～3 個の  $R_e$  で置換されている  $(CH_2)_r$  - ヘテロシクリルから独立して選択され；

30

あるいは、 $R_6$  および  $R_7$  は、それら両者が結合している炭素原子と一体となって 0～5 個の  $R_e$  で置換されているシクロアルキルまたはヘテロ環を形成し；あるいは、 $q$  が 2 または 3 であるとき、2 個の隣接する  $R_6$  基は 0～5 個の  $R_e$  で置換されているシクロアルキルまたはヘテロ環を形成し；

$R_8$  はアリール、 $C_{3-6}$  シクロアルキルおよびヘテロシクリルから選択され、各々 0～5 個の  $R_9$  で置換されており；

40

$R_9$  は F、Cl、Br、0～5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、0～5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-4}$  アルケニル、0～5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-4}$  アルキニル、 $=O$ 、ニトロ、 $-(CHR_d)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r CN$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r OC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r$  - シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$  - ヘテロシクリル、 $-(CHR_d)_r$  - アリールおよび  $-(CHR_d)_r$  - ヘテロアリールから独立して選択され、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは 0～4 個の  $R_e$  で置換されてお

50

り；

あるいは、2個の隣接する $R_g$ は、一体となって炭素環式環または炭素原子と1～3個のN、Oおよび $S(O)_p$ から選択されるヘテロ原子を含むヘテロ環式環を形成し、ここで、該炭素環式環およびヘテロ環式環は0～4個の $R_e$ で置換されており；

$R_a$ は、各々、H、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリルおよび0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから独立して選択されるか；または $R_a$ および $R_g$ は、それら両者が結合している窒素原子と一体となって、0～5個の $R_e$ で置換されたヘテロ環式環を形成し；

$R_b$ は、各々、H、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルケニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルキニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリルおよび0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから独立して選択され；

$R_c$ は、各々、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルケニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され；

$R_d$ は、各々、Hおよび0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-4}$ アルキルから独立して選択され；

$R_e$ は、各々、 $C_{1-6}$ アルキル(場合によりF、Cl、BrおよびOHで置換されている)、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリル、 $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリル、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ アルキル、 $-(CH_2)_rOH$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)NR_fR_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $NR_fR_fS(O)_pC_{1-4}$ アルキルおよび $S(O)_pC_{1-4}$ アルキルから独立して選択され；

$R_f$ は、各々、H、F、Cl、Br、 $C_{1-5}$ アルキルおよび $C_{3-6}$ シクロアルキルから独立して選択されるか；または $R_f$ および $R_f$ は、それら両者が結合している窒素原子と一体となってヘテロ環式環を形成し；

pは、各々、0、1および2から独立して選択され；

qは、各々、0、1、2および3から独立して選択され；

rは、各々、0、1、2、3および4から独立して選択される。]

の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの化合物を提供する。

#### 【0035】

他の面において、本発明は、式(IV)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを提供し、ここで

$R_1$ および $R_2$ はH、F、Cl、Br、OH、CN、 $NR_aR_a$ 、0～3個の $R_e$ で置換されている $OC_{1-4}$ アルキルおよび0～3個の $R_e$ で置換されている $C_{1-4}$ アルキルから独立して選択され；

$R_3$ はHおよび0～3個の $R_e$ で置換されている $C_{1-4}$ アルキルから独立して選択され；

$R_4$ はHであり；

$R_5$ はHおよび $C_{1-4}$ アルキルから独立して選択され；

$R_6$ および $R_7$ はH、0～4個の $R_e$ で置換されている $C_{1-4}$ アルキルおよびアリールから独立して選択され；

$R_8$ はアリール、 $C_{3-6}$ シクロアルキルおよびヘテロシクリルから選択され、各々0～5個の $R_g$ で置換されており；

$R_9$ はF、Cl、Br、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-4}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-4}$ アルケニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-4}$ アルキニル、 $=O$ 、ニトロ、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_a$

10

20

30

40

50



$R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r CN$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r OC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$ -ヘテロシクリル、 $-(CHR_d)_r$ -アリールおよび $-(CHR_d)_r$ -ヘテロアリールから独立して選択され、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは0～4個の $R_e$ で置換されており；

あるいは、2個の隣接する $R_g$ は、一体となって炭素環式環または炭素原子と1～3個のN、Oおよび $S(O)_p$ から選択されるヘテロ原子を含むヘテロ環式環を形成し、ここで、該炭素環式環およびヘテロ環式環は0～4個の $R_e$ で置換されており；

$R_a$ は、各々、H、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリルおよび0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから独立して選択されるか；または $R_a$ および $R_a$ は、それら両者が結合している窒素原子と一体となって、0～5個の $R_e$ で置換されたヘテロ環式環を形成し；

$R_b$ は、各々、H、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルケニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルキニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリルおよび0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから独立して選択され；

$R_c$ は、各々、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルケニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され；

$R_d$ は、各々、Hおよび0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-4}$ アルキルから独立して選択され；

$R_e$ は、各々、 $C_{1-6}$ アルキル(場合によりF、Cl、BrおよびOHで置換されてよい)、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリル、 $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリル、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_r OC_{1-5}$ アルキル、 $-(CH_2)_r OH$ 、 $-(CH_2)_r NR_f R_f$ 、 $-(CH_2)_r NR_f R_f C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)NR_f R_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、 $S(O)_p NR_f R_f$ 、 $NR_f R_f S(O)_p C_{1-4}$ アルキルおよび $S(O)_p C_{1-4}$ アルキルから独立して選択され；

$R_f$ は、各々、H、F、Cl、Br、 $C_{1-5}$ アルキルおよび $C_{3-6}$ シクロアルキルから独立して選択されるか；または $R_f$ および $R_f$ は、それら両者が結合している窒素原子と一体となってヘテロ環式環を形成し；

pは、各々、0、1および2から独立して選択され；

qは、各々、0、1および2から独立して選択され；

rは、各々、0、1、2、3および4から独立して選択される。

【0036】

他の面において、本発明は、式(V)

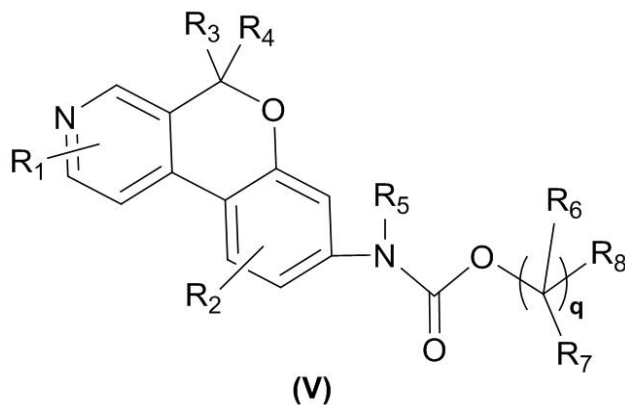
10

20

30

40

## 【化 5】



10

〔式中、

$R_1$  および  $R_2$  は H、F、Cl、Br、CN、 $NR_a R_a$ 、0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $-OC_{1-4}$  アルキル、0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキルおよび  $-(CH_2)_r OR_b$  から独立して選択され；

$R_3$  および  $R_4$  は H、F、OH、CN、0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-4}$  アルケニルおよび 0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-4}$  アルキニルから独立して選択され；

$R_5$  は H、場合により F で置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、Cl、Br、CN、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_p R_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-NR_a R_a$ 、 $-C(=O)NR_a R_a$ 、 $-C(=O)(CH_2)_r NR_a R_a$ 、CN、 $-NR_a C(=O)R_b$ 、 $-NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-NR_a S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-NR_a S(O)_p R_c$ 、0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $(CH_2)_r - C_{3-6}$  カルボシクリルおよび 0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $(CH_2)_r$  - ヘテロシクリルから独立して選択され；

20

$R_6$  および  $R_7$  は H、0 ~ 4 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $(CH_2)_r - C_{3-6}$  カルボシクリルおよび 0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $(CH_2)_r$  - ヘテロシクリルから独立して選択され；

30

あるいは、 $R_6$  および  $R_7$  は、それら両者が結合している炭素原子と一体となって 0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されているシクロアルキルまたはヘテロ環を形成し；あるいは、 $q$  が 2 または 3 であるとき、2 個の隣接する  $R_6$  基は 0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されているシクロアルキルまたはヘテロ環を形成し；

$R_8$  はアリール、 $C_{3-6}$  シクロアルキルおよびヘテロシクリルから選択され、各々 0 ~ 5 個の  $R_9$  で置換されており；

40

$R_9$  は F、Cl、Br、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-4}$  アルケニル、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-4}$  アルキニル、 $=O$ 、ニトロ、 $-(CHR_d)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r CN$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r OC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r$  - シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$  - ヘテロシクリル、 $-(CHR_d)_r$  - アリールおよび  $-(CHR_d)_r$  - ヘテロアリールから独立して選択され、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは 0 ~ 4 個の  $R_e$  で置換されてお

50

り；

あるいは、2個の隣接する $R_9$ は、一体となって炭素環式環または炭素原子と1～3個のN、Oおよび $S(O)_p$ から選択されるヘテロ原子を含むヘテロ環式環を形成し、ここで、該炭素環式環およびヘテロ環式環は0～4個の $R_e$ で置換されており；

$R_a$ は、各々、H、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリルおよび0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから独立して選択されるか；または $R_a$ および $R_a$ は、それら両者が結合している窒素原子と一体となって、0～5個の $R_e$ で置換されたヘテロ環式環を形成し；

$R_b$ は、各々、H、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルケニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルキニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリルおよび0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから独立して選択され；

$R_c$ は、各々、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルケニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され；

$R_d$ は、各々、Hおよび0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-4}$ アルキルから独立して選択され；

$R_e$ は、各々、 $C_{1-6}$ アルキル(場合によりF、Cl、BrおよびOHで置換されている)、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリル、 $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリル、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ アルキル、 $-(CH_2)_rOH$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)NR_fR_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $NR_fR_fS(O)_pC_{1-4}$ アルキルおよび $S(O)_pC_{1-4}$ アルキルから独立して選択され；

$R_f$ は、各々、H、F、Cl、Br、 $C_{1-5}$ アルキルおよび $C_{3-6}$ シクロアルキルから独立して選択されるか；または $R_f$ および $R_f$ は、それら両者が結合している窒素原子と一体となってヘテロ環式環を形成し；

pは、各々、0、1および2から独立して選択され；

qは、各々、0、1、2および3から独立して選択され；

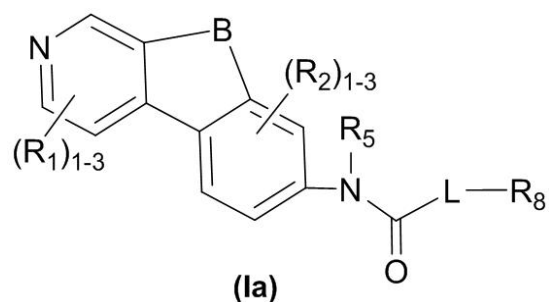
rは、各々、0、1、2、3および4から独立して選択される。]

の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを提供する。

#### 【0037】

他の面において、本発明は、式(Ia)

#### 【化6】



〔式中、

Bは $-CR_3R_4O-$ 、 $-OCR_3R_4-$ および $-NR_a-$ から独立して選択され；

Lは $-(CR_6R_7)_q-$ 、 $NR_5(CR_6R_7)_q$ および $O(CR_6R_7)_q$ から独立して選択される。

ただし、Bが $-NR_a-$ であるならば、Lは $-(CR_6R_7)_q-$ であり；

$R_1$ および $R_2$ はH、F、Cl、Br、CN、 $NR_aR_a$ 、0～3個の $R_e$ で置換されて

いる -  $\text{OC}_{1-4}$  アルキル、0 ~ 3 個の  $\text{R}_e$  で置換されている  $\text{C}_{1-4}$  アルキルおよび -  $(\text{CH}_2)_r \text{OR}_b$  から独立して選択され；

$\text{R}_3$  および  $\text{R}_4$  は H および  $\text{C}_{1-4}$  アルキルから独立して選択され；

$\text{R}_5$  は H および  $\text{C}_{1-4}$  アルキルから独立して選択され；

$\text{R}_6$  および  $\text{R}_7$  は H、0 ~ 4 個の  $\text{R}_e$  で置換されている  $\text{C}_{1-4}$  アルキル、-  $(\text{CH}_2)_r \text{OR}_b$ 、-  $(\text{CH}_2)_r \text{S(O)}_p \text{R}_c$ 、-  $(\text{CH}_2)_r \text{C(=O)R}_b$ 、-  $(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{R}_a$ 、-  $(\text{CH}_2)_r \text{C(=O)(CH}_2)_r \text{NR}_a \text{R}_a$ 、-  $(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{C(=O)R}_b$ 、-  $(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{C(=O)OR}_b$ 、-  $(\text{CH}_2)_r \text{OC(=O)NR}_a \text{R}_a$ 、-  $(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{C(=O)NR}_a \text{R}_a$ 、-  $(\text{CH}_2)_r \text{C(=O)OR}_b$ 、-  $(\text{CH}_2)_r \text{S(O)}_p \text{NR}_a \text{R}_a$ 、-  $(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{S(O)}_p \text{NR}_a \text{R}_a$ 、-  $(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{S(O)}_p \text{R}_c$ 、0 ~ 3 個の  $\text{R}_e$  で置換されている  $(\text{CH}_2)_r - \text{C}_{3-6}$  カルボシクリルおよび 0 ~ 3 個の  $\text{R}_e$  で置換されている  $(\text{CH}_2)_r -$  ヘテロシクリルから独立して選択され；

$\text{R}_8$  はアリール、二環式カルボシクリルおよびヘテロアリールから選択され、各々 0 ~ 5 個の  $\text{R}_9$  で置換されており；

$\text{R}_9$  は F、Cl、Br、0 ~ 5 個の  $\text{R}_e$  で置換されている  $\text{C}_{1-4}$  アルキル、0 ~ 5 個の  $\text{R}_e$  で置換されている  $\text{C}_{2-4}$  アルケニル、0 ~ 5 個の  $\text{R}_e$  で置換されている  $\text{C}_{2-4}$  アルキニル、ニトロ、-  $(\text{CHR}_d)_r \text{S(O)}_p \text{R}_c$ 、-  $(\text{CHR}_d)_r \text{S(O)}_p \text{NR}_a \text{R}_a$ 、-  $(\text{CHR}_d)_r \text{NR}_a \text{S(O)}_p \text{R}_c$ 、-  $(\text{CHR}_d)_r \text{OR}_b$ 、-  $(\text{CHR}_d)_r \text{CN}$ 、-  $(\text{CHR}_d)_r \text{NR}_a \text{R}_a$ 、-  $(\text{CHR}_d)_r \text{NR}_a \text{C(=O)R}_b$ 、-  $(\text{CHR}_d)_r \text{NR}_a \text{C(=O)NR}_a \text{R}_a$ 、-  $(\text{CHR}_d)_r \text{C(=O)OR}_b$ 、-  $(\text{CHR}_d)_r \text{C(=O)R}_b$ 、-  $(\text{CHR}_d)_r \text{OC(=O)R}_b$ 、-  $(\text{CHR}_d)_r \text{C(=O)NR}_a \text{R}_a$ 、-  $(\text{CHR}_d)_r -$  シクロアルキル、-  $(\text{CHR}_d)_r -$  ヘテロシクリル、-  $(\text{CHR}_d)_r -$  アリールおよび -  $(\text{CHR}_d)_r -$  ヘテロアリールから独立して選択され、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは 0 ~ 4 個の  $\text{R}_e$  で置換されており；

あるいは、2 個の隣接する  $\text{R}_9$  は、一体となって炭素環式環または炭素原子と 1 ~ 3 個の N、O および  $\text{S(O)}_p$  から選択されるヘテロ原子を含むヘテロ環式環を形成し、ここで、該炭素環式環およびヘテロ環式環は 0 ~ 4 個の  $\text{R}_e$  で置換されており；

#### 【0038】

$\text{R}_a$  は、各々、H、0 ~ 5 個の  $\text{R}_e$  で置換されている  $\text{C}_{1-6}$  アルキル、0 ~ 5 個の  $\text{R}_e$  で置換されている -  $(\text{CH}_2)_r - \text{C}_{3-10}$  カルボシクリルおよび 0 ~ 5 個の  $\text{R}_e$  で置換されている -  $(\text{CH}_2)_r -$  ヘテロシクリルから独立して選択されるか；または  $\text{R}_a$  および  $\text{R}_a$  は、それら両者が結合している窒素原子と一体となって、0 ~ 5 個の  $\text{R}_e$  で置換されたヘテロ環式環を形成し；

$\text{R}_b$  は、各々、H、0 ~ 5 個の  $\text{R}_e$  で置換されている  $\text{C}_{1-6}$  アルキル、0 ~ 5 個の  $\text{R}_e$  で置換されている  $\text{C}_{2-6}$  アルケニル、0 ~ 5 個の  $\text{R}_e$  で置換されている  $\text{C}_{2-6}$  アルキニル、0 ~ 5 個の  $\text{R}_e$  で置換されている -  $(\text{CH}_2)_r - \text{C}_{3-10}$  カルボシクリルおよび 0 ~ 5 個の  $\text{R}_e$  で置換されている -  $(\text{CH}_2)_r -$  ヘテロシクリルから独立して選択され；

$\text{R}_c$  は、各々、0 ~ 5 個の  $\text{R}_e$  で置換されている  $\text{C}_{1-6}$  アルキル、0 ~ 5 個の  $\text{R}_e$  で置換されている  $\text{C}_{2-6}$  アルケニル、0 ~ 5 個の  $\text{R}_e$  で置換されている  $\text{C}_{2-6}$  アルキニル、 $\text{C}_{3-6}$  カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され；

$\text{R}_d$  は、各々、H および 0 ~ 5 個の  $\text{R}_e$  で置換されている  $\text{C}_{1-4}$  アルキルから独立して選択され；

$\text{R}_e$  は、各々、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル(場合により F、Cl、Br および OH で置換されてよい)、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニル、 $\text{R}_f$  で置換されてよい -  $(\text{CH}_2)_r - \text{C}_{3-10}$  カルボシクリル、 $\text{R}_f$  で置換されてよい -  $(\text{CH}_2)_r -$  ヘテロシクリル、F、Cl、Br、CN、 $\text{NO}_2$ 、=O、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$  アルキル、-  $(\text{CH}_2)_r \text{OC}_{1-5}$  アルキル、-  $(\text{CH}_2)_r \text{OH}$ 、-  $(\text{CH}_2)_r \text{NR}_f \text{R}_f$ 、-  $(\text{CH}_2)_r \text{NR}_f \text{R}_f \text{C(=O)C}_{1-4}$  アルキル、-  $\text{C(=O)NR}_f \text{R}_f$ 、-  $\text{C(=O)R}_f$ 、 $\text{S(O)}_p \text{NR}_f \text{R}_f$ 、 $\text{NR}_f \text{R}_f \text{S(O)}_p \text{C}_{1-4}$  アルキルおよび  $\text{S(O)}_p \text{C}_{1-4}$  アル

10

20

30

40

50

キルから独立して選択され；

$R_f$  は、各々、H、F、Cl、Br、CN、 $C_{1-5}$  アルキルおよび  $C_{3-6}$  シクロアルキルから独立して選択されるか；または  $R_f$  および  $R_f$  は、それら両者が結合している窒素原子と一体となってヘテロ環式環を形成し；

$p$  は、各々、0、1および2から独立して選択され；

$q$  は、各々、0、1、2および3から独立して選択され；

$r$  は、各々、0、1、2、3および4から独立して選択される。]

の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを提供する。

#### 【0039】

10

他の面において、本発明は、式(II)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを提供し、ここで

$B$  は  $-NR_a-$  であり；

$L$  は  $-(CH_2)_q$  であり；

$R_8$  は0～5個の  $R_9$  で置換されているフェニルあり；

$R_9$  はF、Cl、BrおよびCNから独立して選択され；

$q$  は、各々、1および2から独立して選択され；

他の可変基は上記式(Ia)に定義したとおりである。

#### 【0040】

20

他の面において、本発明は、式(III)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを提供し、ここで、

$L$  は  $-(CR_6R_7)_q-$ 、 $NR_5(CR_6R_7)_q-$  および  $O(CR_6R_7)_q-$  から独立して選択され；

$R_1$  および  $R_2$  はH、F、Cl、Br、CN、 $NR_aR_a$ 、0～3個の  $R_e$  で置換されている  $-OC_{1-4}$  アルキル、0～3個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキルおよび  $-(CH_2)_rOR_b$  から独立して選択され；

$R_3$  および  $R_4$  はHおよび  $C_{1-4}$  アルキルから独立して選択され；

$R_5$  はHおよび  $C_{1-4}$  アルキルから独立して選択され；

$R_6$  および  $R_7$  はH、 $C_{1-4}$  アルキル、 $OR_b$ 、 $NR_aR_a$  およびアリールから独立して選択され；

30

$R_8$  はフェニル、二環式カルボシクリルおよびヘテロアリールから独立して選択され、各々0～5個の  $R_9$  で置換されており；

$R_9$  はF、Cl、Br、0～5個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、0～5個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-4}$  アルケニル、0～5個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-4}$  アルキニル、ニトロ、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$  - シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$  - ヘテロシクリル、 $-(CHR_d)_r$  - アリールおよび  $-(CHR_d)_r$  - ヘテロアリールから独立して選択され、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは0～4個の  $R_e$  で置換されており；

40

$R_a$  は、各々、H、0～5個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-6}$  アルキル、0～5個の  $R_e$  で置換されている  $-(CH_2)_r$  -  $C_{3-10}$  カルボシクリルおよび0～5個の  $R_e$  で置換されている  $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリルから独立して選択されるか；または  $R_a$  および  $R_a$  は、それら両者が結合している窒素原子と一体となって、0～5個の  $R_e$  で置換されたヘテロ環式環を形成し；

$R_b$  は、各々、H、0～5個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-6}$  アルキル、0～5個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-6}$  アルケニル、0～5個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-6}$  アルキ

50

ニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリルおよび0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから独立して選択され； $R_c$ は、各々、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルケニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され；

$R_d$ は、各々、Hおよび0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-4}$ アルキルから独立して選択され；

$R_e$ は、各々、 $C_{1-6}$ アルキル(場合によりF、Cl、BrおよびOHで置換されていてよい)、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $R_f$ で置換されていてよい $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリル、 $R_f$ で置換されていてよい $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリル、F、Cl、Br、CN、NO<sub>2</sub>、=O、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub> $C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ アルキル、 $-(CH_2)_rOH$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)NR_fR_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、S(O)<sub>p</sub> $NR_fR_f$ 、 $NR_fR_fS(O)_pC_{1-4}$ アルキルおよびS(O)<sub>p</sub> $C_{1-4}$ アルキルから独立して選択され；

$R_f$ は、各々、H、F、Cl、Br、CN、 $C_{1-5}$ アルキルおよび $C_{3-6}$ シクロアルキルから独立して選択されるか；または $R_f$ および $R_f$ は、それら両者が結合している窒素原子と一体となってヘテロ環式環を形成し；

pは、各々、0、1および2から独立して選択され；

qは、各々、0、1、2および3から独立して選択され；

rは、各々、0、1、2、3および4から独立して選択され；

他の可変基は上記式(Ia)に定義したとおりである。

#### 【0041】

他の面において、本発明は、式(III)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを提供し、ここで、

Lは $-(CR_6R_7)_q-$ 、 $-NR_5(CR_6R_7)_q-$ および $-O(CR_6R_7)_q-$ から独立して選択され；

$R_1$ および $R_2$ はH、F、Cl、Br、OH、CN、 $NR_aR_a$ 、0～3個の $R_e$ で置換されている $-OC_{1-4}$ アルキルおよび0～3個の $R_e$ で置換されている $C_{1-4}$ アルキルから独立して選択され；

$R_3$ はHおよび0～3個の $R_e$ で置換されている $C_{1-4}$ アルキルから独立して選択され；

$R_5$ はHおよび $C_{1-4}$ アルキルから独立して選択され；

$R_6$ および $R_7$ はH、 $C_{1-4}$ アルキル、OR<sub>b</sub>、 $NR_aR_a$ およびアリールから独立して選択され；

$R_8$ は0～5個の $R_9$ で置換されているフェニルあり；

$R_9$ はF、Cl、Br、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-4}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-4}$ アルケニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-4}$ アルキニル、ニトロ、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_r$ -シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$ -ヘテロシクリル、 $-(CHR_d)_r$ -アリールおよび $-(CHR_d)_r$ -ヘテロアリールから独立して選択され、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは0～4個の $R_e$ で置換されており；

