

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7382938号
(P7382938)

(45)発行日 令和5年11月17日(2023.11.17)

(24)登録日 令和5年11月9日(2023.11.9)

(51)国際特許分類

C 0 7 D 487/04 (2006.01)	F I	C 0 7 D 487/04	1 4 0
C 0 7 D 519/00 (2006.01)		C 0 7 D 487/04	C S P
A 6 1 K 31/5025(2006.01)		C 0 7 D 519/00	3 1 1
A 6 1 P 37/06 (2006.01)		A 6 1 K 31/5025	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 37/06	

請求項の数 11 (全99頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-534861(P2020-534861)
 (86)(22)出願日 平成30年12月18日(2018.12.18)
 (65)公表番号 特表2021-506941(P2021-506941
 A)
 (43)公表日 令和3年2月22日(2021.2.22)
 (86)国際出願番号 PCT/US2018/066108
 (87)国際公開番号 WO2019/126083
 (87)国際公開日 令和1年6月27日(2019.6.27)
 審査請求日 令和3年11月22日(2021.11.22)
 (31)優先権主張番号 62/607,941
 (32)優先日 平成29年12月20日(2017.12.20)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 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
 B R I S T O L - M Y E R S S Q U I
 B B C O M P A N Y
 アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャー¹
 ジー州 プリンストン、ルート 2 0 6 ア
 ンド・プロビンス・ライン・ロード
 (74)代理人 100145403
 弁理士 山尾 憲人
 (74)代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (74)代理人 100162695
 弁理士 釜平 双美
 (74)代理人 100156155

最終頁に続く

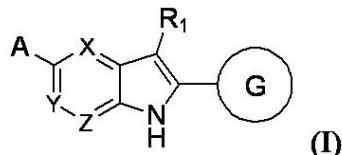
(54)【発明の名称】 ジアザインドール化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I) :

【化 1】



10

[式中、

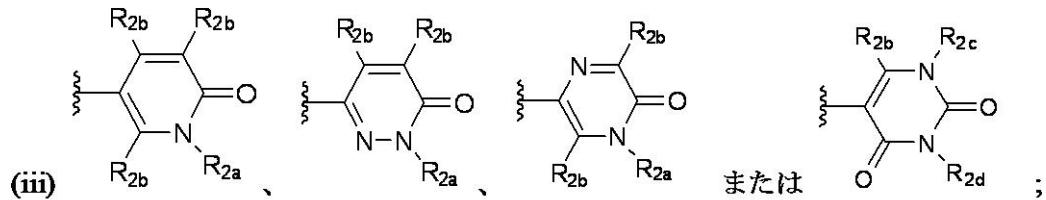
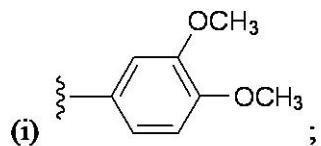
Xは、CR₅またはNであり；Yは、CR₅またはNであり；Zは、CR₅またはNであり；但し、X、YおよびZの内の1つが、CR₅であり、X、YおよびZの残りの2つは、Nであり

；

Gは、以下の基：

20

【化 2】



(iv) 以下から選択される9員のヘテロ環 :

10

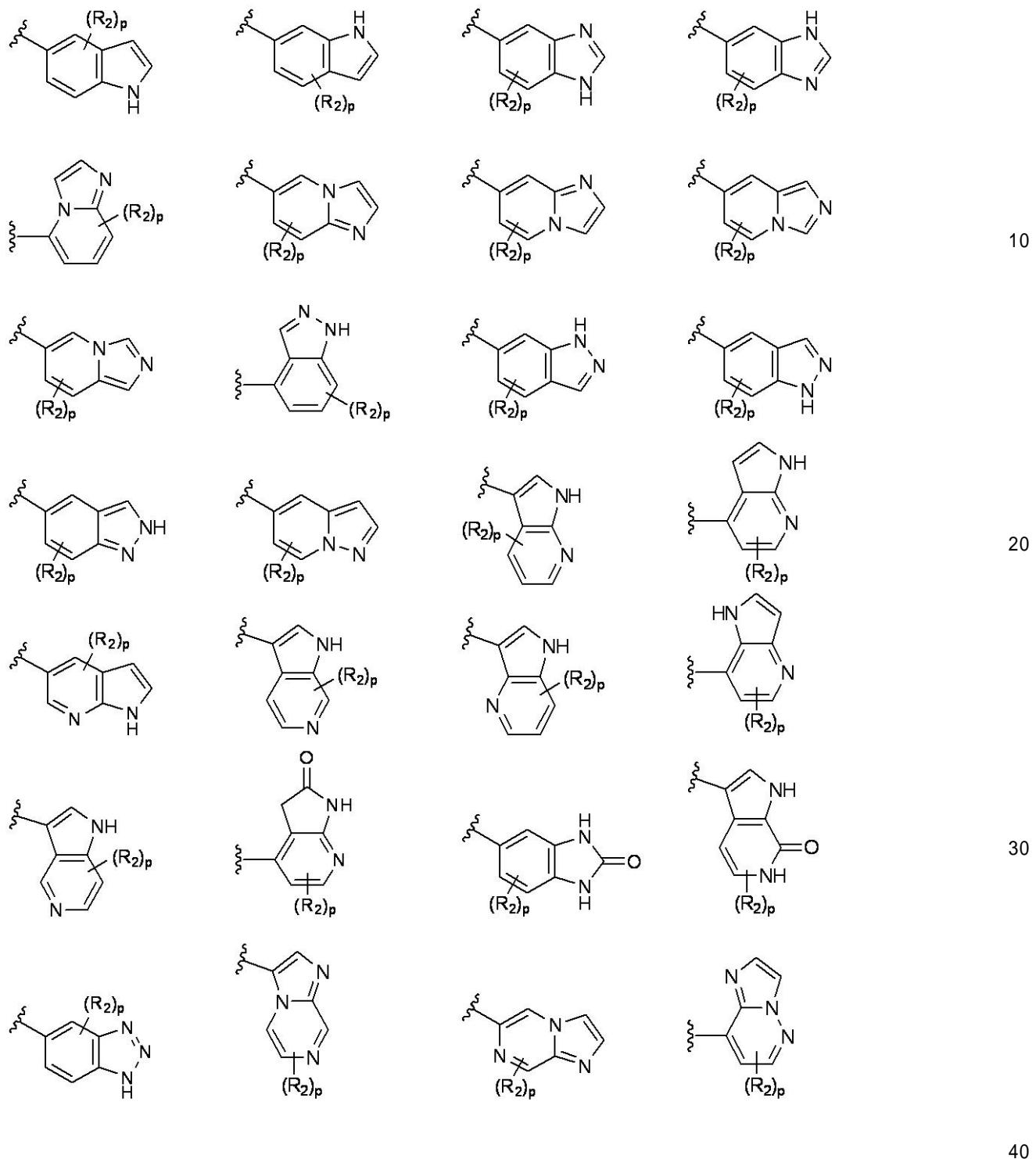
20

30

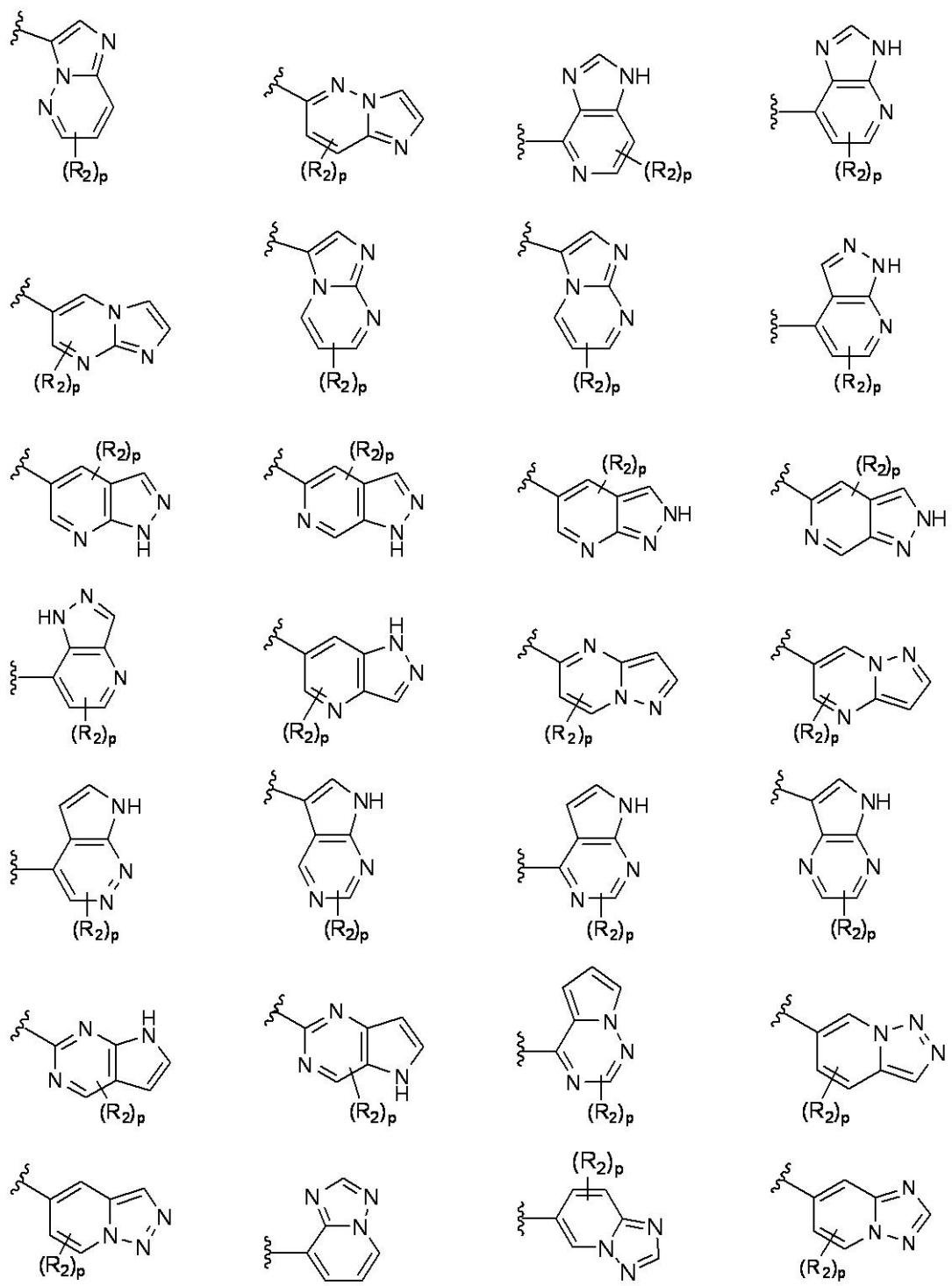
40

50

【化 3】



【化 4】



10

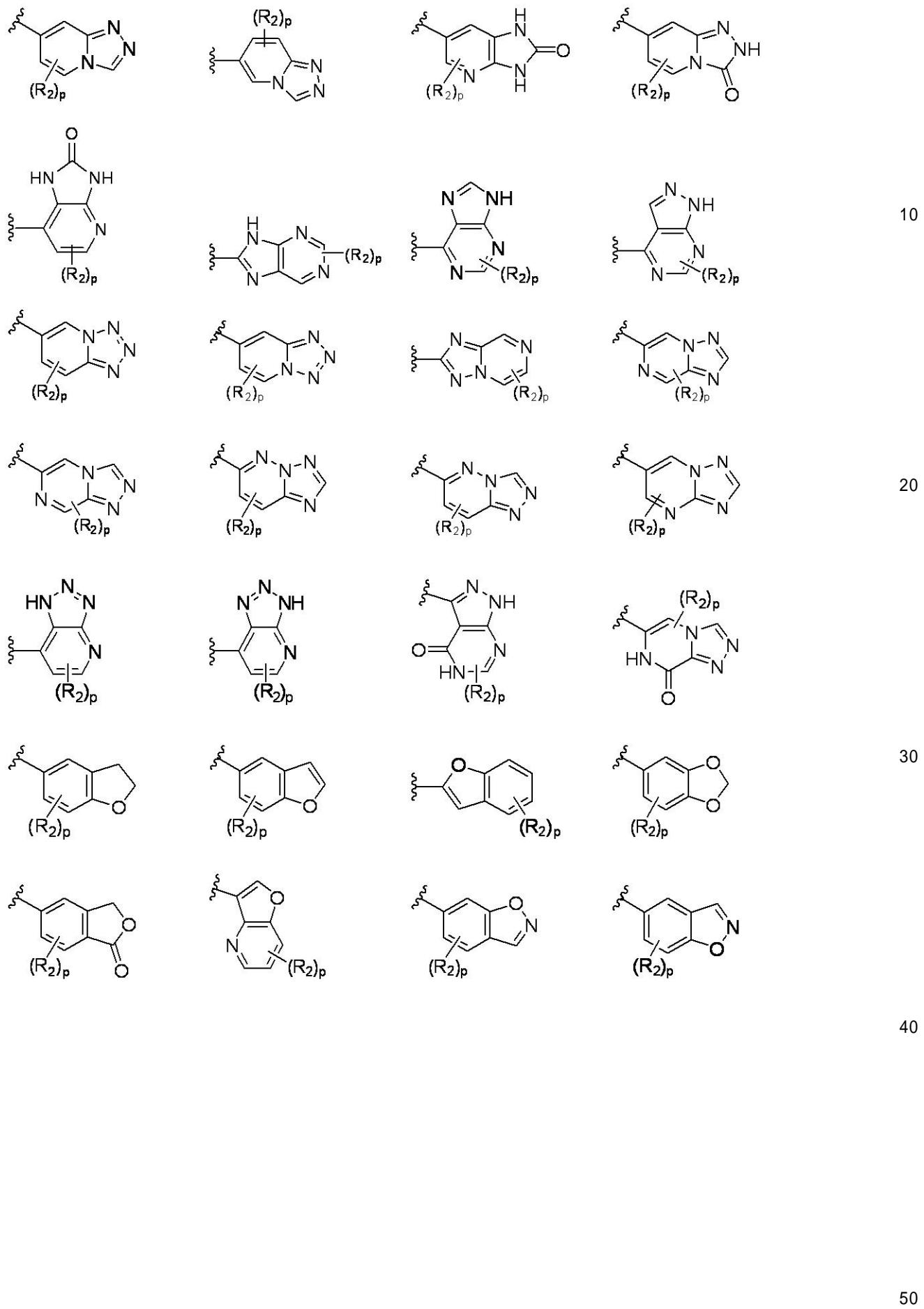
20

30

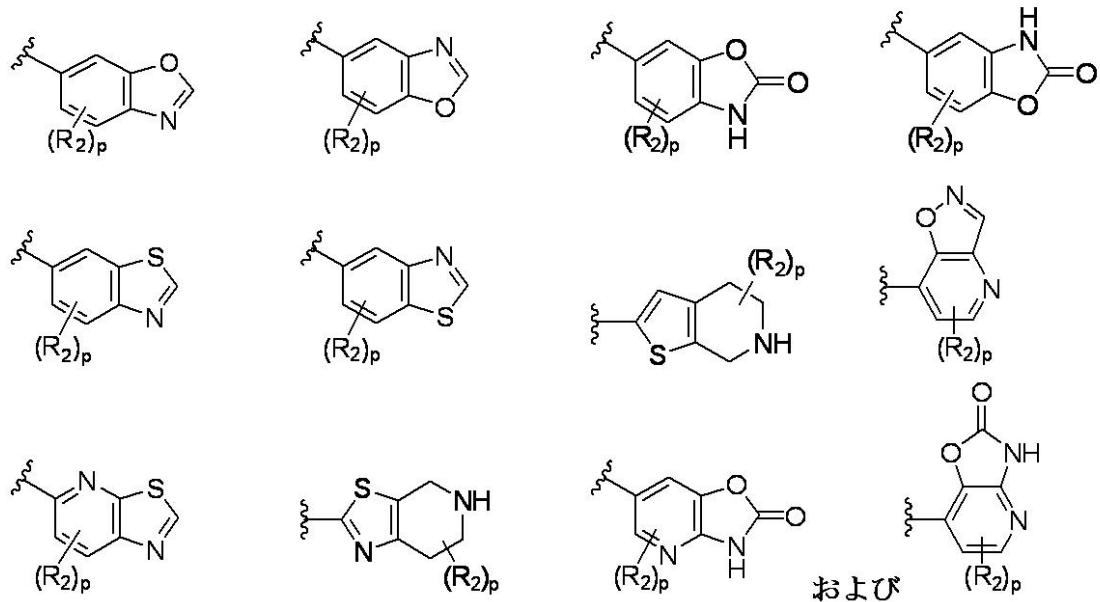
40

50

【化 5】



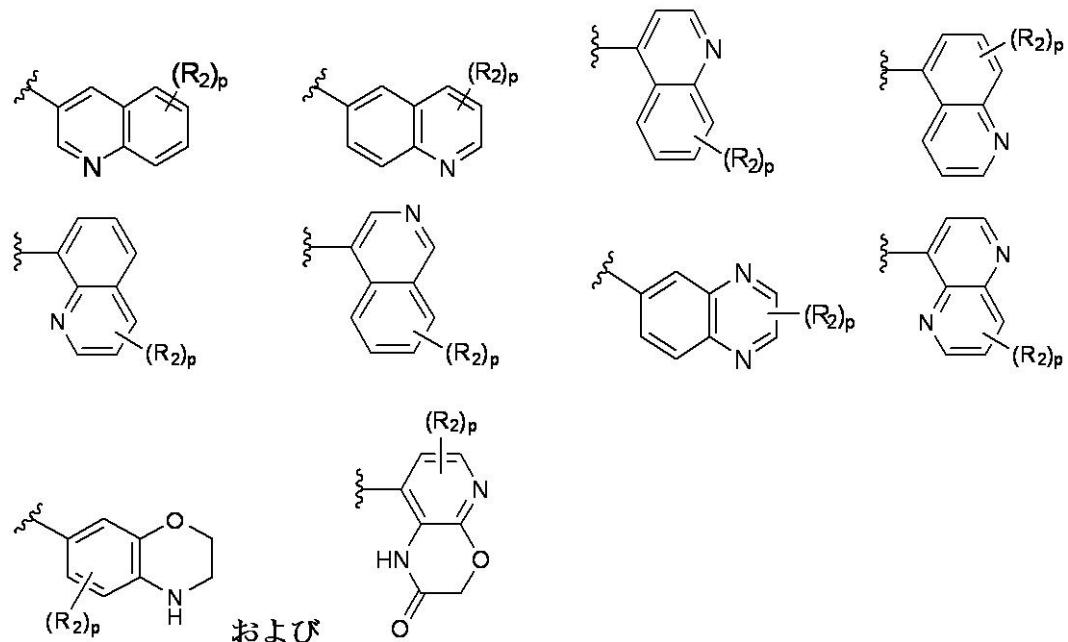
【化6】



; または

(v)以下から選択される10員のヘテロ環:

【化7】



であり;

40

Aは、以下の基であり；

(i)-O-L₁-R₆;(ii)-NR₇R₈;(iii)-L₂-C(O)NR₉R₁₀;(iv)-(CR_xR_x)₁₋₃R₁₁、C₁₋₃アミノアルキル、-(CR_xR_x)₁₋₃NR_xC(O)R₁₁、-(CR_xR_x)₁₋₂NR_xC(O)(CH₂)₁₋₂(ピペリジニル)、-(CR_xR_x)₁₋₂NR_xC(O)O(CH₂)₁₋₂(ピペリジニル)または-(CR_xR_x)₁₋₂NR_xC(O)(CH₂)₁₋₂NR_xR_x;(v)-CR_xR₁₂R₁₃であって、ここでR₁₂およびR₁₃は、それらに結合している炭素原子と一体となって、アザビシクロ[4.1.1]オクタニル、アゼパニル、アゼチジニル、C₃₋₇シクロアルキル、ジアゼパニル、ジアザスピロ[4.5]デカノニル、モルホリニル、オクタヒドロシ

50

クロペンタ[c]ピロリル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニルおよびキヌクリジニルから選択される環基を形成しており、これら各々は、0～4個のR_{12a}で置換されており；(vi)-CR_x=CR_x(ピペリジニル)；または

(vii)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、イミダゾリル、インダゾリル、イソキノリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、フェニル、ピラジニル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、キノリノニル、キノリニル、キノキサリニル、テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジニル、テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジニル、テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、チオオキサジアゾリルおよびトリアゾリルから選択される芳香族基であって、これら各々は、0～2個のR_{14a}および0～3個のR_{14b}で置換されており；

L₁は、結合、-(CR_xR_x)₁₋₂₋、-(CR_xR_x)₁₋₂CR_x(OH)-、-(CR_xR_x)₁₋₂O-、-CR_xR_xC(O)-、-CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)₀₋₄₋、-CR_xR_xNR_xC(O)(CR_xR_x)₀₋₄₋または-CR_xR_xNR_xC(O)(CR_xR_x)₀₋₄₋であり；

L₂は、結合であるか、または-(CR_xR_x)₁₋₃₋であり；

R₁は、C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₃フルオロアルキルであり；

各R₂は、独立して、ハロ、-CN、-OH、-NO₂、C₁₋₄アルキル、C₁₋₂フルオロアルキル、C₁₋₂シアノアルキル、C₁₋₃ヒドロキシアルキル、C₁₋₃アミノアルキル、-O(CH₂)₁₋₂OH、-(CH₂)₀₋₄O(C₁₋₄アルキル)、C₁₋₃フルオロアルコキシ、-(CH₂)₁₋₄O(C₁₋₃アルキル)、-O(CH₂)₁₋₂OC(O)(C₁₋₃アルキル)、-O(CH₂)₁₋₂NR_xR_x、-C(O)O(C₁₋₃アルキル)、-(CH₂)₀₋₂C(O)NR_yR_y、-C(O)NR_x(C₁₋₅ヒドロキシアルキル)、-C(O)NR_x(C₂₋₆アルコキシアルキル)、-C(O)NR_x(C₃₋₆シクロアルキル)、-NR_yR_y、-NR_y(C₁₋₃フルオロアルキル)、-NR_y(C₁₋₄ヒドロキシアルキル)、-NR_xCH₂(フェニル)、-NR_xS(O)₂(C₃₋₆シクロアルキル)、-NR_xC(O)(C₁₋₃アルキル)、-NR_xCH₂(C₃₋₆シクロアルキル)、-(CH₂)₀₋₂S(O)₂(C₁₋₃アルキル)、-(CH₂)₀₋₂(C₃₋₆シクロアルキル)、-(CH₂)₀₋₂(フェニル)、モルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ジメチルピラゾリル、メチルピペリジニル、メチルピペラジニル、アミノオキサジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリルまたは-C(O)(チアゾリル)であり；

R_{2a}は、C₁₋₆アルキル、C₁₋₃フルオロアルキル、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、C₁₋₃アミノアルキル、-(CH₂)₀₋₄O(C₁₋₃アルキル)、C₃₋₆シクロアルキル、-(CH₂)₁₋₃C(O)NR_xR_x、-CH₂(C₃₋₆シクロアルキル)、-CH₂(フェニル)、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルまたはフェニルであり；

各R_{2b}は、独立して、H、ハロ、-CN、-NR_xR_x、C₁₋₆アルキル、C₁₋₃フルオロアルキル、C₁₋₃ヒドロキシアルキル、C₁₋₃フルオロアルコキシ、-(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₃アルキル)、-(CH₂)₀₋₃C(O)NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₃(C₃₋₆シクロアルキル)、-C(O)O(C₁₋₃アルキル)、-C(O)NR_x(C₁₋₃アルキル)、-CR_x=CR_xR_xまたは-CR_x=CH(C₃₋₆シクロアルキル)であり；

R_{2c}は、R_{2a}またはR_{2b}であり；

R_{2d}は、R_{2a}またはR_{2b}であるが；但し、R_{2c}およびR_{2d}の内の一方が、R_{2a}であり、R_{2c}およびR_{2d}のもう一方は、R_{2b}である；

R₅は、F、Cl、-CN、C₁₋₃アルキル、C₁₋₂フルオロアルキルまたは-OCH₃であり；

R₆は、

(i)-CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)₁₋₃OH、-CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)₁₋₂NR_xR_xまたは-CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)₁₋₂CHFCR_xR_xOHであるか；または

(ii)アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、アザスピロ[5.5]ウンデカニル、アゼチジニル、C₃₋₆シクロアルキル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ジアザスピロ[3.5]ノナニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロリル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニルまたはキヌクリジニルであり、これら各々は、0～3個のR_{6a}で置換されており；

各R_{6a}は、独立して、F、Cl、-OH、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₄フルオロアルキル、C₁₋₆

10

20

30

40

50

ヒドロキシアルキル、 $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $-NR_xR_x$ 、 $-(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$ 、 $-(CR_xR_x)_{1-2}S(O)_2(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_xR_x$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_{1-2}NR_xR_x$ 、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、イソブチルピペリジニル、ピペラジニルまたは $-O(\text{ピペリジニル})$ であり；

R_7 は、

(i) R_{7a} 、 $-CH_2R_{7a}$ 、 $-C(O)R_{7a}$ 、 $-C(O)CH(NH_2)R_{7a}$ 、 $-C(O)(CH_2)_{1-3}NH_2$ 、 $-C(O)CH(NH_2)_{(C_{1-4}\text{アルキル})}$ 、 $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{1-2}C(O)OH$ 、 $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{2-4}NH_2$ または $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{1-3}C(O)NH_2$ であるか；または

(ii) $-NR_x(CH_2)_{2-3}NR_yR_y$ 、 $-NR_x(\text{メチルピペリジニル})$ 、 $-NR_x(CH_2)_{2-3}(\text{モルホリニル})$ 、ジメチルアミノピペリジニルおよびピペラジニル[該基は、 $C_{1-4}\text{アルキル}$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-(CH_2)_{1-2}OCH_3$ 、 $-CH_2(\text{メチルフェニル})$ 、 $-(CH_2)_{2-3}(\text{ピロリジニル})$ 、 $C_{3-6}\text{シクロアルキル}$ 、ピリジニルおよびメチルピペリジニルから選択される置換基で置換される]から選択される1つの置換基で置換された $C_{3-6}\text{シクロアルキル}$ であり；

R_{7a} は、アザスピロ[3.5]ノナニル、 $C_{3-6}\text{シクロアルキル}$ 、ジアザスピロ[3.5]ノナニル、ジアザスピロ[5.5]ウンデカニル、ジアゼパノニル、ジアゼパニル、モルホリニル、フェニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジノニル、ピロリジニルまたはピロリルであり、これら各々は、 $C_{1-3}\text{アルキル}$ 、 $-NH_2$ 、メチルピペリジニル、メチルピロリジニル、 $-OCH_2CH_2(\text{ピロリジニル})$ および $-OCH_2CH_2NHCH_2CH_3$ から独立して選択される0~1個の置換基；および $-CH_3$ から選択される0~4個の置換基で置換されており；

R_{7b} は、

(i) $C_{1-4}\text{アルキル}$ 、 $C_{1-3}\text{ヒドロキシアルキル}$ 、 $-(CH_2)_{2-3}C(=CH)-$ 、 $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}\text{アルキル})$ 、 $-(CH_2)_{1-2}S(O)_2(C_{1-2}\text{アルキル})$ 、 $-(CH_2)_{0-3}NR_xR_y$ 、 $-CH_2C(O)NR_xR_x$ 、 $-NR_x(C_{1-4}\text{ヒドロキシアルキル})$ 、 $-NR_y(C_{1-2}\text{シアノアルキル})$ 、 $-NR_x(C_{1-2}\text{フルオロアルキル})$ 、 $-NR_x(C_{2-4}\text{ヒドロキシフルオロアルキル})$ 、 $-NR_x(CH_2)_{1-2}C(O)NR_xR_x$ 、 $-NR_x(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$ 、 $-NR_xCH_2CH_2NR_xR_x$ 、 $-NR_xC(O)(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$ 、 $-O(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$ 、 $-C(O)CH_2NR_xR_x$ 、 $-(CH_2)_{1-2}R_{7d}$ 、 $-NHR_{7d}$ 、 $-NH(CH_2)_{1-2}R_{7d}$ または $-OR_{7d}$ であるか；または

(ii)アゼパニル、アゼチジニル、ジアゼパニル、ジオキソチオモルホリニル、モルホリニル、オキサアザスピロ[3.3]ヘプタニル、オキセタニル、ピペラジノニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジニル、ピロリジノニル、ピロリジニルまたはテトラヒドロイソキノリニルであり、これら各々は、0~1個の R_{8a} および0~3個の R_{8b} で置換されており；

各 R_{7c} は、独立して、 F 、 $-CH_3$ または $-CH_2CN$ であり；

R_{7d} は、アザスピロ[3.5]ノナニル、ビシクロ[1.1.1]ペンタニル、 $C_{3-6}\text{シクロアルキル}$ 、モルホリニル、オキセタニル、フェニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピラニルであり、これら各々は、 $C_{1-3}\text{アルキル}$ 、 $-NR_xR_x$ 、 $-C(O)CH_3$ 、メチルピペリジニル、メチルピロリジニル、テトラメチルピペリジニル、 $-OCH_2CH_2(\text{ピロリジニル})$ および $-OCH_2CH_2NHCH_2CH_3$ から独立して選択される0~1個の置換基；および $-CH_3$ から選択される0~4個の置換基で置換されており；

R_8 は、 H または $C_{1-3}\text{アルキル}$ であるか；あるいは

R_7 および R_8 は、それらに結合している窒素原子と一体となって、アゼチジニル、ジアゼパノニル、ジアゼパニル、ジアザスピロ[3.5]ノナニル、ジアザスピロ[5.5]ウンデカニル、イミダゾリル、イミダゾリジノニル、オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジノニル、ピロリジニルおよびピロリルから選択されるヘテロ環を形成しており、前記ヘテロ環は、0~1個の R_{7b} および0~2個の R_{7c} で置換されており；

R_{8a} は、 $-OH$ 、 $C_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $C_{1-4}\text{フルオロアルキル}$ 、 $C_{1-4}\text{ヒドロキシアルキル}$ 、 $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $-C(O)(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $-(CH_2)_{1-2}(C_{3-6}\text{シクロアルキル})$ 、 $-(CH_2)_{1-3}(\text{メチルフェニル})$ 、 $-(CH_2)_{1-3}(\text{ピロリジニル})$ 、 $-(CH_2)_{1-3}(\text{メチルピラゾリル})$ 、 $-(CH_2)_{1-3}(\text{チオフェニル})$ 、 $-NR_xR_x$ 、 $C_{3-6}\text{シクロアルキル}$ 、メチルピペリジニル、ピリジニルまたはピリミジニルであり；