$R_a$ は、各々、H、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリルおよび0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから独立して選択されるか；または $R_a$ および

10

20

30

40

50

$R_a$  は、それら両者が結合している窒素原子と一体となって、0～5個の $R_e$ で置換されたヘテロ環式環を形成し；

$R_b$  は、各々、H、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルケニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルキニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリルおよび0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから独立して選択され；

$R_c$  は、各々、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルケニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され；

$R_d$  は、各々、Hおよび0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-4}$ アルキルから独立して選択され；

10

$R_e$  は、各々、 $C_{1-6}$ アルキル(場合によりF、Cl、BrおよびOHで置換されてよい)、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $R_f$ で置換されてよい $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリル、 $R_f$ で置換されてよい $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリル、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ アルキル、 $-(CH_2)_rOH$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)NR_fR_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $NR_fR_fS(O)_pC_{1-4}$ アルキルおよび $S(O)_pC_{1-4}$ アルキルから独立して選択され；

$R_f$  は、各々、H、F、Cl、Br、CN、 $C_{1-5}$ アルキルおよび $C_{3-6}$ シクロアルキルから独立して選択されるか；または $R_f$ および $R_f$ は、それら両者が結合している窒素原子と一体となってヘテロ環式環を形成し；

20

pは、各々、0、1および2から独立して選択され；

qは、各々、0、1および2から独立して選択され；

rは、各々、0、1、2、3および4から独立して選択され；

他の可変基は上記式(III)において定義したとおりである。

#### 【0042】

他の面において、本発明は、式(III)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを提供し、ここで、

Lは $-(CR_6R_7)_q-$ であり；

30

$R_1$ および $R_2$ はHであり；

$R_3$ はHおよびMeから独立して選択され；

$R_5$ はHであり；

$R_6$ および $R_7$ はH、 $C_{1-4}$ アルキル、OH、 $NH_2$ およびアリールから独立して選択され；

$R_9$ はF、Cl、Br、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)_pR_c$ 、 $-S(O)_pNR_aR_a$ 、 $-NR_aS(O)_pR_c$ 、 $-OR_b$ 、 $-CN$ 、 $-NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r$ -シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$ -ヘテロシクリル、 $-(CHR_d)_r$ -アリールおよび $-(CHR_d)_r$ -ヘテロアリールから独立して選択され、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは0～4個の $R_e$ で置換されており；

40

$R_a$  は、各々、H、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリルおよび0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから独立して選択されるか；または $R_a$ および $R_a$ は、それら両者が結合している窒素原子と一体となって、0～5個の $R_e$ で置換されたヘテロ環式環を形成し；

$R_b$  は、各々、H、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルケニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルキニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリルおよび0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから独立して選択され；

50

$R_c$  は、各々、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルケニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され；

$R_d$  は、各々、Hおよび0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-4}$ アルキルから独立して選択され；

$R_e$  は、各々、 $C_{1-6}$ アルキル(場合によりF、Cl、BrおよびOHで置換されていてよい)、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $=O$ 、 $R_f$ で置換されていてよい  
 $-(CH_2)_r - C_{3-10}$ カルボシクリルおよび $R_f$ で置換されていてよい  
 $-(CH_2)_r$ ヘテロシクリル、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ から独立して選択され；

10

$R_f$  は、各々、H、F、Cl、Br、CN、 $C_{1-5}$ アルキルおよび $C_{3-6}$ シクロアルキルから独立して選択され；

pは、各々、0、1および2から独立して選択され；

qは、各々、0、1および2から独立して選択され；

rは、各々、0、1、2、3および4から独立して選択され；

他の可変基は上記式(III)において定義したとおりである。

#### 【0043】

他の面において、本発明は、式(III)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを提供し、ここで、

$R_8$  は0～5個の $R_9$ で置換されているヘテロアリールであり、ここで、該ヘテロアリールはピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、フラニル、イミダゾリル、テトラゾリル、ピロリル、ベンゾイミダゾリルおよびベンゾジオキサニルから選択され；

20

$R_9$  はF、Cl、Br、 $C_{1-4}$ アルキル、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択され；

qは、各々、0、1および2から独立して選択され；

rは、各々、0、1、2、3および4から独立して選択され；

他の可変基は上記式(III)において定義したとおりである。

#### 【0044】

他の面において、本発明は、式(IV)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを提供し、ここで

30

$R_1$  および $R_2$  はH、F、Cl、Br、CN、 $NR_a R_a$ 、0～3個の $R_e$ で置換されている  
 $-OC_{1-4}$ アルキル、0～3個の $R_e$ で置換されている $C_{1-4}$ アルキルおよび  
 $-(CH_2)_r OR_b$ から独立して選択され；

$R_3$  および $R_4$  はH、F、OH、CNおよび0～3個の $R_e$ で置換されている $C_{1-4}$ アルキル、0～3個の $R_e$ で置換されている $C_{2-4}$ アルケニルおよび0～3個の $R_e$ で置換されている $C_{2-4}$ アルキニルから独立して選択され；

$R_5$  はH、場合によりFで置換されていてよい $C_{1-4}$ アルキル、Cl、Br、CN、  
 $OR_b$ 、 $-S(O)_p R_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-NR_a R_a$ 、 $-C(=O)NR_a R_a$ 、 $-C(=O)(CH_2)_r NR_a R_a$ 、CN、  
 $-NR_a C(=O)R_b$ 、 $-NR_a C(=O)OR_b$ 、  
 $-OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_p NR_a R_a$ 、  
 $-NR_a S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-NR_a S(O)_p R_c$ 、0～3個の $R_e$ で置換されている  
 $(CH_2)_r - C_{3-6}$ カルボシクリルおよび0～3個の $R_e$ で置換されている  
 $(CH_2)_r$ ヘテロシクリルから独立して選択され；

40

$R_6$  および $R_7$  はH、0～4個の $R_e$ で置換されている $C_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、  
 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、  
 $-(CH_2)_r C(=O)(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、  
 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、  
 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、  
 $-(CH_2)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、  
 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p NR_a R_a$ 、  
 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、0～3

50



個の  $R_e$  で置換されている  $(CH_2)_r - C_{3-6}$  カルボシクリルおよび 0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $(CH_2)_r$  - ヘテロシクリルから独立して選択され；

あるいは、 $R_6$  および  $R_7$  は、それら両者が結合している炭素原子と一体となって 0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されているシクロアルキルまたはヘテロ環を形成し；あるいは、 $q$  が 2 または 3 であるとき、2 個の隣接する  $R_6$  基は 0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されているシクロアルキルまたはヘテロ環を形成し；

$R_8$  はアリールおよびヘテロアリールから選択され、各々 0 ~ 5 個の  $R_9$  で置換されており；

$R_9$  は F、Cl、Br、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-4}$  アルケニル、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-4}$  アルキニル、ニトロ、 $-(CHR_d)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r CN$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r OC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r$  - シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$  - ヘテロシクリル、 $-(CHR_d)_r$  - アリールおよび  $-(CHR_d)_r$  - ヘテロアリールから独立して選択され、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは 0 ~ 4 個の  $R_e$  で置換されており；

あるいは、2 個の隣接する  $R_9$  は、一体となって炭素環式環または炭素原子と 1 ~ 3 個の N、O および  $S(O)_p$  から選択されるヘテロ原子を含むヘテロ環式環を形成し、ここで、該炭素環式環およびヘテロ環式環は 0 ~ 4 個の  $R_e$  で置換されており；

$R_a$  は、各々、H、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-6}$  アルキル、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボシクリルおよび 0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリルから独立して選択されるか；または  $R_a$  および  $R_a$  は、それら両者が結合している窒素原子と一体となって、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されたヘテロ環式環を形成し；

$R_b$  は、各々、H、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-6}$  アルキル、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-6}$  アルケニル、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-6}$  アルキニル、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボシクリルおよび 0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリルから独立して選択され；

$R_c$  は、各々、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-6}$  アルキル、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-6}$  アルケニル、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され；

$R_d$  は、各々、H および 0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキルから独立して選択され；

$R_e$  は、各々、 $C_{1-6}$  アルキル(場合により F、Cl、Br および OH で置換されてよい)、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $-(CH_2)_r - C_{3-10}$  カルボシクリル、 $-(CH_2)_r$  - ヘテロシクリル、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2C_{1-6}$  アルキル、 $-(CH_2)_r OC_{1-5}$  アルキル、 $-(CH_2)_r OH$ 、 $-(CH_2)_r NR_f R_f$ 、 $-(CH_2)_r NR_f R_f C(=O)C_{1-4}$  アルキル、 $-C(=O)NR_f R_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、 $S(O)_p NR_f R_f$ 、 $NR_f R_f S(O)_p C_{1-4}$  アルキルおよび  $S(O)_p C_{1-4}$  アルキルから独立して選択され；

$R_f$  は、各々、H、F、Cl、Br、 $C_{1-5}$  アルキルおよび  $C_{3-6}$  シクロアルキルから独立して選択されるか；または  $R_f$  および  $R_f$  は、それら両者が結合している窒素原子と一体となってヘテロ環式環を形成し；

$p$  は、各々、0、1 および 2 から独立して選択され；

$q$  は、各々、0、1、2 および 3 から独立して選択され；

$r$  は、各々、0、1、2、3 および 4 から独立して選択され；

他の可変基は上記式 (I a) に定義したとおりである。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 4 5 】

他の面において、本発明は、式(IV)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを提供し、ここで

$R_1$  および  $R_2$  は H から独立して選択され；

$R_3$  は H および 0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキルから独立して選択され；

$R_4$  は H であり；

$R_5$  は H および  $C_{1-4}$  アルキルから独立して選択され；

$R_6$  および  $R_7$  は H、 $C_{1-4}$  アルキルおよびアリールから独立して選択され；

$R_8$  はフェニルおよびヘテロアリールから選択され、各々 0 ~ 5 個の  $R_9$  で置換されており；

$R_9$  は F、Cl、Br、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキルおよび  $OR_b$  から独立して選択され；

$R_b$  は、各々、H および  $C_{1-6}$  アルキルから独立して選択され；

q は、各々、0、1 および 2 から独立して選択され；

他の可変基は上記式(IV)において定義したとおりである。

## 【 0 0 4 6 】

他の面において、本発明は、式(V)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを提供し、ここで

$R_1$  および  $R_2$  は H、F、Cl、Br、CN、 $NR_a R_a$ 、0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $-OC_{1-4}$  アルキル、0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキルおよび  $-(CH_2)_r OR_b$  から独立して選択され；

$R_3$  および  $R_4$  は H、F、OH、CN、0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-4}$  アルケニルおよび 0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-4}$  アルキニルから独立して選択され；

$R_5$  は H、場合により F で置換されてよい  $C_{1-4}$  アルキル、Cl、Br、CN、 $-OR_b$ 、 $-S(O)_p R_c$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $-NR_a R_a$ 、 $-C(=O)NR_a R_a$ 、 $-C(=O)(CH_2)_r NR_a R_a$ 、CN、 $-NR_a C(=O)R_b$ 、 $-NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-NR_a S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-NR_a S(O)_p R_c$ 、0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $(CH_2)_r - C_{3-6}$  カルボシクリルおよび 0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $(CH_2)_r$  - ヘテロシクリルから独立して選択され；

$R_6$  および  $R_7$  は H、0 ~ 4 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $(CH_2)_r - C_{3-6}$  カルボシクリルおよび 0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $(CH_2)_r$  - ヘテロシクリルから独立して選択され；

あるいは、 $R_6$  および  $R_7$  は、それら両者が結合している炭素原子と一体となって 0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されているシクロアルキルまたはヘテロ環を形成し；あるいは、q が 2 または 3 であるとき、2 個の隣接する  $R_6$  基は 0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されているシクロアルキルまたはヘテロ環を形成し；

$R_8$  は 0 ~ 5 個の  $R_9$  で置換されているアリールから選択され；

$R_9$  は F、Cl、Br および  $C_{1-4}$  アルキルから独立して選択され；

q は、各々、0、1 および 2 から独立して選択され；

他の可変基は上記式(Ia)に定義したとおりである。

## 【 0 0 4 7 】

他の面において、本発明は、式(VI)

10

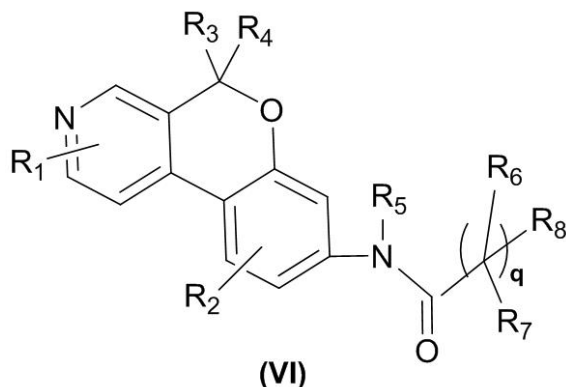
20

30

40

50

## 【化 7】



10

〔式中、

$R_1$  および  $R_2$  は H、F、Cl、Br、CN、 $NR_a R_a$ 、0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている -  $OC_{1-4}$  アルキル、0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキルおよび -  $(CH_2)_r OR_b$  から独立して選択され；

$R_3$  および  $R_4$  は H、F、OH、CN および 0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-4}$  アルケニルおよび 0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-4}$  アルキニルから独立して選択され；

$R_5$  は H、場合により F で置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、Cl、Br、CN、-  $OR_b$ 、-  $S(O)_p R_c$ 、-  $C(=O)R_b$ 、-  $NR_a R_a$ 、-  $C(=O)NR_a R_a$ 、-  $C(=O)(CH_2)_r NR_a R_a$ 、CN、-  $NR_a C(=O)R_b$ 、-  $NR_a C(=O)OR_b$ 、-  $OC(=O)NR_a R_a$ 、-  $NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、-  $C(=O)OR_b$ 、-  $S(O)_p NR_a R_a$ 、-  $NR_a S(O)_p NR_a R_a$ 、-  $NR_a S(O)_p R_c$ 、0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $(CH_2)_r - C_{3-6}$  カルボシクリルおよび 0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $(CH_2)_r$  - ヘテロシクリルから独立して選択され；

20

$R_6$  および  $R_7$  は H、0 ~ 4 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、-  $(CH_2)_r OR_b$ 、-  $(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、-  $(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、-  $(CH_2)_r NR_a R_a$ 、-  $(CH_2)_r C(=O)(CH_2)_r NR_a R_a$ 、-  $(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、-  $(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、-  $(CH_2)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、-  $(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、-  $(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、-  $(CH_2)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、-  $(CH_2)_r NR_a S(O)_p NR_a R_a$ 、-  $(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $(CH_2)_r - C_{3-6}$  カルボシクリルおよび 0 ~ 3 個の  $R_e$  で置換されている  $(CH_2)_r$  - ヘテロシクリルから独立して選択され；

30

あるいは、 $R_6$  および  $R_7$  は、それら両者が結合している炭素原子と一体となって 0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されているシクロアルキルまたはヘテロ環を形成し；あるいは、 $q$  が 2 または 3 であるとき、2 個の隣接する  $R_6$  基は 0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されているシクロアルキルまたはヘテロ環を形成し；

$R_8$  はアリールおよびヘテロアリールから選択され、各々 0 ~ 5 個の  $R_9$  で置換されており；

40

$R_9$  は F、Cl、Br、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{1-4}$  アルキル、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-4}$  アルケニル、0 ~ 5 個の  $R_e$  で置換されている  $C_{2-4}$  アルキニル、ニトロ、-  $(CHR_d)_r S(O)_p R_c$ 、-  $(CHR_d)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、-  $(CHR_d)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、-  $(CHR_d)_r OR_b$ 、-  $(CHR_d)_r CN$ 、-  $(CHR_d)_r NR_a R_a$ 、-  $(CHR_d)_r NR_a C(=O)R_b$ 、-  $(CHR_d)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、-  $(CHR_d)_r C(=O)OR_b$ 、-  $(CHR_d)_r C(=O)R_b$ 、-  $(CHR_d)_r OC(=O)R_b$ 、-  $(CHR_d)_r C(=O)NR_a R_a$ 、-  $(CHR_d)_r$  - シクロアルキル、-  $(CHR_d)_r$  - ヘテロシクリル、-  $(CHR_d)_r$  - アリールおよび -  $(CHR_d)_r$  - ヘテロアリールから独立して選択され、ここで、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールは 0 ~ 4 個の  $R_e$  で置換されており

50

；  
あるいは、2個の隣接する $R_g$ は、一体となって炭素環式環または炭素原子と1～3個のN、Oおよび $S(O)_p$ から選択されるヘテロ原子を含むヘテロ環式環を形成し、ここで、該炭素環式環およびヘテロ環式環は0～4個の $R_e$ で置換されており；

$R_a$ は、各々、H、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリルおよび0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから独立して選択されるか；または $R_a$ および $R_g$ は、それら両者が結合している窒素原子と一体となって、0～5個の $R_e$ で置換されたヘテロ環式環を形成し；

$R_b$ は、各々、H、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルケニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルキニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリルおよび0～5個の $R_e$ で置換されている $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから独立して選択され；

$R_c$ は、各々、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-6}$ アルキル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルケニル、0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ カルボシクリルおよびヘテロシクリルから独立して選択され；

$R_d$ は、各々、Hおよび0～5個の $R_e$ で置換されている $C_{1-4}$ アルキルから独立して選択され；

$R_e$ は、各々、 $C_{1-6}$ アルキル(場合によりF、Cl、BrおよびOHで置換されている)、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリル、 $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリル、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_rOC_{1-5}$ アルキル、 $-(CH_2)_rOH$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ 、 $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)NR_fR_f$ 、 $-C(=O)R_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $NR_fR_fS(O)_pC_{1-4}$ アルキルおよび $S(O)_pC_{1-4}$ アルキルから独立して選択され；

$R_f$ は、各々、H、F、Cl、Br、 $C_{1-5}$ アルキルおよび $C_{3-6}$ シクロアルキルから独立して選択されるか；または $R_f$ および $R_g$ は、それら両者が結合している窒素原子と一体となってヘテロ環式環を形成し；

pは、各々、0、1および2から独立して選択され；

qは、各々、0、1、2および3から独立して選択され；

rは、各々、0、1、2、3および4から独立して選択される。]

の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを提供する。

#### 【0048】

他の面において、本発明は、例示された実施例化合物から選択される化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

#### 【0049】

他の面において、本発明は、例示された実施例化合物の範囲内のあらゆる小集団の化合物一覧から選択される化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

#### 【0050】

他の態様において、本発明は、ROCK2 IC<sub>50</sub>値 10 μMを有する化合物を提供する。

#### 【0051】

他の態様において、本発明は、ROCK2 IC<sub>50</sub>値 1 μMを有する化合物を提供する。

#### 【0052】

他の態様において、本発明は、ROCK2 IC<sub>50</sub>値 0.1 μMを有する化合物を提供する。

#### 【0053】

10

20

30

40

50

他の態様において、本発明は、ROCK2 IC<sub>50</sub>値 0.05 μMを有する化合物を提供する。

【0054】

他の態様において、本発明は、ROCK2 IC<sub>50</sub>値 0.01 μMを有する化合物を提供する。

【0055】

#### II. 本発明の他の態様

他の態様において、本発明は、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の少なくとも1個を含む、組成物を提供する。

【0056】

他の態様において、本発明は、薬学的に許容される担体および本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の少なくとも1個を含む、医薬組成物を提供する。

【0057】

他の態様において、本発明は、薬学的に許容される担体および本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の少なくとも1個の治療有効量を含む、医薬組成物を提供する。

【0058】

他の態様において、本発明は、本発明の化合物の製造法を提供する。

他の態様において、本発明は、本発明の化合物を製造するための中間体を提供する。

【0059】

他の態様において、本発明は、さらに付加的治療剤を含む、医薬組成物を提供する。

【0060】

他の態様において、本発明は、異常ROCK活性が関係する状態の処置および/または予防のための方法であって、このような処置および/または予防を必要とする患者に本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の少なくとも1個の治療有効量を投与することを含む、方法を提供する。ここで使用する用語“患者”は、全哺乳動物種を包含する。

【0061】

ここで使用する“処置する”または“処置”は、哺乳動物、特にヒトにおける疾患状態の処置に及び、(a)疾患状態の阻止、すなわち、その進行の停止および/または(b)疾患状態の軽減、すなわち、疾患状態の退縮の誘発を含む。

【0062】

ここで使用する“予防する”または“予防”は、臨床疾患の発症の確率を下げることを目的とし、哺乳動物、特にヒトにおける無症候性疾患状態の予防的処置に及ぶ。健常集団と比較して、臨床的疾患状態に罹患するリスクが高いことが知られる因子に基づき、患者を予防的処置のために選択する。“予防的”処置は、(a)一次予防および(b)二次予防に分け得る。一次予防は臨床的疾患状態をまだ呈していない患者における処置として定義され、他方二次予防は同一のまたは類似する疾患状態の2回目の発生の予防として定義される。他の態様において、本発明は、治療における同時の、別々のまたは逐次的使用のための、本発明の化合物と付加的治療剤の組み合わせ製剤を提供する。

【0063】

本発明は、その精神または不可欠な属性から逸脱することなく、他の特定の形態に具現化してよい。本発明は、ここに記載する本発明の好ましい面の全ての組み合わせを包含する。本発明の任意かつ全ての態様を、任意の他の1個以上の態様と合わせてさらなる態様を描き得ることは理解される。態様の各個々の要素はそれ自体の独立した態様であることも理解すべきである。さらに、一つの態様のある要素は任意の態様の任意かつ全ての要素と組み合わせてさらなる態様を描くことを意図される。

【0064】

#### III. 化学

本明細書および添付する特許請求の範囲をとおして、ある化学式または化学名は、その全ての立体異性体および光学異性体およびラセミ体を、そのような異性体が存在するときを含むべきである。特に断らない限り、全キラル(エナンチオマーおよびジアステレオマー)およびラセミ体は本発明の範囲内である。C = C 二重結合、C = N 二重結合、環系などの多くの幾何異性体も化合物に存在する可能性があり、全てのこのような安定な異性体は本発明において意図されている。本発明の化合物の *c i s* - および *t r a n s* - (または *E* - および *Z* - )幾何異性体が記載され、異性体混合物としてまたは分離された異性体形態として単離され得る。本化合物は光学活性体またはラセミ体で単離できる。光学活性形態は、ラセミ体の分割によりまたは光学活性出発物質からの合成により製造し得る。本発明の化合物の製造に使用する全ての方法およびその中で製造される中間体は本発明の一部であると見なされる。エナンチオマーまたはジアステレオマー生成物を製造するとき、それらは慣用法により、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶により分離し得る。製造条件によって、本発明の最終生成物は遊離(中性)または塩形態で得られる。これらの最終生成物の遊離形態および塩のいずれも本発明の範囲内である。望むならば、化合物のある一つの形態を他の形態に変換してよい。遊離塩基または酸を塩に変換してよく、塩を遊離化合物または他の塩に変換してよく、本発明の化合物の異性体混合物を個々の異性体に分離してよい。本発明の化合物は、その遊離形態および塩で、水素原子が分子の他の部分に転置され、分子の原子間の結合がその結果再配置される、複数の互変異性形態で存在し得る。全ての互変異性形態は、それらが存在し得る限り、本発明内に包含されると理解すべきである。

10

20

**【 0 0 6 5 】**

用語“立体異性体”は、原子の空間的配置が異なる同一粗製の異性体をいう。エナンチオマーおよびジアステレオマーが立体異性体の例である。用語“エナンチオマー”は、互いに鏡像であり、重ね合わせられない分子種の対の一方をいう。用語“ジアステレオマー”は、鏡像ではない立体異性体をいう。用語“ラセミ体”または“ラセミ混合物”は、光学活性を欠いている、等モル量の2個のエナンチオマー種からなる組成物をいう。

**【 0 0 6 6 】**

記号“R”および“S”はキラル炭素原子周囲の置換基の配置を表す。異性体表記記号“R”および“S”は、本明細書ではコア分子に対する原子配置をいうために使用し、文献に規定されたとおりの使用を意図する(IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68:2193-2222 (1996))。

30

**【 0 0 6 7 】**

用語“キラル”は、その鏡像との重ね合わせを不可能とする分子の構造的特徴をいう。用語“ホモキラル”は、エナンチオマー純粋の状態をいう。用語“光学活性”は、ホモキラル分子またはキラル分子の非ラセミ混合物が偏光面を回転させる程度をいう。

**【 0 0 6 8 】**

ここで使用する用語“アルキル”または“アルキレン”は、特定した数の炭素原子を有する分枝鎖および直鎖両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図する。例えば、“C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル”または“C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル”(またはアルキレン)は、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub> および C<sub>10</sub> アルキル基を含むことを意図する。さらに、例えば、“C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル”または“C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル”は、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルを意味する。アルキル基は、置換されていなくても、少なくとも1個の水素が他の化学基に置き換わることにより置換されていてもよい。アルキル基の例はメチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(例えば、*n*-プロピルおよびイソプロピル)、ブチル(例えば、*n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル)およびペンチル(例えば、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)を含むが、これらに限定されない。

40

**【 0 0 6 9 】**

“アルケニル”または“アルケニレン”は、特定した数の炭素原子を有し、1個以上、好ましくは1個または2個の炭素-炭素二重結合(これは鎖内のあらゆる安定な点に生じ得る)を有する、直鎖または分枝鎖の配置の炭化水素鎖を含むことを意図する。例えば、

50

“ $C_2 \sim C_6$  アルケニル”または“ $C_2 - 6$  アルケニル”(またはアルケニレン)は、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$  および  $C_6$  アルケニル基を含むことを意図する。アルケニルの例は、エテニル、1 - プロペニル、2 - プロペニル、2 - ブテニル、3 - ブテニル、2 - ペンテニル、3 - ペンテニル、4 - ペンテニル、2 - ヘキセニル、3 - ヘキセニル、4 - ヘキセニル、5 - ヘキセニル、2 - メチル - 2 - プロペニルおよび 4 - メチル - 3 - ペンテニルを含むが、これらに限定されない。

【0070】

“アルキニル”または“アルキニレン”は、1個以上、好ましくは1～3個の炭素 - 炭素三重結合(これは鎖内のあらゆる安定な点に生じ得る)を有する、直鎖または分枝鎖の配置の炭化水素鎖を含むことを意図する。例えば、“ $C_2 \sim C_6$  アルキニル”または“ $C_2$  10  
- 6 アルキニル”(またはアルキニレン)は、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルおよびヘキシニルのような $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$  および  $C_6$  アルキニル基を含むことを意図する。

【0071】

用語“アルコキシ”または“アルキルオキシ”は、-O-アルキル基をいう。“ $C_1 \sim C_6$  アルコキシ”または“ $C_1 - 6$  アルコキシ”(またはアルキルオキシ)は、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$  および  $C_6$  アルコキシ基を含むことを意図する。アルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ(例えば、n - プロポキシおよびイソプロポキシ)および t - ブトキシを含むが、これらに限定されない。同様に、“アルキルチオ”または“チオアルコキシ”は、硫黄架橋により結合した特定した数の炭素原子を有する上に定義した 20  
アルキル基、例えばメチル - S - およびエチル - S - をいう。

【0072】

“ハロ”または“ハロゲン”はフルオロ(F)、クロロ(Cl)、ブロモ(Br)およびヨード(I)を含む。“ハロアルキル”は、1個以上のハロゲンで置換された、特定した数の炭素原子を有する分枝鎖および直鎖両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図する。ハロアルキルの例は、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ペンタクロロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピルおよびヘプタクロロプロピルを含むが、これらに限定されない。ハロアルキルの例はまた“フルオロアルキル”を含み、これは、1個以上のフッ素原子 30  
上を置換された、特定した数の炭素原子を有する分枝鎖および直鎖両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図する。

【0073】

“ハロアルコキシ”または“ハロアルキルオキシ”は、酸素架橋により結合し、特定した数の炭素原子を有する上に定義したハロアルキル基をいう。例えば、“ $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ”または“ $C_1 - 6$  ハロアルコキシ”は、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$  および  $C_6$  ハロアルコキシ基を含むことを意図する。ハロアルコキシの例は、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシおよびペンタフルオロエトキシを含むが、これらに限定されない。同様に、“ハロアルキルチオ”または“チオハロアルコキシ”は、硫黄架橋により結合し、特定した数の炭素原子を有する上に定義したハロアルキル基、例えばトリフルオロメチル - S - およびペンタフルオロエチル - S - をいう。 40

【0074】

用語“シクロアルキル”は、単環、二環または多環式環系を含む、環化アルキル基をいう。“ $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル”または“ $C_3 - 7$  シクロアルキル”は、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$  および  $C_7$  シクロアルキル基を含むことを意図する。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびノルボロニルを含むが、これらに限定されない。1 - メチルシクロプロピルおよび 2 - メチルシクロプロピルのような分枝シクロアルキル基は、“シクロアルキル”の定義に含まれる。

【0075】

ここで使用する“炭素環”、“カルボシクリル”または“炭素環式基”は、あらゆる安定な3員、4員、5員、6員、7員もしくは8員単環式または二環式炭化水素環または7 50

員、8員、9員、10員、11員、12員または13員二環式もしくは三環式炭化水素を意味することを意図し、このいずれも飽和でも、一部不飽和でも、不飽和でも芳香族でもよい。このような炭素環の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘプテニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカン(デカリン)、[2.2.2]ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、アントラセニルおよびテトラヒドロナフチル(テトラリン)を含むが、これらに限定されない。上に示すとおり、架橋環も炭素環の定義に含まれる(例えば、[2.2.2]ビシクロオクタン)。好ましい炭素環は、特に断らない限り、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、フェニルおよびインダニルである。用語“カルボシクリル”を使用するとき、これは“アリール”を含むことを意図する。1個以上の炭素原子が、2個の隣接していない炭素原子で結合したとき、架橋環が生じる。好ましい架橋は1個または2個の炭素原子である。架橋は、常に単環式環を三環式環に変換することは注意すべきである。環が架橋されているならば、その環について挙げられる置換基は架橋上にも存在し得る。

#### 【0076】

ここで使用する用語“二環式カルボシクリル”または“二環式炭素環式基”は、2個の縮合した環を含み、炭素原子からなる安定な9員または10員炭素環式環系を意味することを意図する。2個の縮合した環のうち、一方の環は、第二の環に縮合したベンゾ環であり、第二の環は飽和、一部不飽和または不飽和である5員または6員炭素環である。二環式炭素環式基は、安定な構造をもたらす任意の炭素原子で、そのペンダント基に結合し得る。ここに記載する二環式炭素環式基は、得られる化合物が安定であるならば、任意の炭素で置換し得る。二環式炭素環式基の例は、ナフチル、1,2-ジヒドロナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチルおよびインダニルを含むが、これらに限定されない。

#### 【0077】

“アリール”基は、例えば、フェニル、ナフチルおよびフェナントラニルを含む単環式または多環式芳香族炭化水素をいう。アリール基は周知であり、例えば、Lewis, R.J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997)に記載されている。“C<sub>6</sub>またはC<sub>10</sub>アリール”または“C<sub>6-10</sub>アリール”は、フェニルおよびナフチルをいう。特に断らない限り、“アリール”、“C<sub>6</sub>またはC<sub>10</sub>アリール”または“C<sub>6-10</sub>アリール”または“芳香族基”は、置換されていなくても、1~5個の基、好ましくは1~3個の基、OH、OCH<sub>3</sub>、Cl、F、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、N(CH<sub>3</sub>)H、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、C(=O)CH<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、S(=O)CH<sub>3</sub>、S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>HおよびCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>で置換されていてもよい。

#### 【0078】

ここで使用する用語“ベンジル”は、1個の水素がフェニル基で置換されているメチル基をいい、ここで、該フェニル基は、場合により1~5個の基、好ましくは1~3個の基、OH、OCH<sub>3</sub>、Cl、F、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、N(CH<sub>3</sub>)H、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、C(=O)CH<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、S(=O)CH<sub>3</sub>、S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>HおよびCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>で置換されていてもよい。

#### 【0079】

ここで使用する用語“ヘテロ環”、“ヘテロシクリル”または“ヘテロ環式環”は、飽和、一部不飽和または完全に不飽和であり、炭素原子とN、OおよびSからなる群から独立して選択される1個、2個、3個または4個のヘテロ原子を含む、安定な3員、4員、5員、6員または7員単環式または二環式または7員、8員、9員、10員、11員、12員、13員または14員多環式ヘテロ環式環をいい、そして上に定義したいずれかのヘテロ環式環がベンゼン環に縮合しているあらゆる多環式基を含む。窒素および硫黄ヘテロ原子は所望により酸化されていてよい(すなわち、N=OおよびS(O)<sub>p</sub>であり、ここで

10

20

30

40

50



、pは0、1または2である)。窒素原子は置換されていてもいなくてもよい(すなわち、NまたはNRであって、RはHであるかまたは定義されるならば、他の置換基である)。ヘテロ環式環は、安定な構造をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子で、そのペンダント基に結合し得る。ここに記載するヘテロ環式環は、得られる化合物が安定であるならば、炭素原子または窒素原子上を置換されていてよい。ヘテロ環の窒素は所望により四級化されていてよい。ヘテロ環内のS原子とO原子の総数が1を超えるならば、これらのヘテロ原子が互いに隣接していないことが好ましい。ヘテロ環内のS原子とO原子の総数が1を超えないことが好ましい。用語“ヘテロ環”を使用するとき、これはヘテロアリアルを含むことを意図する。

#### 【0080】

ヘテロ環の例は、アクリジニル、アゼチジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H,6H-1,5,2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、イミダゾロピリジニル、インドリニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イサチオニル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾロピリジニル、イソオキサゾリル、イソキサゾロピリジニル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、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、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾロピリジニル、オキサゾリジニルペリミジニル、オキシインドリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2-ピロリドニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H-1,2,5-チアジニル、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、チアンスレニル、チアゾリル、チエニル、チアゾロピリジニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフエニル、トリアジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,5-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリルおよびキサンテニルを含むが、これらに限定されない。例えば、上記ヘテロ環を含む縮合環およびスピロ化合物も含まれる

#### 【0081】

5~10員ヘテロ環の例は、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、1H-インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズテトラゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、オキシインドリル、ベンズオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、イサチオニル、イソキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキサゾロピ

10

20

30

40

50

リジニル、キナゾリニル、キノリニル、イソチアゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、イミダゾロピリジニルおよびピラゾロピリジニルを含むが、これらに限定されない。

#### 【0082】

5～6員ヘテロ環の例は、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニルおよびトリアゾリルを含むが、これらに限定されない。例えば、上記ヘテロ環を含む縮合環およびスピロ化合物も含まれる

10

#### 【0083】

ここで使用する用語“二環式ヘテロ環”または“二環式ヘテロ環式基”は、2個の縮合した環を含み、炭素原子とN、OおよびSからなる群から選択される1個、2個、3個または4個のヘテロ原子からなる安定な9員または10員ヘテロ環式環系を意味することを意図する。2個の縮合した環のうち、一方の環は5員ヘテロアリアル環、6員ヘテロアリアル環またはベンゾ環からなる5員または6員単環式芳香環であり、各々第二の環に縮合している。第二の環は、飽和、一部不飽和または不飽和であり、5員ヘテロ環、6員ヘテロ環または炭素環からなる5員または6員単環式である(ただし、第二の環が炭素環であるならば、第一の環はベンゾではない)。

#### 【0084】

20

二環式ヘテロ環式基は、安定な構造をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子でペンダント基に結合し得る。ここに記載する二環式ヘテロ環式基は、得られる化合物が安定であるならば、炭素原子または窒素原子上を置換され得る。ヘテロ環内のS原子とO原子の総数が1を超えるならば、これらのヘテロ原子が互いに隣接していないことが好ましい。ヘテロ環内のS原子とO原子の総数が1を超えないことが好ましい。

#### 【0085】

二環式ヘテロ環式基の例は、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリニル、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラニル、クロマニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-キノキサリニルおよび1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリニルを含むが、これらに限定されない。

30

#### 【0086】

ここで使用する用語“芳香族ヘテロ環式基”または“ヘテロアリアル”は、硫黄、酸素または窒素のような少なくとも1個のヘテロ原子環員を含む、安定な単環式および多環式芳香族炭化水素を意味することを意図する。ヘテロアリアル基は、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、プリニル、カルバゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリニル、ベンゾジオキサニルおよびベンゾジオキサンを含むが、これらに限定されない。ヘテロアリアル基は置換または非置換である。窒素原子は置換または非置換である(すなわち、NまたはNRであって、RはHであるかまたは定義されるならば、他の置換基である)。窒素および硫黄ヘテロ原子は所望により酸化されていてよい(すなわち、N OおよびS(O)<sub>p</sub>であり、ここで、pは0、1または2である)。

40

#### 【0087】

ヘテロ環の定義に架橋環も含まれる。1個以上の原子(すなわち、C、O、NまたはS)が2個の隣接していない炭素原子または窒素原子に結合したとき、架橋環が生じる。架橋環の例は、1個の炭素原子、2個の炭素原子、1個の窒素原子、2個の窒素原子および炭

50

素 - 窒素基を含むが、これらに限定されない。架橋は、常に単環式環を三環式環に変換することは注意すべきである。環が架橋されているならば、その環について挙げられる置換基は架橋上にも存在し得る。

【 0 0 8 8 】

用語“対イオン”は、クロライド、ブロマイド、ヒドロキシド、アセテートおよびスルフェートのような負の電荷を帯びた種を表すために使用する。

【 0 0 8 9 】

環構造内に点線の環を使用するとき、その環構造が飽和、一部飽和または不飽和であり得ることを示す。

【 0 0 9 0 】

ここで使用する用語“置換”は、通常の原子価が維持され、置換が安定な結合を生じることを条件として、少なくとも1個の水素原子が水素ではない基で置き換えられていることを示す。置換基がケト(すなわち、 $=O$ )であるならば、原子上の2個の水素が置き換えられる。ケト置換基は芳香族基上には存在しない。環系(例えば、炭素環またはヘテロ環)がカルボニル基または二重結合で置換されていると示されるならば、該カルボニル基または二重結合は環の一部(すなわち、環内)であることを意図する。ここで使用する環二重結合は、2個の隣接する環原子間で形成される二重結合である(例えば、 $C=C$ 、 $C=N$ または $N=N$ )。

【 0 0 9 1 】

本発明の化合物に窒素原子(例えば、アミン)があるとき、酸化剤(例えば、 $mCPBA$  および/または過酸化水素)での処理により $N$ -オキシドに変換して、他の本発明の化合物を提供し得る。それゆえに、示し、請求する窒素原子は窒素およびその $N$ -オキシド( $N-O$ )誘導体の両方に及ぶと見なされる。

【 0 0 9 2 】

何らかの可変基が、化合物のある要素または式において1回を超えて存在するとき、そのそれぞれの定義は全てのそれぞれの他の定義と無関係である。それゆえに、例えば、ある基が0~3個の $R$ 基で置換されていると示されているならば、該基は場合により3個までの $R$ 基で置換されていてよく、各 $R$ は $R$ の定義から独立して選択される。また、置換基および/または可変基の組み合わせは、このような組み合わせが安定な化合物をもたらすときのみ可能である。

【 0 0 9 3 】

置換基との結合が環内の2個の原子を連結する結合上を交差して示されているならば、このような置換基は環上の任意の原子に結合し得る。置換基が、該置換基がある式の化合物の残りに結合する原子が示されることなく挙げられているならば、このような置換基は該置換基内の任意の原子により結合し得る。置換基および/または可変基の組み合わせは、このような組み合わせが安定な化合物をもたらすときのみ許容される。

【 0 0 9 4 】

用語“薬学的に許容される”は、ここでは、合理的な医学的判断の範囲内で、合理的な利益/危険比に釣り合った、過度の毒性、刺激、アレルギー性応答および/または他の問題もしくは合併症なく、ヒトおよび動物の組織と接触させる使用に適する化合物、物質、組成物および/または投与形態をいうために用いる。

【 0 0 9 5 】

ここで使用する“薬学的に許容される塩”は、親化合物がその酸または塩基塩の形成により修飾されている、開示された化合物の誘導体をいう。薬学的に許容される塩の例は、アミンのような塩基性基の無機酸または有機酸塩およびカルボン酸のような酸性基のアルカリ塩または有機塩を含むが、これらに限定されない。薬学的に許容される塩は、例えば、非毒性無機酸または有機酸から形成される親化合物の、通常非毒性塩または4級アンモニウム塩を含む。例えば、このような通常非毒性塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸および硝酸のような無機酸由来のものおよび酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコル

10

20

30

40

50

ビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2 - アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸およびイセチオン酸のような有機酸から製造される塩を含む。

【 0 0 9 6 】

本発明の薬学的に許容される塩は、塩基性基または酸性基を含む親化合物から、慣用の化学法により合成できる。一般に、このような塩は、これらの化合物を形成する遊離酸または塩基と、適切な塩基または酸の化学量論量を、水中または有機溶媒中またはこれら2種の中で反応させることにより製造でき、一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。適当な塩の一覧は、引用により開示を本明細書に包含させるRemington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990)に見ることができる。

10

【 0 0 9 7 】

さらに、式Iの化合物は、プロドラッグ形態を有し得る。インビボで変換して生物活性剤(すなわち、式Iの化合物)を提供するあらゆる化合物がプロドラッグであり、本発明の範囲および精神の範囲内である。種々の形態のプロドラッグが当分野で周知である。このようなプロドラッグ誘導体の例として、以下のものを参照のこと。

- a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985)およびWidder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);
- b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);
- c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);
- d) Bundgaard, H. et al., J. Pharm. Sci., 77:285 (1988); および
- e) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984)。

20

【 0 0 9 8 】

カルボキシ基を含む化合物は、体内で加水分解されて、式Iの化合物自体を生じるプロドラッグとして作用する生理学的に加水分解可能なエステルを形成できる。このようなプロドラッグは、多くの状況での加水分解が主として消化酵素の影響下に起こるため、好ましくは経口投与する。エステル自体が活性であるかまたは加水分解が血中で起こる場合、非経腸投与を使用し得る。式Iの化合物の生理学的に加水分解可能なエステルの例は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルベンジル、4 - メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルカノイルオキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル(例えば、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチルまたはプロピオニルオキシメチル)、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシカルボニルオキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル(例えば、メトキシカルボニル - オキシメチルまたはエトキシカルボニルオキシメチル、グリシルオキシメチル、フェニルグリシルオキシメチル、(5 - メチル - 2 - オキソ - 1,3 - ジオキソレン - 4 - イル) - メチル)および例えば、ペニシリンおよびセファロスポリン分野で使用される、他の周知の生理学的に加水分解可能なエステルを含む。このようなエステルは、当分野で知られる慣用の技術により製造し得る。

30

40

【 0 0 9 9 】

プロドラッグの製造は当分野で周知であり、例えば、King, F.D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); Testa, B. et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, CA (1999)に記載されている。

【 0 1 0 0 】

本発明は、本化合物に存在する原子の全ての同位体を含むことを意図する。同位体は、同じ原子番号を有するが、質量数が異なる原子を含む。一般例として、限定しないが、水

50

素の同位体は重水素およびトリチウムを含む。重水素は、その核に1個のプロトンと1個の中性子を有し、通常の水素の2倍の質量を有する。重水素は、“ $^2\text{H}$ ”または“D”のような記号により表記できる。用語“重水素化”は、ここでは、それ自体または化合物または基を修飾するものとして使用して、炭素に結合した1個以上の水素原子の、重水素原子への置き換えを意味する。炭素の同位体は $^{13}\text{C}$ および $^{14}\text{C}$ を含む。

#### 【0101】

同位体標識した本発明の化合物は、一般に、当業者に知られる慣用技術によりまたはここに記載するものに準じた方法により、他の場合には用いる非標識反応材の代わりに適切な同位体標識した反応材を使用して、製造され得る。このような化合物は、多様な、例えば、可能性のある医薬化合物が標的タンパク質または受容体と結合する能力を決定する標品および試薬としてまたはインビボまたはインビトロで本発明の化合物の生物学的受容体への結合を造影するための使用の可能性がある。

10

#### 【0102】

“安定な化合物”および“安定な構造”は、反応混合物から有用な程度の純度で単離し、有効な治療剤に製剤するのに耐える十分に堅牢な化合物を示すことを意味する。本発明の化合物がN-ハロ、 $\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ または $\text{S}(\text{O})\text{H}$ を有しないのが好ましい。

#### 【0103】

用語“溶媒和物”は、本発明の化合物と、有機であれ無機であれ、1個以上の溶媒分子との物理的結合を意味する。この物理的結合は水素結合を含む。ある場合、例えば、1個以上の溶媒分子が結晶固体の結晶格子に取り込まれているとき、溶媒和物は単離可能である。溶媒和物内の溶媒分子は規則的配置でおよび/または無秩序な配置で存在し得る。溶媒和物は化学量論量または非化学量論量の溶媒分子を含み得る。“溶媒和物”は溶液状態および単離可能溶媒和物の両者を含む。溶媒和物の例は、水和物、エタノール和物、メタノール和物およびイソプロパノール和物を含むが、これらに限定されない。溶媒和法は当分野で一般に知られる。

20

#### 【0104】

ここで使用する略語を次のとおり定義する。“1x”は1回、“2x”は2回、“3x”は3回、“°”は摂氏度、“eq”は当量、“g”はグラム、“mg”はミリグラム、“L”はリットル、“mL”はミリリットル、“ $\mu\text{L}$ ”はマイクロリットル、“N”は規定、“M”はモル濃度、“mmol”はミリモル、“min”は分、“h”は時間、“rt”は室温、“RT”は保持時間、“atm”は雰囲気、“psi”は重量ポンド毎平方インチ、“conc”は濃縮、“sat”または“飽和”は飽和、“MW”は分子量、“mp”は融点、“ee”はエナンチオマー過剰、“MS”または“Mass Spec”はマスマスペクトロメトリー、“ESI”はエレクトロスプレーイオン化質量分析、“HR”は高解像度、“HRMS”は高解像度マスマスペクトロメトリー、“LCMS”は液体クロマトグラフィーマスマスペクトロメトリー、“HPLC”は高速液体クロマトグラフィー、“RP HPLC”は逆相HPLC、“TLC”または“tlc”は薄層クロマトグラフィー、“NMR”は核磁気共鳴スペクトロスコピー、“nOe”は核オーバーハウザー効果スペクトロスコピー、“ $^1\text{H}$ ”はプロトン、“ $\delta$ ”はデルタ、“s”は一重項、“d”は二重項、“t”は三重項、“q”は四重項、“m”は多重項、“br”は幅広、“Hz”はヘルツおよび“°”、“°”、“R”、“S”、“E”および“Z”は、当分野の通常の技術者には周知の立体化学指定である。

30

40

#### 【0105】

## 【表 1】

|                                 |  |    |
|---------------------------------|--|----|
| Me                              | メチル  |    |
| Et                              | エチル  |    |
| Pr                              | プロピル   |    |
| i-Pr                            | イソプロピル   |    |
| Bu                              | ブチル  |    |
| i-Bu                            | イソブチル  |    |
| t-Bu                            | tert-ブチル   |    |
| Ph                              | フェニル   |    |
| Bn                              | ベンジル   | 10 |
| Boc                             | tert-ブチルオキシカルボニル                                     |    |
| AcOHまたはHOAc                     | 酢酸   |    |
| AlCl <sub>3</sub>               | アルミニウムクロライド  |    |
| AlBN                            | アゾビスイソブチロニトリル  |    |
| BBr <sub>3</sub>                | 三臭化ホウ素   |    |
| BCl <sub>3</sub>                | 三塩化ホウ素   |    |
| BEMP                            | 2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチルペルヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン |    |
| BOP試薬                           | ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート    | 20 |
| バージェス試薬                         | 1-メトキシ-N-トリエチルアンモニオスルホニル-メタンイミデート                    |    |
| CBz                             | カルボベンジルオキシ   |    |
| CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | ジクロロメタン  |    |
| CH <sub>3</sub> CNまたはACN        | アセトニトリル  |    |
| CDCl <sub>3</sub>               | ジュウテロクロロホルム  |    |
| CHCl <sub>3</sub>               | クロロホルム   |    |
| mCPBAまたはm-CPBA                  | メタクロロ過安息香酸   | 30 |
| Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 炭酸セシウム   |    |
| Cu(OAc) <sub>2</sub>            | 酢酸銅(II)  |    |
| Cy <sub>2</sub> NMe             | N-シクロヘキシル-N-メチルシクロヘキサンアミン                            |    |
| DBU                             | 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン                          |    |
| DCE                             | 1,2-ジクロロエタン  |    |
| DCM                             | ジクロロメタン  |    |
| DEA                             | ジエチルアミン  |    |
| デス・マーチン                         | 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-(1H)-オン | 40 |