10

20

30

40

50

各R_{8b}は、独立して、F、Cl、-CN、C₁₋₃アルキルまたは-CF₃であり；

R₉は、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、C₁₋₆ヒドロキシフルオロアルキル、C₁₋₃アミノアルキル、-(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃アルキル)、-(CH₂)₁₋₃NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₃S(O)₂OH、-(CR_xR_x)₁₋₃NR_xS(O)₂(C₁₋₂アルキル)または-(CH₂)₀₋₃R_{9a}であり；

R_{9a}は、C₃₋₇シクロアルキル、フラニル、フェニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリジニル、キヌクリジニル、チアゾリルまたはオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロリルであり、これら各々は、F、Cl、-OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₃ヒドロキシアルキル、C₁₋₃ヒドロキシフルオロアルキル、C₁₋₃アミノアルキル、-NR_yR_y、オキセタニル、フェニル、ピペラジニル、ピペリジニルおよびピロリジニルから独立して選択される0～3個の置換基で置換されており；

R₁₀は、H、C₁₋₄アルキル、-(CH₂)₁₋₃O(C₁₋₂アルキル)またはC₃₋₆シクロアルキルであるか；あるいは

R₉およびR₁₀は、それらに結合している窒素原子と一体となって、アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、アザスピロ[5.5]ウンデカニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタニル、ジアザスピロ[3.5]ノナニル、ジアザスピロ[4.4]ノナニル、ジアザスピロ[4.5]デカニル、ジアゼパニル、インドリニル、モルホリニル、オクタヒドロピロ口[3,4-c]ピロリル、ピペラジノニル、ピペラジニル、ピペリジニルおよびピロリジニルから選択されるヘテロ環を形成しており、これら各々は、0～3つのR_{10a}で置換されており；

各R_{10a}は、独立して、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、-(CH₂)₁₋₃O(C₁₋₃アルキル)、-(CH₂)₁₋₃NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂(メチルトリアゾリル)、-CH₂CH₂(フェニル)、-CH₂CH₂(モルホリニル)、-C(O)(C₁₋₂アルキル)、-C(O)NR_yR_y、-C(O)CH₂NR_yR_y、-NR_yR_y、-NHC(O)(C₁₋₃アルキル)、-C(O)(フラニル)、-O(ピペリジニル)、-C(O)CH₂(ジエチルカルバモイルピペリジニル)、メチルピペラジニル、ピペリジニル、メチルピペリジニル、ジエチルカルバモイルピペリジニル、イソプロピルピペリジニル、ピリジニル、トリフルオロメチルピリジニル、ピリミジニルまたはジヒドロベンゾ[d]イミダゾロニルであり；

R₁₁は、アゼチジニル、アザスピロ[3.5]ノナニル、ジオキシドチオモルホリニル、ヘキサヒドロピロ口[3,4-c]ピロリル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニルまたはピロリジニルであり、これら各々は、ハロ、-CN、C₁₋₄アルキル、C₁₋₃アミノアルキル、-(CH₂)₁₋₂(フェニル)、-C(O)CH₂NR_xR_x、C₁₋₅ヒドロキシアルキル、-(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂S(O)₂(C₁₋₃アルキル)、-(CH₂)₁₋₂S(O)(C₁₋₃アルキル)、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルから独立して選択される0～3個の置換基で置換されており；

各R_{12a}は、独立して、F、Cl、-OH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₄フルオロアルキル、C₁₋₄シアノアルキル、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、-(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃アルキル)、-(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂S(O)₂(C₁₋₂アルキル)、-(CH₂)₁₋₂NR_xHS(O)₂(C₁₋₂アルキル)、-(CH₂)₁₋₂NR_xR_x、C₁₋₃アルコキシ、-NR_yR_y、-NR_x(C₁₋₄フルオロアルキル)、-NR_x(C₁₋₂シアノアルキル)、-NR_xCH₂NR_xR_x、-NR_x(C₁₋₄ヒドロキシアルキル)、-NR_x(CR_xR_xCR_xR_x)O(C₁₋₃アルキル)、-NR_x(CH₂C(O)NR_xR_x)、-NR_x(C₁₋₃アルコキシ)、-NR_xCH₂CH₂S(O)₂(C₁₋₂アルキル)、-NR_xC(O)CH₃、-NR_xC(O)(C₁₋₂フルオロアルキル)、-NR_xC(O)CR_xR_xNR_xR_x、-NR_xC(O)CH₂NR_yR_y、-NR_xC(O)CH₂NR_x(C₁₋₄ヒドロキシアルキル)、-NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x、-NR_xS(O)₂(C₁₋₂アルキル)、-C(O)(C₁₋₅アルキル)、-C(O)(CH₂)₁₋₃O(C₁₋₂アルキル)、-C(O)CR_xR_xNR_yR_y、R_{12b}、-CR_xR_xR_{12b}、-C(O)R_{12b}、-C(O)CR_xR_xNR_xR_{12b}、-C(O)NR_xR_{12b}、-NR_xC(O)CR_xR_xNR_xR_{12b}、-NR_xC(O)CR_xR_xNR_xCH₂R_{12b}、-NR_xCR_xR_xC(O)NR_xR_{12b}または-OR_{12b}であるか；または、2個のR_{12a}およびそれらに結合している炭素原子は、C=Oを形成しており；

R_{12b}は、アゼチジニル、ビシクロ[1.1.1]ペンタニル、C₃₋₆シクロアルキル、ジアザビ

10

20

30

40

50

シクロ[2.2.1]ヘプタニル、ジオキソラニル、ジオキシドテトラヒドロチオピラニル、ジオキシドチオモルホリニル、イミダゾリル、モルホリニル、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロリル、オクタヒドロピロ口[3,4-c]ピロリル、オキサアザスピロ[3.3]ヘプタニル、オキセタニル、フェニル、ピペラジニル、ピペラジノニル、ピペリジニル、ピリジニル、ピロリジニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルまたはトリアゾリルであり、これら各々は、F、Cl、-OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₃フルオロアルキル、C₁₋₃ヒドロキシアルキル、C₁₋₃アミノアルキル、C₁₋₄アルコキシ、-(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃アルキル)、-NR_xR_x、-C(O)NR_xR_xおよび-CR_xR_xS(O)₂(C₁₋₃アルキル)から独立して選択される0~4個の置換基で置換されており；

各R_{14a}は、独立して、以下の基：

(i) H、ハロ、-OH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₂₃フルオロアルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、-(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₃アルキル)、-CR_xR_xNR_yR_y、-CR_xR_xNR_x(C₁₋₃シアノアルキル)、-CR_xR_xNR_x((CH₂)₁₋₂O(C₁₋₂アルキル))、-CR_xR_xN((CH₂)₁₋₂OCH₃)₂、-CR_xR_xNR_x(CH₂C₁₋₃CR_x)、-CR_xR_xNR_x(CH₂)₁₋₃NR_xR_x、-(CR_xR_x)₁₋₃CR_xR_xNR_xR_x、-CR_x(NH₂)(CH₂)₁₋₄NR_x、-CR_xR_xNR_x(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃アルキル)、-CR_xR_xNR_x(CH₂)₁₋₂O(CH₂)₁₋₂OH、-CR_xR_xNR_x(CH₂)₁₋₃S(O)₂OH、-CR_xR_xC(O)NR_xR_x、-NR_xR_y、-NR_x(CH₂)₁₋₃NR_xR_x、-NR_xC(O)(C₁₋₃アルキル)、-NR_xC(O)(C₁₋₃フルオロアルキル)、-NR_xC(O)O(C₁₋₃アルキル)、-NR_xC(O)(CH₂)₁₋₃NR_xR_x、-NR_xCH₂C(O)CH₂NR_xR_x、-C(O)(C₁₋₃アルキル)、-C(O)(C₁₋₃アルキ尔)、-C(O)NR_x(CR_xR_x)₁₋₃NR_xR_x、-C(O)N(CH₂CH₃)(CR_xR_x)₁₋₃NR_xR_x、-C(O)NR_x(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_xR_x、-C(O)NR_x(CR_xR_x)₁₋₃NR_xC(O)(C₁₋₂アルキル)、-O(CR_xR_x)₁₋₃NR_xR_x、-S(O)₂NR_xR_xまたは-C(O)(CR_xR_x)₁₋₂S(O)₂(C₁₋₂アルキル)；

(ii) 8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、アザスピロ[3.5]ノナニル、アゼチジニル、ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾリル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ジアゼパニル、モルホリニル、フェニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリジノニル、キノリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロピリジニルまたはチアゾリジニルであり、これら各々は、C₁₋₄アルキル、C₁₋₂フルオロアルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、-NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂NR_xR_x、-C(O)(C₁₋₂アルキル)、-C(O)CH₂NR_xR_x、-C(O)O(C₁₋₃アルキル)、-CH₂C(O)NR_xR_x、C₃₋₆シクロアルキル、-CH₂(フェニル)、-CH₂(ピロリル)、-CH₂(モルホリニル)、-CH₂(メチルピペラジニル)、-CH₂(チオフェニル)、メチルピペリジニル、イソブチルピペリジニルおよびピリジニルから選択される0~2個の置換基で置換されており；または

(iii)-L₃-R_{14c}

であり；

各R_{14b}は、F、Cl、-OH、-CH₃または-OCH₃であり；

R_{14c}は、アダマンタニル、アゼパニル、アゼチジニル、C₃₋₇シクロアルキル、ジアゼパニル、イミダゾリル、インドリル、モルホリニル、オクタヒドロピロ口[3,4-c]ピロリル、フェニル、ピペラジノニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピロリル、トリアゾリルまたはテトラゾリルであり、これら各々は、F、-OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₃ヒドロキシアルキル、-NR_xR_y、-NR_xC(O)CH₃、-C(O)(C₁₋₂アルキル)、-C(O)NR_xR_x、-C(O)N(CH₂CH₃)₂、-C(O)(テトラヒドロフラニル)、-C(O)O(C₁₋₂アルキル)、-CH₂C(O)NR_xR_y、モルホリニル、メチルピペリジニル、ピラジニル、ピリジニルおよびピロリジニルから選択される0~1個の置換基で置換されており；

L₃は、-(CR_xR_x)₁₋₃-、-CH(NH₂)-、-CR_xR_xNR_x-、-C(O)-、-C(O)NR_x(CH₂)₀₋₄-、-NR_x-、-NR_xC(O)-、-NR_xCH₂-、-NR_xCH₂C(O)-または-O(CH₂)₀₋₂-であり；

各R_xは、独立して、Hまたは-CH₃であり；

各R_yは、独立して、HまたはC₁₋₆アルキルであり；および

pは、0、1、2、3または4である]

の化合物、そのN-オキシドまたは塩。

【請求項 2】

10

20

30

40

50

Aが、以下の基であり；

(i)-O-L₁-R₆；

(ii)-NR₇R₈；

(iii)-L₂-C(O)NR₉R₁₀；

(iv)-(CR_xR_x)₁₋₂R₁₁、C₁₋₂アミノアルキル、-(CR_xR_x)₁₋₂NR_xC(O)R₁₁、-CH₂NR_xC(O)(CH₂)₁₋₂、(ピペリジニル)、-CH₂NR_xC(O)OCH₂(ピペリジニル)または-CH₂NR_xC(O)(CH₂)₁₋₂NR_xR_x；

(v)-CR_xR₁₂R₁₃であって、ここでR₁₂およびR₁₃は、それらに結合している炭素原子と一体となって、アザビシクロ[4.1.1]オクタニル、アゼパニル、アゼチジニル、C₃₋₇シクロアルキル、ジアゼパニル、ジアザスピロ[4.5]デカノニル、モルホリニル、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロリル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニルおよびキヌクリジニルから選択される環基を形成しており、これら各々は、0～3個のR_{3a}で置換されており；

(vi)-CR_x=CR_x(ピペリジニル)；または

(vii)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、イミダゾリル、インダゾリル、イソキノリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、フェニル、ピラジニル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、キノリノニル、キノリニル、キノキサリニル、テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジニル、テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジニル、テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、チオオキサジアゾリルおよびトリアゾリルから選択される芳香族基であって、これら各々は、0～2個のR_{14a}および0～3個のR_{14b}で置換されており；

L₁が、結合、-(CR_xR_x)₁₋₂-、-CH₂C(O)-、-CH₂C(O)NR_x(CR_xR_x)₀₋₂-、-CH₂NR_xC(O)-または-CH₂NR_xC(O)CH₂-であり；

L₂が、結合であるか、または-(CR_xR_x)₁₋₂-であり；

R₁が、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CHF₂または-CH₂F₃であり；

各R₂が、独立して、F、Cl、-CN、-OH、C₁₋₃アルキル、C₁₋₂フルオロアルキル、C₁₋₂シアノアルキル、C₁₋₃ヒドロキシアルキル、C₁₋₂アミノアルキル、-(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₃アルキル)、C₃₋₆シクロアルキル、-NR_xR_x、-(CH₂)₀₋₂C(O)NR_xR_x、-(CH₂)₀₋₂S(O)₂(C₁₋₃アルキル)、-CH₂(C₃₋₆シクロアルキル)、-CH₂(フェニル)またはフェニルであり；

R_{2a}が、C₁₋₄アルキル、C₁₋₂フルオロアルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、-(CH₂)₁₋₃OCH₃、C₃₋₆シクロアルキル、-CH₂C(O)NR_xR_x、-CH₂(C₃₋₆シクロアルキル)、-CH₂(フェニル)、テトラヒドロフラニルまたはフェニルであり；

各R_{2b}が、独立して、H、F、Cl、-CN、-NR_xR_x、C₁₋₆アルキル、C₁₋₂フルオロアルキル、C₁₋₃ヒドロキシアルキル、-(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₂アルキル)、-(CH₂)₀₋₂C(O)NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₃(シクロプロピル)、-C(O)O(C₁₋₂アルキル)、-C(O)NR_x(C₁₋₃アルキル)、-CR_x=CH₂または-CH=CH(C₃₋₆シクロアルキル)であり；

R₅が、F、Cl、-CN、C₁₋₂アルキルまたは-OCH₃であり；

R₆が、

(i)-CH₂C(O)NHCH₂CR_xR_xOH、-CH₂C(O)NHCH₂CH₂CR_xR_xOH、-CH₂C(O)NHCH₂CH₂NR_xR_xまたは-CH₂C(O)NHCH₂CHFCR_xR_xOHであるか；あるいは

(ii)アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、アザスピロ[5.5]ウンデカニル、アゼチジニル、C₃₋₆シクロアルキル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ジアザスピロ[3.5]ノナニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロリル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニルまたはキヌクリジニルであり、これら各々は、0～3個のR_{6a}で置換されており；

各R_{6a}が、独立して、F、-OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄フルオロアルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、-(CH₂)₁₋₂OCH₃、-NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂S(O)₂(C₁₋₂アルキル)、-(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x、-C(O)CH₂NR_xR_x、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、イソブチルピペリジニル、ピペラジニルまたは-

10

20

30

40

50

O(ピペリジニル)であり；

R₇が、

(i) R_{7a}、-CH₂R_{7a}、-C(O)R_{7a}、-C(O)CH(NH₂)R_{7a}、-C(O)(CH₂)₁₋₃NH₂、-C(O)CH(NH₂)(C₁₋₄アルキル)、-C(O)CH(NH₂)(CH₂)₁₋₂C(O)OH、-C(O)CH(NH₂)(CH₂)₂₋₄NH₂または-C(O)CH(NH₂)(CH₂)₁₋₃C(O)NH₂であるか；または

(ii)-NR_x(CH₂)₂₋₃NR_xR_x、-NH(CH₂)₂₋₃NHCH₃、-NH(メチルピペリジニル)、-NH(CH₂)₂₋₃(モルホリニル)、ジメチルアミノピペリジニルおよびピペラジニル[該基は、C₁₋₄アルキル、-C(O)CH₃、-(CH₂)₁₋₂OCH₃、-CH₂(メチルフェニル)、-(CH₂)₂₋₃(ピロリジニル)、C₃₋₆シクロアルキル、ピリジニルおよびメチルピペリジニルから選択される置換基で置換される]から選択される1つの置換基で置換されたC₃₋₆シクロアルキルであり；

R_{7b}が、

(i) C₁₋₄アルキル、C₁₋₃ヒドロキシアルキル、-(CH₂)₂₋₃C(=CH)-、-(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₂アルキル)、-(CH₂)₁₋₂S(O)₂(C₁₋₂アルキル)、-(CH₂)₀₋₃NR_xR_y、-CH₂C(O)NR_xR_x、-NR_x(C₁₋₄ヒドロキシアルキル)、-NR_y(C₁₋₂シアノアルキル)、-NR_x(C₁₋₂フルオロアルキル)、-NR_x(C₂₋₄ヒドロキシフルオロアルキル)、-NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x、-NR_x(CH₂)₁₋₃NR_xR_x、-NR_xCH₂CH₂NR_xR_x、-NR_xC(O)(CH₂)₁₋₂NR_xR_x、-O(CH₂)₁₋₃NR_xR_x、-C(O)CH₂NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂R_{7d}、-NHR_{7d}、-NH(CH₂)₁₋₂R_{7d}または-OR_{7d}であるか；または

(ii) アゼパニル、アゼチジニル、ジアゼパニル、ジオキソチオモルホリニル、モルホリニル、オキサアザスピロ[3.3]ヘプタニル、オキセタニル、ピペラジノニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジニル、ピロリジノニル、ピロリジニルまたはテトラヒドロイソキノリニルであり、これら各々は、0～1個のR_{8a}および0～3個のR_{8b}で置換されており；

各R_{7c}が、独立して、F、-CH₃または-CH₂CNであり；

R_{7d}が、アザスピロ[3.5]ノナニル、ビシクロ[1.1.1]ペンタニル、C₃₋₆シクロアルキル、モルホリニル、オキセタニル、フェニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピラニルであり、これら各々は、C₁₋₃アルキル、-NH₂、-C(O)CH₃、メチルピペリジニル、メチルピロリジニル、テトラメチルピペリジニル、-OCH₂CH₂(ピロリジニル)および-OCH₂CH₂NHCH₂CH₃から選択される0～1個の置換基；および-CH₃から選択される0～4個の置換基で置換されており；

R₈が、HまたはC₁₋₂アルキルであるか；または

R₇およびR₈が、それらに結合している窒素原子と一体となって、アゼチジニル、ジアゼパニル、ジアゼパニル、ジアザスピロ[3.5]ノナニル、ジアザスピロ[5.5]ウンデカニル、イミダゾリル、イミダゾリジノニル、オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジノニル、ピロリジニルおよびピロリルから選択されるヘテロ環を形成しており、前記ヘテロ環は、0～1個のR_{7b}および0～2個のR_{7c}で置換されており；

R_{8a}が、-OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₃フルオロアルキル、-(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₂アルキル)、-C(O)(C₁₋₂アルキル)、-CH₂(C₃₋₆シクロアルキル)、-(CH₂)₁₋₂(メチルフェニル)、-(CH₂)₁₋₃(ピロリジニル)、-(CH₂)₁₋₂(メチルピラゾリル)、-(CH₂)₁₋₂(チオフェニル)、-NR_xR_x、C₃₋₆シクロアルキル、メチルピペリジニルまたはピリジニルであり；

各R_{8b}が、独立して、Fまたは-CH₃であり；

R₉が、C₁₋₃アルキル、C₁₋₅ヒドロキシアルキル、C₂₋₅ヒドロキシフルオロアルキル、C₁₋₂アミノアルキル、-(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₂アルキル)、-(CH₂)₁₋₃N(CH₃)₂、-(CH₂)₁₋₂C(O)NH₂、-(CH₂)₁₋₂S(O)₂OH、-(CH₂)₁₋₂CR_xR_xNHS(O)₂CH₃または-(CH₂)₀₋₃R_{9a}であり；

R_{9a}が、C₅₋₇シクロアルキル、フラニル、フェニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリジニル、キヌクリジニル、チアゾリルまたはオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロリルであり、これら各々は、-OH、C₁₋₃アルキル、-NR_xR_x、オキセタニル、フェニル、ピペラジニル、ピペリジニルおよびピロリジニルから選択される0～2個の置換基で置換されており；

R₁₀が、H、C₁₋₃アルキル、-(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₂アルキル)またはC₃₋₆シクロアルキルで

10

20

30

40

50

あるか；または

R_9 および R_{10} が、それらに結合している窒素原子と一体となって、アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、アザスピロ[5.5]ウンデカニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタニル、ジアザスピロ[3.5]ノナニル、ジアザスピロ[4.4]ノナニル、ジアザスピロ[4.5]デカニル、ジアゼパニル、インドリニル、モルホリニル、オクタヒドロピロ口[3,4-c]ピロリル、ピペラジノニル、ピペラジニル、ピペリジニルおよびピロリジニルから選択されるヘテロ環を形成しており、これら各々は、0～3つの R_{10a} で置換されており；

各 R_{10a} が、独立して、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃ヒドロキシアルキル、-(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₂アルキル)、-(CH₂)₁₋₂NR_xR_x、-CH₂C(O)NR_xR_x、-CH₂(メチルトリアゾリル)、-CH₂CH₂(フェニル)、-CH₂CH₂(モルホリニル)、-C(O)(C₁₋₂アルキル)、-C(O)NH₂、-C(O)N(C₁₋₂アルキル)₂、-C(O)CH₂NR_xR_x、-NR_xR_x、-NHC(O)(C₁₋₂アルキル)、-C(O)(フラニル)、-O(ピペリジニル)、-C(O)CH₂(ジエチルカルバモイルピペリジニル)、メチルピペラジニル、ピペリジニル、メチルピペリジニル、ジエチルカルバモイルピペリジニル、イソプロピルピペリジニル、ピリジニル、トリフルオロメチルピリジニル、ピリミジニルまたはジヒドロベンゾ[d]イミダゾロニルであり；

R_{11} が、アゼチジニル、アザスピロ[3.5]ノナニル、ジオキシドチオモルホリニル、ヘキサヒドロピロ口[3,4-c]ピロリル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニルまたはピロリジニルであり、これら各々は、F、Cl、-CN、C₁₋₃アルキル、C₁₋₂アミノアルキル、-CH₂(フェニル)、-C(O)CH₂NR_xR_x、-CH₂CR_xR_xOH、-CH₂C(O)NR_xR_x、-CH₂CH₂S(O)₂(C₁₋₃アルキル)、-CH₂CH₂S(O)(C₁₋₃アルキル)、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルから独立して選択される0～3個の置換基で置換されており；

各 R_{12a} が、独立して、-OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₃フルオロアルキル、C₁₋₂シアノアルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、-(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₂アルキル)、-CH₂C(O)NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂S(O)₂(C₁₋₂アルキル)、-(CH₂)₁₋₂NHS(O)₂(C₁₋₂アルキル)、-(CH₂)₁₋₂NR_xR_x、C₁₋₂アルコキシ、-NR_yR_y、-NR_x(C₁₋₃フルオロアルキル)、-NR_x((CH₂CR_xR_x)OCH₃)、-NR_x(C₁₋₂シアノアルキル)、-NR_xCH₂NR_xR_x、-NR_x(C₁₋₄ヒドロキシアルキル)、-NR_x(CH₂C(O)NH₂)、-NR_x(OCH₃)、-NR_xCH₂CH₂S(O)₂(C₁₋₂アルキル)、-NR_xC(O)CH₃、-NR_xC(O)(C₁₋₄フルオロアルキル)、-NR_xC(O)CR_xR_xNR_xR_x、-NR_xC(O)CH₂NR_yR_y、-NR_xC(O)CH₂NR_x(C₁₋₄ヒドロキシアルキル)、-NR_xCH₂C(O)NR_xR_x、-NR_xS(O)₂CH₃、-C(O)(C₁₋₅アルキル)、-C(O)CH₂O(C₁₋₂アルキル)、-C(O)CH₂CH₂O(C₁₋₂アルキル)、-C(O)CH₂NR_xR_x、-C(O)CHR_xNR_yR_y、R_{12b}、-CR_xR_xR_{12b}、-C(O)R_{12b}、-C(O)CH₂NR_xR_{12b}、-C(O)NR_xR_{12b}、-NR_xC(O)CR_xR_xR_{12b}、-NR_xR_{12b}、-NR_xCR_xR_xR_{12b}、-N(CH₂CN)R_{12b}、-NR_xC(O)CH₂NR_xR_{12b}、-NR_xC(O)CH₂NR_xCH₂R_{12b}、-NR_xCH₂C(O)NR_xR_{12b}または-OR_{12b}であるか；または

2個の R_{12a} およびそれらに結合している炭素原子が、C=Oを形成しており；

R_{12b} が、アゼチジニル、ビシクロ[1.1.1]ペンタニル、C₃₋₆シクロアルキル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ジオキソラニル、ジオキシドテトラヒドロチオピラニル、ジオキシドチオモルホリニル、イミダゾリル、モルホリニル、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロリル、オクタヒドロピロ口[3,4-c]ピロリル、オキサアザスピロ[3.3]ヘプタニル、オキセタニル、フェニル、ピペラジニル、ピペラジノニル、ピペリジニル、ピリジニル、ピロリジニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルまたはトリアゾリルであり、これら各々は、F、Cl、-OH、C₁₋₃アルキル、C₁₋₂ヒドロキシアルキル、C₁₋₂アルコキシ、-(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₂アルキル)、-NR_xR_x、-C(O)NR_xR_xおよび-CH₂S(O)₂(C₁₋₂アルキル)から独立して選択される0～4個の置換基で置換されており；

各 R_{14a} が、独立して、以下の基：

(i)H、F、Cl、-OH、C₁₋₅アルキル、C₁₋₂フルオロアルキル、C₁₋₂ヒドロキシアルキル、-(CH₂)₀₋₂OCH₃、-CHR_xNR_x(C₁₋₅アルキル)、-CHR_xNR_x(C₁₋₂シアノアルキル)、-CHR_xNR_x((CH₂)₁₋₂OCH₃)、-CHR_xN((CH₂)₁₋₂OCH₃)₂、-CH₂NR_x(CH₂C₁₋₂CR_x)、-CH₂NR_x

10

20

30

40

50

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_{3-4}\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S(O)}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)}\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{NR}_x\text{R}_y$ 、 $-\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{NR}_x\text{C(O)}(\text{C}_{1-2}\text{アルキル})$ 、 $-\text{NR}_x\text{C(O)}(\text{C}_{1-2}\text{フルオロアルキル})$ 、 $-\text{NR}_x\text{C(O)}(\text{C}_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $-\text{NR}_x\text{C(O)}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C(O)}\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C(O)}(\text{C}_{1-2}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C(O)}\text{CH}_2\text{CR}_x\text{R}_x\text{OH}$ 、 $-\text{C(O)}\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C(O)}\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C(O)}\text{NR}_x(\text{CH}_2\text{CN})$ 、 $-\text{C(O)}\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{2-3}\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C(O)}\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CR}_x\text{R}_x)_{2-3}\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C(O)}\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C(O)}\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C(O)}\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C(O)}\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CR}_x\text{R}_x)_{2-3}\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{NR}_x\text{R}_x$ または $-\text{C(O)}\text{CH}_2\text{S(O)}_2(\text{C}_{1-2}\text{アルキル})$ ；

(ii) 8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、アザスピロ[3.5]ノナニル、アゼチジニル、ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾリル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、ジアゼパニル、モルホリニル、フェニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリジノニル、キノリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロピリジニルまたはチアゾリジニルであり、これら各々は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-2} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 $-\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C(O)}(\text{C}_{1-2}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C(O)}\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C(O)}\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)}\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-\text{CH}_2$ (フェニル)、 $-\text{CH}_2$ (ピロリル)、 $-\text{CH}_2$ (モルホリニル)、 $-\text{CH}_2$ (メチルピペラジニル)、 $-\text{CH}_2$ (チオフェニル)、メチルピペリジニル、イソブチルピペリジニルおよびピリジニルから独立して選択される0~2個の置換基で置換されており；または

(iii)-L₃-R_{14c}

であり；

各R_{14b}が、F、-CH₃または-OCH₃であり；

L₃が、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}$ 、-CH(NH₂)、-CR_xR_xNH-、-C(O)-、-C(O)NR_x(CH₂)₀₋₄-、-NR_x-、-NR_xC(O)-、-NR_xCH₂-、-NR_xCH₂C(O)-、-O-または-O(CH₂)₁₋₂-であり；および

R_{14c}が、アダマンタニル、アゼチジニル、C₃₋₆シクロアルキル、ジアゼパニル、イミダゾリル、インドリル、モルホリニル、オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロリル、フェニル、ピペラジノニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジニル、ピロリジノニル、ピロリジニルまたはテトラゾリルであり、これら各々は、F、-OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₃ヒドロキシアルキル、-NR_xR_y、-NR_xC(O)CH₃、-C(O)(C₁₋₂アルキル)、-C(O)NR_xR_x、-C(O)N(CH₂CH₃)₂、-C(O)(テトラヒドロフラニル)、-C(O)O(C₁₋₂アルキル)、-CH₂C(O)NR_xR_y、モルホリニル、メチルピペリジニル、ピラジニル、ピリジニルおよびピロリジニルから選択される0~1個の置換基で置換されている、

請求項1記載の化合物、そのN-オキシドまたは塩。

【請求項3】

Aが、以下の基であり；

(i)-O-L₁-R₆；

(ii)-NR₇R₈；

(iii)-L₂-C(O)NR₉R₁₀；

(iv)-CHR_xR₁₁、-CH₂CH₂R₁₁、-CH₂NH₂、-CH₂NHC(O)R₁₁、-CH₂NHC(O)CH₂CH₂(ピペリジニル)、-CH₂NHC(O)OCH₂(ピペリジニル)または-CH₂NHC(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂；

(v)-CHR₁₂R₁₃であって、ここでR₁₂およびR₁₃は、それらに結合している炭素原子と一体となって、アザビシクロ[4.1.1]オクタニル、アゼパニル、アゼチジニル、C₃₋₆シクロアルキル、ジアザスピロ[4.5]デカノニル、モルホリニル、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロリル、ピペリジニル、ピロリジニルおよびキヌクリジニルから選択される環基を形成しており、これら各々は、0~3個のR_{12a}で置換されており；