## 【表 2】

|                                |  |    |
|--------------------------------|--|----|
| DICまたはDI PCDI                  | ジイソプロピルカルボジイミド   |    |
| DIEA、DIPEAまたはヒューニッヒ塩基          | ジイソプロピルエチルアミン  |    |
| DMAP                           | 4-ジメチルアミノピリジン  |    |
| DME                            | 1,2-ジメトキシエタン   |    |
| DMF                            | ジメチルホルムアミド   |    |
| DMSO                           | ジメチルスルホキシド   |    |
| cDNA                           | 相補的DNA   |    |
| Dppp                           | (R)-(+) - 1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン   | 10 |
| DuPhos                         | (+) - 1,2-ビス((2S,5S) - 2,5-ジエチルホスホラノ)ベンゼン                                      |    |
| EDC                            | N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド  |    |
| EDCI                           | N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミドヒドロクロライド  |    |
| EDTA                           | エチレンジアミンテトラ酢酸  |    |
| (S,S)-EtDuPhosRh(I)            | (+) - 1,2-ビス((2S,5S) - 2,5-ジエチルホスホラノ)ベンゼン(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)トリフルオロメタンスルホネート | 20 |
| Et <sub>3</sub> NまたはTEA        | トリエチルアミン   |    |
| EtOAc                          | 酢酸エチル  |    |
| Et <sub>2</sub> O              | ジエチルエーテル   |    |
| EtOH                           | エタノール  |    |
| GMF                            | ガラスマイクロファイバーフィルター  |    |
| グラブス(II)                       | (1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)-2-イミダゾリジニリデン)ジクロロ(フェニルメチレン)(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム      | 30 |
| HCl                            | 塩酸   |    |
| HATU                           | O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート                      |    |
| HEPES                          | 4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラキシン-1-エタンスルホン酸  |    |
| Hex                            | ヘキサン   |    |
| HOBtまたはHOBT                    | 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール   | 40 |
| H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | 硫酸   |    |
| K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 炭酸カリウム   |    |
| KOAc                           | 酢酸カリウム   |    |
| K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> | リン酸カリウム  |    |
| LAH                            | 水素化アルミニウムリチウム  |    |
| LG                             | 脱離基  |    |

## 【表 3】

|                                    |  |    |
|------------------------------------|--|----|
| LiOH                               | 水酸化リチウム  |    |
| MeOH                               | メタノール  |    |
| MgSO <sub>4</sub>                  | 硫酸マグネシウム   |    |
| MsOHまたはMSA                         | メチルスルホン酸   |    |
| NaCl                               | 塩化ナトリウム  |    |
| NaH                                | 水素化ナトリウム   |    |
| NaHCO <sub>3</sub>                 | 重炭酸ナトリウム   |    |
| Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>    | 炭酸ナトリウム  |    |
| NaOH                               | 水酸化ナトリウム   | 10 |
| Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>    | 亜硫酸ナトリウム   |    |
| Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>    | 硫酸ナトリウム  |    |
| NBS                                | N-ブロモスクシンイミド   |    |
| NCS                                | N-クロロスクシンイミド   |    |
| NH <sub>3</sub>                    | アンモニア  |    |
| NH <sub>4</sub> Cl                 | 塩化アンモニウム   |    |
| NH <sub>4</sub> OH                 | 水酸化アンモニウム  |    |
| OTf                                | トリフラートまたはトリフルオロメタン<br>スルホネート                         |    |
| Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> | トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジ<br>ウム(0)                        | 20 |
| Pd(OAc) <sub>2</sub>               | 酢酸パラジウム(II)  |    |
| Pd/C                               | パラジウム/炭素   |    |
| Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>            | [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フ<br>ェロセン]ジクロロパラジウム(II)         |    |
| Ph <sub>3</sub> PCl <sub>2</sub>   | トリフェニルホスフィンジクロライド                                    |    |
| PG                                 | 保護基  |    |
| POCl <sub>3</sub>                  | オキシ塩化リン  |    |
| i-PrOHまたはIPA                       | イソプロパノール   |    |
| PS                                 | ポリスチレン   | 30 |
| PyBOP                              | ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ<br>トリピロリジノホスホニウムヘキサフル<br>オロホスフェート |    |
| SEM-Cl                             | 2-(トリメチルシリル)エトキシメチルク<br>ロライド                         |    |
| SiO <sub>2</sub>                   | 酸化ケイ素  |    |
| SnCl <sub>2</sub>                  | 塩化錫(II)  |    |
| TBAF                               | テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオ<br>ライド                            |    |
| TBAI                               | テトラ-n-ブチルアンモニウムアイオ<br>ダイド                            | 40 |
| TEA                                | トリエチルアミン   |    |
| TFA                                | トリフルオロ酢酸   |    |
| THF                                | テトラヒドロフラン  |    |
| TMSCHN <sub>2</sub>                | トリメチルシリルジアゾメタン                                       |    |
| T <sub>3</sub> P                   | プロパンホスホン酸無水物   |    |
| TRIS                               | トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン                                  |    |



本発明の化合物を、有機合成の分野の当業者に知られる多くの方法で製造できる。

【0107】

IV. 生物学

インビトロアッセイ

R O C K 阻害剤としての本発明の化合物の有効性を、20mM H E P E S、pH 7.5、20mM M g C l<sub>2</sub>、0.015% B r i j - 3 5、4mM D T T、5 μM A T Pおよび1.5 μM ペプチド基質(FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH)を含む30 μLアッセイで決定できる。化合物をD M S Oの最終濃度が< 2%となるようにD M S Oに溶解し、R h oキナーゼ変異体で反応を開始させた。インキュベーション後、E D T Aの添加により反応を停止させ、LABCHIP(登録商標)3000 Reader(Caliper Life Sciences)を使用してリン酸化ペプチドと非リン酸化ペプチドを分けた。化合物を含まない対照をアッセイに含み、そして酵素と基質を含み、キナーゼ活性を阻害するために反応開始時からE D T Aを含む背景をアッセイに含んだ。化合物を用量応答形式で試験し、キナーゼ活性の阻害を化合物の各濃度で計算した。阻害データを曲線近似プログラムを使用して適合させて、I C<sub>50</sub>、すなわち、キナーゼ活性の50%阻害に必要な化合物の濃度を決定した。

10

【0108】

上記R O C Kアッセイで代表的実施例化合物を試験し、R O C K阻害活性を有することが判明した。50 μM(50000nM)のR O C K阻害活性(I C<sub>50</sub>値)の範囲が観察された。次の表Aは、次の実施例化合物について測定したR O C K 2 I C<sub>50</sub>値を記載する。

20

【0109】

【表 4】

表A

| 実施例番号 | ROCK2 IC <sub>50</sub> (nM) |
|-------|-----------------------------|
| I-1   | 5.97                        |
| I-2   | 82.2                        |
| I-3   | 284                         |
| I-4   | 128                         |
| I-5   | 33.5                        |
| I-6   | 9.43                        |
| I-7   | 21.8                        |
| I-8   | 55.6                        |
| I-9   | 19.9                        |
| I-10  | 6.27                        |
| I-11  | 24.8                        |
| I-12  | 74.5                        |
| I-13  | 134                         |
| I-14  | 54.4                        |
| I-15  | 16.7                        |
| I-16  | 110                         |
| I-17  | 37.8                        |
| I-18  | 393                         |
| I-19  | 2500                        |
| I-20  | 1760                        |
| I-21  | 161                         |
| I-22  | 159                         |
| I-23  | 368                         |
| I-24  | 11.1                        |
| I-25  | 295                         |
| I-26  | 38.7                        |
| I-27  | 60.8                        |
| I-28  | 3440                        |
| I-29  | 2050                        |
| I-30  | 2940                        |
| I-31  | 497                         |
| I-32  | 682                         |

10

20

30

40

【表 5】

| 実施例番号 | ROCK2 IC <sub>50</sub> (nM) |
|-------|-----------------------------|
| I-33  | 367                         |
| I-34  | 207                         |
| I-35  | 434                         |
| I-36  | 204                         |
| I-37  | 323                         |
| I-38  | 847                         |
| I-39  | 644                         |
| I-40  | 500                         |
| I-41  | 2760                        |
| I-42  | 287                         |
| I-43  | 2190                        |
| I-44  | 1450                        |
| I-45  | 1980                        |
| I-46  | 51.2                        |
| I-47  | 56.2                        |
| I-48  | 992                         |
| I-49  | 1250                        |
| I-50  | 4810                        |
| I-51  | 1150                        |
| I-52  | 3560                        |
| I-53  | 4500                        |
| I-54  | 2560                        |
| I-55  | 3250                        |
| I-56  | 626                         |
| I-57  | 1140                        |
| I-58  | 111                         |
| I-59  | 3820                        |
| I-60  | 40.4                        |
| I-61  | 4720                        |
| I-62  | 43.6                        |
| I-63  | 2370                        |
| I-64  | 2960                        |
| I-65  | 1220                        |

10

20

30

40

【表 6】

| 実施例番号 | ROCK2 IC <sub>50</sub> (nM) |
|-------|-----------------------------|
| I-66  | 2590                        |
| I-67  | 471                         |
| I-68  | 362                         |
| I-69  | 1080                        |
| I-70  | 1130                        |
| I-71  | 316                         |
| I-72  | 58.7                        |
| I-73  | 619                         |
| II-1  | 387                         |
| II-2  | 557                         |
| II-3  | 189                         |
| II-4  | 2370                        |
| II-5  | 1420                        |
| II-6  | 1610                        |
| II-7  | 233                         |
| II-8  | 910                         |
| II-9  | 971                         |
| II-10 | 248                         |
| II-11 | 2240                        |
| II-12 | 685                         |
| III-1 | 1130                        |
| III-2 | 1090                        |
| III-3 | 2810                        |
| III-4 | 133                         |
| III-5 | 3730                        |
| III-6 | 4080                        |
| IV-1  | 50.9                        |
| IV-2  | 46.3                        |
| IV-3  | 21.0                        |
| IV-4  | 9.50                        |
| IV-5  | 383                         |

10

20

30

40

## 【0110】

## V. 医薬組成物、製剤および組み合わせ

本発明の化合物を、錠剤、カプセル剤(この各々は徐放性または持効性製剤を含む)、丸剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁液剤、シロップ剤およびエマルジョン剤のような経口投与形態で投与できる。これらはまた静脈内(ボラスまたは点滴)、腹腔内、皮下または筋肉内形態で投与してもよく、全て、医薬分野の当業者に周知の投与形態を使用する。それらは単独で投与できるが、一般に選択された投与経路および標準的製薬実務に基づいて選択した医薬担体と共に投与する。

## 【0111】

用語“医薬組成物”は、本発明の化合物を、少なくとも1種のさらなる薬学的に許容さ

50

れる担体と組み合わせて含む組成物を意味する。“薬学的に許容される担体”は、投与方法および投与形態の性質によって、例えば、アジュバント、添加物または媒体、例えば希釈剤、防腐剤、充填剤、流動調節剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味剤、風味剤、香料、抗細菌剤、抗真菌剤、滑沢剤および分散剤を含む、生物学的活性剤を動物、特に、哺乳動物に送達するために当分野で一般に許容される媒体をいう。薬学的に許容される担体を、十分に当業者の範囲内に入る多くの因子に従い製剤する。これらは、製剤する活性剤のタイプおよび性質；薬剤含有組成物を投与する患者；組成物の意図する投与経路；および標的とする治療指標を含むが、これらに限定されない。薬学的に許容される担体は水性および非水性の両者の液体媒体ならびに多様な固体および半固体投与形態を含む。このような担体は、活性剤に加えて多数の異なる成分および添加剤を含んでよく、このよう

10

なさらなる成分は、当業者に周知の雑多な、例えば、活性剤の安定化、結合剤の理由により製剤に含まれる。適当な薬学的に許容される担体および選択に関する因子の記載は多様な容易に入手可能な源、例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (1990)に見られる。

#### 【0112】

本発明の化合物のための投与レジメンは、当然、特定の薬剤ならびにその投与方法および経路の薬物動態特性；受容者の種、年齢、性別、健康、医学的状态および体重；症状の性質および程度；同時処置の種類；処置頻度；投与経路、患者の腎機能および肝機能ならびに所望の効果のような既知因子により変わる。医師または獣医師は、障害の進行を予防し、対抗し、または阻止するために必要な薬物の有効量を決定し、処方できる。

20

#### 【0113】

一般的指標として、各活性成分の1日経口投与量は、ここに記載する効果のために使用するとき、約0.001～約100.0mg/kg体重、好ましくは約0.01～約100mg/kg体重/日、最も好ましくは約0.1～約20mg/kg/日の範囲である。静脈内では、最も好ましい投与量は、一定速度点滴の間、約0.001～約10mg/kg/分の範囲である。本発明の化合物は1回一日投与量で投与しても、総1日投与量を1日2回、3回または4回の分割投与量で投与してもよい。

#### 【0114】

本発明の化合物はまた非経腸投与(例えば、静脈内、動脈内、筋肉内または皮下)により投与できる。静脈内または動脈内に投与するとき、投与量を連続的にまたは間欠的に与え得る。さらに、活性医薬成分の段階的放出を確実にする、筋肉内および皮下送達のための製剤を開発できる。

30

#### 【0115】

本発明の化合物を、適当な鼻腔内媒体の局所使用により鼻腔内形態でまたは経皮皮膚パッチを使用する経皮経路により、投与できる。経皮送達系の形態で投与するとき、投与量は、当然、投与レジメンを通して間欠的ではなく連続的である。

#### 【0116】

本化合物は、典型的に、意図する投与形態、例えば経口錠剤、カプセル剤、エリキシル剤およびシロップ剤に基づき、慣用の薬務に一致して適切に選択された適当な医薬希釈剤、添加物または担体(ここでは集合的に医薬担体と呼ぶ)との混合物で投与される。

40

#### 【0117】

例えば、錠剤またはカプセル剤の形態の経口投与のために、活性薬物成分を、ラクトース、デンプン、スクロース、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトールなどの経口用の非毒性の薬学的に許容される、不活性担体と組み合わせることができ；液体形態での経口投与のために、経口薬物成分を、エタノール、グリセロール、水などのような任意の経口用の非毒性の薬学的に許容される不活性担体と組み合わせることができる。さらに、望むならばまたは必要であるならば、適当な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色剤を混合物に入れることもできる。適当な結合剤デンプン、ゼラチン、グルコースまたはベータ-ラクトースのような天然糖類、トウモロコシ甘味剤、アカシア、トラガカントまたはアルギン酸

50

ナトリウムのような天然および合成ゴム類、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、蠟等を含む。これらの投与形態で使用する滑沢剤は、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどを含む。崩壊剤は、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンゴムなどを含むが、これらに限定されない。

【0118】

本発明の化合物は、小単層リボソーム、大単層リボソームおよび多重層リボソームのようなりボソーム送達系の形態でも投与できる。リボソームは、コレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンのような多様なリン脂質から形成できる。

【0119】

本発明の化合物は、標的設定可能薬物担体としての可溶性ポリマーとも結合させてよい。このようなポリマーは、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノールまたはバルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシド-ポリリシンを含み得る。さらに、本発明の化合物は、薬物の制御放出の達成に有用な一群の生分解性ポリマー、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸とポリグリコール酸のコポリマー、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアシレートおよびヒドロゲルの架橋もしくは両親媒性ブロックコポリマーと結合し得る。

【0120】

投与に適する投与形態(医薬組成物)は、投与量単位あたり約1ミリグラムから約1000ミリグラムの活性成分を含み得る。これらの医薬組成物において、活性成分は、組成物の総重量に基づき、約0.1~95重量%の量で通常存在する。

【0121】

ゼラチンカプセルは、活性成分とラクトース、デンプン、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などのような粉碎担体を含み得る。同様の希釈剤を使用して、圧縮錠剤を製造できる。錠剤およびカプセル剤のいずれも、一定時間にわたり医薬の連続的遊離を提供するための、徐放製製品として製造できる。圧縮錠剤は、不快な味をマスクするために、かつ錠剤を雰囲気から保護するために糖コーティングまたはフィルムコーティングしても、消化管での選択的崩壊のために腸溶性コーティングしてもよい。

【0122】

経口投与のための液体投与形態は、患者に受け入れられやすくするために、着色剤および風味剤を含んでよい。

【0123】

一般に、水、適当な油、食塩水、デキストロース(グルコース)水溶液および関係する糖溶液およびグリコール、例えばプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールが、非経腸溶液のための適当な担体である。非経腸投与用溶液は、好ましくは活性成分の水溶性塩、適当な安定化剤、そして必要であれば、緩衝物質を含む。亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウムまたはアスコルビン酸のような抗酸化剤は、単独でまたは組み合わせで、適当な安定化剤である。また使用されるのは、クエン酸およびその塩ならびにナトリウムEDTAである。さらに、非経腸溶液は、塩化ベンザルコニウム、メチル-またはプロピル-パラベンおよびクロロブタノールのような防腐剤を含み得る。

【0124】

本発明の化合物は、単独でまたは1種以上のさらなる治療剤と組み合わせて投与できる。“組み合わせて投与”または“組み合わせ治療”により、本発明の化合物と1種以上のさらなる治療剤を、処置する哺乳動物と一緒に投与することが意味される。組み合わせで投与されるとき、各成分は同時にまたは逐次的に任意の順番で、異なる時点で投与してよい。それゆえに、各成分を別々に、しかし、所望の治療効果を提供するために十分に近い時間で投与し得る。

【0125】

本発明の化合物はまた、R O C Kの阻害が関与する試験またはアッセイにおいて、標準または対照化合物として、例えば、品質標準または対照としても有用である。このような化合物は、例えば、R O C Kが関与する医薬研究における使用のための、市販キットにおいて提供され得る。例えば、本発明の化合物をアッセイにおいて対照として使用して、その既知活性を、未知活性の化合物と比較する。これにより、特に試験化合物が対照化合物の誘導体であったならば、実験者がアッセイが適切に行われたことを確信でき、比較のための基準が提供される。新規アッセイまたはプロトコールを開発するとき、本発明の化合物は、その有効性を試験するために使用される。

#### 【0126】

本発明はまた製品も含む。ここで使用する製品は、キットおよび包装物を含むが、これらに限定されないことを意図する。本発明の製品は、(a)第一容器；(b)第一容器内に位置する、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩形態を含む第一治療剤を含む医薬組成物；および(c)医薬組成物を心血管および/または炎症性障害(先に定義したとおり)の処置に使用できることを記載する添付文書を含む。他の態様において、添付文書は、医薬組成物を、心血管および/または炎症性障害を処置するための第二治療剤と組み合わせ(先に定義したとおり)使用できることを述べる。製品は、さらに、(d)第二容器を含み、ここで、要素(a)および(b)が第二容器内に位置し、要素(c)が第二容器内または第二容器の外に位置する。第一および第二容器内に位置するとは、各容器がその境界内にその物を保持することを意味する。

#### 【0127】

第一容器は医薬組成物の保持に使用される入れ物である。この容器は、製造、保存、輸送および/または個々/大量販売のためであり得る。第一容器は、ビン、ジャー、バイアル、フラスコ、シリンジ、チューブ(例えば、クリーム製剤用)または医薬品の製造、保持、保存または分配に使用するあらゆる他の容器をカバーすることを意図する。

#### 【0128】

第二容器は、第一容器および所望により添付文書を保持するために使用されるものである。第二容器の例は、箱(例えば、ダンボールまたはプラスチック)、枠箱、カートン、袋(例えば紙またはビニール袋)、ポーチおよびサックを含むが、これらに限定されない。添付文書は、第一容器の外側にテープ、のり、ホッチキスまたは他の接着方法で物理的に接着してよく、または第一容器に結合させるための物理的手段を何も用いず、第二容器内に入れてよい。あるいは、添付文書は第二容器の外側に位置する。第二容器の外側に位置するとき、添付文書がテープ、のり、ホッチキスまたは他の接着方法で物理的に接着していることが好ましい。あるいは、物理的に結合させずに、第二容器の外側に隣接しているかまたは触れている。

#### 【0129】

添付文書は、第一容器内に位置する医薬組成物に関する情報を記載したラベル、タグ、マーカールなどである。記載される情報は、通常、製品を販売する領域を統御する規制当局(例えば、米国食品医薬品局)により決定される。好ましくは、添付文書は、本医薬組成物が承認された適応症について具体的に記載する。添付文書は、その中に含まれるまたはその上にある情報を読むことができるあらゆる材料により作り得る。好ましくは、添付文書は、所望の情報が掲載されている(例えば、印刷または塗布されている)印刷可能材料(例えば紙、プラスチック、ダンボール、ホイル、付箋紙またはプラスチックなど)である。

#### 【0130】

本発明の他の特性は、本発明の説明のために提供し、限定することを意図しない例示的態様の次の記載を経て明瞭になる。次の実施例化合物を、ここに開示する方法を使用して、製造し、単離し、かつ特徴づけしている。

#### 【実施例】

#### 【0131】

### VI. スキームを含む一般的合成

本発明の化合物を、有機化学の当業者に利用可能な多くの方法により合成し得る(Maffr

10

20

30

40

50

and, J.P. et al., Heterocycles, 16(1):35-37 (1981)). 本発明の化合物を製造するための一般的合成スキームを下に記載する。これらのスキームは説明的であり、ここに開示する化合物を製造するために当業者が使用し得る可能な技術を限定することを意図しない。本発明の化合物を製造するための異なる方法が当業者には明らかである。さらに、合成における種々の工程を、所望の1個または複数個の化合物を得るために別の順序で実施し得る。

【0132】

一般的スキームに記載した方法で製造した本発明の化合物の例を、下記の間mediateおよび実施例のセクションに示す。ホモキラル例の製造は、当業者に知られる方法により実施し得る。例えば、ホモキラル化合物を、キラル相分取HPLCによるラセミ生成物の分離により製造し得る。あるいは、実施例化合物を、エナンチオマー富化生成物をもたらすことが知られる方法により製造し得る。これらは、ラセミ中間体へのキラル補助官能基の取り込みを含むが、これに限定されず、これは、変換のジアステレオ選択性の制御に作用し、キラル助剤の開裂によりエナンチオ富化された生成物を提供する。

10

【0133】

本発明の化合物を、有機合成の分野の当業者に知られる多くの方法で製造できる。本発明の化合物を製造するに当たり、下記の方法を合成有機化学の分野で知られる他の合成法と共に使用し、または当業者により認識されるその変法を使用できる。好ましい方法は、下記のものを含むが、これらに限定されない。反応は、用いる反応材および物質に適し、利用される変換に適する溶媒または溶媒混合物中で実施する。分子上に存在する官能基は、意図される変換と調和すべきであることは、有機合成の当業者には理解される。所望の本発明の化合物を得るために、合成工程の順序の変更または他のスキームより特定の方法スキームを選択する判断が必要となることがある。

20

【0134】

この分野での何らかの合成経路の計画におけるもう一つの考察は、本発明において記載する化合物に存在する反応性官能基を保護するために使用する保護基の賢明な選択であるも認識される。熟練した実施者のための多くの代替法を記載する優れた著述は、Greene et al. (Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley-Interscience (2006))である。