(vi)-CH=CH(ピペリジニル)；または

(vii)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、イミダゾリル、インダゾリル、イソキノリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、フェニル、ピラジニル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、キノリノニル、キノリニル、キノキサリニル、テトラヒドロ-[1,2,4]トリ

10

20

30

40

50

アゾロ[1,5-a]ピラジニル、テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジニル、テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、チオオキサジアゾリルおよびトリアゾリルから選択される芳香族基であって、これら各々は、0～2個のR_{14a}および0～3個のR_{14b}で置換されており；

L₁が、結合、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂C(O)-、-CH₂C(O)NH-、-CH₂C(O)N(CH₃)-、-CH₂C(O)NHCH₂-または-CH₂C(O)NHCH₂CH₂-であり；

L₂が、結合、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-または-CH₂CH₂-であり；

R₆が、

(i)-CH₂C(O)NHCH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂C(O)NHCH₂CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂C(O)NHCH₂NH₂または-CH₂C(O)NHCH₂CHFC(CH₃)₂OHであるか；あるいは

(ii)アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、アザスピロ[5.5]ウンデカニル、アゼチジニル、シクロヘキシル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ジアザスピロ[3.5]ノナニル、モルホリニル、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロリル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニルまたはキヌクリジニルであり、これら各々は0～2個のR_{6a}で置換されており；

各R_{6a}が、独立して、F、-OH、-CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-C(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CF₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂OH、-CH₂CH(CH₃)OH、-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CH₂OCH₃、-NH₂、-N(CH₃)₂、-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂S(O)CH₃、-CH₂C(O)N(CH₃)₂、-C(O)CH₂N(CH₃)₂、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、イソブチルピペリジニルまたは-O(ピペリジニル)であり；

R₇が、

(i)-CH₂(イソプロピルアザスピロ[3.5]ノナニル)、-CH₂(メチルピロリジニル)、-C(O)(CH₂)₁₋₃NH₂、-C(O)CH(NH₂)CH₂CH₂CH₃、-C(O)CH(NH₂)CH₂CH(CH₃)₂、-C(O)CH(NH₂)CH(CH₃)CH₂CH₃、-C(O)CH(NH₂)CH₂CH₂C(O)OH、-C(O)CH(NH₂)(CH₂)₃₋₄NH₂、-C(O)CH(NH₂)(CH₂)₁₋₂C(O)NH₂、-C(O)CH(NH₂)(シクロヘキシル)、-C(O)CH(NH₂)(フェニル)、-C(O)(アミノシクロヘキシル)、-C(O)(モルホリニル)、-C(O)(ピロリジニル)、ペンタメチルピペリジニル、メチルピペリジニル-ピペリジニル、メチルピロリジニル-ピロリジニルまたはフェニル[該基は、-OCH₂CH₂(ピロリジニル)または-OCH₂CH₂NHCH₂CH₃で置換される]であるか；または

(ii)-NR_x(CH₂)₂₋₃N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂NHCH₃、-NH(メチルピペリジニル)、-NH(CH₂)₂₋₃(モルホリニル)、ジメチルアミノピペリジニルまたはピペラジニル[該基は、-CH₃、-CH₂CH₃、-C(CH₃)₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(O)CH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂(メチルフェニル)、-(CH₂)₂₋₃(ピロリジニル)、シクロベンチル、ピリジニルまたはメチルピペリジニルで置換される]で置換されたシクロヘキシルであり；

R_{7b}が、

(i)-CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₂OH、-CH₂CH₂CH₂C(CH₃)₂、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂S(O)₂CH₃、-(CH₂)₁₋₂NR_xR_x、-CH₂C(O)NR_xR_x、-NR_xR_y、-NR_x(C₁₋₄ヒドロキシアルキル)、-NR_y(C₁₋₂シアノアルキル)、-NR_x(C₁₋₂フルオロアルキル)、-NR_x(C₂₋₄ヒドロキシフルオロアルキル)、-NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x、-NR_x(CH₂)₁₋₃NR_xR_x、-NR_xCH₂C(H₂N(CH₃)₂)、-NR_xC(O)(CH₂)₁₋₂NR_xR_x、-OCH₂CH₂N(CH₃)₂、-C(O)CH₂NR_xR_x、-(C(H₂)₁₋₂R_{7d})、-NHR_{7d}、-NH(CH₂)₁₋₂R_{7d}または-OR_{7d}であるか；または

(ii)アゼパニル、アゼチジニル、ジアゼパニル、ジオキソチオモルホリニル、モルホリニル、オキサアザスピロ[3.3]ヘプタニル、オキセタニル、ピペラジノニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジニル、ピロリジノニル、ピロリジニルまたはテトラヒドロイソキノリニルであり、これら各々は、0～1個のR_{8a}および0～3個のR_{8b}で置換されており；

各R_{7c}が、独立して、-CH₃または-CH₂CNであり；

R_{7d}が、アザスピロ[3.5]ノナニル、ビシクロ[1.1.1]ペンタニル、C₃₋₆シクロアルキル、モルホリニル、オキセタニル、フェニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピラニルであり、これら各々は、C₁₋₃アルキル、-NH₂、-C(O)CH₃、メチルピペリジニル、メチルピロリジニル、テトラメチルピペリジ

10

20

30

40

50

ニル、-OCH₂CH₂(ピロリジニル)および-OCH₂CH₂NHCH₂CH₃から独立して選択される0～1個の置換基；および-CH₃から選択される0～4個の置換基で置換されており；

R₈が、H、-CH₃または-CH₂CH₃であるか；または

R₇およびR₈が、それらに結合している窒素原子と一体となって、アゼチジニル、ジアゼパノニル、ジアゼバニル、ジアザスピロ[3.5]ノナニル、ジアザスピロ[5.5]ウンデカニル、イミダゾリジノニル、オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジノニルおよびピロリジニルから選択されるヘテロ環を形成しており、前記ヘテロ環は、0～1個のR_{7b}および0～2個のR_{7c}で置換されており；

R_{8a}が、-OH、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂CF₃、-C(O)CH₃、-CH₂(シクロプロピル)、-CH₂(メチルフェニル)、-(CH₂)₂₋₃(ピロリジニル)、-CH₂(メチルピラゾリル)、-CH₂(チオフェニル)、-NR_xR_x、シクロペンチル、メチルピペリジニルまたはピリジニルであり；

各R_{8b}が、-CH₃であり；

R₉が、-CH₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂C(CH₃)₂CH₂OH、-CH₂CHFC(CH₃)₂OH、-CH₂CH₂C(CH₃)₂OH、-CH(CH₂OH)₂、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂C(O)NH₂、-CH₂S(O)₂OH、-CH₂CH₂C(CH₃)₂NHS(O)₂CH₃または-(CH₂)₀₋₃R_{9a}であり；

R_{9a}が、シクロヘキシル、シクロヘプチル、フラニル、フェニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリジニル、キヌクリジニル、チアゾリルまたはオクタヒドロシクロ pentat [c] ピロリルであり、これら各々は、-OH、C₁₋₃アルキル、-NH₂、-N(CH₃)₂、オキセタニル、フェニル、ピペラジニル、ピペリジニルおよびピロリジニルから独立して選択される0～2個の置換基で置換されており；

R₁₀が、H、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂OCH₃またはシクロプロピルであるか；または

R₉およびR₁₀が、それらに結合している窒素原子と一体となって、アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、アザスピロ[5.5]ウンデカニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタニル、ジアザスピロ[3.5]ノナニル、ジアザスピロ[4.4]ノナニル、ジアザスピロ[4.5]デカニル、ジアゼバニル、インドリニル、モルホリニル、オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロリル、ピペラジノニル、ピペラジニル、ピペリジニルおよびピロリジニルから選択されるヘテロ環を形成しており、これら各々は、0～2個のR_{10a}で置換されており；

各R_{10a}が、独立して、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH(CH₃)、-CH₂C(O)NH(CH₃)、-CH₂C(O)N(CH₃)₂、-CH₂(メチルトリアゾリル)、-CH₂CH₂(フェニル)、-CH₂CH₂(モルホリニル)、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-C(O)N(CH₂CH₃)₂、-C(O)CH₂NH(CH₃)、-C(O)CH₂N(CH₃)₂、-NH₂、-N(CH₃)₂、-NHC(O)CH₃、-C(O)(フラニル)、-O(ピペリジニル)、-C(O)CH₂(ジエチルカルバモイルピペリジニル)、メチルピペラジニル、ピペリジニル、メチルピペリジニル、ジエチルカルバモイルピペリジニル、イソプロピルピペリジニル、ピリジニル、トリフルオロメチルピリジニル、ピリミジニルまたはジヒドロベンゾ[d]イミダゾロニルであり；

R₁₁が、アゼチジニル、アザスピロ[3.5]ノナニル、ジオキシドチオモルホリニル、ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロリル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニルまたはピロリジニルであり、これら各々は、F、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CN、-CH₂(フェニル)、-C(O)CH₂N(CH₃)₂、-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂C(O)N(CH₃)₂、-CH₂CH₂S(O)₂CH₃、-CH₂CH₂S(O)CH₃、オキセタニルおよびテトラヒドロピラニルから独立して選択される0～2個の置換基で置換されており；

各R_{12a}が、独立して、-OH、-CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂CH₂CF₃、-CH₂CN、-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂C(O)NH(CH₃)、-CH₂C(O)N(CH₃)₂、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂CH₂S(O)₂CH₃、-CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃、-CH₂NR_xR_x、-CH₂CH₂NH(CH₃)、-OCH₃、-NR_xR_y、-NR_x(C₂₋₄フルオロアルキル)、-NR_x(CH₂CR_xR_xH₂OCH₃)、-NH(CH₂CN)、-N(CH₃)CH₂N(CH₃)₂、

10

20

30

40

50

-NH(CH₂C(CH₃)₂OH)、-NR_x(CH₂C(O)NH₂)、-N(CH₃)(OCH₃)、-NR_xCH₂CH₂S(O)₂C_H₃、-NHC(O)CH₃、-NHC(O)CH₂CF₃、-NHC(O)CHR_xNH(CH₃)、-NR_xC(O)CH₂N(CH₃)₂、-NHC(O)CH₂N(CH₃)(CH₂CH₃)、-NHC(O)CH₂N(CH₂CH₃)₂、-NHC(O)CH₂NH(C_H₂C(CH₃)₂OH)、-NHCH₂C(O)NR_x(CH₃)、-NHS(O)₂CH₃、-C(O)C(CH₃)₃、-C(O)CH(C_H₂CH₃)₂、-C(O)CH₂OCH₃、-C(O)CH₂CH₂OCH₃、-C(O)CH₂NH(CH₃)、-C(O)CH₂N(CH₃)₂、-C(O)CH(CH₃)NH(CH₃)、-C(O)CH₂N(CH₃)(CH₂CH₃)、-C(O)CH₂N(CH₂C_H₃)₂、R_{12b}、-CH₂R_{12b}、-C(O)R_{12b}、-C(O)CH₂R_{12b}、-C(O)CH₂NHR_{12b}、-C(O)NR_xR_{12b}、-NR_xC(O)CH₂R_{12b}、-NR_xR_{12b}、-NR_xCH₂R_{12b}、-N(CH₂CN)R_{12b}、-NHC(O)CH₂NR_xR_{12b}、-NHC(O)CH₂NR_xCH₂R_{12b}、-NHCH₂C(O)NHR_{12b}または-OR_{12b}であるか；または

2個のR_{12a}およびそれらに結合している炭素原子が、C=Oを形成しており；

R_{12b}が、アゼチジニル、ビシクロ[1.1.1]ペントアニル、シクロプロピル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ジオキソラニル、ジオキシドテトラヒドロチオピラニル、ジオキシドチオモルホリニル、イミダゾリル、モルホリニル、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロリル、オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロリル、オキサアザスピロ[3.3]ヘプタニル、オキセタニル、フェニル、ピペラジニル、ピペラジノニル、ピペリジニル、ピリジニル、ピロリジニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルまたはトリアゾリルであり、これら各々は、F、-OH、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂OH、-OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CHR_xNR_x(CH₃)、-CH₂N(CH₃)(CH(CH₃)₂)、-CH₂NH(CH₂C(CH₃)₃)、-CH₂NH(CH₂CN)、-CH₂N(CH₃)(CH₂CH₂OCH₃)、-CH₂N(CH₂CH₂OCH₃)₂、-CH₂NR_x(CH₂C_H₃)、-CH₂NHCH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂NR_x(CH₃)、-CH₂CR_x(CH₃)NH₂、-CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂C_H₂NH₂、-CH(NH₂)(CH₂)₃-4NH₂、-CH₂NHCH₂CH₂O(C₁₋₃アルキル)、-CH₂NHCH₂C_H₂OCH₂CH₂OH、-CH₂NHCH₂CH₂S(O)₂OH、-CH₂C(O)NR_x(CH₃)、-NR_xR_x、-N(H₃)(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂NH(CH₃)、-NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、-NHC(O)CH₃、-NHC(O)CF₃、-NHC(O)OC(CH₃)₃、-NHC(O)CH₂N(CH₃)₂、-NHC(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂、-N

HCH₂C(O)CH₂NH(CH₃)、-C(O)CH₃、-C(O)CH₂CH(CH₃)OH、-C(O)CH₂NR_x(CH₃)、-C(O)NR_xR_x、-C(O)NH(CH₂CN)、-C(O)NHCH₂CH₂CH₂NR_xR_x、-C(O)NHCH₂CH(CH₃)₂NH₂、-C(O)NHCH₂C(O)NH₂、-C(O)N(CH₃)CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、-C(O)N(CH₂CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)₂、-OCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、-C(O)NHCH₂CH₂NHC(O)CH₃、-S(O)₂NH₂または-C(O)CH₂S(O)₂CH₃；

(ii)8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、アザスピロ[3.5]ノナニル、アゼチジニル、ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾリル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ジアゼパニル、モルホリニル、フェニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリジノニル、キノリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロピリジニルまたはチアゾリジニルであり、これら各々は、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-CF₃、-CH₂CH₂CF₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH(CH₃)OH、-NH₂、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂NH(CH₃)、-C(O)CH₃、-C(O)CH₂NH(CH₃)、-C(O)CH₂N(CH₃)₂、-C(O)O(C(CH₃)₃)、-CH₂C(O)NR_x(CH₃)、シクロブチル、シクロペンチル、-CH₂(フェニル)、-CH₂(ピロリル)、-CH₂(モルホリニル)、-CH₂(メチルピペラジニル)、-CH₂(チオフェニル)、メチルピペリジニル、イソブチルピペリジニルおよびピリジニルから選択される0~2個の置換基で置換されており；または

(iii)-L₃-R_{14c}

であり；

各R_{14b}が、-CH₃であり；

L₃が、-(CH₂)₁₋₃-、-CH(CH₃)-、-CH(NH₂)-、-CH₂NH-、-C(O)-、-C(O)NH(CH₂)₀₋₃

10

20

30

40

50

$-C_4^-(O)N(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-NHCH_2C(O)-$ 、 $-O-$ または $-OCH_2CH_2-$ であり；

R_{14c} が、アダマンタニル、アゼチジニル、シクロプロピル、シクロヘキシリ、ジアゼパニル、イミダゾリル、インドリル、モルホリニル、オクタヒドロピロ口[3,4-c]ピロリル、フェニル、ピペラジノニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジニル、ピロリジノニル、ピロリジニルまたはテトラゾリルであり、これら各々は、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(C(CH_3)_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(O)($ テトラヒドロフラニル $)$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(O)NH(CH(CH_3)_2$ 、モルホリニル、メチルピペリジニル、ピラジニル、ピリジニルおよびピロリジニルから選択される0～1個の置換基で置換されており；ならびに

p が、0、1、2または3である。

請求項1記載の化合物、そのN-オキシドまたは塩。

【請求項4】

X が、 CR_5 であり；

Y が、 N であり；および

Z が、 N である、

請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項5】

X が、 N であり；

Y が、 CR_5 であり；および

Z が、 N である、

請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項6】

X が、 N であり；

Y が、 N であり；および

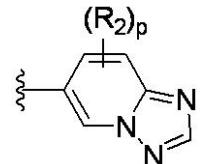
Z が、 CR_5 である、

請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項7】

G が、

【化8】



である、

請求項4記載の化合物またはその塩。

【請求項8】

化合物が、

6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-エチル-3-(ピペリジン-4-イル)-7H-ピロ口[2,3-c]ピリダジン(1)；

6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-エチル-3-(1'-イソプロピル-[1,4'-ビピペリジン]-4-イル)-7H-ピロ口[2,3-c]ピリダジン(2)；

6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-2-(ピペリジン-4-イル)-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン(3)；

6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-2-(ピペリジン-4-イル)-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン(4)；

6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-2-(1'-イソプロピル-[1,4'-ビピペリジン]-4-イル)-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン(5)；

10

20

30

40

50

- 6-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(1'-イソプロピル-[1,4'-ビペリジン]-4-イル)-7-メチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン(6) ;
 5-(7-イソプロピル-2-(ピペリジン-4-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(7) ;
 5-(7-イソプロピル-2-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(8) ;
 2-(4-(6-(7,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-7-イソプロピル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド(9) ;
 2-(4-(6-(7,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-7-イソプロピル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド(10) ;
 2-(ジメチルアミノ)-1-(4-(7-イソプロピル-6-(8-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン(11) ;
 5-(7-イソプロピル-2-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(12) ;
 6-(7-イソプロピル-2-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-7,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(13) ;
 6-(7-イソプロピル-2-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-8-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(14) ;
 1-(4-(7-イソプロピル-6-(8-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(15) ;
 7-エチル-2-(1'-イソプロピル-[1,4'-ビペリジン]-4-イル)-6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン(16) ;
 6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-イソプロピル-2-(ピペリジン-4-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン(17) ;
 1-(4-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-イソプロピル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン(18) ;
 6-(7-イソプロピル-2-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-7,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(19) ;
 1-(4-(7-イソプロピル-6-(8-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(20) ;
 5-(7-イソプロピル-2-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(21) ;
 6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-イソプロピル-2-(1'-イソプロピル-[1,4'-ビペリジン]-4-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン(22) ;
 7-エチル-2-(1'-イソプロピル-[1,4'-ビペリジン]-4-イル)-6-(2-メチルピリジン-4-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン(23) ;
 6-(7-イソプロピル-2-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-8-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(24) ;
 4-(7-エチル-2-(1'-イソプロピル-[1,4'-ビペリジン]-4-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(25) ;
 6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-2-(1'-イソプロピル-[1,4'-ビペリジン]-4-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン(26) ;
 1-(4-(6-(7,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-7-イソプロピル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(27) ;
 1-(4-(6-(7,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-7-イソプロピル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン(28) ;
 2-(4-(7-イソプロピル-6-(8-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド(29) ;

10

20

30

40

50

2-(4-(7-イソプロピル-6-(8-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド(30)；
 2-(4-(7-イソプロピル-6-(8-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド(31)；
 2-(4-(6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-7-イソプロピル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド(32)；
 5-(2-(1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)-7-イソプロピル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(33)；
 5-(7-イソプロピル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(34)；
 2-(4-(7-イソプロピル-6-(8-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド(35)；
 (R)-2-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-5-(ピペリジン-2-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(36)；
 3-(5-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N,N-ジメチルプロパン-1-アミン(37)；
 2-(5-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-メチルエタン-1-アミン(38)；
 2-(5-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロパン-2-アミン(39)；
 (S)-2-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-5-(ピペリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール(40)；
 (R)-2-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-5-(ピロリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール(41)；
 1-(5-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-メチルメタンアミン(42)；
 (R)-2-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-5-(ピペリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール(43)；
 (S)-2-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-5-(ピロリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール(44)；
 (S)-2-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-5-(ピロリジン-2-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(45)；
 (S)-2-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-5-(ピペリジン-2-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(46)；
 (R)-2-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-5-(ピロリジン-2-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(47)；
 2-(5-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(48)；
 メチル 6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-カルボキシレート(49)；
 2-(4-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド(50)；
 2-(1-((1H-イミダゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン(51)；
 6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-2-(1-((4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン(52)；
 5-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン(53)；
 (R)-2-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-5-(ピペリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール(54)；

10

20

30

40

50

(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)(ヘキサヒドロピロ口[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)メタノン(55)；
 6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-N-(1-イソプロピルペリジン-4-イル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-カルボキサミド(56)；
 2-(4-(7-イソプロピル-6-(8-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド(57)；
 6-(7-イソプロピル-2-(ピペリジン-4-イル)-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン-6-イル)-8-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(58)；
 6-(2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-7-イソプロピル-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン-6-イル)-8-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(59)；
 2-(4-(7-イソプロピル-6-(8-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド(60)；
 6-(7-イソプロピル-2-(1-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン-6-イル)-8-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(61)；
 6-(7-イソプロピル-2-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン-6-イル)-8-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(62)；
 2-(4-(6-(7,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-7-イソプロピル-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)アセトニトリル(63)；
 6-(7-イソプロピル-2-(ピペリジン-4-イル)-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン-6-イル)-7,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(64)；
 2-(4-(6-(7,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-7-イソプロピル-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド(65)；および
 6-(7-イソプロピル-2-(1-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン-6-イル)-7,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(66)、
 から選択される、請求項1記載の化合物またはその塩。
 【請求項9】
 請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩；ならびに医薬的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項10】

自己免疫疾患または慢性炎症性疾患を治療する際に使用するための、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項11】

自己免疫疾患または慢性炎症性疾患が、全身性エリテマトーデス(SLE)、関節リウマチ、多発性硬化症(MS)およびシェーグレン症候群から選択される、請求項10記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2017年12月20日に出願された米国仮特許出願第62/607,941号に対する優先権を主張し、その内容は全て参照により本明細書に援用される。

【0002】

(発明の説明)

本発明は、一般にToll様受容体7、8または9(TLR7、TLR8、TLR9)またはその組み合われを介したシグナル伝達の阻害剤として有効なジアザインドール化合物に関するものである。本発明は、ジアザインドール化合物、そのような化合物を含む組成物、およびそれらを使用する方法を提供する。さらに本発明は、TLR調節に関わる病状(例えば、炎症性疾患および自己免疫性疾患)の治療に有効な、本発明に記載の少なくとも1つの化合物を含む医薬組成物、および哺乳類におけるTLRの活性を阻害する方法に関するものである。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 3 】

Toll/IL-1受容体ファミリーメンバーは、炎症および宿主抵抗における重要なレギュレーターである。Toll様受容体ファミリーは、感染性生物(例えば、細菌、真菌、寄生生物、およびウイルス)に由来する分子パターンを認識する(非特許文献1)。受容体に結合するリガンドは、Toll/IL-1受容体(TIR)ドメインと呼ばれる受容体中に保存されている細胞質モチーフに対してアダプター分子の二量体化および動員を誘導する。TLR3を例外として、全てのTLRは、アダプター分子であるMyD88を動員する。IL-1受容体ファミリーもまた細胞質TIRモチーフを含み、リガンド結合の際にMyD88を動員する(非特許文献2)。

【 0 0 0 4 】

Toll様受容体(TLR)とは、進化の過程で保存された、防御の最前線で関与する膜貫通自然免疫受容体のファミリーである。パターン認識受容体として、TLRは、病原体関連分子パターン(PAMPs)により活性化して外来分子に対して身を守るか、またはダメージ関連分子パターン(DAMPs)により活性化して損傷組織から身を守る。計13のTLRファミリーメンバーが同定されており、ヒトでは10のTLRが同定され、細胞表面またはエンドソーム区画に存在する。TLR7/8/9は、エンドソームに位置するグループの中に存在し、一本鎖RNA(TLR7およびTLR8)、またはシトシン-ホスフェート-グアニン(CpG)モチーフを有する非メチル化一本鎖DNA(TLR9)を認識する。

10

【 0 0 0 5 】

TLR7/8/9の活性化は、様々な炎症性応答(サイトカイン産生、B細胞活性化およびIgG産生、I型インターフェロン応答)を開始し得る。自己免疫性疾患の場合、TLR7/8/9の活性化が持続する異常により病状の悪化をもたらす。TLR7過剰発現マウスでは自己免疫性疾患の悪化を示したのに対し、ループスモデルマウス(MRL/lpr)におけるTLR7ノックアウトマウスでは疾患に対して保護的であることが分かった。TLR7および9のデュアルノックアウトでは、保護をさらに高めることが示された。

20

【 0 0 0 6 】

数多くの症状が、サイトカインの調節、IFN産生およびB細胞の活性を含む処置により改善され得ることから、TLR7および/またはTLR8および/またはTLR9を調節可能な新規化合物、およびそれらの化合物を使用する方法は、幅広い患者に対して実質的な治療効果を提供し得ることが明らかである。

【 0 0 0 7 】

30

本発明は、TLR7/8/9を介したシグナル伝達の効果的な阻害剤であることが分かった、新しい種類のジアザインドール化合物に関連するものである。これらの化合物は、望ましい安定性、バイオアベイラビリティ、治療指數およびそれらのドラッグアビリティに重要な毒性値を有する有効な医薬品を提供する。

【先行技術文献】**【非特許文献】****【 0 0 0 8 】**

【文献】Kawai, T. et al., *Nature Immunol.*, 11 : 373-384 (2010)

【文献】Sims, J.E. et al., *Nature Rev. Immunol.*, 10 : 89-102 (2010)

【発明の概要】

40

【 0 0 0 9 】

本発明は、Toll様受容体7、8または9を介したシグナル伝達の阻害剤として有効であり、増殖性疾患、アレルギー性疾患、自己免疫性疾患および炎症性疾患の治療に有効である式(I)の化合物、またはその立体異性体、N-オキシド、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【 0 0 1 0 】

本発明はまた、医薬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、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグの少なくとも1つを含む医薬組成物も提供する。

【 0 0 1 1 】

50

本発明はまた、Toll様受容体7、8または9の阻害方法であって、そのような治療を必要とする患者に、治療上の有効量の本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグの少なくとも1つを投与することを特徴とする方法も提供する。

【0012】

本発明はまた、増殖性疾患、代謝性疾患、アレルギー性疾患、自己免疫性疾患および炎症性疾患の治療方法であって、そのような治療を必要とする患者に、治療上の有効量の本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグの少なくとも1つを投与することを特徴とする方法も提供する。

【0013】

本発明はまた、Toll様受容体7、8または9の活性に関連する疾患または障害の治療方法であって、それを必要とする哺乳類に、式(I)の化合物、またはその塩、溶媒和物およびプロドラッグの少なくとも1つを投与することを特徴とする方法も提供する。

【0014】

本発明はまた、式(I)の化合物(その塩、溶媒和物およびプロドラッグを含む)を合成する方法および中間体も提供する。

【0015】

本発明はまた、治療に使用するための、式(I)の化合物、またはその塩、溶媒和物およびプロドラッグの少なくとも1つも提供する。

【0016】

本発明はまた、Toll様受容体7、8または9に関連する症状(例えば、アレルギー性疾患、自己免疫性疾患、炎症性疾患および増殖性疾患)の治療または予防のための薬剤の製造のための、式(I)の化合物、またはその塩、溶媒和物およびプロドラッグの少なくとも1つの使用も提供する。

【0017】

式(I)の化合物および式(I)の化合物を含む組成物は、Toll様受容体7、8または9に関連する様々な症状の治療、予防または回復に使用され得る。これらの化合物を含む医薬組成物は、様々な治療分野における疾患または障害(例えば、アレルギー性疾患、自己免疫性疾患、炎症性疾患および増殖性疾患)の治療、予防または進行の遅延に有効である。

【0018】

本発明の上記およびその他の特徴は、開示に伴い範囲を広げて記載される。

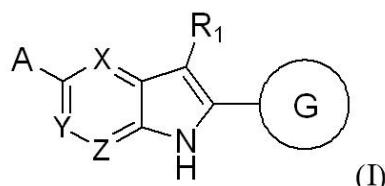
【発明を実施するための形態】

【0019】

(発明の詳細)

本発明の第一態様は、少なくとも1つの式(I)：

【化1】



[式中、

Xは、CR₅またはNであり；

Yは、CR₅またはNであり；

Zは、CR₅またはNであり；

但し、X、YおよびZの内の1つが、CR₅であり、X、YおよびZの残りの2つは、Nである；

Gは、以下の基：

10

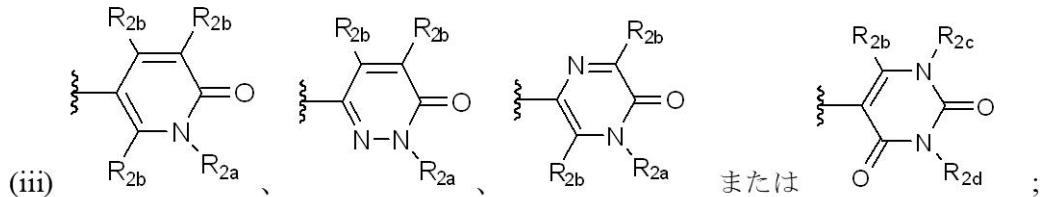
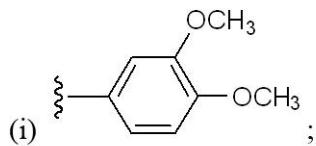
20

30

40

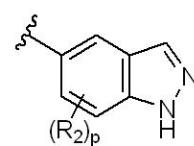
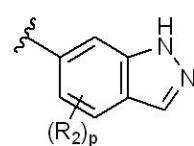
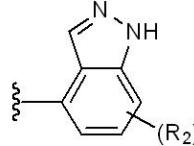
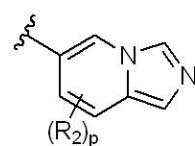
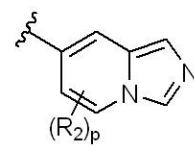
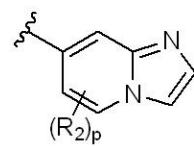
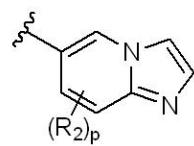
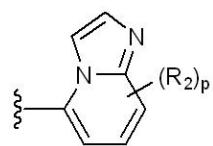
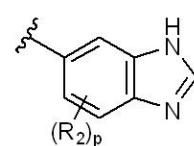
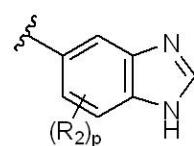
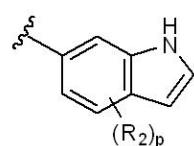
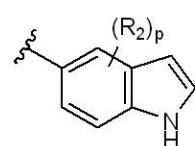
50

【化 2】



(iv) 以下から選択される9員のヘテロ環 :

【化 3】



10

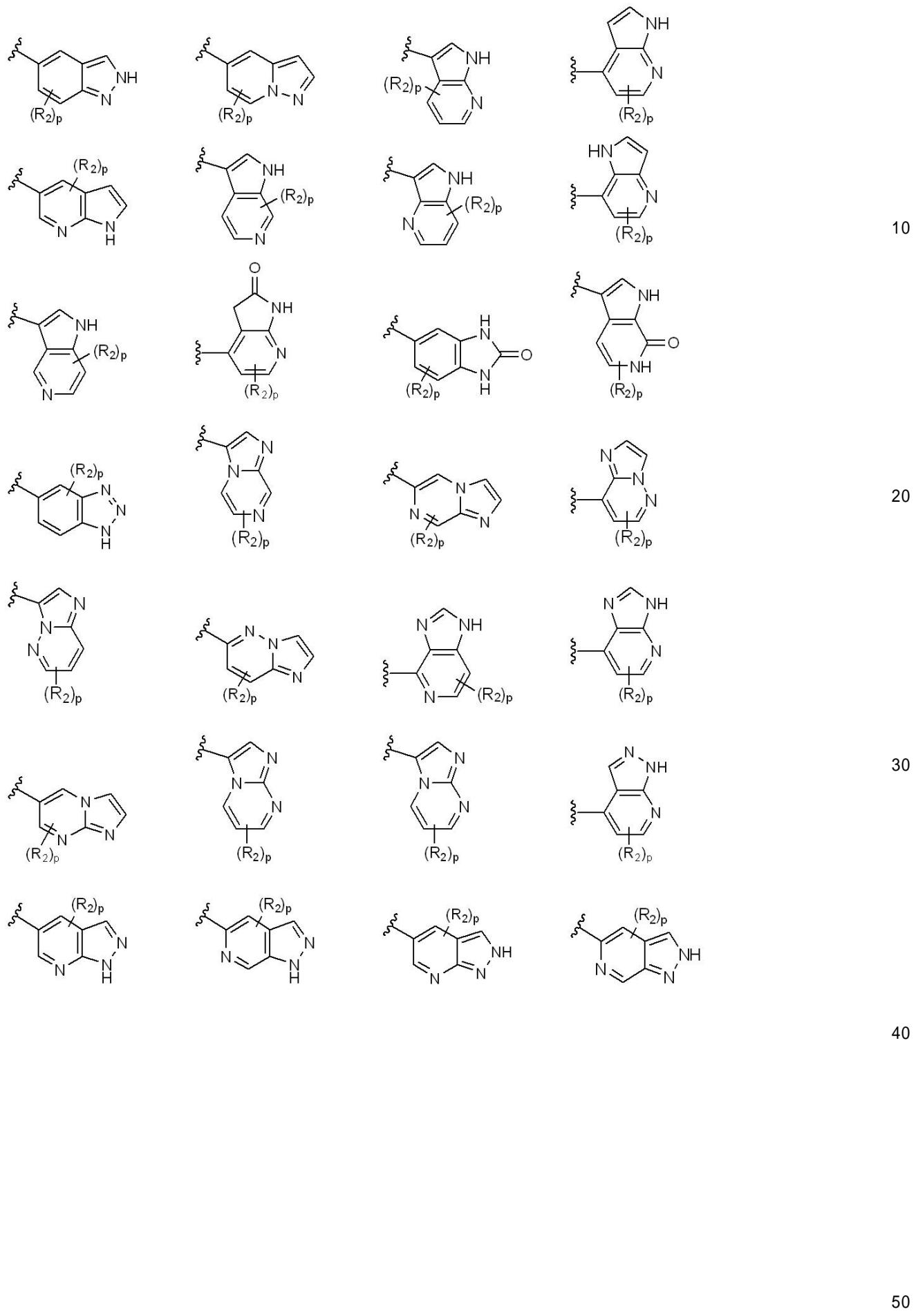
20

30

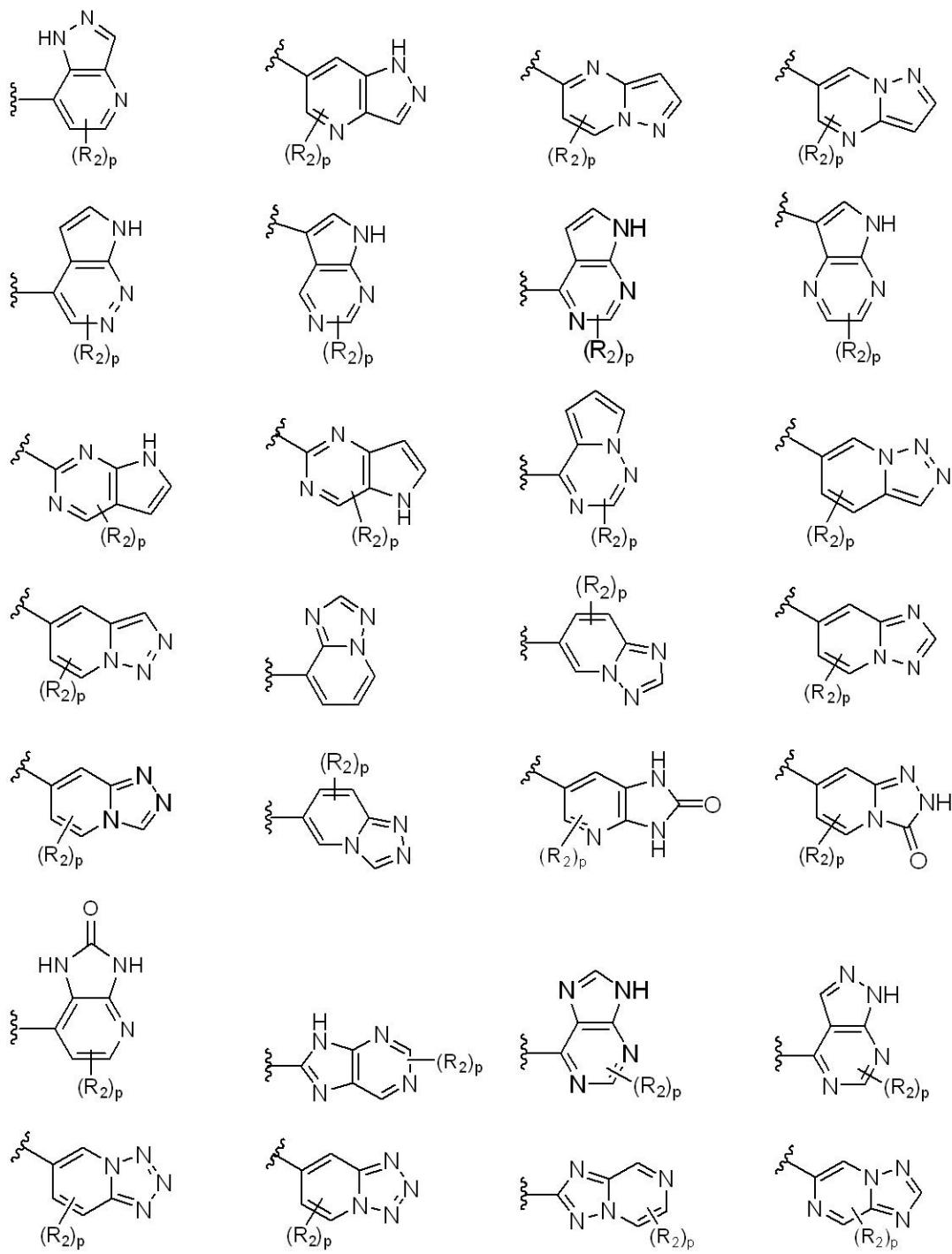
40

50

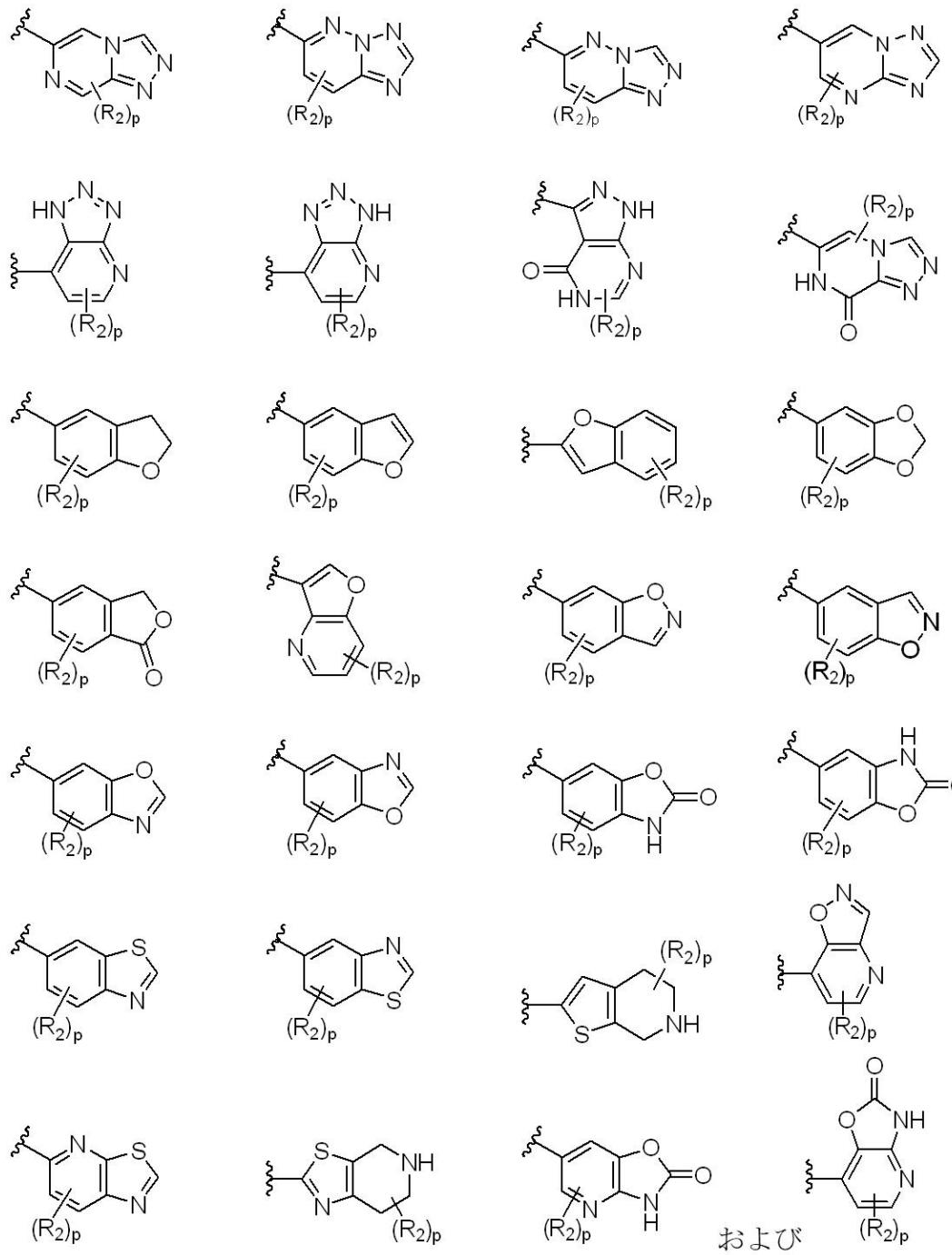
【化 4】



【化 5】



【化 6】



; または

(v) 以下から選択される 10 品のヘテロ環 :

40

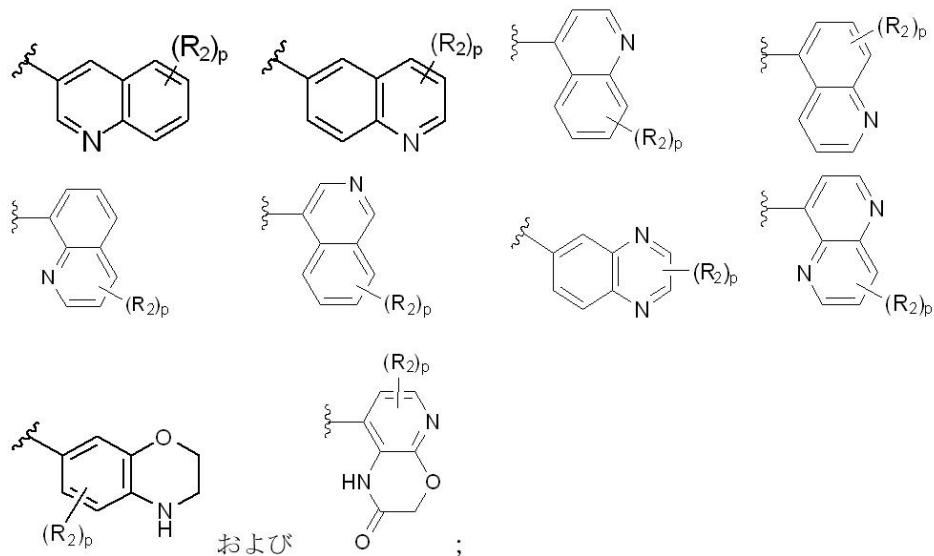
10

20

30

50

【化7】



であり；

Aは、以下の基であり；

(i)-O-L₁-R₆；

(ii)-NR₇R₈；

(iii)-L₂-C(O)NR₉R₁₀；

(iv)-(CR_xR_x)₁₋₃R₁₁、C₁₋₃アミノアルキル、-(CR_xR_x)₁₋₃NR_xC(O)R₁₁、-(CR_xR_x)₁₋₂NR_xC(O)(CH₂)₁₋₂(ピペリジニル)、-(CR_xR_x)₁₋₂NR_xC(O)O(CH₂)₁₋₂(ピペリジニル)または-(CR_xR_x)₁₋₂NR_xC(O)(CH₂)₁₋₂NR_xR_x；

(v)-CR_xR₁₂R₁₃：式中、R₁₂およびR₁₃は、それらに結合している炭素原子と一体となって、アザビシクロ[4.1.1]オクタニル、アゼパニル、アゼチジニル、C₃₋₇シクロアルキル、ジアゼパニル、ジアザスピロ[4.5]デカノニル、モルホリニル、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロリル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニルおよびキヌクリジニルから選択される環基を形成しており、これら各々は0～4個のR_{12a}で置換されており；

(vi)-CR_x=CR_x(ピペリジニル)；または

(vii)芳香族基：該基は、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、イミダゾリル、インダゾリル、イソキノリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、フェニル、ピラジニル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、キノリノニル、キノリニル、キノキサリニル、テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジニル、テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジニル、テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、チオオキサジアゾリルおよびトリアゾリルから選択され、これら各々は、0～2個のR_{14a}および0～3個のR_{14b}で置換されている；

L₁は、結合、-(CR_xR_x)₁₋₂-、-(CR_xR_x)₁₋₂CR_x(OH)-、-(CR_xR_x)₁₋₂O-、-CR_xR_xC(O)-、-CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)₀₋₄-、-CR_xR_xNR_xC(O)(CR_xR_x)₀₋₄-または-CR_xR_xNR_xC(O)(CR_xR_x)₀₋₄-であり；

L₂は、結合であるか、または-(CR_xR_x)₁₋₃-であり；

R₁は、H、Cl、-CN、C₁₋₄アルキル、C₁₋₃フルオロアルキル、C₁₋₃ヒドロキシアルキル、C₁₋₃ヒドロキシフルオロアルキル、-CR_v=CH₂、C₃₋₆シクロアルキル、-CH₂(C₃₋₆シクロアルキル)、-C(O)O(C₁₋₃アルキル)またはテトラヒドロピラニルであり；

各R₂は、独立して、ハロ、-CN、-OH、-NO₂、C₁₋₄アルキル、C₁₋₂フルオロアルキル、C₁₋₂シアノアルキル、C₁₋₃ヒドロキシアルキル、C₁₋₃アミノアルキル、-O(CH₂)₁₋₂O H、-(CH₂)₀₋₄O(C₁₋₄アルキル)、C₁₋₃フルオロアルコキシ、-(CH₂)₁₋₄O(C₁₋₃アルキル)

、-O(CH₂)₁₋₂OC(O)(C₁₋₃アルキル)、-O(CH₂)₁₋₂NR_xR_x、-C(O)O(C₁₋₃アルキル)、-(CH₂)₀₋₂C(O)NR_yR_y、-C(O)NR_x(C₁₋₅ヒドロキシアルキル)、-C(O)NR_x(C₂₋₆アルコキシアルキル)、-C(O)NR_x(C₃₋₆シクロアルキル)、-NR_yR_y、-NR_y(C₁₋₃フルオロアルキル)、-NR_y(C₁₋₄ヒドロキシアルキル)、-NR_xCH₂(フェニル)、-NR_xS(O)₂(C₃₋₆シクロアルキル)、-NR_xC(O)(C₁₋₃アルキル)、-NR_xCH₂(C₃₋₆シクロアルキル)、-(CH₂)₀₋₂S(O)₂(C₁₋₃アルキル)、-(CH₂)₀₋₂(C₃₋₆シクロアルキル)、-(CH₂)₀₋₂(フェニル)、モルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ジメチルピラゾリル、メチルペリジニル、メチルピペラジニル、アミノ-オキサジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリルまたは-C(O)(チアゾリル)であり；

R_{2a}は、C₁₋₆アルキル、C₁₋₃フルオロアルキル、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、C₁₋₃アミノアルキル、-(CH₂)₀₋₄O(C₁₋₃アルキル)、C₃₋₆シクロアルキル、-(CH₂)₁₋₃C(O)NR_xR_x、-CH₂(C₃₋₆シクロアルキル)、-CH₂(フェニル)、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルまたはフェニルであり；

各R_{2b}は、独立して、H、ハロ、-CN、-NR_xR_x、C₁₋₆アルキル、C₁₋₃フルオロアルキル、C₁₋₃ヒドロキシアルキル、C₁₋₃フルオロアルコキシ、-(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₃アルキル)、-(CH₂)₀₋₃C(O)NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₃(C₃₋₆シクロアルキル)、-C(O)O(C₁₋₃アルキル)、-C(O)NR_x(C₁₋₃アルキル)、-CR_x=CR_xR_xまたは-CR_x=CH(C₃₋₆シクロアルキル)であり；

R_{2c}は、R_{2a}またはR_{2b}であり；

R_{2d}は、R_{2a}またはR_{2b}であるが；但し、R_{2c}およびR_{2d}の内の一方は、R_{2a}であり、R_{2c}およびR₂のもう一方は、R_{2b}である；

R₅は、F、Cl、-CN、C₁₋₃アルキル、C₁₋₂フルオロアルキルまたは-OCH₃であり；

R₆は、

(i)-CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)₁₋₃OH、-CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)₁₋₂NR_xR_xまたは-CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)₁₋₂CHFCR_xR_xOHであるか；または

(ii)アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、アザスピロ[5.5]ウンデカニル、アゼチジニル、C₃₋₆シクロアルキル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ジアザスピロ[3.5]ノナニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロリル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニルまたはキヌクリジニルであり、これら各々は、0～3個のR_{6a}で置換されており；

各R_{6a}は、独立して、F、Cl、-OH、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₄フルオロアルキル、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、-(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃アルキル)、-NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂NR_xR_x、-(CR_xR_x)₁₋₂S(O)₂(C₁₋₃アルキル)、-(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_xR_x、-C(O)(CR_xR_x)₁₋₂NR_xR_x、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、イソブチルペリジニル、ピペラジニルまたは-O(ピペリジニル)であり；

R₇は、

(i)R_{7a}、-CH₂R_{7a}、-C(O)R_{7a}、-C(O)CH(NH₂)R_{7a}、-C(O)(CH₂)₁₋₃NH₂、-C(O)CH(NH₂)(C₁₋₄アルキル)、-C(O)CH(NH₂)(CH₂)₁₋₂C(O)OH、-C(O)CH(NH₂)(CH₂)₂₋₄NH₂または-C(O)CH(NH₂)(CH₂)₁₋₃C(O)NH₂であるか；または

(ii)-NR_x(CH₂)₂₋₃NR_yR_y、-NR_x(メチルペリジニル)、-NR_x(CH₂)₂₋₃(モルホリニル)、ジメチルアミノペリジニルおよびピペラジニル[該基は、C₁₋₄アルキル、-C(O)CH₃、-(CH₂)₁₋₂OCH₃、-CH₂(メチルフェニル)、-(CH₂)₂₋₃(ピロリジニル)、C₃₋₆シクロアルキル、ピリジニルおよびメチルペリジニルから選択される置換基で置換される]から選択される1つの置換基で置換されたC₃₋₆シクロアルキルであり；

R_{7a}は、アザスピロ[3.5]ノナニル、C₃₋₆シクロアルキル、ジアザスピロ[3.5]ノナニル、ジアザスピロ[5.5]ウンデカニル、ジアゼパノニル、ジアゼパニル、モルホリニル、フェニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジノニル、ピロリジニルまたはピロリルであり、これら各々は、C₁₋₃アルキル、-NH₂、メチルペリジニル、メチルピロリジニル、-OCH₂CH₂(ピロリジニル)および-OCH₂CH₂NHCH₂CH₃から独立して選択される0～1個の置換基；および-CH₃から選択される0～4個の置換基で置換されており；

10

20

30

40

50

R_{7b}は、

(i) C₁₋₄アルキル、C₁₋₃ヒドロキシアルキル、-(CH₂)₂₋₃C(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₂アルキル)、-(CH₂)₁₋₂S(O)₂(C₁₋₂アルキル)、-(CH₂)₀₋₃NR_xR_y、-CH₂C(O)NR_xR_x、-NR_x(C₁₋₄ヒドロキシアルキル)、-NR_y(C₁₋₂シアノアルキル)、-NR_x(C₁₋₂フルオロアルキル)、-NR_x(C₂₋₄ヒドロキシフルオロアルキル)、-NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x、-NR_x(CH₂)₁₋₃NR_xR_x、-NR_xCH₂CH₂NR_xR_x、-NR_xC(O)(CH₂)₁₋₂NR_xR_x、-O(CH₂)₁₋₃NR_xR_x、-C(O)CH₂NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂R_{7d}、-NHR_{7d}、-NH(CH₂)₁₋₂R_{7d}または-OR_{7d}であるか；または
(ii) アゼパニル、アゼチジニル、ジアゼパニル、ジオキソチオモルホリニル、モルホリニル、オキサアザスピロ[3.3]ヘプタニル、オキセタニル、ピペラジノニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジニル、ピロリジノニル、ピロリジニルまたはテトラヒドロイソキノリニルであり、これら各々は、0～1個のR_{8a}および0～3個のR_{8b}で置換されており；

各R_{7c}は、独立して、F、-CH₃または-CH₂CNであり；

各R_{7c}は、独立して、F、Cl、-CN、C₁₋₂アルキル、-CF₃または-CH₂CNであり；

R_{7d}は、アザスピロ[3.5]ノナニル、ビシクロ[1.1.1]ペンタニル、C₃₋₆シクロアルキル、モルホリニル、オキセタニル、フェニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピラニルであり、これら各々は、C₁₋₃アルキル、-NR_xR_x、-C(O)CH₃、メチルピペリジニル、メチルピロリジニル、テトラメチルピペリジニル、-OCH₂CH₂(ピロリジニル)および-OCH₂CH₂NHCH₂CH₃から独立して選択される0～1個の置換基；および-CH₃から選択される0～4個の置換基で置換されており；

R₈は、HまたはC₁₋₃アルキルであるか；または、

R₇およびR₈は、それらに結合している窒素原子と一体となって、アゼチジニル、ジアゼパニル、ジアゼパニル、ジアザスピロ[3.5]ノナニル、ジアザスピロ[5.5]ウンデカニル、イミダゾリル、イミダゾリジノニル、オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジノニル、ピロリジニルおよびピロリルから選択されるヘテロ環を形成しており、前記ヘテロ環は、0～1個のR_{7b}および0～2個のR_{7c}で置換されており；

R_{8a}は、-OH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₄フルオロアルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、-(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃アルキル)、-C(O)(C₁₋₃アルキル)、-(CH₂)₁₋₂(C₃₋₆シクロアルキル)、-(CH₂)₁₋₃(メチルフェニル)、-(CH₂)₁₋₃(ピロリジニル)、-(CH₂)₁₋₃(メチルピラゾリル)、-(CH₂)₁₋₃(チオフェニル)、-NR_xR_x、C₃₋₆シクロアルキル、メチルピペリジニル、ピリジニルまたはピリミジニルであり；

各R_{8b}は、独立して、F、Cl、-CN、C₁₋₃アルキルまたは-CF₃であり；

R₉は、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、C₁₋₆ヒドロキシフルオロアルキル、C₁₋₃アミノアルキル、-(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃アルキル)、-(CH₂)₁₋₃NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₃S(O)₂OH、--(CR_xR_x)₁₋₃NR_xS(O)₂(C₁₋₂アルキル)または-(CH₂)₀₋₃R_{9a}であり；

R_{9a}は、C₃₋₇シクロアルキル、フラニル、フェニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリジニル、キヌクリジニル、チアゾリルまたはオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロリルであり、これら各々は、F、Cl、-OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₃ヒドロキシアルキル、C₁₋₃ヒドロキシフルオロアルキル、C₁₋₃アミノアルキル、-NR_yR_y、オキセタニル、フェニル、ピペラジニル、ピペリジニルおよびピロリジニルから独立して選択される0～3個の置換基で置換されており；

R₁₀は、H、C₁₋₄アルキル、-(CH₂)₁₋₃O(C₁₋₂アルキル)またはC₃₋₆シクロアルキルであるか；または

R₉およびR₁₀は、それらに結合している窒素原子と一体となって、アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、アザスピロ[5.5]ウンデカニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタニル、ジアザスピロ[3.5]ノナニル、ジアザスピロ[4.4]ノナニル、ジアザスピロ[4.5]デカニル、ジアゼパニル、インドリニル、モルホリニル、オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロリル、ピペラジノニル、ピペラジニル、ピペリジニルおよびピロリジニルから選択されるヘテロ環を形成しており、これら

10

20

30

40

50

各々は、0～3つのR_{10a}で置換されており；

各R_{10a}は、独立して、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、-(CH₂)₁₋₃O(C₁₋₃アルキル)、-(CH₂)₁₋₃NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂(メチルトリアゾリル)、-CH₂CH₂(フェニル)、-CH₂CH₂(モルホリニル)、-C(O)(C₁₋₂アルキル)、-C(O)NR_yR_y、-C(O)CH₂NR_yR_y、-NR_yR_y、-NHC(O)(C₁₋₃アルキル)、-C(O)(フラニル)、-O(ピペリジニル)、-C(O)CH₂(ジエチルカルバモイルピペリジニル)、メチルピペラジニル、ピペリジニル、メチルピペリジニル、ジエチルカルバモイルピペリジニル、イソプロピルピペリジニル、ピリジニル、トリフルオロメチルピリジニル、ピリミジニルまたはジヒドロベンゾ[d]イミダゾロニルであり；

R₁₁は、アゼチジニル、アザスピロ[3.5]ノナニル、ジオキシドチオモルホリニル、ヘキサヒドロピロ口[3,4-c]ピロリル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジニルまたはピロリジニルであり、これら各々は、ハロ、-CN、C₁₋₄アルキル、C₁₋₃アミノアルキル、-(CH₂)₁₋₂(フェニル)、-C(O)CH₂NR_xR_x、C₁₋₅ヒドロキシアルキル、-(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂S(O)₂(C₁₋₃アルキル)、-(CH₂)₁₋₂S(O)(C₁₋₃アルキル)、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルから独立して選択される0～3個の置換基で置換されており；

各R_{12a}は、独立して、F、Cl、-OH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₄フルオロアルキル、C₁₋₄シアノアルキル、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、-(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃アルキル)、-(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂S(O)₂(C₁₋₂アルキル)、-(CH₂)₁₋₂NR_xHS(O)₂(C₁₋₂アルキル)、-(CH₂)₁₋₂NR_xR_x、C₁₋₃アルコキシ、-NR_yR_y、-NR_x(C₁₋₄フルオロアルキル)、-NR_x(C₁₋₂シアノアルキル)、-NR_xCH₂NR_xR_x、-NR_x(C₁₋₄ヒドロキシアルキル)、-NR_x(CR_xR_xCR_xR_x)O(C₁₋₃アルキル)、-NR_x(CH₂C(O)NR_xR_x)、-NR_x(C₁₋₃アルコキシ)、-NR_xCH₂CH₂S(O)₂(C₁₋₂アルキル)、-NR_xC(O)CH₃、-NR_xC(O)(C₁₋₂フルオロアルキル)、-NR_xC(O)CR_xR_xNR_x、-NR_xC(O)CH₂NR_yR_y、-NR_xC(O)CH₂NR_x(C₁₋₄ヒドロキシアルキル)、-NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x、-NR_xS(O)₂(C₁₋₂アルキル)、-C(O)(C₁₋₅アルキル)、-C(O)(CH₂)₁₋₃O(C₁₋₂アルキル)、-C(O)CR_xR_xNR_yR_y、R_{12b}、-CR_xR_xR_{12b}、-C(O)R_{12b}、-C(O)CR_xR_xNR_xR_{12b}、-C(O)NR_xR_{12b}、-NR_xC(O)CR_xR_xR_{12b}、-NR_xCR_xR_xR_{12b}、-N(CH₂CN)R_{12b}、-NR_xC(O)CR_xR_xNR_xR_{12b}、-NR_xC(O)CR_xR_xNR_xCH₂R_{12b}、-NR_xCR_xR_xC(O)NR_xR_{12b}または-OR_{12b}であるか；または、

2個のR_{12a}およびそれらに結合している炭素原子は、C=Oを形成しており；

R_{12b}は、アゼチジニル、ビシクロ[1.1.1]ペンタニル、C₃₋₆シクロアルキル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ジオキソラニル、ジオキシドテトラヒドロチオピラニル、ジオキシドチオモルホリニル、イミダゾリル、モルホリニル、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロリル、オクタヒドロピロ口[3,4-c]ピロリル、オキサアザスピロ[3.3]ヘプタニル、オキセタニル、フェニル、ピペラジニル、ピペラジノニル、ピペリジニル、ピリジニル、ピロリジニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルまたはトリアゾリルであり、これら各々は、F、Cl、-OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₃フルオロアルキル、C₁₋₃ヒドロキシアルキル、C₁₋₃アミノアルキル、C₁₋₄アルコキシ、-(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃アルキル)、-NR_xR_x、-C(O)NR_xR_xおよび-CR_xR_xS(O)₂(C₁₋₃アルキル)から独立して選択される0～4個の置換基で置換されており；