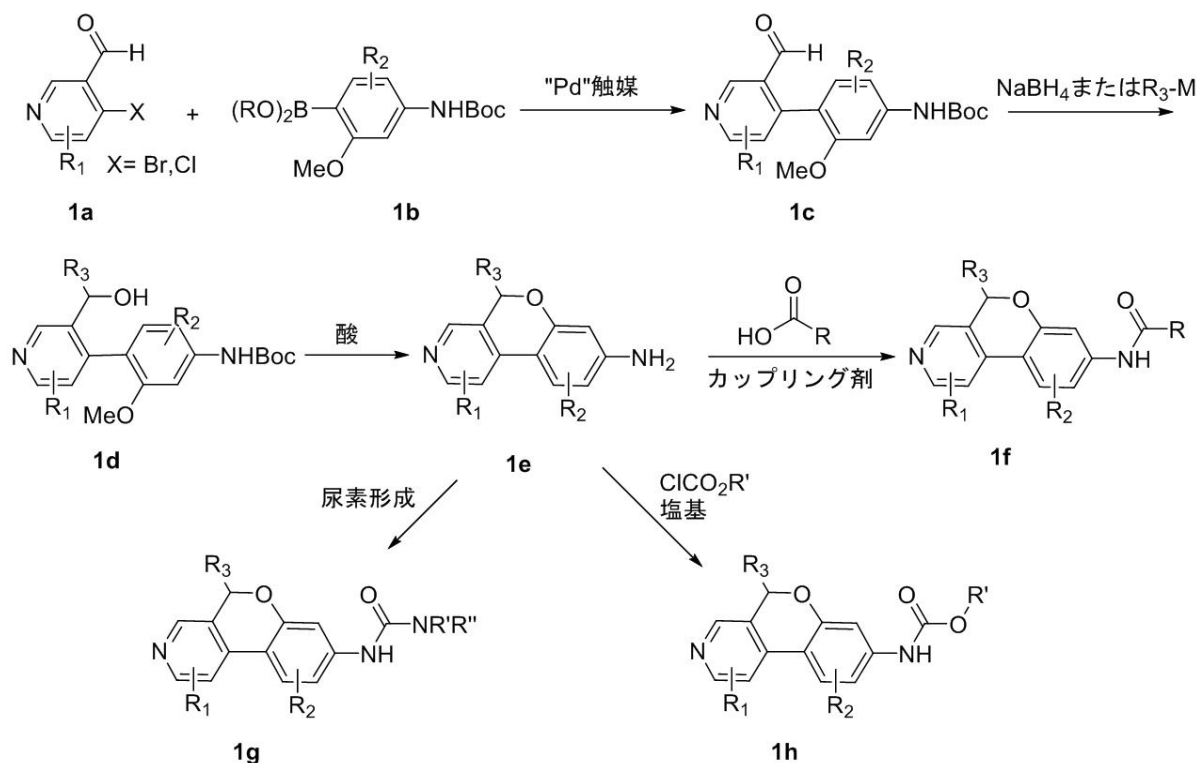
【0135】

30



## 【化 8】

スキーム 1

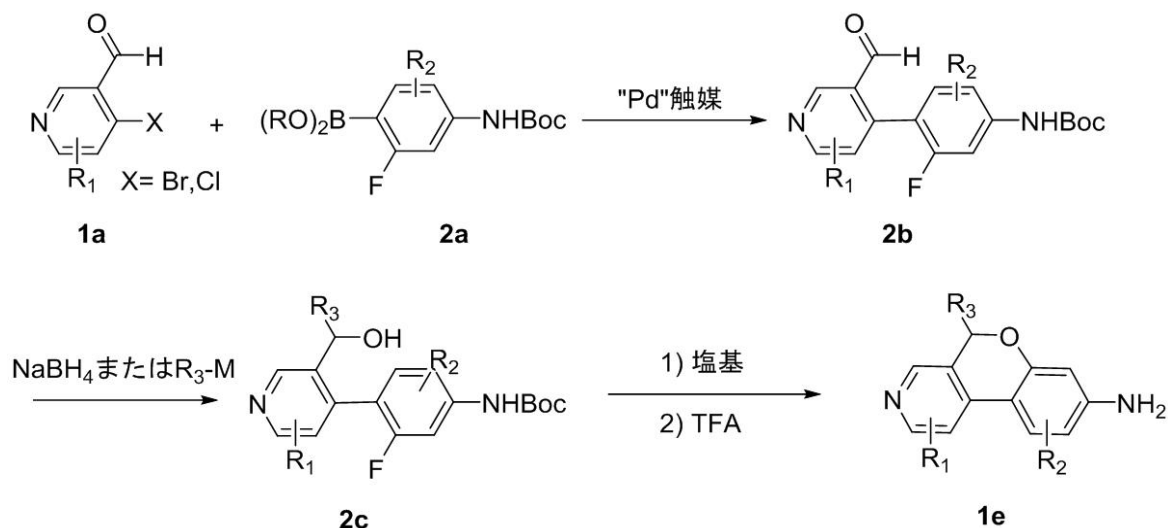


1 f、1 g および 1 h の構造を有する本発明の化合物を、スキーム 1 に示すように製造できる。4 - ハロピリジン誘導体 1 a とメトキシアニリンボロン酸またはボロン酸エステル 1 b の、 $K_3PO_4$  のような塩基および  $PdCl_2(dppf)$  のような Pd 触媒の存在下の鈴木・宮浦カップリングにより、中間体 1 c を得る。アルデヒド 1 c を、 $NaBH_4$  のような還元剤を使用して還元するかまたはグリニャール試薬のようなアルキル金属試薬で処理して、アルコール 1 d を得る。HBr のような強酸での処理による 1 d の閉環により、共通中間体である三環式アニリン 1 e を得る。中間体 1 e と適切なカルボン酸を、HATU、EDC または  $T_3P$  のようなカップリング剤および DIEA のような塩基の存在下でカップリングさせることによるアミド形成により、標的 1 f を得る。適切なアミンと反応するイソシアネートを形成するように、TEA のような塩基の存在下、ホスゲンまたは CDI で 1 e を処理するような条件下での適切なアミンと中間体 1 e の尿素形成により、標的 1 g を得る。中間体 1 e を、適切なクロロホルメートで、TEA のような塩基の存在下に処理したとき、標的 1 h を得ることができる。

【 0 1 3 6 】

## 【化9】

スキーム2

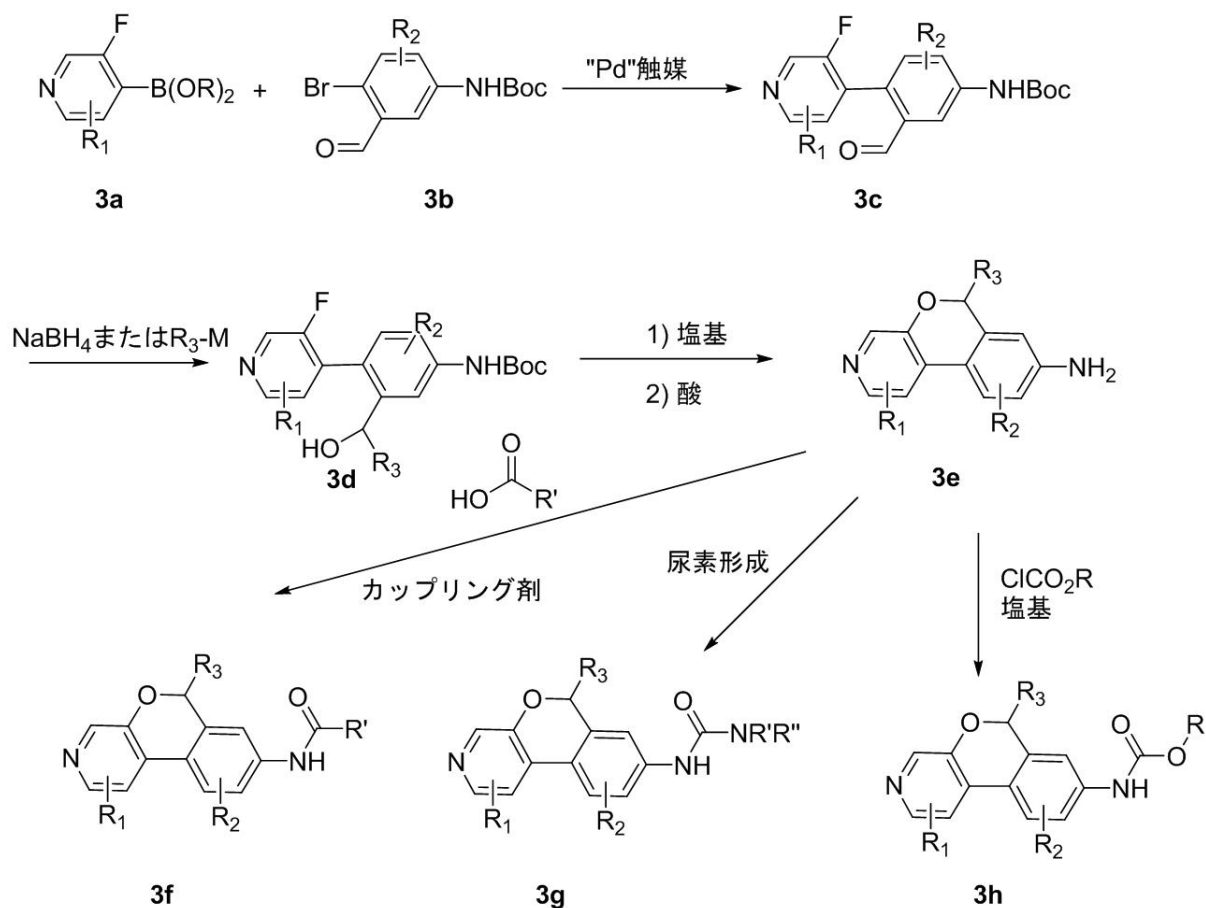


あるいは、共通中間体 1 e を、スキーム 2 に示すように製造する。4 - ハロピリジン誘導体 1 a とフルオロフェニルボロン酸またはボロン酸エステル 2 a の、 $K_3PO_4$  のような塩基および  $PdCl_2(dppf)$  のような Pd 触媒の存在下の鈴木・宮浦カップリングにより、中間体 2 b を得る。アルデヒド 2 b を、 $NaBH_4$  のような還元剤を使用して還元するかまたはグリニャール試薬のようなアルキル金属試薬で処理して、アルコール 2 c を得る。 $NaH$ 、 $Cs_2CO_3$  等のような塩基での処理による 1 d の閉環、続く TFA を使用する Boc 基のような保護基の除去により、三環式共通中間体 1 e を得る。

【0137】

【化10】

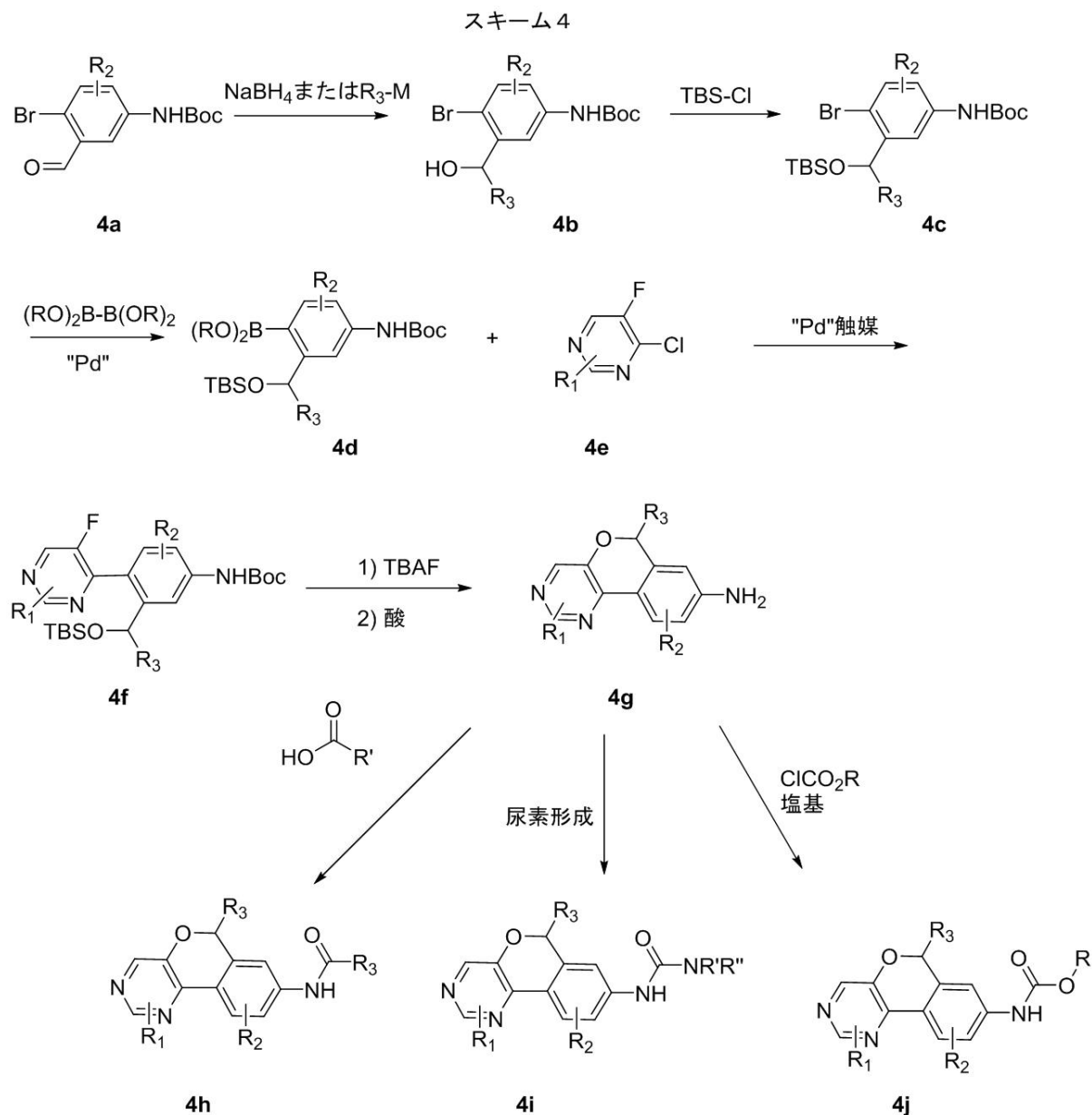
スキーム3



3 f、3 g および 3 h の構造を有する本発明の化合物は、スキーム 3 に示すように製造できる。4 - ピリジンボロン酸またはボロン酸エステル誘導体 3 a とプロモベンズアルデヒド誘導体 3 b または他の適切な鈴木カップリングパートナーの、 $K_3PO_4$  のような塩基および  $PdCl_2(dppf)$  のような Pd 触媒の存在下の鈴木・宮浦カップリングにより、中間体 3 c を得る。アルデヒド 3 c を、 $NaBH_4$  のような還元剤を使用して還元するかまたはグリニャール試薬のようなアルキル金属試薬で処理して、アルコール 3 d を得る。 $NaH$ 、 $Cs_2CO_3$  等のような塩基での処理による 3 d の閉環、続く TFA での処理による Boc のような保護基の除去により、三環式共通中間体 3 e を得る。中間体 3 e と適切なカルボン酸の、HATU、EDC または  $T_3P$  のようなカップリング剤および DIEA のような塩基の存在下のカップリングによるアミド形成により、標的 3 f を得る。適切なアミンと反応するイソシアネートを形成するように、TEA のような塩基の存在下、ホスゲンまたは CDI で 3 e を処理するような条件下での適切なアミンと中間体 3 e の尿素形成により、標的 3 g を得る。中間体 3 e を、適切なクロロホルメートで、TEA のような塩基の存在下に処理したとき、標的 3 h を得ることができる。

【0138】

【化11】

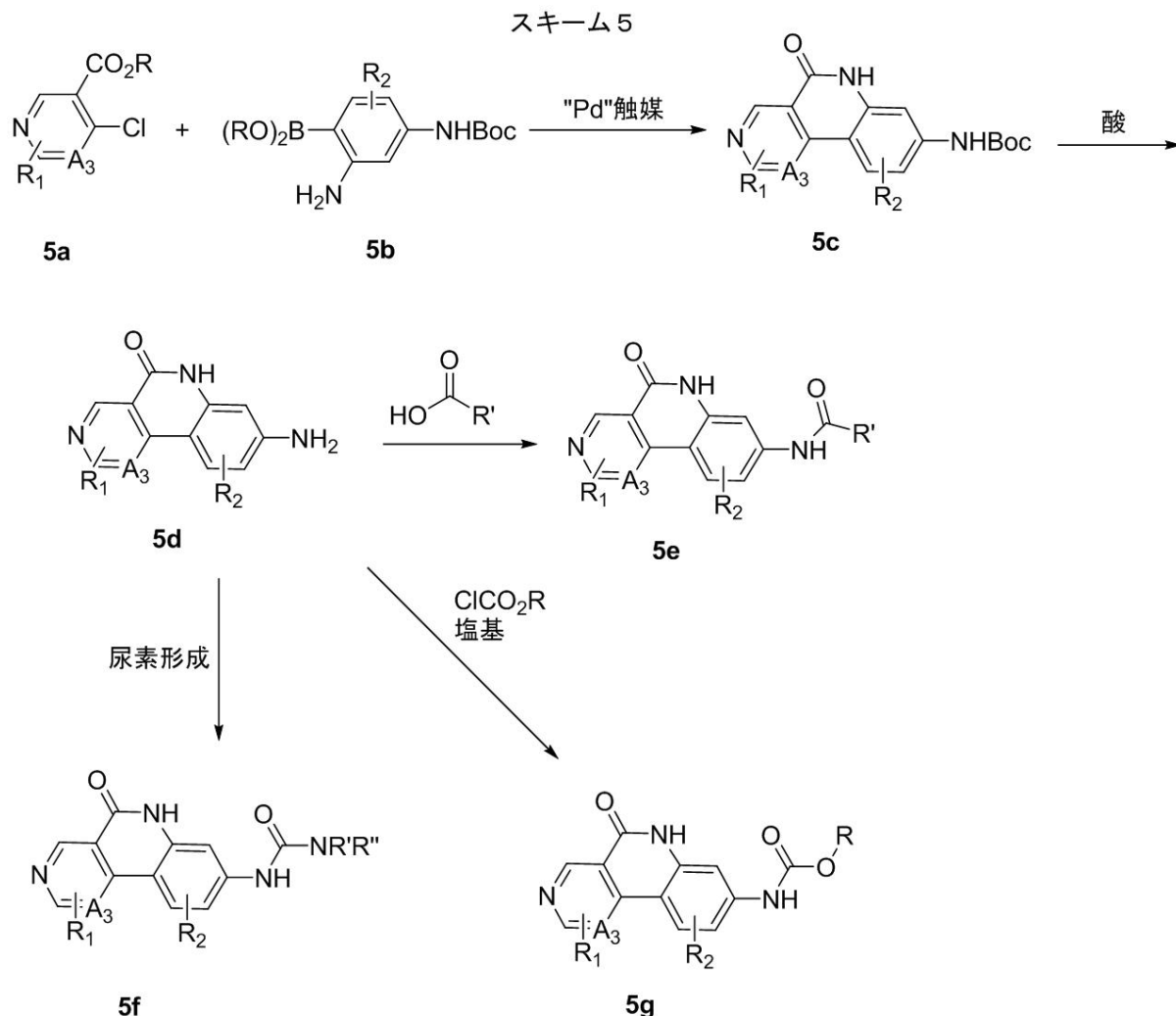


4 h、4 i および 4 j の構造を有する本発明の化合物を、スキーム 4 に示すように製造する。アルデヒド 4 a を、 $NaBH_4$  のような還元剤を使用して還元するかまたはグリニ

ヤール試薬のようなアルキル金属試薬で処理して、アルコール 4 b を得る。T B S のような保護基を使用してアルコールを保護して 4 c を得て、これを宮浦条件下でボロン酸またはボロン酸エステル 4 d に変換する。4 d とクロロピリミジン誘導体 4 e の、 $K_3PO_4$  のような塩基および  $Pd(PPh_3)_4$  のような Pd 触媒存在下の鈴木・宮浦カップリングにより、中間体 4 f を得る。4 f を T B A F で処理することによる T B S 保護基の除去と閉環、続く T F A での処置による B o c のような保護基の除去により、共通中間体 4 g を得る。アミド、尿素およびカルバメート形成により、標的 4 h、4 i および 4 j を得る。

【 0 1 3 9 】

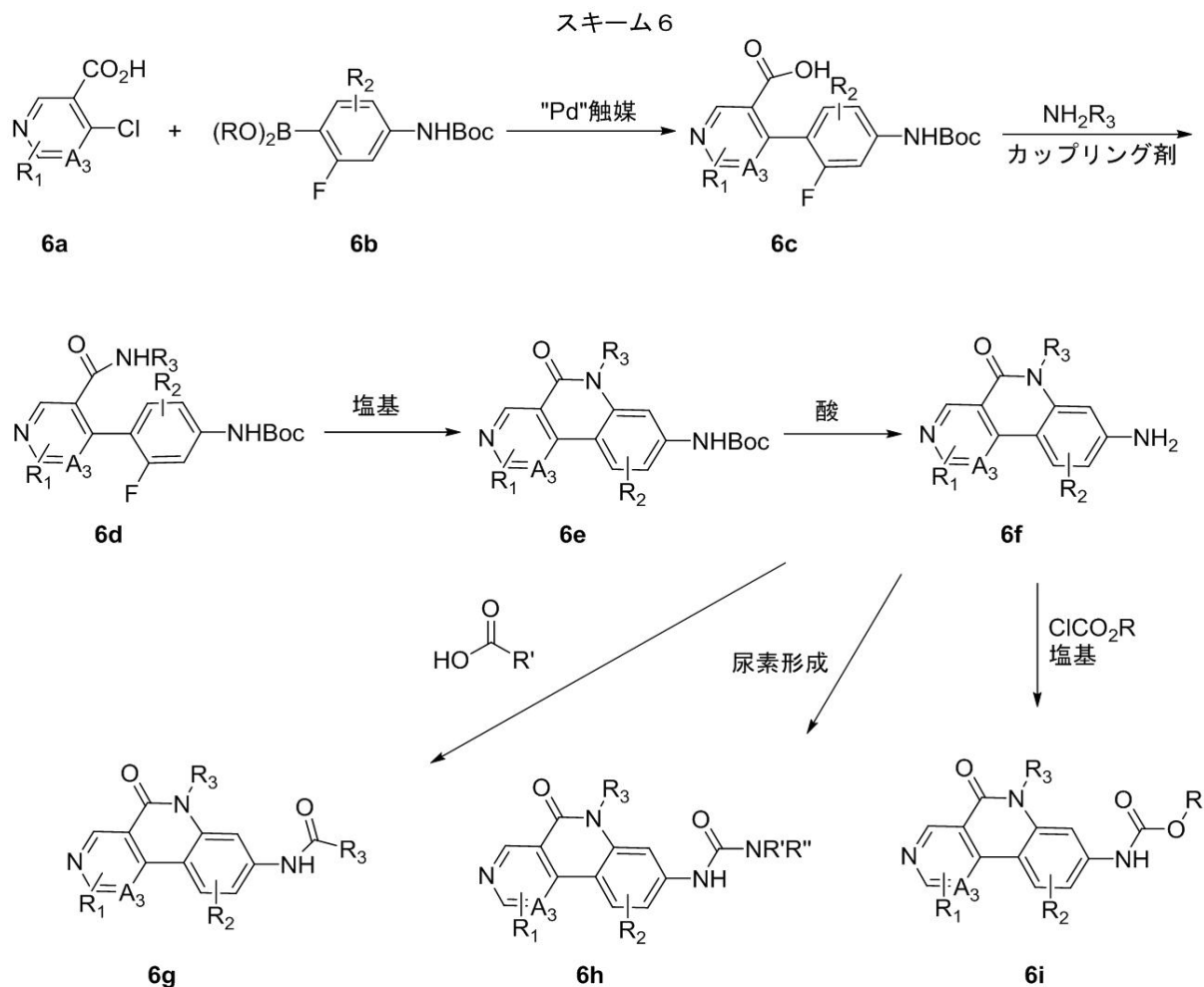
【 化 1 2 】



5 e、5 f および 5 g の構造を有する本発明の化合物は、スキーム 5 に示すように製造する。5 a と 5 b の、 $K_3PO_4$  のような塩基および  $Pd(PPh_3)_4$  のような Pd 触媒存在下の鈴木・宮浦カップリングにより、中間体 5 c を得る。T F A のような酸での処置による B o c のような保護基の除去により、共通中間体 5 d を得る。アミド、尿素およびカルバメート形成により、標的 5 e、5 f および 5 g を得る。