各R_{14a}は、独立して、以下の基：

(i)H、ハロ、-OH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₂₃フルオロアルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、-(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₃アルキル)、-CR_xR_xNR_yR_y、-CR_xR_xNR_x(C₁₋₃シアノアルキル)、-CR_xR_xNR_x((CH₂)₁₋₂O(C₁₋₂アルキル))、-CR_xR_xN((CH₂)₁₋₂OCH₃)₂、-CR_xR_xNR_x(CH₂C₁₋₃CR_x)、-CR_xR_xNR_x(CH₂)₁₋₃NR_xR_x、-(CR_xR_x)₁₋₃CR_xR_xNR_xR_x、-CR_x(NH₂)(CH₂)₁₋₄NR_xR_x、-CR_xR_xNR_x(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃アルキル)、-CR_xR_xNR_x(CH₂)₁₋₂O(CH₂)₁₋₂OH、-CR_xR_xNR_x(CH₂)₁₋₃S(O)₂OH、-CR_xR_xC(O)NR_xR_x、-NR_xR_y、-NR_x(CH₂)₁₋₃NR_xR_x、-NR_xC(O)(C₁₋₃アルキル)、-NR_xC(O)(C₁₋₃フルオロアルキル)、-NR_xC(O)O(C₁₋₃アルキル)、-NR_xC(O)(CH₂)₁₋₃NR_xR_x、-NR_xCH₂C(O)CH₂NR_xR_x、-C(O)(C₁₋₃アルキル)、-C(O)(CR_xR_x)₁₋₃OH、-C(O)CR_xR_xNR_xR_x、-C(O)NR_xR_x、-C(O)NR_x(C₁₋₂シアノアルキル)、-C

10

20

30

40

50

(O)NR_x(CR_xR_x)₁₋₃NR_xR_x、-C(O)N(CH₂CH₃)(CR_xR_x)₁₋₃NR_xR_x、-C(O)NR_x(CR_xR_x)₁₋₂C(O)NR_xR_x、-C(O)NR_x(CR_xR_x)₁₋₃NR_xC(O)(C₁₋₂アルキル)、-O(CR_xR_x)₁₋₃NR_xR_x、-S(O)₂NR_xR_xまたは-C(O)(CR_xR_x)₁₋₂S(O)₂(C₁₋₂アルキル)；

(ii) 8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、アザスピロ[3.5]ノナニル、アゼチジニル、ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾリル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、ジアゼパニル、モルホリニル、フェニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリジノニル、キノリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロピリジニルまたはチアゾリジニル：これら各々は、C₁₋₄アルキル、C₁₋₂フルオロアルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、-NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂NR_xR_x、-C(O)(C₁₋₂アルキル)、-C(O)CH₂NR_xR_x、-C(O)O(C₁₋₃アルキル)、-CH₂C(O)NR_xR_x、C₃₋₆シクロアルキル、-CH₂(フェニル)、-CH₂(ピロリル)、-CH₂(モルホリニル)、-CH₂(メチルピペラジニル)、-CH₂(チオフェニル)、メチルピペリジニル、イソブチルピペリジニルおよびピリジニルから選択される0～2個の置換基で置換されている；または

(iii)-L₃-R_{14c}

であり；

各R_{14b}は、F、Cl、-OH、-CH₃または-OCH₃であり；

R_{14c}は、アダマンタニル、アゼパニル、アゼチジニル、C₃₋₇シクロアルキル、ジアゼパニル、イミダゾリル、インドリル、モルホリニル、オクタヒドロピロ口[3,4-c]ピロリル、フェニル、ピペラジノニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピロリル、トリアゾリルまたはテトラゾリルであり、これら各々は、F、-OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₃ヒドロキシアルキル、-NR_xR_y、-NR_xC(O)CH₃、-C(O)(C₁₋₂アルキル)、-C(O)NR_xR_x、-C(O)N(CH₂CH₃)₂、-C(O)(テトラヒドロフラニル)、-C(O)O(C₁₋₂アルキル)、-CH₂C(O)NR_xR_y、モルホリニル、メチルピペリジニル、ピラジニル、ピリジニルおよびピロリジニルから独立して選択される0～1個の置換基で置換されており；

L₃は、-(CR_xR_x)₁₋₃、-CH(NH₂)-、-CR_xR_xNR_x-、-C(O)-、-C(O)NR_x(CH₂)₀₋₄-、-NR_x-、-NR_xC(O)-、-NR_xCH₂-、-NR_xCH₂C(O)-または-O(CH₂)₀₋₂-であり；

R_vは、H、C₁₋₂アルキルまたはC₁₋₂フルオロアルキルであり；

各R_xは、独立して、Hまたは-CH₃であり；

各R_yは、独立して、HまたはC₁₋₆アルキルであり；および

pは、0、1、2、3または4である]

の化合物、そのN-オキシドまたはその塩を提供する。

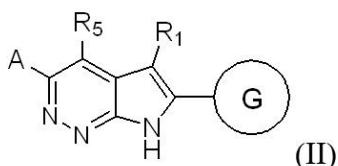
【0020】

Aが、-CR_xR₁₂R₁₃であり；ならびに、R₁₂およびR₁₃が、それらに結合している炭素原子と一体となって環基を形成しており、該環基は、1以上のヘテロ原子を有しており、環基内の炭素原子によりインドール環に結合される、式(I)の化合物、N-オキシドまたはその塩を提供する。

【0021】

一実施態様は、Xが、CR₅であり；Yが、Nであり；Zが、Nであり；ならびに、G、A、R₁およびR₅が、第一態様に定義されている、式(I)の化合物、N-オキシドまたはその塩を提供する。この実施態様の化合物は、式(II)：

【化8】



の構造を有する。

【0022】

一実施態様は、Xが、Nであり；Yが、CR₅であり；Zが、Nであり；ならびに、G、A、R₁

10

20

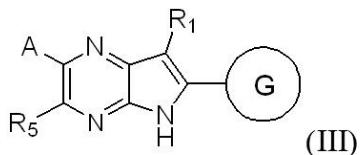
30

40

50

R_1 および R_5 が、第一態様に定義されている、式(I)の化合物、N-オキシドまたはその塩を提供する。この実施態様の化合物は、式(III)：

【化9】



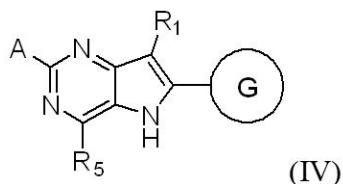
の構造を有する。

10

【0023】

一実施態様は、Xが、Nであり；Yが、Nであり；Zが、CR₅であり；ならびに、G、A、R₁およびR₅が、第一態様に定義されている、式(I)の化合物、N-オキシドまたはその塩を提供する。この実施態様の化合物は、式(IV)：

【化10】



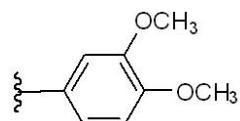
20

の構造を有する。

【0024】

一実施態様は、Gが、

【化11】



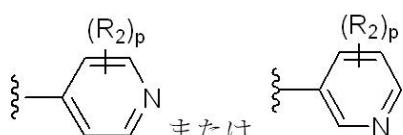
30

であり；ならびに、A、R₁、R₅およびnが、第一態様に定義されている、式(I)の化合物またはその塩を提供する。

【0025】

一実施態様は、式(I)の化合物、N-オキシドまたはその塩を提供する：Gが、

【化12】



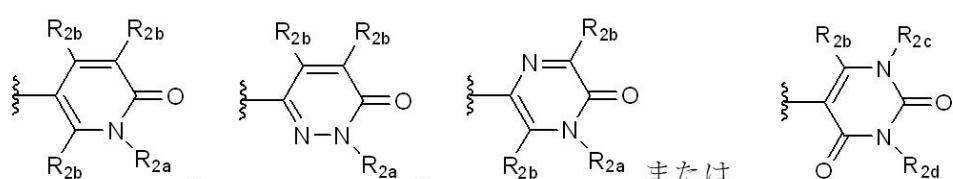
40

であり；ならびに、A、R₁、R₂、R₅、nおよびpが、第一態様に定義されている。

【0026】

一実施態様は、Gが、

【化13】



50

であり；ならびに、A、R₁、R_{2a}、R_{2b}、R_{2c}、R_{2d}、R₅、nおよびpが、第一態様に定義されている、式(I)の化合物またはその塩を提供する。この実施態様に含まれているものは、R_{2a}が、C₁₋₄アルキル、C₁₋₂フルオロアルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、-(CH₂)₁₋₃OCH₃、C₃₋₆シクロアルキル、-CH₂C(O)NR_xR_x、-CH₂(C₃₋₆シクロアルキル)、-CH₂(フェニル)、テトラヒドロフラニルまたはフェニルであり；ならびに、各R_{2b}は、独立して、H、F、Cl、-CN、-NR_xR_x、C₁₋₆アルキル、C₁₋₂フルオロアルキル、C₁₋₃ヒドロキシアルキル、-(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₂アルキル)、-(CH₂)₀₋₂C(O)NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₃(シクロプロピル)、-C(O)O(C₁₋₂アルキル)、-C(O)NR_x(C₁₋₃アルキル)、-CR_x=CH₂または-CH=CH(C₃₋₆シクロアルキル)である、化合物である。またこの実施態様に含まれるのは、R_{2a}が、-CH₃であり；ならびに、各R_{2b}が、独立して、H、Clまたは-CH₃である、化合物である。

10

【0027】

一実施態様は、Gが、以下から選択される9員のヘテロ環：

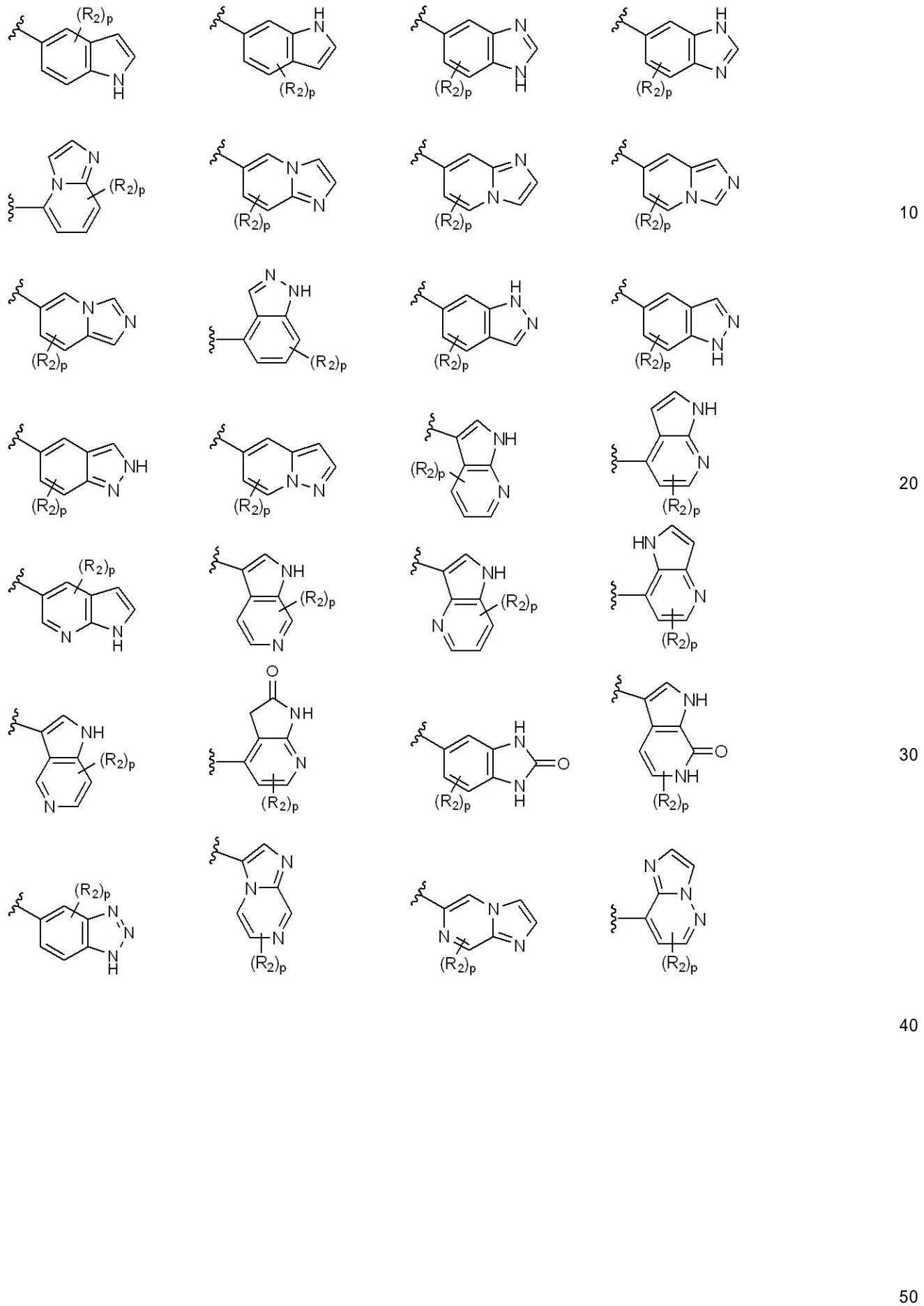
20

30

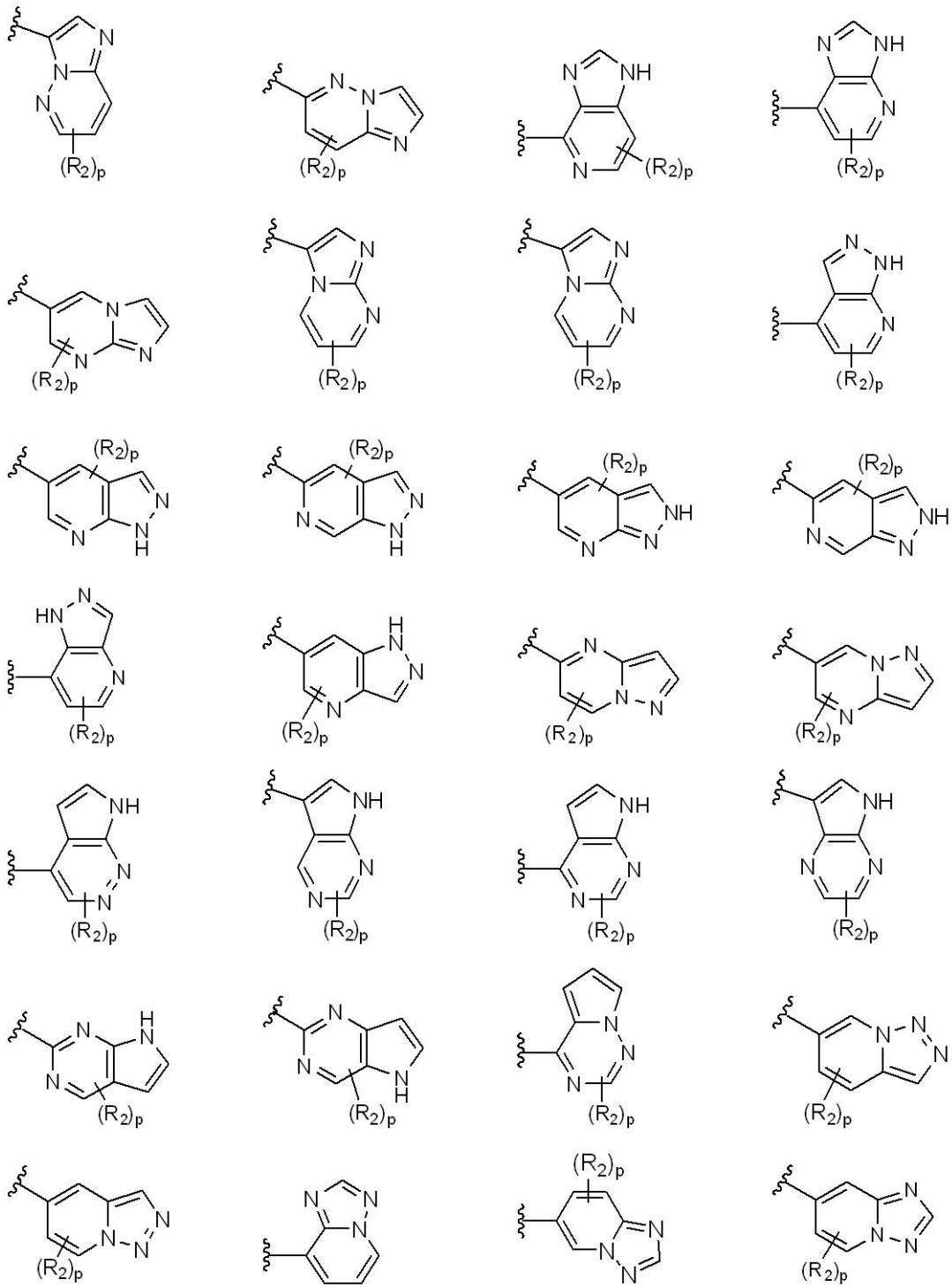
40

50

【化 1 4】



【化 15】



10

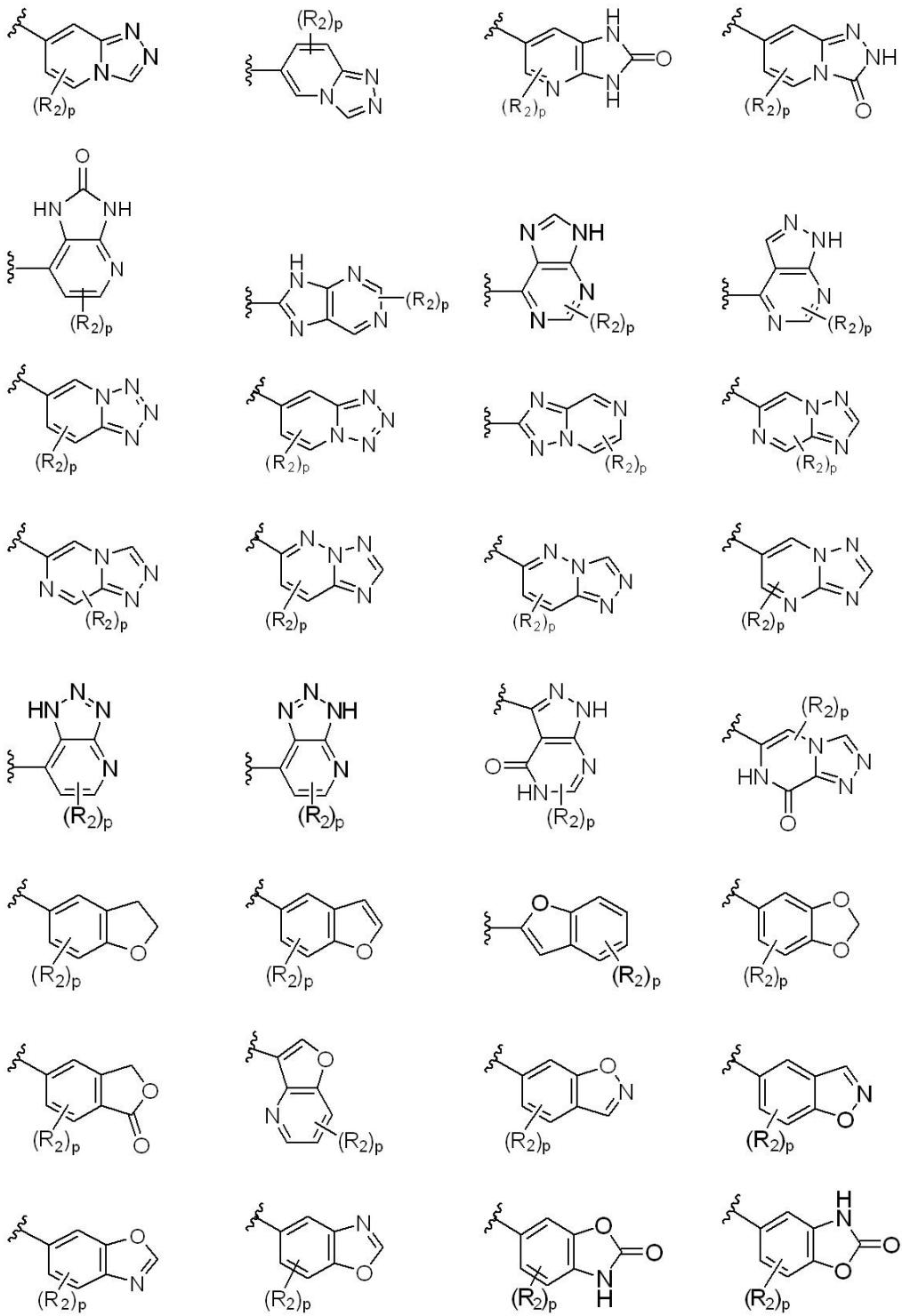
20

30

40

50

【化 1 6】



10

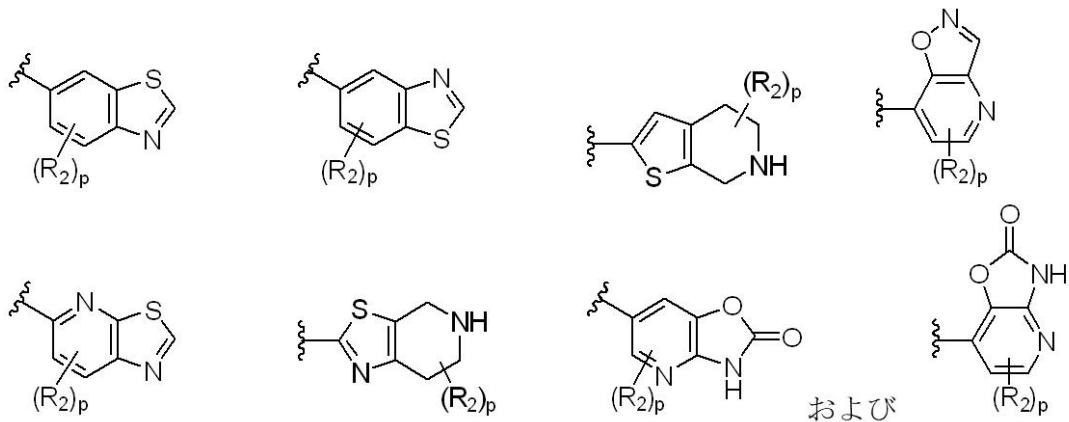
20

30

40

50

【化17】



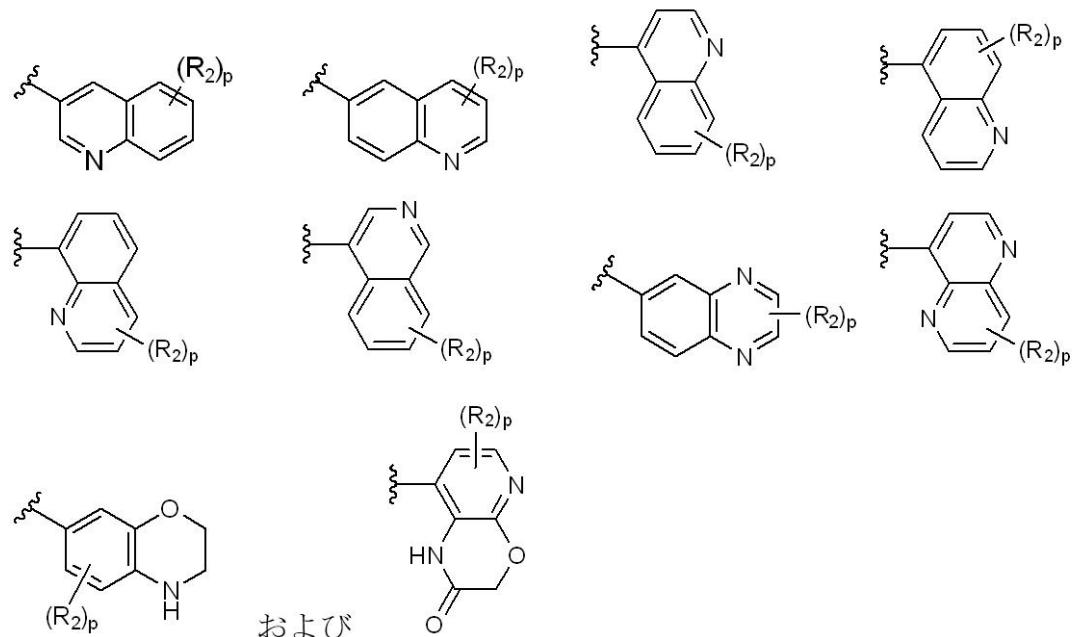
10

であり；ならびに、A、R₁、R₂、R₅、nおよびpが、第一態様に定義されている、式(I)の化合物またはその塩を提供する。

【0028】

一実施態様は、Gが、以下から選択される10員のヘテロ環：

【化18】



20

30

であり；ならびに、A、R₁、R₂、R₅、nおよびpが、第一態様に定義されている、式(I)の化合物またはその塩を提供する。

【0029】

一実施態様は、式(I)の化合物、そのN-オキシドまたは塩を提供する：

式中、

Aは、以下の基であり；

- (i)-O-L₁-R₆；
- (ii)-NR₇R₈；
- (iii)-L₂-C(O)NR₉R₁₀；
- (iv)-(CR_xR_x)₁₋₂R₁₁、C₁₋₂アミノアルキル、-(CR_xR_x)₁₋₂NR_xC(O)R₁₁、-CH₂NR_xC(O)(CH₂)₁₋₂NR_xR_x；
- (v)-CR_xR₁₂R₁₃：式中、R₁₂およびR₁₃は、それらに結合している炭素原子と一体となつて、アザビシクロ[4.1.1]オクタニル、アゼパニル、アゼチジニル、C₃₋₇シクロアルキル

40

50

、ジアゼパニル、ジアザスピロ[4.5]デカノニル、モルホリニル、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロリル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニルおよびキヌクリジニルから選択される環基を形成しており、これら各々は、0～3個のR_{3a}で置換されている；

(vi)-CR_x=CR_x(ピペリジニル)；または

(vii)芳香族基：該基は、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、イミダゾリル、インダゾリル、イソキノリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、フェニル、ピラジニル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、キノリノニル、キノリニル、キノキサリニル、テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジニル、テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジニル、テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、チオオキサジアゾリルおよびトリアゾリルから選択され、これら各々は、0～2個のR_{14a}および0～3個のR_{14b}で置換されている；

L₁は、結合、-(CR_xR_x)₁₋₂₋、-CH₂C(O)-、-CH₂C(O)NR_x(CR_xR_x)₀₋₂₋、-CH₂NR_xC(O)-または-CH₂NR_xC(O)CH₂-であり；

L₂は、結合であるか、または-(CR_xR_x)₁₋₂₋であり；

R₁は、H、Cl、-CN、C₁₋₄アルキル、C₁₋₂フルオロアルキル、C₁₋₂ヒドロキシアルキルまたは-C(O)O(C₁₋₂アルキル)であり；

各R₂は、独立して、F、Cl、-CN、-OH、C₁₋₃アルキル、C₁₋₂フルオロアルキル、C₁₋₂シアノアルキル、C₁₋₃ヒドロキシアルキル、C₁₋₂アミノアルキル、-(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₃アルキル)、C₃₋₆シクロアルキル、-NR_xR_x、-(CH₂)₀₋₂C(O)NR_xR_x、-(CH₂)₀₋₂S(O)₂(C₁₋₃アルキル)、-CH₂(C₃₋₆シクロアルキル)、-CH₂(フェニル)またはフェニルであり；

R_{2a}は、C₁₋₄アルキル、C₁₋₂フルオロアルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、-(CH₂)₁₋₃OCH₃、C₃₋₆シクロアルキル、-CH₂C(O)NR_xR_x、-CH₂(C₃₋₆シクロアルキル)、-CH₂(フェニル)、テトラヒドロフラニルまたはフェニルであり；

各R_{2b}は、独立して、H、F、Cl、-CN、-NR_xR_x、C₁₋₆アルキル、C₁₋₂フルオロアルキル、C₁₋₃ヒドロキシアルキル、-(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₂アルキル)、-(CH₂)₀₋₂C(O)NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₃(シクロプロピル)、-C(O)O(C₁₋₂アルキル)、-C(O)NR_x(C₁₋₃アルキル)、-CR_x=CH₂または-CH=CH(C₃₋₆シクロアルキル)であり；

R₅は、F、Cl、-CN、C₁₋₂アルキルまたは-OCH₃であり；

R₆は、

(i)-CH₂C(O)NHCH₂CR_xR_xOH、-CH₂C(O)NHCH₂CH₂CR_xR_xOH、-CH₂C(O)NHCH₂CH₂NR_xR_xまたは-CH₂C(O)NHCH₂CHFCR_xR_xOHであるか；または

(ii)アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、アザスピロ[5.5]ウンデカニル、アゼチジニル、C₃₋₆シクロアルキル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ジアザスピロ[3.5]ノナニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロリル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニルまたはキヌクリジニルであり、これら各々は、0～3個のR_{6a}で置換されており；

各R_{6a}は、独立して、F、-OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄フルオロアルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、-(CH₂)₁₋₂OCH₃、-NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂S(O)₂(C₁₋₂アルキル)、-(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x、-C(O)CH₂NR_xR_x、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、イソブチルピペリジニル、ピペラジニルまたは-O(ピペリジニル)であり；

R₇は、

(i)R_{7a}、-CH₂R_{7a}、-C(O)R_{7a}、-C(O)CH(NH₂)R_{7a}、-C(O)(CH₂)₁₋₃NH₂、-C(O)CH(NH₂)(C₁₋₄アルキル)、-C(O)CH(NH₂)(CH₂)₁₋₂C(O)OH、-C(O)CH(NH₂)(CH₂)₂₋₄NH₂または-C(O)CH(NH₂)(CH₂)₁₋₃C(O)NH₂であるか；または

(ii)-NR_x(CH₂)₂₋₃NR_xR_x、-NH(CH₂)₂₋₃NHCH₃、-NH(メチルピペリジニル)、-NH(CH₂)₂₋₃(モルホリニル)、ジメチルアミノピペリジニルおよびピペラジニル[該基は、C₁₋₄アルキル、-C(O)CH₃、-(CH₂)₁₋₂OCH₃、-CH₂(メチルフェニル)、-(CH₂)₂₋₃(ピロリジニル)]