【 0 1 4 0 】

## 【化 1 3】



6 g、6 hおよび6 iの構造を有する本発明の化合物を、スキーム 6 に示すように製造する。6 aと6 bの、 $\text{K}_3\text{PO}_4$ のような塩基および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ のようなPd触媒存在下の鈴木・宮浦カップリングにより、中間体6 cを得る。中間体6 cと適切なアミンを、HATU、EDCまたは $\text{T}_3\text{P}$ のようなカップリング剤およびDIEAのような塩基存在下にカップリングさせることによるアミド形成により、6 dを得る。6 dをNaHのような塩基で処理することによる閉環により、6 eを得る。TFAのような酸での処置によるBocのような保護基の除去により、共通中間体6 fを得る。アミド、尿素およびカルバメート形成により、標的6 g、6 hおよび6 iを得る。

## 【0141】

中間体および最終生成物の精製は、順相または逆相クロマトグラフィーにより実施した。順相クロマトグラフィーは、特に断らない限り、ヘキサンとEtOAcまたはDCMとMeOHの勾配で溶出するプレパック $\text{SiO}_2$ カートリッジを使用して実施した。逆相分取HPLCは、溶媒A(90% $\text{H}_2\text{O}$ 、10%MeOH、0.1%TFA)と溶媒B(10% $\text{H}_2\text{O}$ 、90%MeOH、0.1%TFA、UV 220nm)の勾配または溶媒A(90% $\text{H}_2\text{O}$ 、10%ACN、0.1%TFA)と溶媒B(10% $\text{H}_2\text{O}$ 、90%ACN、0.1%TFA、UV 220nm)の勾配または溶媒A(98% $\text{H}_2\text{O}$ 、2%ACN、0.05%TFA)と溶媒B(98%ACN、2% $\text{H}_2\text{O}$ 、0.05%TFA、UV 220nm)の勾配で溶出するC18カラム(または)SunFire PrepC18 OBD 5  $\mu$  30  $\times$  100 mm、0 ~ 100 % Bを25分勾配(A =  $\text{H}_2\text{O}$  / ACN / TFA 90 : 10 : 0.1。B = ACN /  $\text{H}_2\text{O}$  / TFA 90 : 10 : 0.1)(または)Waters XBridge C18、19  $\times$  200 mm、5  $\mu$ m粒子; Guardカラム: Waters XBridge C18、19  $\times$  10 mm、5  $\mu$ m粒子; 溶媒A: 20 mM酢酸アンモニウム含有水; 溶媒B: 95 : 5 アセトニトリル : 20 mM酢酸アンモニウム含有水; 勾配: 20分かけて25 ~ 65 % B、次いで100 % Bに5分維持; 流速: 20 mL /

分または溶媒 A (5 : 95 アセトニトリル : 0.1 % 酢酸含有水) と溶媒 B (95 : 5 アセトニトリル : 0.1 % 酢酸含有水) の勾配を使用して実施した。

【0142】

特に断らない限り、最終生成物の分析は逆相分析的 HPLC により実施した。

【0143】

方法 A : SunFire C18 カラム (3.5  $\mu$ m C18、3.0  $\times$  150 mm)。10 分にわたる 10 ~ 100 % 溶媒 B の勾配溶出 (1.0 mL / 分)、続いて 100 % 溶媒 B を 5 分を使用した。溶媒 A は (95 % 水、5 % アセトニトリル、0.05 % TFA) であり、溶媒 B は (5 % 水、95 % アセトニトリル、0.05 % TFA、UV 254 nm) である。

【0144】

方法 B : XBridge Phenyl カラム (3.5  $\mu$ m C18、3.0  $\times$  150 mm)。10 分にわたる 10 ~ 100 % 溶媒 B の勾配溶出 (1.0 mL / 分)、続いて 100 % 溶媒 B を 5 分を使用した。溶媒 A は (95 % 水、5 % アセトニトリル、0.05 % TFA) であり、溶媒 B は (5 % 水、95 % アセトニトリル、0.05 % TFA、UV 254 nm) である。

【0145】

方法 C : Waters BEH C18、2.1  $\times$  50 mm、1.7  $\mu$ m 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 温度 : 40 ; 勾配 : 0 % B に 5 分維持、4 分かけて 0 ~ 100 % B、次いで 100 % B に 0.5 分維持 ; 流速 : 1 mL / 分。

【0146】

方法 D : Waters BEH C18、2.1  $\times$  50 mm、1.7  $\mu$ m 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 メタノール : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 移動相 B : 95 : 5 メタノール : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 温度 : 40 ; 勾配 : 0 % B に 5 分維持、4 分かけて 0 ~ 100 % B、次いで 100 % B に 0.5 分維持 ; 流速 : 0.5 mL / 分。

【0147】

方法 E : Waters BEH C18、2.1  $\times$  50 mm、1.7  $\mu$ m 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 0.05 % TFA 含有水 ; ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 0.05 % TFA 含有水 ; ; 温度 : 50 ; 勾配 : 3 分かけて 0 ~ 100 % B ; 流速 : 1.11 mL / 分。

【0148】

方法 F : Waters BEH C18、2.1  $\times$  50 mm、1.7  $\mu$ m 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 温度 : 50 ; 勾配 : 3 分かけて 0 ~ 100 % B ; 流速 : 1.11 mL / 分。

【0149】

方法 G : Ascentis Express C18 (2.7  $\mu$ m、4.6  $\times$  50 mm)。4 分にわたる 0 ~ 100 % 溶媒 B の勾配溶出 (4.0 mL / 分)。溶媒 A は (95 % 水、5 % アセトニトリル、10 mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ) であり、溶媒 B は (5 % 水、95 % アセトニトリル、10 mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$ 、UV 220 nm) である。

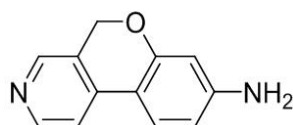
【0150】

方法 H : Ascentis Express C18 (2.7  $\mu$ m、4.6  $\times$  50 mm)。4 分にわたる 0 ~ 100 % 溶媒 B の勾配溶出 (4.0 mL / 分)。溶媒 A は (95 % 水、5 % アセトニトリル、0.1 % TFA) であり、溶媒 B は (5 % 水、95 % アセトニトリル、0.1 % TFA、UV 220 nm) である。

【0151】

中間体 1 : 5H - クロメノ[3,4-c]ピリジン - 8 - アミン

【化 14】



10

20

30

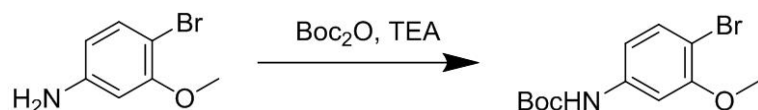
40

50

## 【 0 1 5 2 】

中間体 1 a : t e r t - ブチル(4 - ブロモ - 3 - メトキシフェニル)カルバメート

## 【 化 1 5 】



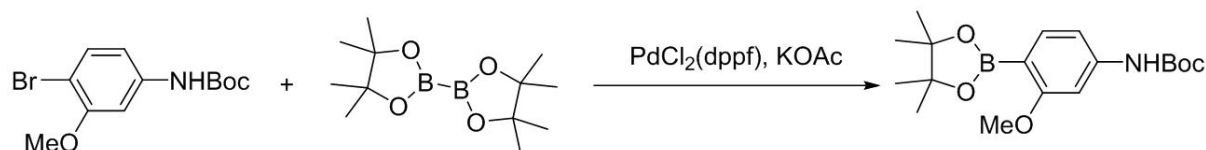
攪拌中の 4 - ブロモ - 3 - メトキシアニリン(50 g、247 mmol)の T H F (11.5 L)溶液に、B o c <sub>2</sub> O (69 mL、297 mmol)および T E A (45 mL、322 mmol)を添加した。反応混合物を 12 時間還流した。溶媒を除去し、残渣を酢酸エチルに溶解した。水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗製の混合物を順相クロマトグラフィーで精製して、中間体 1 a (60.0 g、78%)を白色固体として得た。LC-MS (ESI) m/z: 301.0 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.48 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)

10

## 【 0 1 5 3 】

中間体 1 b : t e r t - ブチル(3 - メトキシ - 4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェニル)カルバメート

## 【 化 1 6 】



20

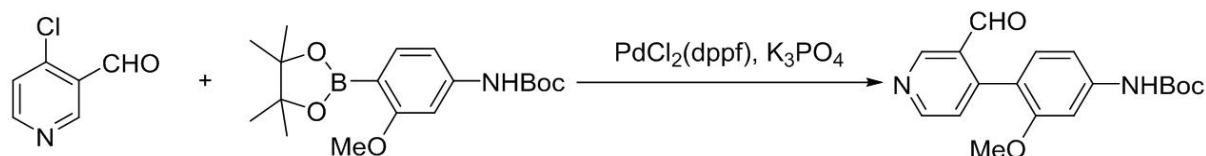
攪拌中の 1 a (25 g、83 mmol)の D M F (1750 mL)溶液に、K O A c (24.36 g、248 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5' - オクタメチル - 2,2' - ビ(1,3,2 - ジオキサボロラン)(31.5 g、124 mmol)および P d C l <sub>2</sub> (d p p f) - C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 付加物(6.76 g、8.27 mmol)を添加した。反応物を 100 で 12 時間加熱した。D M F を除去し、残渣を酢酸エチルに溶解した。水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗製の混合物を順相クロマトグラフィーで精製して、中間体 1 b (15.0 g、48%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.45 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.24 (s, 12H)

30

## 【 0 1 5 4 】

中間体 1 c : t e r t - ブチル(4 - (3 - ホルミルピリジン - 4 - イル) - 3 - メトキシフェニル)カルバメート

## 【 化 1 7 】



40

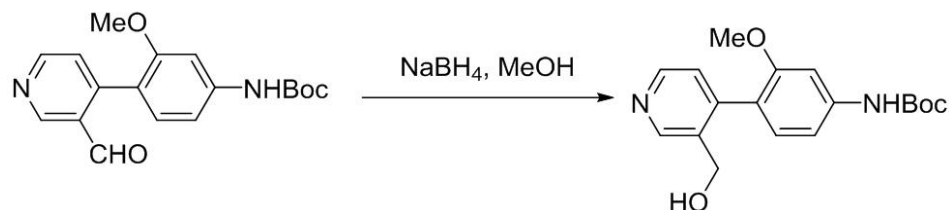
攪拌中の 1 b (15.54 g、44.5 mmol)の 1,4 - ジオキサン(450 mL)および H <sub>2</sub> O (75 mL)溶液に、4 - クロロニコチンアルデヒド(6.0 g、42.4 mmol)、K <sub>3</sub> P O <sub>4</sub> (36.0 g、170 mmol)および P d C l <sub>2</sub> (d p p f) - C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 付加物(2.77 g、3.39 mmol)を添加した。反応混合物を、窒素下、100 で 1 時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。順相クロマトグラフィーでの精製により、中間体 1 c (12.0 g、84%)を黄色固体として得た。LC-MS (ESI) m/z: 329.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.75 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.79 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.29 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)

50

## 【 0 1 5 5 】

中間体 1 d : t e r t - ブチル ( 4 - ( 3 - ( ヒドロキシメチル ) ピリジン - 4 - イル ) - 3 - メトキシフェニル ) カルバメート

## 【 化 1 8 】



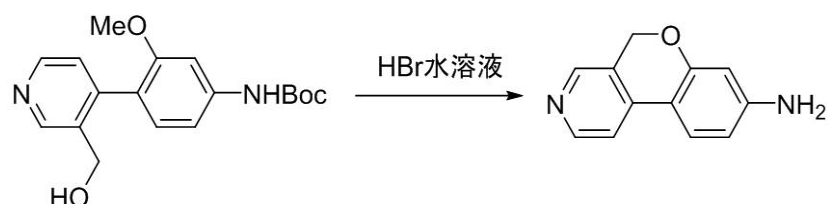
10

攪拌中の 1 c ( 3 0 g 、 9 1 mmol ) の M e O H ( 5 0 0 mL ) 溶液に、 N a B H <sub>4</sub> ( 4 . 1 5 g 、 1 1 0 mmol ) を、 0 ° C で N <sub>2</sub> 下、添加した。反応物を r t で 1 時間攪拌した。水 ( 1 5 0 mL ) で反応停止させ、メタノールを除去した。残渣を酢酸エチル ( 2 × 2 0 0 mL ) で抽出した。合わせた有機層を水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗製の固体を石油エーテル中熱 5 0 % 酢酸エチル ( 5 0 mL ) で洗浄して、中間体 1 d ( 3 0 g 、 9 8 % ) を灰白色固体として得た。LC-MS (ESI) m/z: 329.2 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.45 (s, 1H), 8.67 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 5.14 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)

## 【 0 1 5 6 】

中間体 1 : 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - アミン

## 【 化 1 9 】



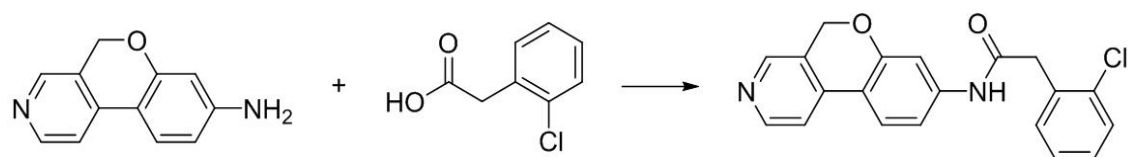
1 d ( 3 0 g 、 9 1 mmol ) の H B r ( 6 3 % 水溶液、 8 . 0 mL 、 9 1 mmol ) 懸濁液を 1 0 0 ° C で一夜加熱した。反応混合物を濃縮した。残渣を水に溶解し、水酸化ナトリウム溶液で塩基性化し、D C M ( 2 × 3 0 0 mL ) で抽出した。合わせた有機層を水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗製の固体を 2 0 % 酢酸エチルの石油エーテル溶液で洗浄し、乾燥して、中間体 1 ( 1 5 g 、 8 3 % ) を黄色固体として得た。LC-MS (ESI) m/z: 199.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.40 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.57 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.06 (s, 2H)

30

## 【 0 1 5 7 】

実施例 I - 1 : 2 - ( 2 - クロロフェニル ) - N - ( 5 H - クロメノ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 8 - イル ) アセトアミド

## 【 化 2 0 】



40

中間体 1 ( 7 0 mg 、 0 . 3 5 3 mmol ) を含むバイアルに、D I E A ( 0 . 1 8 5 mL 、 1 . 0 5 9 mmol ) 、 2 - ( 2 - クロロフェニル ) 酢酸 ( 6 0 . 2 mg 、 0 . 3 5 3 mmol ) および T <sub>3</sub> P ( 5 0 % E t O A c 溶液、 0 . 5 8 9 mL 、 0 . 9 8 9 mmol ) を添加した。反応物を r t で 4 時間攪拌した。逆相クロマトグラフィーによる精製により、実施例 I - 1 ( 1 4 3 mg 、 8 7 % ) の白色固体を T F A 塩として得た。LC-MS (ESI) m/z: 351.0/353.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 M

50



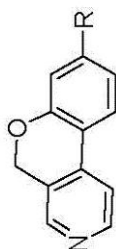
Hz, CD<sub>3</sub>OD) 7.11 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.66 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.92 - 5.83 (m, 3H), 5.80 - 5.75 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.40 (s, 2H); 分析的 H P L C R T A : 5.31 分、B : 5.79 分

【 0 1 5 8 】

表 I に記載した化合物を、実施例 I - 1 に記載するのと同じ方法に従い製造した。

【表 7】

表 I



| 実施例<br>番号 | R | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 法,<br>RT(分) | <sup>1</sup> H NMR (δ ppm)  |
|-----------|---|--|----------------------------|------------------|---|
| I-2       |   | N-(5H-クロム/ [3,4-c]t <sup>o</sup> リジノ-8-イ<br>ル)-3-7-エ/キシ7 <sup>o</sup> マハノアミト <sup>s</sup>        | 347.0                      | A:5.31<br>B:5.74 | (400 MHz, <i>メタノール-d</i> <sub>4</sub> ) 7.27 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.21 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.02 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 5.95 - 5.87 (m, 2H), 5.58 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 3H), 3.96 (s, 2H), 2.96 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 1.51 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H) |
| I-3       |   | (S)-2-7ミノ-N-(5H-クロム/ [3,4-c]t <sup>o</sup><br>リジノ-8-イル)-4-7-エニル7 <sup>o</sup> タノアミト <sup>s</sup> | 360.1                      | A:3.95<br>B:3.61 | (400 MHz, <i>メタノール-d</i> <sub>4</sub> ) 8.75 - 8.63 (m, 2H), 8.28 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.12 (m, 5H), 5.37 (s, 2H), 4.15 (dd, <i>J</i> = 6.9, 5.9 Hz, 1H), 2.78 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 2.39 - 2.15 (m, 2H)                                 |
| I-4       |   | (R)-2-7ミノ-N-(5H-クロム/ [3,4-c]t <sup>o</sup><br>リジノ-8-イル)-4-7-エニル7 <sup>o</sup> タノアミト <sup>s</sup> | 360.1                      | E:0.81<br>F:1.15 | (500 MHz, <i>メタノール-d</i> <sub>4</sub> ) 8.52 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 2H), 7.57 (s, 3H), 7.47 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H), 5.23 (s, 2H), 2.74 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 4.08 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 2.31 - 2.14 (m, 2H)           |

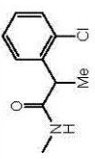
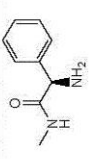
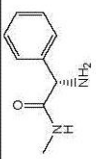
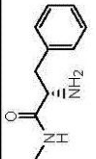
10

20

30

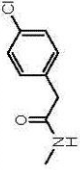
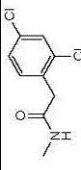
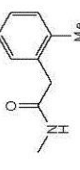
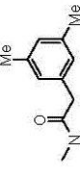
40

【表 8】

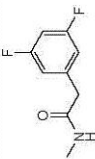
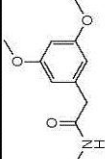
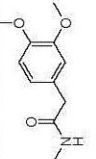
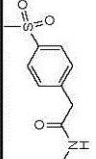
| 実施例<br>番号 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 法,<br>RT(分) | <sup>1</sup> H NMR (δ ppm)  |
|-----------|---|--|----------------------------|------------------|---|
| I-5       |    | 2-(2-アミノ-2-フェニルエチル)-N-(5H-グワノリル)-[3,4-c]ピリジン-8-イルアミン | 365.1                      | A:6.58<br>B:6.02 | (400 MHz, <sup>3</sup> Me <sub>2</sub> S-d <sub>6</sub> ) 8.64 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.20 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.23 (m, 4H), 5.33 (s, 2H), 4.33 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 7.0 Hz, 3H) |
| I-6       |    | (R)-2-アミノ-2-フェニル-N-(5H-グワノリル)-[3,4-c]ピリジン-8-イルアミン    | 332.1                      | A:3.52<br>B:2.67 | (400 MHz, <sup>3</sup> Me <sub>2</sub> S-d <sub>6</sub> ) 8.78 - 8.49 (m, 2H), 8.25 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 - 7.55 (m, 3H), 7.54 - 7.45 (m, 3H), 7.36 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.17 (s, 1H)   |
| I-7       |    | (S)-2-アミノ-2-フェニル-N-(5H-グワノリル)-[3,4-c]ピリジン-8-イルアミン    | 332.1                      | A:3.51<br>B:2.65 | (400 MHz, <sup>3</sup> Me <sub>2</sub> S-d <sub>6</sub> ) 8.80 - 8.60 (m, 2H), 8.25 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 3H), 7.55 - 7.45 (m, 3H), 7.36 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.17 (s, 1H)   |
| I-8       |  | (S)-2-アミノ-2-フェニル-N-(5H-グワノリル)-[3,4-c]ピリジン-8-イルアミン    | 346.1                      | A:3.79<br>B:2.97 | (400 MHz, <sup>3</sup> Me <sub>2</sub> S-d <sub>6</sub> ) 8.80 - 8.51 (m, 2H), 8.26 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.41 - 7.18 (m, 6H), 5.35 (s, 2H), 4.26 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.24 - 3.10 (m, 1H)   |



【表 10】

| 実施例<br>番号 | R  | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 法,<br>RT(分) | <sup>1</sup> H NMR (δ ppm)   |
|-----------|--|--|----------------------------|------------------|--|
| I-13      |   | 2-(4-クロロフェニル)-N-(5H-クロム/[3,4-c]ピリジン-8-イル)アセトアミド    | 351.0                      | A:7.56<br>B:5.91 | (400 MHz, <i>h</i> - <i>h</i> -d <sub>4</sub> ) 8.63 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 5H), 5.30 (s, 2H), 3.71 (s, 2H)  |
| I-14      |   | N-(5H-クロム/[3,4-c]ピリジン-8-イル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)アセトアミド | 385.0                      | A:7.93<br>B:6.33 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.64 (s, 1H), 8.74 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 3H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.90 (s, 2H)                      |
| I-15      |   | N-(5H-クロム/[3,4-c]ピリジン-8-イル)-2- <i>o</i> -トリルアセトアミド | 331.0                      | A:7.20<br>B:5.50 | (400 MHz, <i>h</i> - <i>h</i> -d <sub>4</sub> ) 8.63 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.10 (m, 4H), 5.32 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.35 (s, 3H)       |
| I-16      |  | N-(5H-クロム/[3,4-c]ピリジン-8-イル)-2-(3,5-ジメチルフェニル)アセトアミド | 345.1                      | A:7.96<br>B:6.18 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.49 (s, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.25 (s, 6H) |

【表 1 1】

| 実施例<br>番号 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 法,<br>RT(分) | <sup>1</sup> H NMR (δ ppm)  |
|-----------|---|---|----------------------------|------------------|---|
| I-17      |    | N-(5H-グロメ)/[3,4-c]ピリジン-8-イル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)アセトアミド    | 353.0                      | A:7.44<br>B:5.69 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.54 (s, 1H), 8.69 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.10 - 7.98 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.77 (s, 2H)  |
| I-18      |    | N-(5H-グロメ)/[3,4-c]ピリジン-8-イル)-2-(3,5-ジメトキシフェニル)アセトアミド    | 377.1                      | A:7.03<br>B:5.31 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.53 (s, 1H), 8.75 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.17 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 6.40 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.61 (s, 2H) |
| I-19      |    | N-(5H-グロメ)/[3,4-c]ピリジン-8-イル)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)アセトアミド    | 377.1                      | A:6.30<br>B:4.49 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.44 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.09 - 7.98 (m, 2H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 6.97 - 6.82 (m, 3H), 5.29 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.60 (s, 2H)   |
| I-20      |  | N-(5H-グロメ)/[3,4-c]ピリジン-8-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アセトアミド | 395.1                      | E:0.93<br>F:1.19 | (500 MHz, <sup>3</sup> H <sub>2</sub> O-d <sub>4</sub> ) 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 4H), 7.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.08 (s, 3H)                      |

10

20

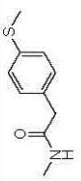
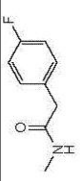
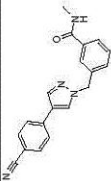
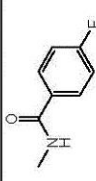
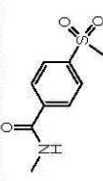
30

40

【表 1 2】

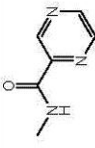
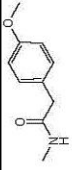
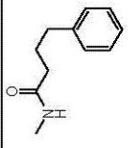
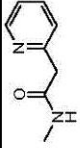
| 実施例<br>番号 | R | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 法,<br>RT(分) | <sup>1</sup> H NMR (δ ppm)   |
|-----------|---|---|----------------------------|------------------|--|
| I-21      |   | N-(5H-クロム/[3,4-c]t°リジノ-8-イ<br>ル)-2-(2,6-ジ°クロム7エ=ル)アセトアミ<br>ド°           | 385.0                      | E:1.34<br>F:1.72 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.54 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.07 (s, 2H)   |
| I-22      |   | N-(5H-クロム/[3,4-c]t°リジノ-8-イ<br>ル)-2-(3-(トリフルオロメチル)7エ=ル)アセトアミ<br>ド°       | 385.1                      | A:7.80<br>B:6.20 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.56 (s, 1H), 8.68 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.74 - 7.55 (m, 4H), 7.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.84 (s, 2H)  |
| I-23      |   | N-(5H-クロム/[3,4-c]t°リジノ-8-イ<br>ル)-2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)7エ<br>ル)アセトアミド° | 403.1                      | A:8.03<br>B:6.48 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.56 (s, 1H), 8.69 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.64 - 7.50 (m, 3H), 7.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.89 (s, 2H)   |
| I-24      |   | N-(5H-クロム/[3,4-c]t°リジノ-8-イ<br>ル)-2-(4-フルオロ-2-メチル7エ=ル)アセトアミ<br>ド°        | 349.1                      | A:7.30<br>B:5.77 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.49 (s, 1H), 8.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.13 - 7.94 (m, 2H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.5, 6.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 9.9, 2.5 Hz, 1H), 6.98 (td, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.29 (s, 3H) |