10

20

30

40

50

、C₃₋₆シクロアルキル、ピリジニルおよびメチルピペリジニルから選択される置換基で置換される]から選択される1つの置換基で置換されたC₃₋₆シクロアルキルであり；

R_{7b}は、

(i)C₁₋₄アルキル、C₁₋₃ヒドロキシアルキル、-(CH₂)₂₋₃C CH、-(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₂アルキル)、-(CH₂)₁₋₂S(O)₂(C₁₋₂アルキル)、-(CH₂)₀₋₃NR_xR_y、-CH₂C(O)NR_xR_x、-NR_x(C₁₋₄ヒドロキシアルキル)、-NR_y(C₁₋₂シアノアルキル)、-NR_x(C₁₋₂フルオロアルキル)、-NR_x(C₂₋₄ヒドロキシフルオロアルキル)、-NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x、-NR_x(CH₂)₁₋₃NR_xR_x、-NR_xCH₂CH₂NR_xR_x、-NR_xC(O)(CH₂)₁₋₂NR_xR_x、-O(CH₂)₁₋₃NR_xR_x、-C(O)CH₂NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂R_{7d}、-NHR_{7d}、-NH(CH₂)₁₋₂R_{7d}または-OR_{7d}であるか；または

(ii)アゼパニル、アゼチジニル、ジアゼパニル、ジオキソチオモルホリニル、モルホリニル、オキサアザスピロ[3.3]ヘプタニル、オキセタニル、ピペラジノニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジニル、ピロリジノニル、ピロリジニルまたはテトラヒドロイソキノリニルであり、これら各々は、0～1個のR_{8a}および0～3個のR_{8b}で置換されており；

各R_{7c}は、独立して、F、-CH₃または-CH₂CNであり；

R_{7d}は、アザスピロ[3.5]ノナニル、ビシクロ[1.1.1]ペンタニル、C₃₋₆シクロアルキル、モルホリニル、オキセタニル、フェニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピラニルであり、これら各々は、C₁₋₃アルキル、-NH₂、-C(O)CH₃、メチルピペリジニル、メチルピロリジニル、テトラメチルピペリジニル、-OCH₂CH₂(ピロリジニル)および-OCH₂CH₂NHCH₂CH₃から独立して選択される0～1個の置換基；および-CH₃から選択される0～4個の置換基で置換されており；

R₈は、HまたはC₁₋₂アルキルであるか；あるいは、

R₇およびR₈は、それらに結合している窒素原子と一体となって、アゼチジニル、ジアゼパニル、ジアゼパニル、ジアザスピロ[3.5]ノナニル、ジアザスピロ[5.5]ウンデカニル、イミダゾリル、イミダゾリジノニル、オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジノニル、ピロリジニルおよびピロリルから選択されるヘテロ環を形成しており、前記ヘテロ環は、0～1個のR_{7b}および0～2個のR_{7c}で置換されており；

R_{8a}は、-OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₃フルオロアルキル、-(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₂アルキル)、-C(O)(C₁₋₂アルキル)、-CH₂(C₃₋₆シクロアルキル)、-(CH₂)₁₋₂(メチルフェニル)、-(CH₂)₁₋₃(ピロリジニル)、-(CH₂)₁₋₂(メチルピラゾリル)、-(CH₂)₁₋₂(チオフェニル)、-NR_xR_x、C₃₋₆シクロアルキル、メチルピペリジニルまたはピリジニルであり；

各R_{8b}は、独立して、Fまたは-CH₃であり；

R₉は、C₁₋₃アルキル、C₁₋₅ヒドロキシアルキル、C₂₋₅ヒドロキシフルオロアルキル、C₁₋₂アミノアルキル、-(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₂アルキル)、-(CH₂)₁₋₃N(CH₃)₂、-(CH₂)₁₋₂C(O)NH₂、-(CH₂)₁₋₂S(O)₂OH、-(CH₂)₁₋₂CR_xR_xNHS(O)₂CH₃または-(CH₂)₀₋₃R_{9a}である；

R_{9a}は、C₅₋₇シクロアルキル、フラニル、フェニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリジニル、キヌクリジニル、チアゾリルまたはオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロリルであり、これら各々は、-OH、C₁₋₃アルキル、-NR_xR_x、オキセタニル、フェニル、ピペラジニル、ピペリジニルおよびピロリジニルから独立して選択される0～2個の置換基で置換されており；

R₁₀は、H、C₁₋₃アルキル、-(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₂アルキル)またはC₃₋₆シクロアルキルであるか；または

R₉およびR₁₀は、それらに結合している窒素原子と一体となって、アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、アザスピロ[5.5]ウンデカニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタニル、ジアザスピロ[3.5]ノナニル、ジアザスピロ[4.4]ノナニル、ジアザスピロ[4.5]デカニル、ジアゼパニル、インドリニル、モルホリニル、オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロリル、ピペラジノニル、ピペラジニル、ピペリジニルおよびピロリジニルから選択されるヘテロ環を形成しており、これら各々は、0～3つのR_{10a}で置換されており；

10

20

30

40

50

各R_{10a}は、独立して、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃ヒドロキシアルキル、-(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₂アルキル)、-(CH₂)₁₋₂NR_xR_x、-CH₂C(O)NR_xR_x、-CH₂(メチルトリアゾリル)、-CH₂CH₂(フェニル)、-CH₂CH₂(モルホリニル)、-C(O)(C₁₋₂アルキル)、-C(O)NH₂、-C(O)N(C₁₋₂アルキル)₂、-C(O)CH₂NR_xR_x、-NR_xR_x、-NHC(O)(C₁₋₂アルキル)、-C(O)(フラニル)、-O(ピペリジニル)、-C(O)CH₂(ジエチルカルバモイルピペリジニル)、メチルピペラジニル、ピペリジニル、メチルピペリジニル、ジエチルカルバモイルピペリジニル、イソプロピルピペリジニル、ピリジニル、トリフルオロメチルピリジニル、ピリミジニルまたはジヒドロベンゾ[d]イミダゾロニルであり；

R₁₁は、アゼチジニル、アザスピロ[3.5]ノナニル、ジオキシドチオモルホリニル、ヘキサヒドロピロ口[3.4-c]ピロリル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニルまたはピロリジニルであり、これら各々は、F、Cl、-CN、C₁₋₃アルキル、C₁₋₂アミノアルキル、-CH₂(フェニル)、-C(O)CH₂NR_xR_x、-CH₂CR_xR_xOH、-CH₂C(O)NR_xR_x、-CH₂CH₂S(O)₂(C₁₋₃アルキル)、-CH₂CH₂S(O)(C₁₋₃アルキル)、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルから独立して選択される0～3個の置換基で置換されており；

各R_{12a}は、独立して、-OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₃フルオロアルキル、C₁₋₂シアノアルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、-(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₂アルキル)、-CH₂C(O)NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂S(O)₂(C₁₋₂アルキル)、-(CH₂)₁₋₂NHS(O)₂(C₁₋₂アルキル)、-(CH₂)₁₋₂NR_xR_x、C₁₋₂アルコキシ、-NR_yR_y、-NR_x(C₁₋₃フルオロアルキル)、-NR_x(CH₂CR_xR_x)OCH₃、-NR_x(C₁₋₂シアノアルキル)、-NR_xCH₂NR_xR_x、-NR_x(C₁₋₄ヒドロキシアルキル)、-NR_x(CH₂C(O)NR_xR_x)OCH₃、-NR_x(OCH₃)、-NR_xCH₂CH₂S(O)₂(C₁₋₂アルキル)、-NR_x(CH₂CR_xR_x)OCH₃、-NR_xC(O)CH₃、-NR_xC(O)(C₁₋₄フルオロアルキル)、-NR_xC(O)CR_xR_xNR_xR_x、-NR_xC(O)CH₂NR_yR_y、-NR_xC(O)CH₂NR_x(C₁₋₄ヒドロキシアルキル)、-NR_xCH₂C(O)NR_xR_x、-NR_xS(O)₂CH₃、-C(O)(C₁₋₅アルキル)、-C(O)CH₂O(C₁₋₂アルキル)、-C(O)CH₂CH₂O(C₁₋₂アルキル)、-C(O)CH₂NR_xR_x、-C(O)CHR_xNR_yR_y、R_{12b}、-CR_xR_xR_{12b}、-C(O)R_{12b}、-C(O)CH₂NR_xR_{12b}、-C(O)NR_xR_{12b}、-NR_xC(O)CR_xR_xR_{12b}、-NR_xR_xR_{12b}、-N(CH₂CN)R_{12b}、-NR_xC(O)CH₂NR_xR_{12b}、-NR_xC(O)CH₂NR_xCH₂R_{12b}、-NR_xCH₂C(O)NR_xR_{12b}または-OR_{12b}であるか；または、2個のR_{12a}およびそれらに結合している炭素原子は、C=Oを形成しており；

R_{12b}は、アゼチジニル、ビシクロ[1.1.1]ペンタニル、C₃₋₆シクロアルキル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ジオキソラニル、ジオキシドテトラヒドロチオピラニル、ジオキシドチオモルホリニル、イミダゾリル、モルホリニル、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロリル、オクタヒドロピロ口[3.4-c]ピロリル、オキサアザスピロ[3.3]ヘプタニル、オキセタニル、フェニル、ピペラジニル、ピペラジノニル、ピペリジニル、ピリジニル、ピロリジニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルまたはトリアゾリルであり、これら各々は、F、Cl、-OH、C₁₋₃アルキル、C₁₋₂ヒドロキシアルキル、C₁₋₂アルコキシ、-(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₂アルキル)、-NR_xR_x、-C(O)NR_xR_xおよび-CH₂S(O)₂(C₁₋₂アルキル)から独立して選択される0～4個の置換基で置換されており；

各R_{14a}は、独立して、以下の基：

(i)H、F、Cl、-OH、C₁₋₅アルキル、C₁₋₂フルオロアルキル、C₁₋₂ヒドロキシアルキル、-(CH₂)₀₋₂OCH₃、-CHR_xNR_x(C₁₋₅アルキル)、-CHR_xNR_x(C₁₋₂シアノアルキル)、-CHR_xNR_x((CH₂)₁₋₂OCH₃)、-CHR_xN((CH₂)₁₋₂OCH₃)₂、-CH₂NR_x(CH₂C₁₋₂CR_x)、-CH₂NR_xCH₂CH₂NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₃CR_xR_xNR_xR_x、-CH(NH₂)(CH₂)₃₋₄NR_xR_x、-CH₂NR_x(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃アルキル)、-CH₂NR_x(CH₂)₁₋₂O(CH₂)₁₋₂OH、-CH₂NH(CH₂)₁₋₂S(O)₂OH、-CH₂C(O)NR_xR_x、-NR_xR_y、-NR_x(CH₂)₂₋₃NR_xR_x、-NR_xC(O)(C₁₋₂アルキル)、-NR_xC(O)(C₁₋₂フルオロアルキル)、-NR_xC(O)(C₁₋₃アルキル)、-NR_xC(O)(CH₂)₁₋₂NR_xR_x、-NR_xCH₂C(O)CH₂NR_xR_x、-C(O)(C₁₋₂アルキル)、-C(O)CH₂CR_xR_xOH、-C(O)CH₂NR_xR_x、-C(O)NR_xR_x、-C(O)NR_x(CH₂CN)、-C(O)NR_x(CR_xR_x)₂₋₃NR_xR_x、-C(O)N(CH₂CH₃)(CR_xR_x)₂₋₃NR_xR_x、-C(O)NR_xCH₂CH₂NR_xC(O)CH₃、-O(CR_xR_x)₂₋₃NR_xR_x、-S(O)₂NR_xR_xまたは-C(O)CH₂S(O)₂(C₁₋₂アルキル)；

10

20

30

50

(ii) 8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、アザスピロ[3.5]ノナニル、アゼチジニル、ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾリル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、ジアゼパニル、モルホリニル、フェニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリジノニル、キノリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロピリジニルまたはチアゾリジニル：これら各々は、C₁₋₄アルキル、C₁₋₂フルオロアルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、-NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂NR_xR_x、-C(O)(C₁₋₂アルキル)、-C(O)CH₂NR_xR_x、-C(O)O(C₁₋₃アルキル)、-CH₂C(O)NR_xR_x、C₃₋₆シクロアルキル、-CH₂(フェニル)、-CH₂(ピロリル)、-CH₂(モルホリニル)、-CH₂(メチルピペラジニル)、-CH₂(チオフェニル)、メチルピペリジニル、イソブチルピペリジニルおよびピリジニルから選択される0~2個の置換基で置換されている；または

10

(iii)-L₃-R_{14c}

であり；

各R_{14b}は、F、-CH₃または-OCH₃であり；

L₃は、-(CR_xR_x)₁₋₃、-CH(NH₂)-、-CR_xR_xNH-、-C(O)-、-C(O)NR_x(CH₂)₀₋₄-、-NR_x-、-NR_xC(O)-、-NR_xCH₂-、-NR_xCH₂C(O)-、-O-または-O(CH₂)₁₋₂-であり；および

R_{14c}は、アダマンタニル、アゼチジニル、C₃₋₆シクロアルキル、ジアゼパニル、イミダゾリル、インドリル、モルホリニル、オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロリル、フェニル、ピペラジノニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジニル、ピロリジノニル、ピロリジニルまたはテトラゾリルであり、これら各々は、F、-OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₃ヒドロキシアルキル、-NR_xR_y、-NR_xC(O)CH₃、-C(O)(C₁₋₂アルキル)、-C(O)NR_xR_x、-C(O)N(CH₂CH₃)₂、-C(O)(テトラヒドロフラニル)、-C(O)O(C₁₋₂アルキル)、-CH₂C(O)NR_xR_y、モルホリニル、メチルピペリジニル、ピラジニル、ピリジニルおよびピロリジニルから独立して選択される0~1個の置換基で置換されており；ならびに

20

G、nおよびpは、第一態様において定義されている。

【0030】

一実施態様は、式(I)の化合物、そのN-オキシドまたは塩を提供する：

式中、

Aは、以下の基であり；

(i)-O-L₁-R₆；

(ii)-NR₇R₈；

(iii)-L₂-C(O)NR₉R₁₀；

(iv)-CHR_xR₁₁、-CH₂CH₂R₁₁、-CH₂NH₂、-CH₂NHC(O)R₁₁、-CH₂NHC(O)CH₂CH₂(ピペリジニル)、-CH₂NHC(O)OCH₂(ピペリジニル)または-CH₂NHC(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂；

30

(v)-CHR₁₂R₁₃：式中、R₁₂およびR₁₃は、それらに結合している炭素原子と一体となつて、アザビシクロ[4.1.1]オクタニル、アゼパニル、アゼチジニル、C₃₋₆シクロアルキル、ジアザスピロ[4.5]デカノニル、モルホリニル、オクタヒドロシクロヘキサ[4]ピロリル、ピペリジニル、ピロリジニルおよびキヌクリジニルから選択される環基を形成しており、これら各々は、0~3個のR_{12a}で置換されている；

(vi)-CH=CH(ピペリジニル)；または

(vii)芳香族基：該基は、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、イミダゾリル、インダゾリル、イソキノリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、フェニル、ピラジニル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、キノリノニル、キノリニル、キノキサリニル、テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジニル、テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジニル、テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、チオオキサジアゾリルおよびトリアゾリルから選択され、これら各々は、0~2個のR_{14a}および0~3個のR_{14b}で置換されている；

L₁は、結合、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂C(O)-、-CH₂C(O)NH-、-CH₂C(O)N(CH₃)-、

40

50

-CH₂C(O)NHCH₂-または-CH₂C(O)NHCH₂CH₂-であり；

L₂は、結合、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-または-CH₂CH₂-であり；

R₆は、

(i)-CH₂C(O)NHCH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂C(O)NHCH₂CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂C(O)NHCH₂CH₂NH₂または-CH₂C(O)NHCH₂CHFC(CH₃)₂OHであるか；または

(ii)アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、アザスピロ[5.5]ウンデカニル、アゼチジニル、シクロヘキシリル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ジアザスピロ[3.5]ノナニル、モルホリニル、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロリル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニルまたはキヌクリジニルであり、これら各々は0~2個のR_{6a}で置換されており；

各R_{6a}は、独立して、F、-OH、-CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-C(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CF₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂OH、-CH₂CH(CH₃)OH、-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CH₂OCH₃、-NH₂、-N(CH₃)₂、-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂S(O)CH₃、-CH₂C(O)N(CH₃)₂、-C(O)CH₂N(CH₃)₂、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、イソブチルピペリジニルまたは-O(ピペリジニル)であり；

R₇は、

(i)-CH₂(イソプロピルアザスピロ[3.5]ノナニル)、-CH₂(メチルピロリジニル)、-C(O)(CH₂)₁₋₃NH₂、-C(O)CH(NH₂)CH₂CH₂CH₃、-C(O)CH(NH₂)CH₂CH(CH₃)₂、-C(O)CH(NH₂)CH(CH₃)CH₂CH₃、-C(O)CH(NH₂)CH₂CH₂C(O)OH、-C(O)CH(NH₂)(CH₂)₃₋₄NH₂、-C(O)CH(NH₂)(CH₂)₁₋₂C(O)NH₂、-C(O)CH(NH₂)(シクロヘキシリル)、-C(O)CH(NH₂)(フェニル)、-C(O)(アミノシクロヘキシリル)、-C(O)(モルホリニル)、-C(O)(ピロリジニル)、ペンタメチルピペリジニル、メチルピペリジニル-ピペリジニル、メチルピロリジニル-ピロリジニルまたはフェニル[該基は、-OCH₂CH₂(ピロリジニル)または-OCH₂CH₂NHCH₂CH₃で置換されている]であるか；または

(ii)-NR_x(CH₂)₂₋₃N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂NHCH₃、-NH(メチルピペリジニル)、-NH(CH₂)₂₋₃(モルホリニル)、ジメチルアミノピペリジニルまたはピペラジニル[該基は、-CH₃、-CH₂CH₃、-C(CH₃)₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(O)CH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂(メチルフェニル)、-(CH₂)₂₋₃(ピロリジニル)、シクロベンチル、ピリジニルまたはメチルピペリジニルで置換される]で置換されたシクロヘキシリルであり；

R_{7b}は、

(i)-CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₂OH、-CH₂CH₂CH₂C(CH₃)₂、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂S(O)₂CH₃、-(CH₂)₁₋₂NR_xR_x、-CH₂C(O)NR_xR_x、-NR_xR_y、-NR_x(C₁₋₄ヒドロキシアルキル)、-NR_y(C₁₋₂シアノアルキル)、-NR_x(C₁₋₂フルオロアルキル)、-NR_x(C₂₋₄ヒドロキシフルオロアルキル)、-NR_x(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x、-NR_x(CH₂)₁₋₃NR_xR_x、-NR_xCH₂C(H₂N(CH₃)₂、-NR_xC(O)(CH₂)₁₋₂NR_xR_x、-OCH₂CH₂N(CH₃)₂、-C(O)CH₂NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂R_{7d}、-NHR_{7d}、-NH(CH₂)₁₋₂R_{7d}または-OR_{7d}であるか；または

(ii)アゼパニル、アゼチジニル、ジアゼパニル、ジオキソチオモルホリニル、モルホリニル、オキサアザスピロ[3.3]ヘプタニル、オキセタニル、ピペラジノニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジニル、ピロリジノニル、ピロリジニルまたはテトラヒドロイソキノリニルであり、これら各々は、0~1個のR_{8a}および0~3個のR_{8b}で置換されている；

各R_{7c}は、独立して、-CH₃または-CH₂CNであり；

R_{7d}は、アザスピロ[3.5]ノナニル、ビシクロ[1.1.1]ペンタニル、C₃₋₆シクロアルキル、モルホリニル、オキセタニル、フェニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピラニルであり、これら各々は、C₁₋₃アルキル、-NH₂、-C(O)CH₃、メチルピペリジニル、メチルピロリジニル、テトラメチルピペリジニル、-OCH₂CH₂(ピロリジニル)および-OCH₂CH₂NHCH₂CH₃から独立して選択される0~1個の置換基；および-CH₃から選択される0~4個の置換基、で置換されており；

R₈は、H、-CH₃または-CH₂CH₃であるか；あるいは

R₇およびR₈は、それらに結合している窒素原子と一体となって、アゼチジニル、ジアゼパニル、ジアゼパニル、ジアザスピロ[3.5]ノナニル、ジアザスピロ[5.5]ウンデカニル、イミダゾリジノニル、オクタヒドロ-1H-ピロ口[3,4-b]ピリジニル、ピペラジニル、ピ

10

20

30

40

50

ペリジニル、ピロリジノニルおよびピロリジニルから選択されるヘテロ環を形成しており、前記ヘテロ環は、0～1個のR_{7b}および0～2個のR_{7c}で置換されており；

R_{8a}は、-OH、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂CF₃、-C(O)CH₃、-CH₂(シクロプロピル)、-CH₂(メチルフェニル)、-(CH₂)₂₋₃(ピロリジニル)、-CH₂(メチルピラゾリル)、-CH₂(チオフェニル)、-NR_xR_x、シクロペンチル、メチルピペリジニルまたはピリジニルであり；

各R_{8b}は、-CH₃であり；

R₉は、-CH₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂C(CH₃)₂CH₂OH、-CH₂CHFC(CH₃)₂OH、-CH₂CH₂C(CH₃)₂OH、-CH(CH₂OH)₂、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂C(O)NH₂、-CH₂S(O)₂OH、-CH₂CH₂C(CH₃)₂NHS(O)₂CH₃または-(CH₂)₀₋₃R_{9a}であり；

R_{9a}は、シクロヘキシル、シクロヘプチル、フラニル、フェニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリジニル、キヌクリジニル、チアゾリルまたはオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロリルであり、これら各々は、-OH、C₁₋₃アルキル、-NH₂、-N(CH₃)₂、オキセタニル、フェニル、ピペラジニル、ピペリジニルおよびピロリジニルから独立して選択される0～2個の置換基で置換されており；

R₁₀は、H、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂OCH₃またはシクロプロピルであるか；あるいは

R₉およびR₁₀は、それらに結合している窒素原子と一体となって、アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、アザスピロ[5.5]ウンデカニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタニル、ジアザスピロ[3.5]ノナニル、ジアザスピロ[4.4]ノナニル、ジアザスピロ[4.5]デカニル、ジアゼパニル、インドリニル、モルホリニル、オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロリル、ピペラジノニル、ピペラジニル、ピペリジニルおよびピロリジニルから選択されるヘテロ環を形成しており、これら各々は、0～2個のR_{10a}で置換されており；

各R_{10a}は、独立して、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH(CH₃)、-CH₂C(O)NH(CH₃)、-CH₂C(O)N(CH₃)₂、-CH₂(メチルトリアゾリル)、-CH₂CH₂(フェニル)、-CH₂CH₂(モルホリニル)、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-C(O)N(CH₂CH₃)₂、-C(O)CH₂NH(CH₃)₂、-C(O)CH₂N(CH₃)₂、-NH₂、-N(CH₃)₂、-NHC(O)CH₃、-C(O)(フラニル)、-O(ピペリジニル)、-C(O)CH₂(ジエチルカルバモイルピペリジニル)、メチルピペラジニル、ピペリジニル、メチルピペリジニル、ジエチルカルバモイルピペリジニル、イソプロピルピペリジニル、ピリジニル、トリフルオロメチルピリジニル、ピリミジニルまたはジヒドロベンゾ[d]イミダゾロニルであり；

R₁₁は、アゼチジニル、アザスピロ[3.5]ノナニル、ジオキシドチオモルホリニル、ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロリル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニルまたはピロリジニルであり、これら各々は、F、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CN、-CH₂(フェニル)、-C(O)CH₂N(CH₃)₂、-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂C(O)N(CH₃)₂、-CH₂CH₂S(O)₂CH₃、-CH₂CH₂S(O)CH₃、オキセタニルおよびテトラヒドロピラニルから独立して選択される0～2個の置換基で置換されており；

各R_{12a}は、独立して、-OH、-CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂CH₂CF₃、-CH₂CN、-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂C(O)NH(CH₃)、-CH₂C(O)N(CH₃)₂、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂CH₂S(O)₂CH₃、-CH₂CH₂NHS(O)₂CH₃、-CH₂NR_xR_x、-CH₂CH₂NH(CH₃)、-OCH₃、-NR_xR_y、-NR_x(C₂₋₄フルオロアルキル)、-NR_x(CH₂CR_xR_xH₂OCH₃)、-NH(CH₂CN)、-N(CH₃)CH₂N(CH₃)₂、-NH(CH₂C(CH₃)₂OH)、-NR_x(CH₂C(O)NH₂)、-N(CH₃)(OCH₃)、-NR_xCH₂CH₂S(O)₂CH₃、-NHC(O)CH₃、-NHC(O)CH₂CF₃、-NHC(O)CHR_xNH(CH₃)、-NR_xC(O)CH₂N(CH₃)₂、-NHC(O)CH₂N(CH₃)(CH₂CH₃)、-NHC(O)CH₂N(CH₂CH₃)₂、-NHC(O)CH₂NH(CH₂C(CH₃)₂OH)、-NHCH₂C(O)NR_x(CH₃)、-NHS(O)₂CH₃、-C(O)C(CH₃)₃、-C(O)CH(CH₂CH₃)₂、-C(O)CH₂OCH₃、-C(O)CH₂CH₂OCH₃、-C(O)CH₂NH(CH₃)、-C(O)CH₂

10

20

30

40

50

$N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH(CH_3)NH(CH_3)$ 、 $-C(O)CH_2N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-C(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$ 、 R_{12b} 、 $-CH_2R_{12b}$ 、 $-C(O)R_{12b}$ 、 $-C(O)CH_2R_{12b}$ 、 $-C(O)CH_2NHR_{12b}$ 、 $-C(O)NR_xR_{12b}$ 、 $-NR_xC(O)CH_2R_{12b}$ 、 $-NR_xR_{12b}$ 、 $-NR_xCH_2R_{12b}$ 、 $-N(CH_2CN)R_{12b}$ 、 $-NHC(O)CH_2NR_xR_{12b}$ 、 $-NHC(O)CH_2NR_xCH_2R_{12b}$ 、 $-NHCH_2C(O)NHR_{12b}$ または $-OR_{12b}$ であるか；または、

2個の R_{12a} およびそれらに結合している炭素原子は、 $C=O$ を形成しており；

R_{12b} は、アゼチジニル、ビシクロ[1.1.1]ペントニル、シクロプロピル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ジオキソラニル、ジオキシドテトラヒドロチオピラニル、ジオキシドチオモルホリニル、イミダゾリル、モルホリニル、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロリル、オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロリル、オキサアズスピロ[3.3]ヘプタニル、オキセタニル、フェニル、ピペラジニル、ピペラジノニル、ピペリジニル、ピリジニル、ピロリジニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルまたはトリアゾリルであり、これら各々は、 F 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-NR_xR_x$ 、 $-C(O)NH_2$ および $-CH_2S(O)_2CH_3$ から独立して選択される0～4個の置換基で置換されており；

各 R_{14a} は、独立して、以下の基：

(i) H 、 F 、 Cl 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2CH_2CH_2C(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CHR_xNR_x(CH_3)$ 、 $-CH_2N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2NH(CH_2C(CH_3)_3)$ 、 $-CH_2NH(CH_2CN)$ 、 $-CH_2N(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$ 、 $-CH_2N(CH_2CH_2OCH_3)_2$ 、 $-CH_2NR_x(CH_2C(CH_3))$ 、 $-CH_2NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2NR_x(CH_3)$ 、 $-CH_2CR_x(CH_3)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2C(H_2NH_2)$ 、 $-CH(NH_2)(CH_2)_3-4NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_2CH_2O(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $-CH_2NHCH_2C(H_2OCH_2CH_2OH)$ 、 $-CH_2NHCH_2CH_2S(O)_2OH$ 、 $-CH_2C(O)NR_x(CH_3)$ 、 $-NR_xR_x$ 、 $-NH(C(H_3)_2)$ 、 $-NHCH_2CH_2NH(CH_3)$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)CF_3$ 、 $-NHC(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-NHC(O)CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHC(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2C(O)CH_2NH(CH_3)$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-C(O)CH_2NR_x(CH_3)$ 、 $-C(O)NR_xR_x$ 、 $-C(O)NH(CH_2CN)$ 、 $-C(O)NHCH_2CH_2CH_2NR_xR_x$ 、 $-C(O)NHCH_2CH(CH_3)CH_2NH_2$ 、 $-C(O)NHCH_2C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(CH_3)CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)N(CH_2CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NHCH_2CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$ または $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$ ；

(ii) 8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、アズスピロ[3.5]ノナニル、アゼチジニル、ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾリル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、ジアゼパニル、モルホリニル、フェニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリジノニル、キノリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロピリジニルまたはチアゾリジニル：これら各々は、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2NH(CH_3)$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2NH(CH_3)$ 、 $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)O(C(CH_3)_3)$ 、 $-CH_2C(O)NR_x(CH_3)$ 、シクロブチル、シクロペンチル、 $-CH_2$ (フェニル)、 $-CH_2$ (ピロリル)、 $-CH_2$ (モルホリニル)、 $-CH_2$ (メチルピペラジニル)、 $-CH_2$ (チオフェニル)、メチルピペリジニル、イソブチルピペリジニルおよびピリジニルから独立して選択される0～2個の置換基で置換されている；または

(iii)- L_3-R_{14c}

であり；

各 R_{14b} は、 $-CH_3$ であり；

L_3 は、 $-(CH_2)_{1-3}-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(NH_2)-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_0-4-$ 、 $-C(O)N(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-NHCH_2C(O)-$ 、 $-O-$ または $-OCH_2CH_2-$ であり；

R_{14c} は、アダマンタニル、アゼチジニル、シクロプロピル、シクロヘキシリル、ジアゼパニル、イミダゾリル、インドリル、モルホリニル、オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロリル、フェニル、ピペラジノニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジニル、ピロリジノニル

10

20

30

40

50

、ピロリジニルまたはテトラゾリルであり、これら各々は、-OH、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₂OH、-NH₂、-N(CH₃)₂、-NH(C(CH₃)₂)、-NHC(O)CH₃、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-C(O)N(CH₂CH₃)₂、-C(O)(テトラヒドロフラニル)、-C(O)OCH₂CH₃、-CH₂C(O)NH(CH(CH₃)₂)、モルホリニル、メチルピペリジニル、ピラジニル、ピリジニルおよびピロリジニルから選択される0～1個の置換基で置換されており；および
pは、0、1、2または3であり；ならびに
Gは、第一態様に定義されている。

【0031】

一実施態様は、R₁が、H、Cl、-CN、C₁₋₄アルキル、C₁₋₂フルオロアルキル、C₁₋₂ヒドロキシアルキルまたは-C(O)O(C₁₋₂アルキル)であり；ならびに、G、A、R₅、nおよびpが、第一態様に定義されている、式(I)の化合物、そのN-オキシドまたは塩を提供する。この実施態様に含まれているものは、R₁が、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CHF₂または-CH₂CF₃である、化合物である。またこの実施態様に含まれるものは、R₁が、-CH(CH₃)₂である、化合物である。10

【0032】

一実施態様は、各R₂が、独立して、F、Cl、-CN、-OH、C₁₋₃アルキル、C₁₋₂フルオロアルキル、C₁₋₂シアノアルキル、C₁₋₃ヒドロキシアルキル、C₁₋₂アミノアルキル、-(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₃アルキル)、C₃₋₆シクロアルキル、-NR_xR_x、-(CH₂)₀₋₂C(O)NR_xR_x、-(CH₂)₀₋₂S(O)₂(C₁₋₃アルキル)、-CH₂(C₃₋₆シクロアルキル)、-CH₂(フェニル)またはフェニルであり；ならびに、G、A、R₁、R₅、R_x、nおよびpが、第一態様に定義されている、式(I)の化合物、そのN-オキシドまたは塩を提供する。この実施態様に含まれているものは、各R₂が、独立して、Cl、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-OCH₃、-CH₂OCH₃または-CH₂CH₂S(O)₂CH₃である、化合物である。20

【0033】

一実施態様は、Aが、-O-L₁-R₆であり；ならびに、G、R₁、R₅、R₆、L₁、nおよびpが、第一態様に定義されている、式(I)の化合物、そのN-オキシドまたは塩を提供する。この実施態様に含まれているものは、L₁が、結合、-(CR_xR_x)₁₋₂、-CH₂C(O)-、-CH₂C(O)NR_x(CR_xR_x)₀₋₂、-CH₂NR_xC(O)-または-CH₂NR_xC(O)CH₂-であり；ならびに、各R_{6a}が、独立して、F、-OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄フルオロアルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、-(CH₂)₁₋₂OCH₃、-NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂S(O)₂(C₁₋₂アルキル)、-(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x、-C(O)CH₂NR_xR_x、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、イソブチルピペリジニル、ピペラジニルまたは-O(ピペリジニル)である、化合物である。30

【0034】

一実施態様は、Aが、-NR₇R₈であり；ならびに、G、R₁、R₅、R₇、R₈、R_x、nおよびpが、第一態様に定義されている、式(I)の化合物、そのN-オキシドまたは塩を提供する。この実施態様に含まれているものは、R₇が、(i)R_{7a}、-CH₂R_{7a}、-C(O)R_{7a}、-C(O)CH(NH₂)R_{7a}、-C(O)(CH₂)₁₋₃NH₂、-C(O)CH(NH₂)(C₁₋₄アルキル)、-C(O)CH(NH₂)(CH₂)₁₋₂C(O)OH、-C(O)CH(NH₂)(CH₂)₂₋₄NH₂または-C(O)CH(NH₂)(CH₂)₁₋₃C(O)NH₂であるか；または(ii)-NR_x(CH₂)₂₋₃NR_xR_x、-NH(CH₂)₂₋₃NHCH₃、-NH(メチルピペリジニル)、-NH(CH₂)₂₋₃(モルホリニル)、ジメチルアミノピペリジニルおよびピペラジニル[該基は、C₁₋₄アルキル、-C(O)CH₃、-(CH₂)₁₋₂OCH₃、-CH₂(メチルフェニル)、-(CH₂)₂₋₃(ピロリジニル)、C₃₋₆シクロアルキル、ピリジニルおよびメチルピペリジニルから選択される置換基で置換される]から選択される1つの置換基で置換されるC₃₋₆シクロアルキルであり；R_{7b}が、(i)C₁₋₄アルキル、C₁₋₃ヒドロキシアルキル、-(CH₂)₂₋₃C₁₋₄CH、-(CH₂)₀₋₃NR_xR_x、-NR_x(CH₂)₁₋₃NR_xR_x、-N(CH₃)CH₂CH₂NH₂、-O(CH₂)₁₋₃NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂R_{7d}、-NHR_{7d}、-NH(CH₂)₁₋₂R_{7d}または-OR_{7d}であるか；または(ii)アゼバニル、ジアゼバニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジニル、ピロリジノニル、ピロリジニルまたはテトラヒドロイソキノリニルであり、これら各々は、0～1個のR_{8a}および0～3個のR_{8b}で置換されており；R_{7d}は、アザスピロ[3.5]ノナニル、C₃₋₆シクロアル基。40

10

20

30

40

50

キル、モルホリニル、フェニル、ピペリジニルまたはピロリジニルであり、これら各々は、C₁₋₃アルキル、-NH₂、メチルピペリジニル、メチルピロリジニル、-OCH₂CH₂(ピロリジニル)、-OCH₂CH₂NHCH₂CH₃から独立して選択される0~1個の置換基；および-CH₃から選択される0~4個の置換基で置換されており；ならびに、R₈が、HまたはC₁₋₂アルキルであり；R_{8a}が、-OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₃フルオロアルキル、-(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₂アルキル)、-C(O)(C₁₋₂アルキル)、-CH₂(C₃₋₆シクロアルキル)、-(CH₂)₁₋₂(メチルフェニル)、-(CH₂)₁₋₃(ピロリジニル)、-(CH₂)₁₋₂(メチルピラゾリル)、-(CH₂)₁₋₂(チオフェニル)、-NR_xR_x、C₃₋₆シクロアルキル、メチルピペリジニルまたはピリジニルであり；ならびに、各R_{8b}が、独立して、Fまたは-CH₃である、化合物である。

【0035】

10

一実施態様は、Aが、-NR₇R₈であり；ならびに、G、R₁、R₅、R₇、R₈、nおよびpが、第一態様に定義されている、式(I)の化合物、N-オキシドまたはその塩を提供する。この実施態様に含まれているものは、R₇およびR₈が、それらに結合している窒素原子と一体となって、アゼチジニル、ジアゼパノニル、ジアゼパニル、ジアザスピロ[3.5]ノナニル、ジアザスピロ[5.5]ウンデカニル、イミダゾリル、イミダゾリジノニル、オクタヒドロ-1H-ピロ口[3,4-b]ピリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジノニル、ピロリジニルおよびピロリルから選択されるヘテロ環を形成しており、前記ヘテロ環は、0~1個のR_{7b}および0~2個のR_{7c}で置換されており；R_{7b}が、以下の基：(i)C₁₋₄アルキル、C₁₋₃ヒドロキシアルキル、-(CH₂)₂₋₃C(CH₃)₂、-(CH₂)₀₋₃NR_xR_x、-NR_x(CH₂)₁₋₃NR_xR_x、-N(CH₃)CH₂CH₂NH₂、-O(CH₂)₁₋₃NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂R_{7d}、-NHR_{7d}、-NH(CH₂)₁₋₂R_{7d}または-OR_{7d}であるか；または(ii)アゼパニル、ジアゼパニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジニル、ピロリジノニル、ピロリジニルまたはテトラヒドロイソキノリニルであり、これら各々は、0~1個のR_{8a}および0~3個のR_{8b}で置換されており；各R_{7c}が、独立して、F、-CH₃または-CH₂CNであり；R_{8a}が、-OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₃フルオロアルキル、-(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₂アルキル)、-C(O)(C₁₋₂アルキル)、-CH₂(C₃₋₆シクロアルキル)、-(CH₂)₁₋₂(メチルフェニル)、-(CH₂)₁₋₃(ピロリジニル)、-(CH₂)₁₋₂(メチルピラゾリル)、-(CH₂)₁₋₂(チオフェニル)、-NR_xR_x、C₃₋₆シクロアルキル、メチルピペリジニルまたはピリジニルであり；ならびに各R_{8b}が、独立して、Fまたは-CH₃である、化合物である。

20

【0036】

30

一実施態様は、Aが、-(CR_xR_x)₁₋₃R₁₁、-(CR_xR_x)₁₋₃NR_xC(O)R₁₁または-(CR_xR_x)₁₋₂NR_xC(O)(CH₂)₁₋₂NR_xR_xであり；ならびに、G、R₁、R₅、R₁₁、R_x、nおよびpが、第一態様に定義されている、式(I)の化合物、N-オキシドまたはその塩を提供する。この実施態様に含まれているものは、R₁₁が、アゼチジニル、アザスピロ[3.5]ノナニル、ジオキシドチオモルホリニル、ヘキサヒドロピロ口[3,4-c]ピロリル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジニルまたはピロリジニルであり、これら各々は、F、Cl、-CN、C₁₋₃アルキル、C₁₋₂アミノアルキル、-CH₂(フェニル)、-C(O)CH₂NR_xR_x、-CH₂CR_xR_xOH、-CH₂C(O)NR_xR_x、-CH₂CH₂S(O)₂(C₁₋₃アルキル)、-CH₂CH₂S(O)(C₁₋₃アルキル)、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルから独立して選択される0~3個の置換基で置換されている、化合物である。

40

【0037】

一実施態様は、Aが、-CR_xR₁₂R₁₃であり、式中のR₁₂およびR₁₃が、それらに結合している炭素原子と一体となって、アザビシクロ[4.1.1]オクタニル、アゼパニル、アゼチジニル、C₃₋₇シクロアルキル、ジアゼパニル、ジアザスピロ[4.5]デカノニル、モルホリニル、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロリル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニルおよびキヌクリジニルから選択される環基を形成しており、これら各々は、0~4個のR_{12a}で置換されており；ならびに、G、R₁、R₅、R₁₂、R₁₃、R_x、R_y、nおよびpが、第一態様に定義されている、式(I)の化合物、N-オキシドまたはその塩を提供する。この実施態様に含まれているものは、各R_{12a}が、独立して、-OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₃フルオロアルキル、C₁₋₂シアノアルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、-(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₂アルキル)、-CH₂

50

C(O)NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂S(O)₂(C₁₋₂アルキル)、-(CH₂)₁₋₂NHS(O)₂(C₁₋₂アルキル)、-(CH₂)₁₋₂NR_xR_x、C₁₋₂アルコキシ、-NR_yR_y、-NR_x(C₁₋₃フルオロアルキル)、-NR_x(CH₂CH₂O(C₁₋₂アルキル))、-NR_x(C₁₋₂シアノアルキル)、-NR_xCH₂NR_xR_x、-NR_x(C₁₋₄ヒドロキシアルキル)、-NR_x(CH₂C(O)NH₂)、-NR_x(OCH₃)、-NR_xCH₂CH₂S(O)₂(C₁₋₂アルキル)、-NR_xC(O)CH₃、-NR_xC(O)(C₁₋₂フルオロアルキル)、-NR_xC(O)CR_xR_xNR_xR_x、-NR_xC(O)CH₂NR_yR_y、-NR_xC(O)CH₂NR_x(C₁₋₄ヒドロキシアルキル)、-NR_xCH₂C(O)NR_xR_x、-NR_xS(O)₂CH₃、-C(O)(C₁₋₅アルキル)、-C(O)CH₂O(C₁₋₂アルキル)、-C(O)CH₂CH₂O(C₁₋₂アルキル)、-C(O)CH₂NR_xR_x、-C(O)CHR_xNR_yR_y、R_{12b}、-CR_xR_xR_{12b}、-C(O)R_{12b}、-C(O)CH₂NR_xR_{12b}、-C(O)NR_xR_{12b}、-NR_xC(O)CR_xR_xR_{12b}、-NR_xR_{12b}、-NR_xCR_xR_xR_{12b}、-NR_xC(O)CH₂NR_xR_{12b}、-NR_xC(O)CH₂NR_xCH₂R_{12b}、-NR_xCH₂C(O)NR_xR_{12b}または-OR_{12b}であり；ならびに、R_{12b}が、アゼチジニル、C₃₋₆シクロアルキル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ジオキソラニル、ジオキシドテトラヒドロチオピラニル、ジオキシドチオモルホリニル、イミダゾリル、モルホリニル、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロリル、オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロリル、オキサアズスピロ[3.3]ヘプタニル、オキセタニル、フェニル、ピペラジニル、ピペラジノニル、ピペリジニル、ピリジニル、ピロリジニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルまたはトリアゾリルであり、これら各々は、F、Cl、-OH、C₁₋₃アルキル、C₁₋₂ヒドロキシアルキル、C₁₋₂アルコキシ、-(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₂アルキル)、-NR_xR_x、-C(O)NR_xR_xおよび-C₁₋₂H₂S(O)₂(C₁₋₂アルキル)から独立して選択される0~4個の置換基で置換されている、化合物である。

【0038】

一実施態様は、Aが、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、イミダゾリル、インダゾリル、イソキノリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、フェニル、ピラジニル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、キノリノニル、キノリニル、キノキサリニル、テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジニル、テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジニル、テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、チオオキサジアゾリルおよびトリアゾリルから選択される芳香族基であり、これら各々は、0~2個のR_{14a}および0~3個のR_{14b}で置換されており；ならびに、G、R₁、R₅、R_{14a}、R_{14b}、R_x、R_y、nおよびpが、第一態様に定義されている、式(I)の化合物、そのN-オキシドまたは塩を提供する。この実施態様に含まれるものは、各R_{14a}が、独立して、以下の基：(i)H、F、Cl、-OH、C₁₋₅アルキル、C₁₋₂フルオロアルキル、C₁₋₂ヒドロキシアルキル、-(CH₂)₀₋₂OCH₃、-CHR_xNR_x(C₁₋₅アルキル)、-CHR_xNR_x(C₁₋₂シアノアルキル)、-CHR_xNR_x((CH₂)₁₋₂OCH₃)、-CHR_xN((CH₂)₁₋₂OCH₃)₂、-CH₂NR_x(CH₂C₁₋₅CR_x)、-CH₂NR_xCH₂CH₂NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₃C₁₋₅CR_xNR_xR_x、-CH(NH₂)(CH₂)₃₋₄NR_xR_x、-CH₂NR_x(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃アルキル)、-CH₂NR_x(CH₂)₁₋₂O(CH₂)₁₋₂OH、-CH₂NH(CH₂)₁₋₂S(O)₂OH、-CH₂C(O)NR_xR_x、-NR_xR_y、-NR_x(CH₂)₂₋₃NR_xR_x、-NR_xC(O)(C₁₋₂アルキル)、-NR_xC(O)(C₁₋₂フルオロアルキル)、-NR_xC(O)(C₁₋₃アルキル)、-NR_xC(O)(CH₂)₁₋₂NR_xR_x、-NR_xCH₂C(O)CH₂NR_xR_x、-C(O)(C₁₋₂アルキル)、-C(O)CH₂CR_xR_xOH、-C(O)CH₂NR_xR_x、-C(O)NR_xR_x、-C(O)NR_x(CH₂CN)、-C(O)NR_x(CR_xR_x)₂₋₃NR_xR_x、-C(O)N(CH₂CH₃)(CR_xR_x)₂₋₃NR_xR_x、-C(O)NR_xCH₂C(O)NR_xR_x、-C(O)NR_xCH₂CH₂NR_xC(O)CH₃、-O(CR_xR_x)₂₋₃NR_xR_x、-S(O)₂NR_xR_xまたは-C(O)CH₂S(O)₂(C₁₋₂アルキル)；(ii)8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、アザスピロ[3.5]ノナニル、アゼチジニル、ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾリル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ジアゼパニル、モルホリニル、フェニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリジノニル、キノリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロピリジニルまたはチアゾリジニル：これら各々は、C₁₋₄アルキル、C₁₋₂フルオロアルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、-NR_xR_x、-(CH₂)₁₋₂NR_xR_x、-C(O)(C₁₋₂アルキル)、-C(O)CH₂NR_xR_x、-C(O)O(C₁₋₃アルキル)、-CH₂C(O)NR_xR_x、C₃₋₆シクロアルキル、-CH₂(フェニル)、-CH₂(ピロリル)、-CH₂(モルホリニル)。

10

20

30

40

50

ル)、-CH₂(メチルピペラジニル)、-CH₂(チオフェニル)、メチルピペリジニル、イソブチルピペリジニルおよびピリジニルから独立して選択される0~2個の置換基で置換されている；または(iii)-L₃-R_{14c}であり；各R_{14b}は、F、-CH₃または-OCH₃であり；ならびに、R_{14c}は、アダマンタニル、アゼパニル、アゼチジニル、C₃₋₇シクロアルキル、ジアゼパニル、イミダゾリル、インドリル、モルホリニル、オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロリル、フェニル、ピペラジノニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピロリル、トリアゾリルまたはテトラゾリルであり、これら各々は、F、-OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₃ヒドロキシアルキル、-NR_xR_y、-NR_xC(O)CH₃、-C(O)(C₁₋₂アルキル)、-C(O)NR_xR_y、-C(O)N(CH₂CH₃)₂、-C(O)(テトラヒドロフラニル)、-C(O)O(C₁₋₂アルキル)、-CH₂C(O)NR_xR_y、モルホリニル、メチルピペリジニル、ピラジニル、ピリジニルおよびピロリジニルから独立して選択される0~1個の置換基で置換されている、式(I)の化合物、そのN-オキシドまたは塩を提供する。

【0039】

一実施態様は、化合物が、

6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-エチル-3-(ピペリジン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-c]ピリダジン(1)；

6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-エチル-3-(1'-イソプロピル-[1,4'-ビピペリジン]-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-c]ピリダジン(2)；

6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-2-(ピペリジン-4-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン(3)；

6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-2-(ピペリジン-4-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン(4)；

6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-2-(1'-イソプロピル-[1,4'-ビピペリジン]-4-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン(5)；

6-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(1'-イソブチル-[1,4'-ビピペリジン]-4-イル)-7-メチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン(6)；

5-(7-イソプロピル-2-(ピペリジン-4-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(7)；

5-(7-イソプロピル-2-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(8)；

2-(4-(6-(7,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-7-イソプロピル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド(9)；

2-(4-(6-(7,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-7-イソプロピル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド(10)；

2-(ジメチルアミノ)-1-(4-(7-イソプロピル-6-(8-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン(11)；

5-(7-イソプロピル-2-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(12)；

6-(7-イソプロピル-2-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-7,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(13)；

6-(7-イソプロピル-2-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-8-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(14)；

1-(4-(7-イソプロピル-6-(8-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(15)；

7-エチル-2-(1'-イソプロピル-[1,4'-ビピペリジン]-4-イル)-6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン(16)；

6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-イソプロピル-2-(ピペリジン-4-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン(17)；

1-(4-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-イソプロピル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イ

10

20

30

40

50

ル)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン(18)；
 6-(7-イソプロピル-2-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-7,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(19)；
 1-(4-(7-イソプロピル-6-(8-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(20)；
 5-(7-イソプロピル-2-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(21)；
 6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-イソプロピル-2-(1'-イソプロピル-[1,4'-ビペリジン]-4-イル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン(22)；
 7-エチル-2-(1'-イソプロピル-[1,4'-ビペリジン]-4-イル)-6-(2-メチルピリジン-4-イル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン(23)；
 6-(7-イソプロピル-2-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-8-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(24)；
 4-(7-エチル-2-(1'-イソプロピル-[1,4'-ビペリジン]-4-イル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(25)；
 6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-2-(1'-イソプロピル-[1,4'-ビペリジン]-4-イル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン(26)；
 1-(4-(6-(7,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-7-イソプロピル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(27)；
 1-(4-(6-(7,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-7-イソプロピル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン(28)；
 2-(4-(7-イソプロピル-6-(8-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド(29)；
 2-(4-(7-イソプロピル-6-(8-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド(30)；
 2-(4-(7-イソプロピル-6-(8-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド(31)；
 2-(4-(6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-7-イソプロピル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド(32)；
 5-(2-(1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)-7-イソプロピル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(33)；
 5-(7-イソプロピル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(34)；
 2-(4-(7-イソプロピル-6-(8-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド(35)；
 (R)-2-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-5-(ピペリジン-2-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(36)；
 3-(5-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N,N-ジメチルプロパン-1-アミン(37)；
 2-(5-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-メチルエタン-1-アミン(38)；
 2-(5-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロパン-2-アミン(39)；
 (S)-2-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-5-(ピペリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール(40)；
 (R)-2-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-5-(ピロリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール(41)；
 1-(5-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-メチルメタンアミン(42)；

10

20

30

40

50

(R)-2-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-5-(
ピペリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール(43)；
 (S)-2-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-5-(
ピロリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール(44)；
 (S)-2-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-5-(
ピロリジン-2-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(45)；
 (S)-2-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-5-(
ピペリジン-2-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(46)；
 (R)-2-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-5-(
ピロリジン-2-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール(47)；
 2-(5-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-1,3,
4-オキサジアゾール-2-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(48)；
 メチル 6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-カルボキ
シレート(49)；
 2-(4-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペ
リジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド(50)；
 2-(1-((1H-イミダゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-6-(3,4-ジメトキシフェニル
)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン(51)；
 6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-2-(1-((4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル
)-ピペリジン-4-イル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン(52)；
 5-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-1,3,4-
オキサジアゾール-2-アミン(53)；
 (R)-2-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-5-(
ピペリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール(54)；
 (6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)(ヘキサヒ
ドロピロ口[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)メタノン(55)；
 6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-N-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-5H-ピロ
口[3,2-d]ピリミジン-2-カルボキサミド(56)；
 2-(4-(7-イソプロピル-6-(8-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5H-ピ
ロ口[2,3-b]ピラジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド(57)；
 6-(7-イソプロピル-2-(ピペリジン-4-イル)-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン-6-イル)-8-メトキ
シ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(58)；
 6-(2-(1-エチルピペリジン-4-イル)-7-イソプロピル-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン-6-イル)-
8-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(59)；
 2-(4-(7-イソプロピル-6-(8-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-5H-ピ
ロ口[2,3-b]ピラジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド(60)；
 6-(7-イソプロピル-2-(1-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5H-ピロ口[2
,3-b]ピラジン-6-イル)-8-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(61)；
 6-(7-イソプロピル-2-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5H-ピロ口[2,3-b]ピラ
ジン-6-イル)-8-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(62)；
 2-(4-(6-(7,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-7-イソプロピル-5H-
ピロ口[2,3-b]ピラジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)アセトニトリル(63)；
 6-(7-イソプロピル-2-(ピペリジン-4-イル)-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン-6-イル)-7,8-ジメ
チル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(64)；
 2-(4-(6-(7,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-7-イソプロピル-5H-
ピロ口[2,3-b]ピラジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド(65)；お
よび
 6-(7-イソプロピル-2-(1-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5H-ピロ口[2
,3-b]ピラジン-6-イル)-7,8-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(66)
 から選択される、式(I)の化合物、そのN-オキシドまたは塩を提供する。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 0 】

本発明は、その精神、または不可欠な特性から離れることなく、その他の特定の形態で実施されてもよい。本発明は、本明細書に記載の本発明の態様および/または実施態様のあらゆる組み合わせを包含する。本発明のありとあらゆる実施態様は、更なる実施態様を説明するために、いずれの他の実施態様と組み合わせてもよいことが理解される。また、実施態様の個々の各要素は、更なる実施態様を説明するために、あらゆる実施態様からのありとあらゆる他の要素と組み合わされることを意味することが理解される。

【 0 0 4 1 】**(定義)**

本発明の特徴および利点は、以下の詳細な記載を読むことで、当業者によってさらに容易に理解され得る。明瞭にするために、別の実施態様の文脈の前後に記載される本発明のある特徴を、組み合わせて1つの実施態様を形成してもよいと理解される。逆にまた、簡潔にするために単一の実施態様の文脈に記載される本発明の種々の特徴を、組み合わせてそのサブコンビネーションを形成してもよい。ここで例示または好適として特定される実施態様は、実例を意図とするものであり、制限を目的とするものではない。

10

【 0 0 4 2 】

本明細書において特に断りが無い限り、単数形で表される参照は複数も含む。例えば、「a」および「an」は「1」、または「1以上」のどちらを参照してもよい。

【 0 0 4 3 】

本明細書で使用されるフレーズ「化合物」とは、少なくとも1つの化合物をいう。例えば、式(I)の化合物には、1つの式(I)の化合物、および2個の以上の式(I)の化合物が含まれる。

20

【 0 0 4 4 】

特に断りが無い限り、原子価が満たされていないいづれのヘテロ原子にも、原子価を満たすために十分な水素原子が含まれると見なされる。

【 0 0 4 5 】

ここに記載の定義は、引用により本願明細書に組み込まれた、あらゆる特許、特許出願および/または特許出願公報に記載の定義にも優先する。

【 0 0 4 6 】

本発明を記載するのに使用される種々の用語の定義が以下に列挙される。これらの定義は、個々に、またはより大きな基の一部として、明細書を通して(特定の場合に限定されない限り)使用される用語に適用される。

30

【 0 0 4 7 】

本願明細書を通して、その基および置換基は、安定した部分および化合物を提供するよう当業者により選択され得る。

【 0 0 4 8 】

当該分野にて使用される慣習に従って、

【 化 1 9 】

40

は、部分または置換基のコアまたは骨格構造への結合点である結合を表すために、本願明細書の構造式にて使用される。

【 0 0 4 9 】

本明細書で使用される用語「ハロ」および「ハロゲン」とは、F、Cl、Br、およびIをいう。

【 0 0 5 0 】

用語「シアノ」とは基-CNをいう。

【 0 0 5 1 】

用語「アミノ」とは基-NH₂をいう。

50

【0052】

用語「オキソ」とは基=Oをいう。

【0053】

本明細書で使用される用語「アルキル」とは、例えば、1~12個の炭素原子、1~6個の炭素原子および1~4個の炭素原子を含有する、分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基をいう。アルキル基の例には、以下に限定されないが、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(例えば、n-プロピルおよびi-プロピル)、ブチル(例えば、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチル、および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)、n-ヘキシリル、2-メチルペンチル、2-エチルブチル、3-メチルペンチル、および4-メチルペンチルが含まれる。記号「C」の後に数字が下付きで示される場合、その下付き文字は特定の基が含有しうる炭素原子の数をより具体的に規定する。例えば、「C₁₋₆アルキル」は、1~6個の炭素原子を有する直鎖および分岐鎖のアルキル基を意味する。

10

【0054】

本明細書で使用される用語「フルオロアルキル」とは、1つ以上のフッ素原子で置換されている、分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基が含まれることを示す。例えば、「C₁₋₄フルオロアルキル」とは、1つ以上のフッ素原子で置換されている、C₁、C₂、C₃、およびC₄アルキル基が含まれることを意味する。フルオロアルキル基の代表例は、これに限定されないが、-CF₃および-CH₂CF₃が含まれる。

【0055】

用語「シアノアルキル」には、1つ以上のシアノ基で置換されている、分岐鎖および直鎖の両方の飽和アルキル基が含まれる。例えば、「シアノアルキル」は、-CH₂CN、-CH₂CH₂CN、およびC₁₋₄シアノアルキルが含まれる。

20

【0056】

用語「アミノアルキル」には、1つ以上のアミノ基で置換されている、分岐鎖および直鎖の両方の飽和アルキル基が含まれる。例えば、「アミノアルキル」は、-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂およびC₁₋₄アミノアルキルが含まれる。

【0057】

用語「ヒドロキシアルキル」には、1つ以上のヒドロキシリル基で置換されている、分岐鎖および直鎖の両方の飽和アルキル基が含まれる。例えば、「ヒドロキシアルキル」は、-CH₂OH、-CH₂CH₂OHおよびC₁₋₄ヒドロキシアルキルが含まれる。

30

【0058】

用語「ヒドロキシ-フルオロアルキル」には、1つ以上のヒドロキシリル基、および1つ以上のフッ素原子で置換されている、分岐鎖および直鎖の両方の飽和アルキル基が含まれる。例えば、「ヒドロキシ-フルオロアルキル」は、-CHFCH₂OH、-CH₂CHFC(CH₃)₂OHおよびC₁₋₄ヒドロキシ-フルオロアルキルが含まれる。

【0059】

本明細書で使用される用語「シクロアルキル」とは、飽和環炭素原子より1個の水素原子を取り除くことにより、非芳香族単環式または多環式炭化水素分子から得られる基をいう。シクロアルキル基の代表例は、これに限定されないが、シクロプロピル、シクロペンチルおよびシクロヘキシリルを包含する。記号「C」の後に数字が下付きで示される場合、その下付き文字は、特定のシクロアルキル基が含有しうる炭素原子の数をより具体的に定義する。例えば、「C_{3-C6}シクロアルキル」は、3~6個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する。

40

【0060】

本明細書で使用される用語「アルコキシ」とは、酸素原子を介して親分子の一部に結合するアルキル基であり、例えば、メトキシ基(-OCH₃)をいう。例えば、「C₁₋₃アルコキシ」は、1~3個の炭素原子を有するアルコキシ基を意味する。

【0061】

本明細書で使用される用語「アルコキシアルキル」とは、その酸素原子を介してアルキル基に結合し、それが親分子の一部に結合しているアルコキシ基であり、例えば、メトキ

50

シメチル基(-CH₂OCH₃)をいう。例えば、「C₂₋₄アルコキシアルキル」は、2~4個の炭素原子を有するアルコキシアルキル基を意味し、例えば-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂CH₃および-CH₂CH₂OCH₂CH₃が挙げられる。

【0062】

本明細書で使用されるフレーズ「医薬的に許容される」とは、通常の医学的判断の範囲内において、過度な毒性、刺激、アレルギー反応、またはその他の問題、もしくは厄介な問題がなく、合理的な利益/リスク比に見合っており、ヒトおよび動物の組織と接触する使用に適した、化合物、物質、組成物および/または投与剤形のことを示す。

【0063】

式(I)の化合物は、非晶質固体または結晶固体として提供され得る。凍結乾燥を利用して式(I)の化合物を非晶質固体として提供することができる。

10

【0064】

さらに、式(I)の化合物の溶媒和物(例、水和物)も本発明の範囲であると考えられるべきである。用語「溶媒和物」とは、式(I)の化合物と1つまたはそれ以上の有機または無機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。場合によっては、例えば1つ以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれる場合に、溶媒和物を単離することが可能である。「溶媒和物」は、溶液相および分離可能な溶媒和物の両方を含む。典型的な溶媒和物として、水和物、エタノレート、メタノレート、イソプロパノレート、アセトニトリル溶媒和物および酢酸エチル溶媒和物が挙げられる。溶媒和物の方法は当該分野にて公知である。