【表 1 3】

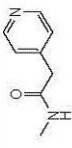
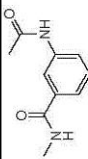
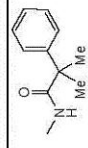
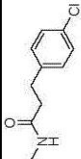
| 実施例<br>番号 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 法,<br>RT(分) | <sup>1</sup> H NMR (δ ppm)   |
|-----------|---|--|----------------------------|------------------|--|
| I-25      |    | N-(5H-インドール-3-イル)-2-(4-(メチルフェニル)フェニル)アセトアミド                  | 363.1                      | E:1.29<br>F:1.61 | (500 MHz, $\delta$ -DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.44 (d, $J$ = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.70 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 2H), 7.36 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 7.29-7.19 (m, 4H), 5.13 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.44 (s, 3H)   |
| I-26      |    | N-(5H-インドール-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド                       | 335.1                      | E:1.18<br>F:1.49 | (500 MHz, $\delta$ -DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.45 (br. s., 1H), 7.89 (d, $J$ = 5.0 Hz, 1H), 7.80 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.47 (d, $J$ = 2.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 3H), 7.00 (t, $J$ = 8.8 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.66 (s, 2H)                             |
| I-27      |    | N-(5H-インドール-3-イル)-2-((4-((4-シアノフェニル)メチル)ピリジン-2-イル)メチル)アセトアミド | 484.2                      | A:5.00<br>B:5.70 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.60 (s, 1H), 8.74 (d, $J$ = 5.8 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (d, $J$ = 0.5 Hz, 1H), 8.17 - 8.07 (m, 3H), 7.97 - 7.87 (m, 2H), 7.81 (s, 4H), 7.68 - 7.44 (m, 4H), 5.49 (s, 2H), 5.33 (s, 2H)   |
| I-28      |   | N-(5H-インドール-3-イル)-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド                       | 321.2                      | C:2.43<br>D:3.49 |  |
| I-29      |  | N-(5H-インドール-3-イル)-2-(4-(メチルスルホニルフェニル)フェニル)アセトアミド             | 380.2                      | C:2.11<br>D:3.06 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.69 (s, 1H), 8.54 (d, $J$ = 5.5 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.15 (d, $J$ = 8.2 Hz, 2H), 8.11 - 8.04 (m, 2H), 7.95 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (d, $J$ = 5.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.28 (s, 3H) |



【表 1 4】

| 実施例<br>番号 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 法,<br>RT(分) | <sup>1</sup> H NMR (δ ppm)  |
|-----------|---|---|----------------------------|------------------|---|
| I-30      |    | N-(5H-グロメ)/[3,4-c]ピリジン-8-イル<br>ピラジン-2-カルボキザミド       | 305.2                      | C:2.03<br>D:3.15 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.94 (s, 1H), 9.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.86 - 8.73 (m, 1H), 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 2H), 5.22 (s, 2H)   |
| I-31      |    | N-(5H-グロメ)/[3,4-c]ピリジン-8-イル<br>2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド | 347.2                      | C:2.38<br>D:3.43 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.34 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 4H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 5.17 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.57 (s, 2H)  |
| I-32      |    | N-(5H-グロメ)/[3,4-c]ピリジン-8-イル<br>4-ベンジルアセトアミド         | 345.3                      | C:2.72<br>D:3.82 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.11 (s, 1H), 8.52 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 3H), 7.23 - 7.12 (m, 3H), 5.18 (s, 2H), 2.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.89 (t, J = 7.5 Hz, 2H) |
| I-33      |  | N-(5H-グロメ)/[3,4-c]ピリジン-8-イル<br>2-(ピリジン-2-イル)アセトアミド  | 318.2                      | C:2.07<br>D:3.03 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.47 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 10.2, 5.0 Hz, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.86 (s, 2H)         |

【表 15】

| 実施例<br>番号 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 法,<br>RT(分) | <sup>1</sup> H NMR (δ ppm)   |
|-----------|---|---|----------------------------|------------------|--|
| I-34      |    | N-(5H-グロメ)/[3,4-c]t°リジノ-8-イ<br>ル)-2-(t°リジノ-4-イル)アセトアミド      | 318.3                      | C:1.88<br>D:2.92 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.54 (s, 1H), 8.51 - 8.45 (m, 3H),<br>8.40 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 5.2 Hz,<br>1H), 7.40 - 7.32 (m, 3H), 7.26 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H),<br>5.15 (s, 2H), 3.71 (s, 2H)   |
| I-35      |    | 3-アセトアミド-N-(5H-グロメ)/[3,4-c]t°<br>リジノ-8-イル)アセトアミド            | 360.3                      | C:2.05<br>D:3.15 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.45 (s, 1H), 10.18 (br. s., 1H),<br>8.53 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.07 (br. s., 1H),<br>7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (d,<br>J = 4.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.54 - 7.40 (m, 2H),<br>5.21 (s, 2H), 2.07 (s, 3H) |
| I-36      |    | N-(5H-グロメ)/[3,4-c]t°リジノ-8-イ<br>ル)-2-メチル-2-フェニルプロパン-1-アミド    | 345.3                      | C:2.83<br>D:3.85 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.28 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz,<br>1H), 8.42 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 5.2<br>Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 4H),<br>7.28 - 7.19 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 1.56 (s, 6H)  |
| I-37      |  | 3-(4-フェニルプロパン-1-イル)-N-(5H-グロメ)/[3,4-<br>c]t°リジノ-8-イル)アセトアミド | 365.2                      | C:2.79<br>D:3.90 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.15 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz,<br>1H), 8.43 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 5.2<br>Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.29 - 7.18 (m,<br>3H), 5.17 (s, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 2H), 2.64 (t, J = 7.5 Hz,<br>2H)                   |

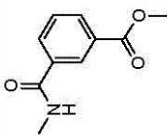
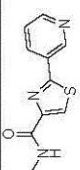
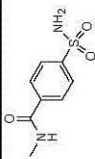
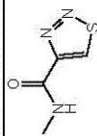
10

20

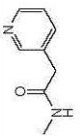
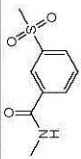
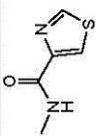
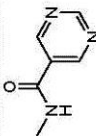
30

40

【表 16】

| 実施例<br>番号 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 法,<br>RT(分) | <sup>1</sup> H NMR (δ ppm)   |
|-----------|---|--|----------------------------|------------------|--|
| I-38      |    | メチル 3-(5H-グロメ)/[3,4-c]ピリジン-8-<br>イルカルバミレート                 | 361.4                      | C:2.48<br>D:3.58 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.64 (br. s, 1H), 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.52 (br. s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.91 (s, 3H) |
| I-39      |    | N-(5H-グロメ)/[3,4-c]ピリジン-8-<br>イル)-2-(ピリジン-3-イル)アミノ<br>ボキサミド | 387.3                      | C:2.41<br>D:3.59 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.45 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.72 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.56 - 8.47 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 5.22 (s, 2H)  |
| I-40      |    | N-(5H-グロメ)/[3,4-c]ピリジン-8-<br>イル)-4-スルファモイルベンゾアミド           | 382.3                      | C:1.94<br>D:2.84 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.61 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.96 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 4H), 7.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 5.22 (s, 2H)   |
| I-41      |  | N-(5H-グロメ)/[3,4-c]ピリジン-8-<br>イル)-1,2,3-チアゾール-4-カルボキサミド     | 311.2                      | C:2.12<br>D:3.13 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11.14 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 2H), 5.23 (s, 2H)   |

【表 17】

| 実施例<br>番号 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 法,<br>RT(分) | <sup>1</sup> H NMR (δ ppm)   |
|-----------|---|--|----------------------------|------------------|--|
| I-42      |    | N-(5H-クロム/[3,4-c]ピリジン-8-イル)-2-(ピリジン-3-イル)アセトアミド      | 318.2                      | C:1.95<br>D:2.98 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.46 (s, 1H), 8.56 - 8.50 (m, 2H), 8.46 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.5, 5.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.73 (s, 2H) |
| I-43      |    | N-(5H-クロム/[3,4-c]ピリジン-8-イル)-3-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イルアミド | 381.2                      | C:2.15<br>D:3.09 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.70 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.47 (br. s., 2H), 8.29 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.30 (s, 3H)               |
| I-44      |    | N-(5H-クロム/[3,4-c]ピリジン-8-イル)-4-カルボキシアミド               | 310.2                      | C:2.19<br>D:3.24 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.56 (s, 1H), 9.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.59 - 8.51 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H)   |
| I-45      |  | N-(5H-クロム/[3,4-c]ピリジン-8-イル)-5-カルボキシアミド               | 305.3                      | C:1.85<br>D:2.92 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.77 (br. s., 1H), 9.38 (s, 1H), 9.27 (s, 2H), 8.56 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H)   |

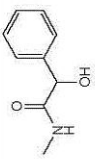
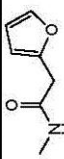
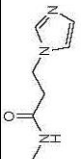
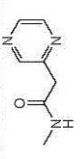
10

20

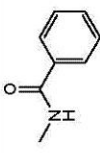
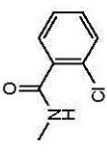
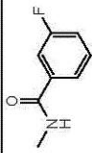
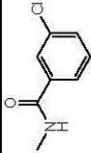
30

40

【表 18】

| 実施例<br>番号 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 法,<br>RT(分) | <sup>1</sup> H NMR (δ ppm)  |
|-----------|---|---|----------------------------|------------------|---|
| I-46      |    | N-(5H-ピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエタン-1-オン     | 333.1                      | C:2.24<br>D:2.91 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.15 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 4H), 7.38 - 7.24 (m, 4H), 6.51 (br. s., 1H), 5.17 (s, 2H), 5.11 (br. s., 1H)   |
| I-47      |    | N-(5H-ピリジン-2-イル)-2-(フuran-2-イル)エタン-1-オン     | 307.2                      | C:2.21<br>D:3.20 | (400 MHz, Me <sub>2</sub> SO-d <sub>6</sub> ) 8.47 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 3.0, 2.0 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.76 (s, 2H) |
| I-48      |    | N-(5H-ピリジン-2-イル)-3-(1H-イミダゾール-1-イル)エタン-1-オン | 321.3                      | C:1.79<br>D:2.78 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.23 (br. s., 1H), 8.52 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.28 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.4 Hz, 2H)            |
| I-49      |  | N-(5H-ピリジン-2-イル)-2-(ピリジン-2-イル)エタン-1-オン      | 319.2                      | C:1.86<br>D:2.83 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.53 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.56 - 8.49 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.97 (s, 2H)  |

【表 19】

| 実施例<br>番号 | R   | 名称                                  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 法,<br>RT(分) | <sup>1</sup> H NMR (δ ppm)   |
|-----------|---|-------------------------------------|----------------------------|------------------|--|
| I-50      |    | N-(5H-インドル-3-イル)-N-メチルベンズアミド        | 303.2                      | C:2.47<br>D:3.55 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.43 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 7.8, 4.4 Hz, 3H), 7.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 3H), 5.22 (s, 2H)  |
| I-51      |    | 2-クロロ-N-(5H-インドル-3-イル)-N-メチルベンズアミド  | 337.2                      | C:2.49<br>D:3.49 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.72 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.54 - 7.36 (m, 4H), 5.21 (s, 2H)  |
| I-52      |    | N-(5H-インドル-3-イル)-N-メチル-3-フルオロベンズアミド | 321.2                      | C:2.61<br>D:3.63 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.48 (br. s., 1H), 8.55 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 5.22 (s, 2H)              |
| I-53      |  | 3-クロロ-N-(5H-インドル-3-イル)-N-メチルベンズアミド  | 337.1                      | C:2.74<br>D:3.83 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.53 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H) |

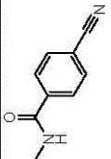
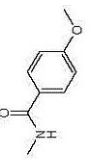
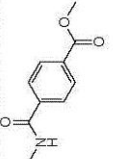
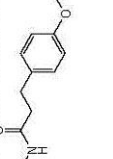
10

20

30

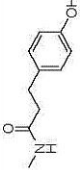
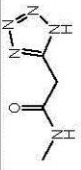
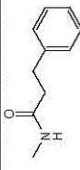
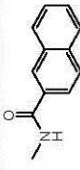
40

【表 20】

| 実施例<br>番号 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 法,<br>RT(分) | <sup>1</sup> H NMR (δ ppm)   |
|-----------|---|--|----------------------------|------------------|--|
| I-54      |    | N-(5H-グロメ)/[3,4-c]ピリジン-8-イ<br>ル)-4-シアノベンゾアミド         | 328.2                      | C:2.38<br>D:3.41 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.66 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.20 - 8.07 (m, 2H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 5.22 (s, 2H)   |
| I-55      |    | N-(5H-グロメ)/[3,4-c]ピリジン-8-イ<br>ル)-4-メトキシベンゾアミド        | 333.2                      | C:2.46<br>D:3.51 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.26 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)   |
| I-56      |    | メチル 4-(5H-グロメ)/[3,4-c]ピリジン-8-イ<br>ル)カルバート            | 361.2                      | C:2.52<br>D:3.64 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.62 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.16 - 8.03 (m, 4H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.90 (s, 3H)   |
| I-57      |  | N-(5H-グロメ)/[3,4-c]ピリジン-8-イ<br>ル)-3-(4-メトキシフェニル)プロパミド | 361.3                      | C:2.57<br>D:3.64 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.12 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.89 - 2.79 (m, 2H), 2.60 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H) |



【表 2 1】

| 実施例<br>番号 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 法,<br>RT(分) | <sup>1</sup> H NMR (δ ppm)  |
|-----------|---|---|----------------------------|------------------|---|
| I-58      |    | N-(5H-グロメノ[3,4-c]ピリジン-8-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピルアミン    | 347.1                      | C:1.78<br>D:2.80 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.10 (s, 1H), 9.20 (br. s., 1H), 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 2.84 - 2.75 (m, 2H), 2.57 (t, J = 7.6 Hz, 2H) |
| I-59      |    | N-(5H-グロメノ[3,4-c]ピリジン-8-イル)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピルアミン | 309.2                      | C:1.60<br>D:2.28 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.66 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.14 (s, 2H)   |
| I-60      |    | N-(5H-グロメノ[3,4-c]ピリジン-8-イル)-3-(フェニル)プロピルアミン           | 331.3                      | C:2.66<br>D:3.72 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.14 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 5H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.91 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.6 Hz, 2H)                                       |
| I-61      |  | N-(5H-グロメノ[3,4-c]ピリジン-8-イル)-2-(ナフタール-1-イル)プロピルアミン     | 353.3                      | C:2.85<br>D:3.90 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.55 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 - 7.93 (m, 5H), 7.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 3H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H)   |

10

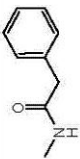
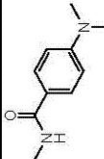
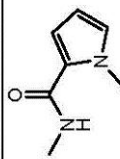
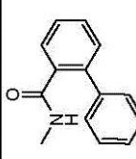
20

30

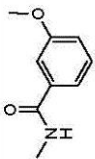
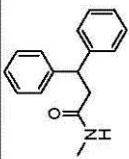
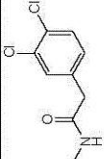
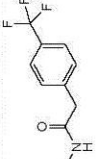
40



【表 2 2】

| 実施例<br>番号 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 法,<br>RT(分) | <sup>1</sup> H NMR (δ ppm)   |
|-----------|---|--|----------------------------|------------------|--|
| I-62      |    | N-(5H-ピリジン-2-イル)-2-フェニルアセトアミド <sup>*</sup>             | 317.2                      | C:2.53<br>D:3.57 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.40 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 4.6 Hz, 4H), 7.30 - 7.18 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.66 (s, 2H)   |
| I-63      |    | N-(5H-ピリジン-2-イル)-4-(ジメチルアミノ)-2-フェニルアセトアミド <sup>*</sup> | 346.1                      | E:1.16<br>F:1.61 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.15 (s, 1H), 8.68 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.12 - 7.99 (m, 2H), 7.87 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.01 (s, 6H)   |
| I-64      |    | N-(5H-ピリジン-2-イル)-1-メチル-2-フェニルアセトアミド <sup>*</sup>       | 306.2                      | C:2.45<br>D:3.45 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.45 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 4.0, 1.5 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 4.0, 2.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.93 (s, 3H) |
| I-65      |  | N-(5H-ピリジン-2-イル)-2-フェニルアセトアミド <sup>*</sup>             | 379.3                      | C:2.81<br>D:3.78 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.44 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 5.16 (s, 2H)                   |

【表 2 3】

| 実施例<br>番号 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 法,<br>RT(分) | <sup>1</sup> H NMR (δ ppm)  |
|-----------|---|--|----------------------------|------------------|---|
| I-66      |    | N-(5H-クロム/[3,4-c]ピリジン-8-イル)-3-メトキシベンゾアミド                 | 333.3                      | C:2.52<br>D:3.59 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.40 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.83 (s, 3H)   |
| I-67      |    | N-(5H-クロム/[3,4-c]ピリジン-8-イル)-3,3-ジフェニルプロパンアミド             | 407.2                      | C:2.55<br>D:3.54 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.24 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.23 (m, 9H), 7.21 - 7.09 (m, 3H), 5.14 (s, 2H), 4.56 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 7.9 Hz, 2H)   |
| I-68      |    | N-(5H-クロム/[3,4-c]ピリジン-8-イル)-2-(3,4-ジクロロフェニル)プロパンアミド      | 385.1                      | E:1.48<br>F:1.81 | (500 MHz, <sup>3</sup> H/- <sup>3</sup> H-d <sub>4</sub> ) 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (br. s., 1H), 7.84 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 11.1, 1.8 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.66 (s, 2H) |
| I-69      |  | N-(5H-クロム/[3,4-c]ピリジン-8-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパンアミド | 385.1                      | E:1.42<br>F:1.74 | (500 MHz, <sup>3</sup> H/- <sup>3</sup> H-d <sub>4</sub> ) 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.90 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.47 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.78 (s, 2H)                             |

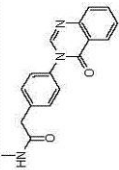
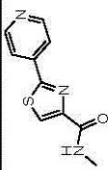
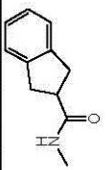
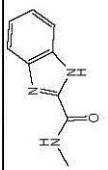
10

20

30

40

【表 2 4】

| 実施例<br>番号 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 法,<br>RT(分) | <sup>1</sup> H NMR (δ ppm)  |
|-----------|---|---|----------------------------|------------------|---|
| I-70      |    | N-(5H-クロメノ[3,4-c]ピリジン-8-イル)-2-(4-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)アセトアミド     | 461.2                      | E:1.15<br>F:1.43 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.46 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.51 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 7.44 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.78 (s, 2H) |
| I-71      |    | N-(5H-クロメノ[3,4-c]ピリジン-8-イル)-2-(4-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-2-カルボキサミド | 387.0                      | A:3.27<br>B:3.56 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.50 (s, 1H), 8.80 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.14 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H)   |
| I-72      |   | N-(5H-クロメノ[3,4-c]ピリジン-8-イル)-2-(4-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-2-カルボキサミド | 343.1                      | A:5.67<br>B:6.47 | (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.63 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.18 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.52 - 3.40 (m, 1H), 3.29 - 3.24 (m, 4H)  |
| I-73      |  | N-(5H-クロメノ[3,4-c]ピリジン-8-イル)-2-(4-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-2-カルボキサミド | 343.1                      | E:1.20<br>F:1.56 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11.11 (br. s., 1H), 8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 4H), 7.35 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H)   |

【 0 1 6 7 】

実施例II - 1 : N - ( 5 H - クロメノ[ 3 , 4 - c ]ピリジン - 8 - イル)インドリン - 1 -

10

20

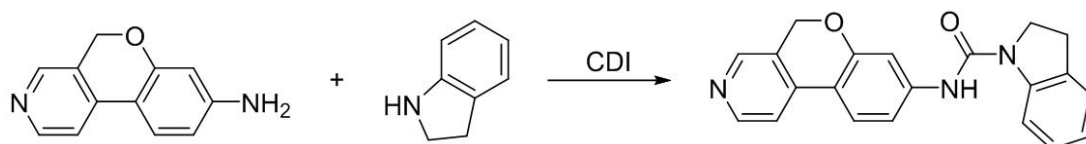
30

40

50

カルボキサミド

【化 2 1】



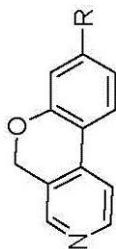
冷却している(0℃)、中間体 1 (50 mg、0.252 mmol) の THF (12 mL) 溶液に、CDI (61.4 mg、0.378 mmol) を添加した。10 分撹拌後、反応物を r.t. に温め、r.t. で 40 分撹拌した。反応物にインドリン (0.057 mL、0.504 mmol) を添加し、反応物を 50℃ で 3 時間撹拌した。溶媒を除去した。逆相クロマトグラフィーによる精製により、実施例 II - 1 (6.2 mg、7%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 344.15 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.71 (s, 1H), 8.52 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.15 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 8.4 Hz, 2H); 分析的 HPLC RT: 1.47 分、B: 1.74 分

【0168】

表 II に記載した化合物を、実施例 II - 1 に記載するのと同じ方法に従い製造した。

【表 2 5】

表 II



| 実施例<br>番号 | R | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 法,<br>RT(分) | <sup>1</sup> H NMR (δ ppm)   |
|-----------|---|---|----------------------------|------------------|--|
| II-2      |   | 1-(2-クロロフェニル)-3-(5H-グロメ/[3,4-c]ピリジン-8-イル)尿素 | 352.2                      | C:2.50<br>D:3.77 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.65 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 7.15 - 6.99 (m, 2H), 5.18 (s, 2H)                                       |
| II-3      |   | 1-(5H-グロメ/[3,4-c]ピリジン-8-イル)-3-フェニル尿素        | 346.3                      | C:2.31<br>D:3.54 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.81 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 4H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.23 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.33 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 7.0 Hz, 2H) |
| II-4      |   | 1-(3-クロロフェニル)-3-(5H-グロメ/[3,4-c]ピリジン-8-イル)尿素 | 352.3                      | C:2.55<br>D:3.80 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.04 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.34 - 7.23 (m, 3H), 7.12 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H)  |

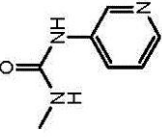
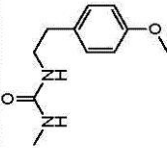
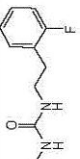
10

20

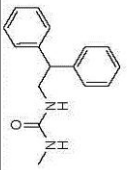
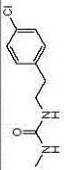
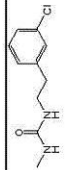
30

40

【表 2 6】

| 実施例<br>番号 | R  | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 法,<br>RT(分) | <sup>1</sup> H NMR (δ ppm)  |
|-----------|--|--|----------------------------|------------------|---|
| II-5      |   | 1-(5H-クロムノ[3,4-c]ピリジン-8-イル)-<br>3-(ピリジン-3-イル)尿素  | 319.3                      | C:1.77<br>D:3.06 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.17 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H) |
| II-6      |   | 1-(5H-クロムノ[3,4-c]ピリジン-8-イル)-<br>3-(4-メトキシフェニル)尿素 | 376.4                      | C:2.27<br>D:3.53 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.78 (s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 6.18 (br. s., 1H), 5.14 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.34 - 3.20 (m, 2H), 2.68 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H)                   |
| II-7      |  | 1-(5H-クロムノ[3,4-c]ピリジン-8-イル)-<br>3-(2-フルオロフェニル)尿素 | 364.3                      | C:2.32<br>D:3.59 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.85 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.20 (m, 3H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.35 (br. s., 1H), 5.15 (s, 2H), 3.34 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.79 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H)   |