20

【0065】

プロドラッグの様々な形態は当該分野にて公知であり：

- a) *The Practice of Medicinal Chemistry*, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996) ;
- b) *Design of Prodrugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) ;
- c) *A Textbook of Drug Design and Development*, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 - 191 (Harwood Academic Publishers, 1991) ; および
- d) *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003)

に記載されている。

30

【0066】

加えて、式(I)の化合物は、その調製の後で、単離かつ精製され、式(I)の化合物を99重量%以上の量で含有する('実質的に純粋な')組成物を得、次にそれを本明細書に記載されるように使用または処方する。かかる「実質的に純粋な」式(I)の化合物はまた、ここで本発明の一部であると考えられる。

【0067】

'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純度にまで単離しても、効果的な治療剤に製剤化しても分解しない、十分に強固な化合物であることを意味する。本発明は、安定な化合物を具現化することを意図する。

40

【0068】

'治療上の有効量'とは、TLR7/8/9に対する阻害剤として作用するのに効果的な、または自己免疫性疾患および/または炎症性疾患(例えば、SLE、IBD、多発性硬化症(MS)、シェーグレン症候群および関節リウマチ)の治療または予防に効果的な、本発明の化合物単体の量、または特許請求の範囲の化合物を組み合わせた量、あるいは本発明の化合物を他の活性成分と組み合わせた量が含まれることを意図する。

【0069】

本明細書で用いる用語「治療する」または「治療」とは、哺乳類、特にヒトにおける病態の治療に及び、(a)特に、哺乳類が病態に罹りやすいが、まだ罹患していると診断されていない場合に、該哺乳類が病態に罹患することを妨げること；(b)病態を阻害すること、す

50

なわち、病態の進行を阻むこと；および/または(c)病態を緩和すること、すなわち、病態の退行を生じさせることを包含する。

【0070】

本発明の化合物は、本発明の化合物にある原子のあらゆる同位体を含有することを意図する。同位体には、原子番号が同一であるが質量数が異なる原子が含まれる。一般的な例として、以下に限らないが、水素の同位体にはジュウテリウム(D)およびトリチウム(T)が含まれる。炭素の同位体には¹³Cおよび¹⁴Cが含まれる。同位体で標識された本発明の化合物は、一般に当業者に公知の従来の技法、またはそれらに記載の類似の方法により、他で用いられる非標識試薬の代わりに適切な同位体 - 標識試薬を用いて製造することが出来る。例えば、メチル(-CH₃)は-CD₃のような重水素化メチル基も含む。

10

【0071】

(有用性)

ヒト免疫系は、感染、疾患または死亡の原因となり得る微生物、ウイルスおよび寄生生物から体を守るために進化してきた。複雑な制御機構は、免疫系の種々の細胞成分が、個体に永続的または顕著な損傷をもたらすことなく、外来物質または生物を標的とすることを確実にする。開始事象は、現時点では十分に理解されていないが、自己免疫性疾患状態において、免疫系はその炎症性応答を罹患個体のターゲット臓器に向けさせる。種々の自己免疫性疾患は、罹患した主なまたは最初の標的臓器または組織により一般に特徴付けられ、例えば、関節リウマチにおける場合の関節、橋本甲状腺炎の場合の甲状腺、多発性硬化症の場合の中枢神経系、I型糖尿病の場合の膵臓および炎症性腸疾患の場合の腸などである。

20

【0072】

本発明の化合物は、Toll様受容体7または8または9(TLR7、TLR8、TLR9)またはそれらの組み合わせを介するシグナル伝達を阻害する。したがって、式(I)の化合物は、TLR7、TLR8またはTLR9の1つ以上を介するシグナル伝達の阻害と関連する病状の治療に有用である。そのような病状には、サイトカインレベルが細胞内のシグナル伝達の結果として調節される、TLR7、TLR8またはTLR9受容体に関連する疾患を包含する。

【0073】

本明細書で用いる用語「治療する」または「治療」とは、哺乳類、特にヒトにおける病態の治療を包含し、(a)特に、哺乳類が病態に罹りやすいが、まだ罹患していると診断されていない場合に、該哺乳類が病態に罹患することを妨げること、または遅延させること；(b)病態を阻害すること、すなわち、病態の進行を阻むこと；および/または(c)症状または病態の完全または部分的軽減を達成すること、および/または疾患または障害および/またはその症状を緩和、改善、軽減、または治癒することを含む。

30

【0074】

TLR7、TLR8またはTLR9の選択的阻害剤としての本発明の化合物の活性を考慮に入れると、式(I)の化合物は、TLR7、TLR8またはTLR9ファミリー受容体に関連する疾患の治療に有効である。その疾患とは以下に限らないが、炎症性疾患(例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎、喘息、移植片対宿主病、同種移植片拒絶反応、慢性閉塞性肺疾患)、自己免疫性疾患(例えば、バセドウ病、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、皮膚ループス、乾癬)、自己炎症性疾患(例えば、クリオピリン関連周期熱症候群(CAPS)、TNF関連周期性症候群(TRAPS)、家族性地中海熱(FMF)、成人スティル病、全身型若年性特発性関節炎、痛風、痛風性関節炎)、代謝性疾患(例えば、2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞)、骨破壊性疾患(例えば、骨吸収性疾患、変形性関節症、骨粗鬆症、多発性骨髄腫関連骨疾患)、増殖性疾患(例えば、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病)、血管新生病(例えば、固形腫瘍、眼内血管新生病および小児血管腫を含む血管新生病)、感染症(例えば、敗血症、敗血症性ショックおよび細菌性赤痢)、神経変性疾患(例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、外傷性脳虚血または外傷性神経変性疾患)、腫瘍性疾患およびウイルス疾患(例えば、転移性黒色腫、カポジ肉腫、多発性骨髄腫およびHIV感染およびCMV網膜炎、AIDS)がそれぞれ挙げられる。

40

50

【0075】

特に、本発明の化合物で治療されてもよい具体的な病状または疾患には、以下に限らないが、肺炎(急性または慢性)、喘息、アレルギー、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、糸球体腎炎、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、慢性甲状腺炎、バセドウ病、自己免疫性胃炎、糖尿病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、アトピー性皮膚炎、慢性活動性肺炎、重症筋無力症、多発性硬化症、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、移植片対宿主病、エンドトキシン誘発炎症反応、結核、アテローム性動脈硬化症、筋変性、カヘキシー、乾癬性関節炎、ライター症候群、痛風、外傷性関節炎、風疹性関節炎、急性滑膜炎、脾臓細胞疾患；大量の好中球浸潤に特徴づけられる疾患；リウマチ性脊椎炎、痛風性関節炎およびその他の関節炎症状、脳マラリア、慢性肺炎症性疾患、珪肺症、肺サルコイドーシス、骨吸収性疾患、同種移植片拒絶反応、感染による発熱および筋肉痛、感染に続くカヘキシー、ケロイド形成、瘢痕組織形成、潰瘍性大腸炎、発熱、インフルエンザ、骨粗鬆症、变形性関節症、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、転移性黒色腫、カポジ肉腫、多発性骨髓腫、敗血症、敗血症性ショックおよび細菌性赤痢；アルツハイマー病、パーキンソン病、外傷性脳虚血または外傷性神経変性疾患；血管新生病(例えば、固形腫瘍、眼内血管新生病および小児血管腫)；ウイルス疾患(例えば、急性肝炎(肝炎A、肝炎Bおよび肝炎Cを含む)感染、HIV感染およびCMV網膜炎、AIDS(ARCまたは悪性腫瘍)およびヘルペス)；脳卒中、心筋虚血、脳卒中心臓発作における虚血、臓器低酸素症、血管過形成、心臓および腎臓再灌流傷害、血栓症、心肥大、トロンビン誘発血小板凝集、内毒血症および/または毒素ショック症候群、プロスタグランジンエンドペルオキシダーゼシンダーゼ2に関連する症状および尋常性天疱瘡が挙げられる。この実施態様には、ループス(例えば、ループス腎炎および全身性エリテマトーデス(SLE)、クローン病、潰瘍性大腸炎、同種移植片拒絶反応、関節リウマチ、乾癬、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎および尋常性天疱瘡)から選択される症状の治療方法含まれる。また、虚血再灌流障害(例えば、脳卒中による脳虚血再灌流障害および心筋梗塞による心臓虚血再灌流障害)から選択される症状の治療方法も含まれる。さらに、症状が多発性骨髓腫である別の治療方法も含まれる。

【0076】

ある実施態様において、式(I)の化合物は、癌(例えば、ヴァルデンストレーム・マクログロブリン血症(WM)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、慢性リンパ性白血病(CLL)、皮膚びまん性大細胞型B細胞リンパ腫および原発性CNSリンパ腫)の治療に有効である。

【0077】

さらに、本発明のTLR7、TLR8またはTLR9阻害剤は、誘導型炎症性タンパク質(例えば、プロスタグランジンエンドペルオキシド合成酵素-2(PGHS-2、シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)、IL-1、IL-6、IL-18、ケモカインとも称される))の発現を阻害する。したがって、さらなるTLR7/8/9関連の症状には、浮腫、無痛覚症、発熱および疼痛(例えば、神経筋痛、頭痛、がんによる疼痛、歯痛および関節炎痛)が含まれる。本発明の化合物はまた、動物ウイルス感染、例えばレンチウイルス感染(例えば、以下に限らないがウマ伝染性貧血ウイルス)であるか、またはレトロウイルス感染(例えば、ネコ免疫不全ウイルス、ウシ免疫不全ウイルス、およびイヌ免疫不全ウイルス)の治療に用いられてもよい。

【0078】

本発明は、そのような症状の治療方法であり、少なくとも1つの式(I)の化合物またはその塩の治療上の有効量を、その治療を必要とする患者に投与することを特徴とする治療方法を提供する。「治療上の有効量」とは、単体で、または組み合わせて投与するときに自己免疫性疾患または慢性炎症性疾患を阻害するのに効果的な、本発明の化合物の量を包含することを意図する。

【0079】

TLR7、TLR8またはTLR9関連の症状の治療方法は、式(I)の化合物を、単体で、または互いに、および/またはそのような症状の治療に有効な他の適当な治療剤と組み合わせて投

10

20

30

40

50

与することを包含してもよい。したがって、「治療上の有効量」とは、TLR7、TLR8またはTLR9の阻害および/またはTLR7、TLR8またはTLR9に関連する疾患の治療に効果的な、特許請求された化合物の組み合わせの量を包含することも意図する。

【0080】

その他の治療剤の典型例として、コルチコステロイド、ロリプラム、カルフォスチン、サイトカイン抑制性抗炎症薬(CSAIDs)、インターロイキン-10、グルココルチコイド、サリチレート、一酸化窒素およびその他免疫抑制剤；核移行阻害剤(例えば、デオキシスペルグアリン(DSG))、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)(例えば、イブプロフェン、セレコキシブおよびビロフェコキシブ)、ステロイド(例えば、プレドニゾンまたはデキサメサゾン)、抗ウイルス剤(例えば、アバカビル)、抗増殖剤(例えば、メトトレキサート、レフルノミド、FK506(タクロリムス、PROGRAF(登録商標)))、抗マラリア薬(例えば、ヒドロキシクロロキン)、細胞毒性薬(例えば、アザチオプリンおよびシクロホスファミド)、TNF-_α阻害剤(例えば、テニダップ、抗TNF抗体または可溶性TNF受容体およびラパマイシン(シロリムスまたはRAPAMUNE(登録商標)))またはその誘導体が挙げられる。10

【0081】

上記のその他の治療剤は、本発明の化合物と組み合わせて使用する場合、例えば、米医薬品便覧(PDR)に記載の量、またはそうでなければ当業者によって特に定められた量で使用されてもよい。本発明の方法において、その他の治療剤は、本発明の化合物の投与の前、同時または後に投与されてもよい。また、本発明はTLR7/8/9受容体関連の症状(例えば、上記に記載のIL-1ファミリー受容体介在疾患)を、治療可能な医薬組成物も提供する。20

【0082】

本発明の組成物は、例えば、従来の固体または液体ビークルまたは希釈剤、ならびに所望の投与方法に適切なタイプの医薬品添加物(例えば、添加物、結合剤、防腐剤、安定化剤、香味剤など)を用いて、医薬製剤の分野の当業者に公知の技術に従って上記に記載のその他の治療剤を包含し、製剤化してもよい。

【0083】

したがって、本発明はさらに、1つ以上の式(I)の化合物および医薬的に許容される担体を含む組成物を包含する。

【0084】

「医薬的に許容される担体」とは、生物学的活性剤を、動物、特に哺乳類に送達する分野において一般に許容される媒体をいう。医薬的に許容される担体は、十分当業者の専門技術内である多くの要因に従って処方される。これらの要因には、以下に限らないが、処方される活性剤のタイプおよび性質、その活性剤を含有する組成物が投与される患者、その組成物の意図された投与経路および目標とされる治療指標が挙げられる。医薬的に許容される担体には、水性および非水性の両方の液体媒体、ならびに様々な固体および半固体の投与剤形を包含する。そのような担体は、活性剤に加え、多くの異なる成分および添加剤を包含することができ、かかる付加的な成分は様々な理由で、例えば、当業者に公知の活性剤、結合剤などの安定化の理由で製剤中に含まれる。適当な医薬的に許容される担体、およびそれを選択する際の要因の説明は、入手が容易な様々な文献、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition (1985)に記載され、その内容は全て参考により本明細書に援用される。3040

【0085】

式(I)に記載の化合物は、治療する症状に対して適切ないずれかの手段により投与され得て、それは部位特異的治療の必要性または送達されるべき式(I)の化合物の量に依存し得る。

【0086】

また、本発明には、式(I)の化合物と、毒性がなく、医薬的に許容される1つ以上の担体および/または希釈剤および/またはアジュvant(本明細書で「担体」と総称される物質)および、所望により他の活性成分とを含む、医薬組成物の類が含まれる。式(I)の化合物は、いずれかの適切な経路により、好ましくはそのような経路に適応する医薬組成物の形態

10

20

30

40

50

、および予定される治療に効果的な投薬量で投与されてもよい。本発明の化合物および組成物は、例えば、経口的、経粘膜的または非経口的(例えば、血管内的、静脈内的、腹腔内的、皮下的、筋肉内的、および胸骨内的を含む)に医薬的に許容される従来の担体、アジュバントおよびビークルを含有する投与単位製剤にて投与されてもよい。例えば、医薬担体には、マンニトールまたはラクトースおよび微結晶セルロースの混合物を包含してもよい。該混合物は、例えば滑沢剤(例えばステアリン酸マグネシウム)および崩壊剤(例えばクロスボビドン)などの添加成分を包含してもよい。担体混合物は、ゼラチンカプセルに充填されてもよいか、または錠剤として圧縮されてもよい。医薬組成物は、例えば経口剤形または点滴として投与されてもよい。

【 0 0 8 7 】

10

経口投与用として、医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル、液体カプセル、懸濁液、または液体の形態であってもよい。医薬組成物は、好ましくは特定の活性成分量を有する投与単位剤形で製剤化される。例えば、医薬組成物は、約0.1～1000mg、好ましくは約0.25～250mg、より好ましくは約0.5～100mgの範囲の活性成分量を含む錠剤またはカプセルとして提供されてもよい。ヒトまたはその他の哺乳類に投与する適切な1日用量は、患者の病状およびその他の要因によって大幅に変更されてもよいが、慣用的方法を用いて決定され得る。

【 0 0 8 8 】

本明細書で検討される医薬組成物はいずれも、例えば、許容され、かつ適切ないずれかの経口製剤を介して経口的に送達され得る。経口製剤の典型例として、以下に限らないが、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性および油性懸濁液、分散性粉末または顆粒、エマルジョン、ハードおよびソフトカプセル、液体カプセル、シロップ、およびエリキシルが挙げられる。経口投与用の医薬組成物は、経口投与用の医薬組成物を製造する分野で公知のいずれかの方法に従って製造され得る。医薬的に飲みやすい製剤を提供するために、本発明に記載の医薬組成物は、甘味剤、風味剤、着色剤、粘滑剤、抗酸化剤、および防腐剤から選択される少なくとも1つの物質を包含し得る。

20

【 0 0 8 9 】

錠剤は、例えば、少なくとも1つの式(I)の化合物と、少なくとも1つの毒性がなく医薬的に許容される、錠剤の製造に適切な添加剤を混合することで製造され得る。典型的な添加剤には、以下に限らないが、例えば、不活性希釈剤(例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、およびリン酸ナトリウム)、造粒剤および崩壊剤(例えば、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、コーンスタークおよびアルギン酸)、結合剤(例えば、デンブン、ゼラチン、ポリビニルピロリドンおよびアラビアガム)ならびに滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸およびタルク)が挙げられる。さらに、錠剤は、被膜されていないか、または不快な薬物の嫌な味をマスキングするため、またはその消化管での活性成分の崩壊および吸収を遅延させ、より長期間にわたって活性成分の効果を持続させるために、公知の技術で被膜され得る。水可溶性味マスキング材料の典型例として、以下に限らないが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。時間遅延材料典型例として、以下に限らないが、エチルセルロースおよび酢酸酪酸セルロースが挙げられる。

30

【 0 0 9 0 】

ハードゼラチンカプセルは、例えば、少なくとも1つの式(I)の化合物を、少なくとも1つの不活性固体希釈剤(例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムおよびカオリン)と混合することにより製造され得る。

40

【 0 0 9 1 】

ソフトゼラチンカプセルは、例えば、少なくとも1つの式(I)の化合物を、少なくとも1つの水可溶性担体(例えば、ポリエチレングリコール)、および少なくとも1つの油性媒体(例えば、ピーナツ油、液体パラフィンおよびオリーブ油)と混合することに製造され得る。

【 0 0 9 2 】

水性懸濁液は、例えば、少なくとも1つの式(I)の化合物を、少なくとも1つの水性懸濁液

50

の製造に適切な添加剤を混合することにより製造され得る。水性懸濁液の製造に適切な添加剤の典型例としては、以下に限らないが、例えば、懸濁化剤(例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、ポリビニルピロリドン、トラガカントガムおよびアラビアガム)、分散剤または湿潤剤(例えば、天然に存在するフォスファチド(例えば、レシチン)、アルキレンオキシドと脂肪酸の縮合生成物(例えばポリオキシエチレンステアレート)、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合生成物(例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール)、エチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトールから得られる部分エステルとの縮合生成物(例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート)、およびエチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトール無水物から得られる部分エステルとの縮合生成物(例えばポリエチレンソルビタンモノオレエート)が挙げられる。また、水性懸濁液は、少なくとも1つの防腐剤(例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチルおよびn-プロピルp-ヒドロキシ安息香酸)、少なくとも1つの着色剤、少なくとも1つの風味剤および/または少なくとも1つの甘味剤(以下に限らないが、例えば、スクロース、サッカリンおよびアスパルテーム)が挙げられる。

【0093】

油性懸濁液は、例えば、少なくとも1つの式(I)の化合物を、植物油(例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油およびココナッツ油)、または鉱油(例えば液体パラフィン)のいずれかに懸濁することにより製造され得る。また、油性懸濁液は、少なくとも1つの濃化剤(例えば、蜜蠟、固体パラフィン、およびセチルアルコール)を包含し得る。飲みやすい油性懸濁液を提供するために、少なくとも1つの既に上記に記載の甘味剤、および/または少なくとも1つの風味剤が油性懸濁液に添加され得る。油性懸濁液は、さらに少なくとも1つの防腐剤(以下に限らないが、例えば、抗酸化剤(例えば、ブチルヒドロキシアニソール、および-トコフェロール))を包含し得る。

【0094】

分散性粉末および顆粒は、例えば、少なくとも1つの式(I)の化合物を、少なくとも1つの分散剤および/または湿潤剤、少なくとも1つの懸濁化剤、および/または少なくとも1つの防腐剤を混合することにより製造され得る。適切な分散剤、湿潤剤および懸濁化剤は、既に上記に記載されている。防腐剤の典型例として以下に限らないが、例えば、抗酸化剤(例えば、アスコルビン酸)が挙げられる。さらに、分散性粉末および顆粒はまた、少なくとも1つの賦形剤(以下に限らないが、例えば、甘味剤、風味剤、および着色剤)を包含し得る。

【0095】

式(I)のその少なくとも1つの化合物のエマルジョンは、例えば、水中油型エマルジョンとして製造され得る。式(I)の化合物を含むエマルジョンの油相は、既知の方法で既知の成分から構成されてもよい。該油相は、以下に限らないが、例えば、植物油(例えば、オリーブ油および落花生油)、鉱油(例えば液体パラフィン)、およびその混合物により提供され得る。油相は乳化剤のみを包含するものであってもよいが、少なくとも1つの乳化剤と脂肪または油、または脂肪および油の両方の混合物を包含してもよい。適切な乳化剤には、以下に限らないが、例えば、天然に存在するフォスファチド(例えば、大豆レシチン)、脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導されるエステルまたは部分エステル(例えば、ソルビタンモノオレエート)、および部分エステルとエチレンオキシドの縮合生成物(例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート)が挙げられる。好ましくは、親水性乳化剤が、安定化剤として作用する親油性乳化剤と共に含まれる。また、油および脂肪の両方を包含することも好ましい。併せて、乳化剤は、安定化剤と共に、または無しでいわゆる乳化ワックスを作り上げ、およびそのワックスは、油および脂肪と共にクリーム製剤の油性分散相を形成する、いわゆる乳化軟膏基剤を作り上げる。エマルジョンはまた、甘味剤、風味剤、防腐剤および/または抗酸化剤を包含し得る。本発明の製剤中での使用に適切な乳化剤およびエマルジョン安定化剤には、単体またはワックスと一緒にになったTween 60、Span 80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、ラウリル硫酸ナトリウム、ジステアリン酸グリセリル；または当該分野に公知の他の物質

10

20

30

40

50

が挙げられる。

【 0 0 9 6 】

また、式(I)の化合物は、例えば、いずれの医薬的に許容され、かつ適切な注射形態を介して静脈内、皮下内および/または筋肉内に、送達され得る。注射形態の典型例として、以下に限らないが、例えば、許容されるピークルおよび溶媒(例えば、水、リンゲル液、および塩化ナトリウム等張液)を含む無菌水溶液、無菌水中油型マイクロエマルジョン、および水性または油性懸濁液が挙げられる。

【 0 0 9 7 】

非経口投与用製剤は、水性または非水性等張無菌注射液または懸濁液の形態であってもよい。これらの溶液および懸濁液は、経口投与用の製剤中での使用について記載される1つ以上の担体または希釈剤を用いるか、または他の適切な分散剤または湿润剤および懸濁化剤を用いることにより、無菌粉末または顆粒から調製されてもよい。該化合物は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、ピーナツ油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、トラガカントガムおよびまたは様々な緩衝液に溶解させてもよい。その他のアジュバントおよび投与方法は、医薬分野において公知であり、広く知られている。また、その活性成分は、適切な担体(例えば、生理食塩水、デキストロースまたは水)、またはシクロデキストリン(即ち、Captisol)、可溶化共溶媒(即ち、プロピレングリコール)、または可溶化ミセル(即ち、Tween 80)との組成物として、注射により投与されてもよい。

【 0 0 9 8 】

また、無菌注射製剤とは、毒性がなく、非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の無菌注射溶液または懸濁液(例えば1,3-ブタンジオール中の溶液)であってもよい。許容されるピークルおよび溶媒のうち、使用されてもよいものは、水、リンゲル液および塩化ナトリウム等張液である。さらに、無菌不揮発油は、溶媒または懸濁媒体として慣例的に用いられている。このために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む、いずれの無菌不揮発油が用いられてもよい。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が注射製剤として使用される。

【 0 0 9 9 】

無菌注射水中油型マイクロエマルジョンは、例えば以下によって製造され得る。1)少なくとも1つの式(I)の化合物を油相(例えば、ダイズ油およびレシチンの混合物)に溶解し、2)油相を含有する式(I)を、水およびグリセロールの混合物と組み合わせて、3)その組み合わせを処理してマイクロエマルジョンを形成する。

【 0 1 0 0 】

無菌水性懸濁液または無菌油性懸濁液は、当業者に公知の方法に従って製造され得る。例えば、無菌水溶液または無菌水性懸濁液は、毒性がなく、非経口的に許容される希釈剤または溶媒(例えば、1,3-ブタンジオール)を用いて調製され得、無菌油性懸濁液は、無菌の毒性のない許容される溶媒または懸濁媒体(例えば、無菌不揮発油(例えば、合成モノグリセリドまたはジグリセリド)、および脂肪酸(例えば、オレイン酸))を用いて製造され得る。

【 0 1 0 1 】

本発明の医薬組成物に使用され得る医薬的に許容される担体、アジュバントおよびピークルには、以下に限らないが、イオン交換体、アルミナ、アルミニウムステアレート、レシチン、自己乳化ドラッグデリバリーシステム(SEDDS)(例えば、d-アルファ-トコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネット)、医薬剤形に用いられる界面活性剤(例えば、Tween、ポリエトキシ化ヒマシ油(例えば、CREMOPHOR界面活性剤(BASF)、またはその他の類似するポリマー-デリバリー-マトリックス)、血清タンパク質(例えば、ヒト血清アルブミン)、緩衝液物質(例えば、ホスフェート、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質(例えば、プロタミン硫酸塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム)、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物

10

20

30

40

50

質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂)が挙げられる。また、シクロデキストリン(例えば、-、-、および-シクロデキストリン、または化学的に修飾された誘導体(例えば、2-および3-ヒドロキシプロピルシクロデキストリンを含むヒドロキシアルキルシクロデキストリン、またはその他の可溶化誘導体)も、本明細書に記載の式の化合物の送達を増進するために有利に使用されてもよい。

【0102】

本発明の医薬的に活性な化合物は、患者(例えば、ヒトおよびその他の哺乳類)に投与する薬剤を調製するために、従来の薬学の方法に従って処理され得る。医薬組成物は、従来の製薬操作(例えば、滅菌処理)に供されてもよく、および/または従来のアジュバント(例えば、防腐剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝液など)を包含してもよい。錠剤および丸剤は、さらに腸溶性被覆剤を用いて調製されてもよい。また、そのような組成物は、アジュバント(例えば、湿潤剤、甘味剤、風味剤および芳香剤)も包含し得る。

10

【0103】

本発明の化合物および/または組成物を用いて病状を治療するために投与される化合物の量、および投与計画は、様々な要因(例えば、年齢、体重、性別、患者の病状、疾患のタイプ、疾患の危篤度、投与経路および投与頻度、および利用される特定の化合物)に依存する。それ故、投与計画は大幅に変更されてもよいが、標準的方法を用いて規定通りに決定され得る。1日用量は、約0.001~100 mg/体重kg、好ましくは約0.0025~約50 mg/体重kgの間、および最も好ましくは約0.005~10 mg/体重kgの間が適切であり得る。1日用量は、1日に1~4回投与され得る。その他の投与計画として、週に1回および2日に1回サイクルが挙げられる。

20

【0104】

治療目的のために、本発明の活性な化合物は、通常意図された投与経路に適切な1つ以上のアジュバントと組み合わせられる。経口的に投与される場合、該化合物は、ラクトース、スクロース、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、マグネシウムオキシド、リン酸および硫酸のナトリウム塩およびカルシウム塩、ゼラチン、アラビアガム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、および/またはポリビニルアルコールと混合されてもよく、次いで簡便な投与用に錠剤化またはカプセル化されてもよい。そのようなカプセルまたは錠剤は、放出制御製剤を包含してもよく、ヒドロキシプロピルメチルセルロース中に活性な化合物を分散して提供されてもよい。

30

【0105】

本発明の医薬組成物は、少なくとも1つの式(I)の化合物、およびいずれの医薬的に許容される担体、アジュバント、およびビーグルから適宜選択される添加剤を包含する。本発明の別の組成物には、本明細書に記載の式(I)の化合物、またはそのプロドラッグ、および医薬的に許容される担体、アジュバントまたはビーグルを包含する。

【0106】

本発明は、製造品も包含する。本明細書で使用される製造品とは、以下に限らないが、キットおよびパッケージを含むことを意図する。本発明の製造品は、(a)第1の容器、(b)第1の容器内に入れられる医薬組成物(ここで該組成物は、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩の形態を含む、第1の治療剤を包含する)、および(c)該医薬組成物が、上記で定義される炎症性疾患および/または自己免疫性疾患の治療に利用出来ることを記載する添付文書を包含する。その他の実施態様において、添付文書では、該医薬組成物が炎症性疾患および/または自己免疫性疾患の治療に、第2の治療剤と(上記で定義されるように)組み合わせて利用できることが記載される。該製造品はさらに、(d)第2の容器(ここで構成要素(a)および(b)は、第2の容器内に入れられ、構成要素(c)は、第2の容器の内または外に位置する)を包含し得る。第1および第2の容器に位置するとは、各容器が該アイテムを領域内に保持することを意味する。

40

50

【 0 1 0 7 】

第1の容器は、医薬組成物を保持するために用いられる容器である。この容器は、製造、保管、配送および/または個別/大量販売のためのものであり得る。第1の容器とは、ボトル、ジャー、バイアル、フラスコ、シリング、チューブ(例えば、クリーム製剤用)、または医薬製剤の製造、保持、保管、または流通に用いられる任意の他の容器に及ぶことを意図する。

【 0 1 0 8 】

第2の容器は、第1の容器、および所望により添付文書を保持するためのものである。第2の容器の実施例には、以下に限らないが、箱(例えば、ボール紙またはプラスチック)、木箱、段ボール箱、袋(例えば、紙またはプラスチックの袋)、ポーチ、および布袋が挙げられる。添付文書は、第1の容器にテープ、接着剤、ホッチキス、またはその他の付着方法により物理的に付着され得るか、または第1の容器に物理的手段で付着させることなく、第2の容器内に存在し得る。あるいは、添付文書は第2の容器の外側に位置する。第2の容器の外側に位置する場合、添付文書は、テープ、接着剤、ホッチキスまたはその他の付着方法により物理的に付着されることが好ましい。あるいは、物理的に付着させることなく第2の容器の外側に近接または接触し得る。

10

【 0 1 0 9 】

添付文書とは、第1の容器内に配置される医薬組成物に関連する