【表 27】

| 実施例<br>番号 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 法,<br>RT(分) | <sup>1</sup> H NMR (δ ppm)   |
|-----------|---|---|----------------------------|------------------|--|
| II-8      |  | 1-(5H-クロムノ[3,4-c]ピリジン-8-イル)-<br>3-(2,2-ジフェニルエチル)尿素    | 422.4                      | C:2.75<br>D:4.01 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.78 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.32 (q, J = 7.8 Hz, 8H), 7.20 (br. s., 3H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.26 - 6.07 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.20 (s, 1H), 3.77 (t, J = 6.4 Hz, 2H)                                       |
| II-9      |  | 1-(4-クロロフェニル)-3-(5H-クロムノ<br>[3,4-c]ピリジン-8-イル)尿素       | 380.3                      | C:2.51<br>D:3.82 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.84 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.29 (br. s., 1H), 5.15 (s, 2H), 3.34 - 3.27 (m, 2H), 2.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H) |
| II-10     |  | 1-(3-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(5H-クロムノ<br>[3,4-c]ピリジン-8-イル)尿素 | 380.3                      | C:2.51<br>D:3.81 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.78 (s, 1H), 8.49 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 3H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 7.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.24 (br. s., 1H), 5.15 (s, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.77 (t, J = 6.9 Hz, 2H)  |

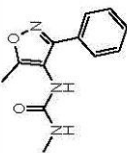
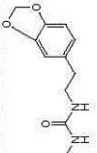
10

20

30

40

【表 2 8】

| 実施例<br>番号 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 法,<br>RT(分) | <sup>1</sup> H NMR (δ ppm)   |
|-----------|---|--|----------------------------|------------------|--|
| II-11     |  | 1-(5H-クロメノ[3,4-c]ピリジン-8-イル)-<br>3-(5-メチル-3-フエニルイソキサゾール-4-イル)<br>尿素 | 399.4                      | C:2.23<br>D:3.35 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.36 (br. s., 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.14 (br. s., 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 7.50 (br. s., 3H), 7.25 (s, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.37 (s, 3H)   |
| II-12     |  | 1-(2-(ベンゾフラン-3-イル)-3-(5H-クロメノ[3,4-c]ピリジン-8-イル)尿素                   | 390.3                      | C:2.23<br>D:3.48 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.80 (br. s., 1H), 8.48 (br. s., 1H), 8.40 (br. s., 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 7.23 (br. s., 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.86 - 6.79 (m, 2H), 6.69 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.21 (br. s., 1H), 5.96 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.29 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.66 (br. s., 2H) |

【0170】

実施例III-1: フェニル5H-クロメノ[3,4-c]ピリジン-8-イルカルバメート

10

20

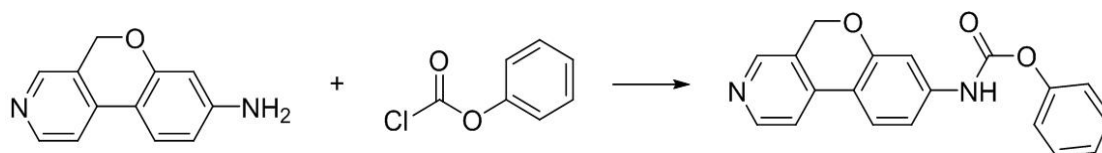
30

40

50



## 【化 2 2】



中間体 1 (13.8 mg、0.069 mmol) の DCE (1 mL) 溶液に、DIEA (0.048 mL、0.28 mmol) およびクロロギ酸フェニル (22 mg、0.14 mmol) を添加した。反応バイアルを 3 時間振盪した。溶媒を除去した。逆相クロマトグラフィーによる精製により、実施例 III - 1 (5.7 mg、26%) を固体として得た。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 319.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.39 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.24 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.16 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.78 - 6.72 (m, 3H), 6.34 (dd,  $J = 8.5, 1.8$  Hz, 1H), 6.16 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 5.70 (s, 2H); 分析的 HPLC R T C: 2.40 分、D: 3.54 分

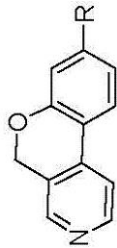
10

## 【0171】

表 III に記載した化合物を、実施例 III - 1 に記載するのと同じ方法に従い製造した。

【表 2 9】

表 III



| 実施例<br>番号 | R | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 法,<br>RT(分) | <sup>1</sup> H NMR (δ ppm)  |
|-----------|---|--|----------------------------|------------------|---|
| III-2     |   | 2-クロロフェニル 5H-クロム/[3,4-c]ピリジン-8-<br>イルカルバート | 353.2                      | C:2.56<br>D:3.66 |   |
| III-3     |   | 4-クロロフェニル 5H-クロム/[3,4-c]ピリジン-8-<br>イルカルバート | 353.3                      | C:2.69<br>D:3.89 |   |
| III-4     |   | ベンジル 5H-クロム/[3,4-c]ピリジン-8-イル<br>カルバート      | 333.3                      | C:2.57<br>D:3.74 | (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10.04 (s, 1H), 8.51 (d, J = 4.9<br>Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.69<br>(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 4H), 7.35 (d, J =<br>7.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.13 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.17 (s,<br>2H) |

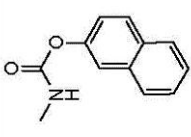
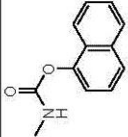
10

20

30

40

【表 3 0】

| 実施例<br>番号 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 法,<br>RT(分) | <sup>1</sup> H NMR (δ ppm)   |
|-----------|---|--|----------------------------|------------------|--|
| III-5     |  | ナフトレン-2-イル 5H-クロメ/[3,4-c]ピリジン-8-<br>イルカルハメート | 369.3                      | C:2.81<br>D:3.97 | (400 MHz, <i>meta</i> - <i>para</i> -d <sub>4</sub> ) 8.48 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.96 - 7.83 (m, 4H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.50 (td, <i>J</i> = 7.2, 1.4 Hz, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H) |
| III-6     |  | ナフトレン-1-イル 5H-クロメ/[3,4-c]ピリジン-8-<br>イルカルハメート | 369.3                      | C:2.74<br>D:3.89 | (400 MHz, <i>meta</i> - <i>para</i> -d <sub>4</sub> ) 8.55 - 8.31 (m, 2H), 8.09 - 8.00 (m, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 3H), 7.40 - 7.23 (m, 3H), 5.17 (s, 2H)                              |

【 0 1 7 2 】

実施例 IV - 1 : 3 - ( 3 - メトキシフェニル ) - N - ( 9 H - ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール

10

20

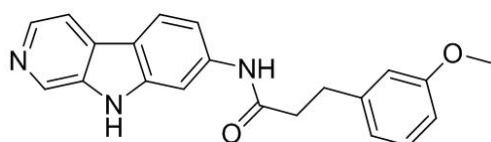
30

40

50

- 7 - イル)プロパンアミド

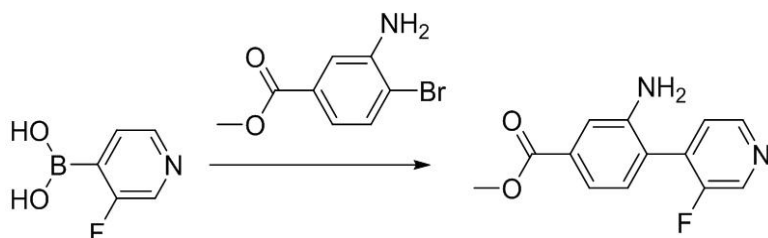
【化 2 3】



【 0 1 7 3 】

実施例 IV - 1 A : メチル 3 - アミノ - 4 - ( 3 - フルオロピリジン - 4 - イル)ベンゾエート

【化 2 4】



メチル 3 - アミノ - 4 - ブロモベンゾエート ( 4 g 、 1 7 . 3 9 mmol ) 、 ( 3 - フルオロピリジン - 4 - イル)ボロン酸 ( 5 . 5 g 、 3 9 . 0 mmol ) 、 ジオキサン ( 1 0 mL ) 、 水 ( 2 mL ) および炭酸カリウム ( 8 . 4 1 g 、 6 0 . 9 mmol ) を、乾燥二首 R B ( 2 5 mL ) に仕込み、窒素を 1 0 分通気した。この混合物に、P d C l <sub>2</sub> ( d p p f ) ( 1 . 2 7 g 、 1 . 7 4 mmol ) を 5 0 で添加した。混合物に窒素を通気し、8 0 で 8 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、D C M で希釈した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。粗製の化合物をシリカゲルクロマトグラフィー ( 酢酸エチル / 石油エーテル、3 0 ~ 6 5 % ) で精製して、2 . 9 g ( 6 8 % ) の表題化合物を得た。LC-MS ( ESI ) m/z : 241.0 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz, クロロホルム-d ) ppm 8.60 ( d, J = 1.57 Hz, 1 H ) 8.52 ( dd, J = 4.86, 1.10 Hz, 1 H ) 7.48 - 7.52 ( m, 2 H ) 7.35 - 7.39 ( m, 1 H ) 7.19 ( d, J = 7.78 Hz, 1 H ) 3.93 ( s, 3 H ) 3.79 - 3.84 ( m, 2 H )

【 0 1 7 4 】

実施例 IV - 1 B : 9 H - ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール - 7 - カルボン酸

【化 2 5】



ピリジン塩酸塩 ( 1 . 5 g 、 1 2 . 9 8 mmol ) に、1 5 0 で、メチル中間体 1 A ( 1 g 、 4 . 0 6 mmol ) を窒素雰囲気下に添加した。混合物を 1 7 0 で 2 時間加熱し、r t に冷却した。反応混合物を N a O H 水溶液で反応停止させ、3 時間撹拌した。反応混合物を酢酸で中和し、減圧下濃縮した。粗製の物質を水で処理し、固体を濾過により取得し、乾燥して、実施例 1 B ( 4 5 0 mg、5 2 % ) を得た。本物質をさらに精製することなく使用した。LC-MS ( ESI ) m/z : 241.0 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm 11.79 ( bs, 1 H ) 8.97 ( s, 1 H ) 8.37 ( d, J = 5.27 Hz, 1 H ) 8.11 - 8.29 ( m, 3 H ) 7.83 ( d, J = 8.28 Hz, 1 H )

【 0 1 7 5 】

実施例 IV - 1 C : 2 - ( トリメチルシリル ) エチル 9 H - ピリド [ 3 , 4 - b ] インドール - 7 - イルカルバメート

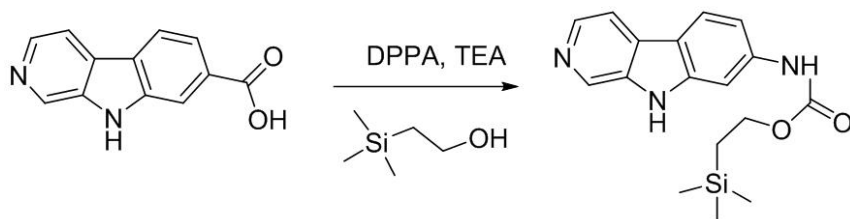
10

20

30

40

## 【化 2 6】



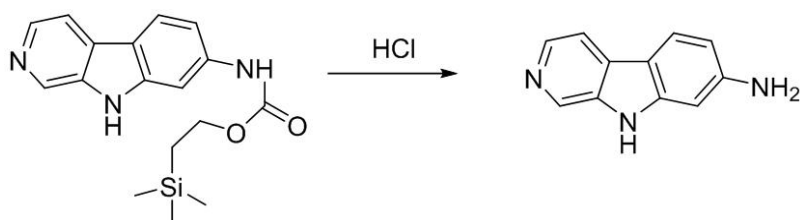
実施例 1 B (200 mg、0.942 mmol) のジオキサン (5 mL) 溶液に、rt で TEA (0.394 mL、2.83 mmol) およびジフェニルホスホリルアジド (648 mg、2.356 mmol) を添加した。混合物を 50 で 2 時間加熱し、2-(トリメチルシリル)エタノール (390 mg、3.30 mmol) を添加した。混合物を 80 で一夜加熱した。混合物を濃縮して、300 mg の実施例 1 C を得て、これをさらに精製することなく次工程で使用した。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 328.1 [M+H]<sup>+</sup>

10

## 【0176】

実施例 IV - 1 D : 9H - ピリド[3,4-b]インドール - 7 - アミン

## 【化 2 7】



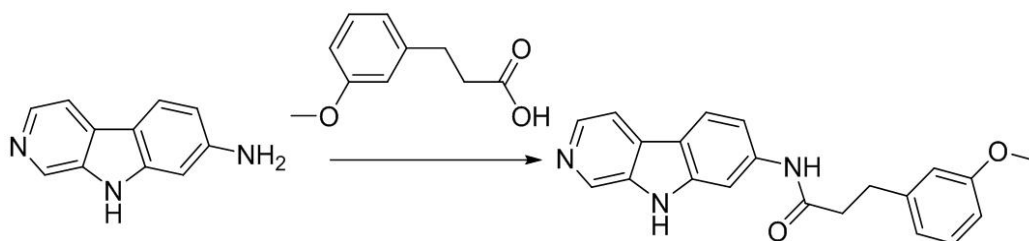
20

実施例 1 C (300 mg、0.916 mmol) をジオキサン (5 mL) に溶解した。濃 HCl を添加し、混合物を 50 で 2 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣を石油エーテルおよびジエチルエーテルで洗浄した。得られた固体をさらに精製することなく次工程で使用して、実施例 1 D を得た。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 184.1 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0177】

実施例 IV - 1 :

## 【化 2 8】



30

実施例 1 D (30 mg、0.164 mmol) の DMF (1 mL) 溶液に、HATU (78 mg、0.205 mmol) を添加した。3 分後、3-(3-メトキシフェニル)プロパン酸 (29.5 mg、0.164 mmol) および DIPEA (0.071 mL、0.409 mmol) を添加した。混合物を rt で 3 時間攪拌し、DCM で希釈した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。生成物を分取 HPLC で精製して、実施例 1 (3 mg、5% 収率) を得た。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 346.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.83 (s, 1 H) 10.22 (s, 1 H) 8.93 (s, 1 H) 8.37 (d, J = 5.46 Hz, 1 H) 8.25 (d, J = 1.38 Hz, 1 H) 8.18 - 8.22 (m, 2 H) 7.30 (dd, J = 8.63, 1.79 Hz, 1 H) 7.21 (t, J = 8.09 Hz, 1 H) 6.84 - 6.88 (m, 2 H) 6.77 (ddd, J = 8.25, 2.51, 0.85 Hz, 1 H) 3.74 (s, 3 H) 2.91 - 2.97 (m, 2 H) 2.68 - 2.74 (m, 2 H); HPLC RT 方法 G : 1.61 分、方法 H : 1.97 分

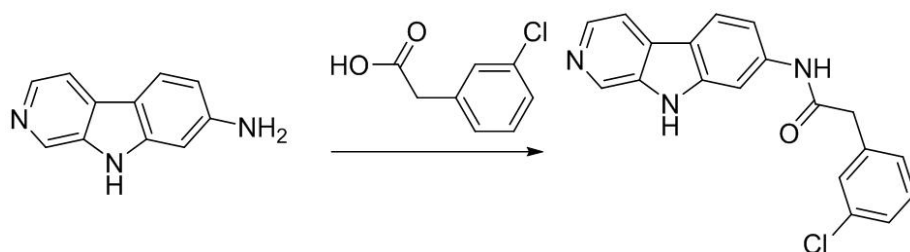
40

## 【0178】

実施例 IV - 2 : 2-(3-クロロフェニル)-N-(9H-ピリド[3,4-b]インドール-7-イル)アセトアミド

50

## 【化 2 9】

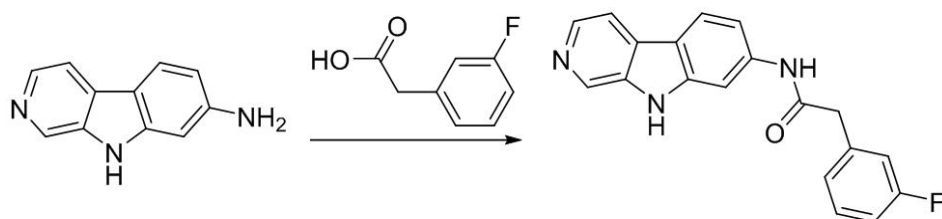


実施例IV-1の製造法に従い、実施例1D(30mg、0.164mmol)を2-(3-クロロフェニル)酢酸(27.9mg、0.164mmol)とカップリングさせて、実施例2(4mg、7%収率)を得た。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 336.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 11.56 (s, 1 H) 10.43 (s, 1 H) 8.83 (d,  $J = 0.75$  Hz, 1 H) 8.31 (d,  $J = 5.27$  Hz, 1 H) 8.11 - 8.17 (m, 2 H) 8.02 (d,  $J = 5.33$  Hz, 1 H) 7.46 (t,  $J = 1.57$  Hz, 1 H) 7.32 - 7.42 (m, 3H) 7.30 (dd,  $J = 8.66, 1.69$  Hz, 1 H) 3.75 (s, 2 H); HPLC RT 方法G: 1.67分、方法H: 2.05分

## 【0179】

実施例IV-3: 2-(3-フルオロフェニル)-N-(9H-ピリド[3,4-b]インドール-7-イル)アセトアミド

## 【化 3 0】

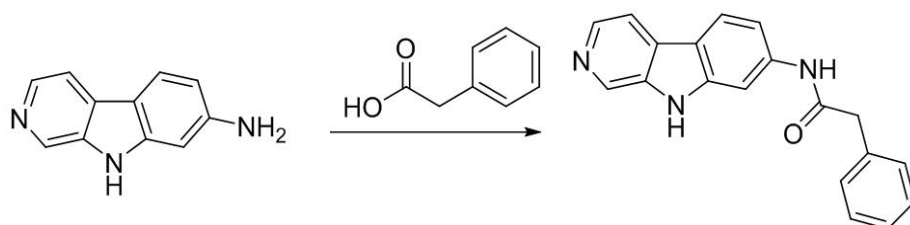


実施例IV-1の製造法に従い、実施例1D(30mg、0.164mmol)を2-(3-フルオロフェニル)酢酸(25.2mg、0.164mmol)とカップリングさせて、実施例3(7mg、13%収率)を得た。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 320.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 12.50 (s, 1 H) 10.68 (s, 1 H) 9.17 (s, 1 H) 8.60 (d,  $J = 6.15$  Hz, 1 H) 8.52 (d,  $J = 6.15$  Hz, 1 H) 8.41 (d,  $J = 8.66$  Hz, 1 H) 8.37 (d,  $J = 1.38$  Hz, 1 H) 7.44 (d,  $J = 8.78, 1.76$  Hz, 1 H) 7.37 - 7.42 (m, 1 H) 7.20 - 7.25 (m, 2 H) 7.09 - 7.15 (m, 1 H) 3.80 (s, 2 H); HPLC RT 方法G: 1.53分、方法H: 1.89分

## 【0180】

実施例IV-4: 2-フェニル-N-(9H-ピリド[3,4-b]インドール-7-イル)アセトアミド

## 【化 3 1】



実施例IV-1の製造法に従い、実施例1D(30mg、0.164mmol)を2-フェニル酢酸(22.3mg、0.164mmol)とカップリングさせて、実施例4(4mg、8%収率)を得た。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 302.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 11.57 (s, 1 H) 10.41 (s, 1 H) 8.83 (s, 1 H) 8.31 (d,  $J = 5.27$  Hz, 1 H) 8.16 (d,  $J = 1.51$  Hz, 1 H) 8.14 (d,  $J = 8.53$  Hz, 1 H) 8.02 (d,  $J = 5.21$  Hz, 1 H) 7.24 - 7.41 (m, 6 H) 3.70 - 3.73 (m, 2 H); HPLC RT 方法M: 1.47分、方法N: 1.83分

## 【0181】

実施例IV-5: 2-(3-シアノフェニル)-N-(9H-ピリド[3,4-b]インドール-7-イル)アセトアミド

10

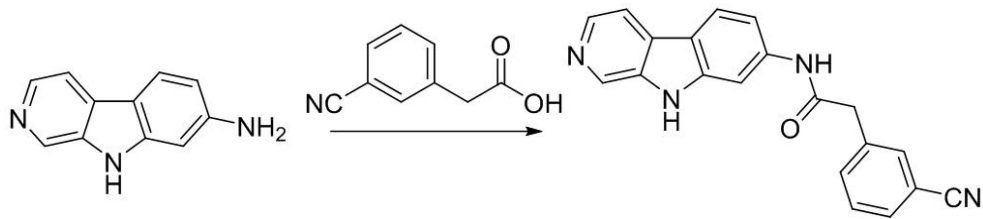
20

30

40

50

7 - イル)アセトアミド  
【化 3 2】



実施例IV - 1 の製造法に従い、実施例 1 D (30 mg、0.164 mmol) を 2 - (3 - シアノ  
フェニル) 酢酸 (26.4 mg、0.164 mmol) とカップリングさせて、実施例 5 (7 mg、13  
% 収率) を得た。LC-MS (ESI)  $m/z$ : 327.0  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1  
2.47 (s, 1 H) 10.70 (s, 1 H) 9.16 (s, 1 H) 8.57 - 8.61 (m, 1 H) 8.52 (d,  $J$  = 6.0  
2 Hz, 1 H) 8.41 (d,  $J$  = 8.72 Hz, 1 H) 8.35 (d,  $J$  = 1.44 Hz, 1 H) 7.82 - 7.85 (m,  
1 H) 7.69 - 7.79 (m, 2 H) 7.55 - 7.62 (m, 1 H) 7.44 (dd,  $J$  = 8.75, 1.79 Hz, 1 H  
) 3.87 (s, 2 H); HPLC RT 方法 G : 1.42 分、方法 H : 1.75 分

10

## 【配列表】

0006522602000001.app

## フロントページの続き

| (51)Int.Cl. |        |           | F I     |        |       |
|-------------|--------|-----------|---------|--------|-------|
| A 6 1 P     | 15/10  | (2006.01) | A 6 1 P | 15/10  |       |
| A 6 1 P     | 9/10   | (2006.01) | A 6 1 P | 9/10   |       |
| A 6 1 P     | 9/12   | (2006.01) | A 6 1 P | 9/12   |       |
| A 6 1 P     | 25/00  | (2006.01) | A 6 1 P | 25/00  |       |
| A 6 1 P     | 25/28  | (2006.01) | A 6 1 P | 25/28  |       |
| A 6 1 P     | 27/06  | (2006.01) | A 6 1 P | 27/06  |       |
| A 6 1 P     | 11/06  | (2006.01) | A 6 1 P | 11/06  |       |
| A 6 1 P     | 19/10  | (2006.01) | A 6 1 P | 19/10  |       |
| A 6 1 P     | 7/02   | (2006.01) | A 6 1 P | 7/02   |       |
| A 6 1 K     | 31/436 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/436 |       |
| A 6 1 K     | 31/497 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/497 |       |
| A 6 1 K     | 31/444 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/444 |       |
| A 6 1 K     | 31/506 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/506 |       |
| A 6 1 K     | 31/517 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/517 |       |
| A 6 1 P     | 43/00  | (2006.01) | A 6 1 P | 43/00  | 1 1 1 |
| C 1 2 N     | 9/99   | (2006.01) | C 1 2 N | 9/99   | Z N A |
| C 1 2 N     | 9/12   | (2006.01) | C 1 2 N | 9/12   |       |

- (72)発明者 ミミ・エル・クワン  
アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントン - ロッキー・ヒル・ロード  
3 1 1 番、プリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ジルン・フー  
アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントン - ロッキー・ヒル・ロード  
3 1 1 番、プリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ワン・カイラン  
アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントン - ロッキー・ヒル・ロード  
3 1 1 番、プリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 薄井 慎矢

- (56)参考文献 特表 2 0 0 9 - 5 0 5 9 4 8 ( J P , A )  
特表 2 0 0 3 - 5 2 7 3 9 4 ( J P , A )  
米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 0 0 6 3 0 8 5 ( U S , A 1 )  
特開 2 0 1 2 - 0 5 1 8 0 4 ( J P , A )  
特表 2 0 1 2 - 5 1 2 8 8 6 ( J P , A )  
米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 0 9 6 1 1 8 ( U S , A 1 )  
CALO, L. A. et al., Rho/Rho-kinase and C-reactive protein relationship in hypertension  
and atherosclerosis, Nephrol Dial Transplant, 2 0 0 6 年, Vol.21, p.1131-1132

- (58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)  
C 0 7 D  
A 6 1 K  
A 6 1 P  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )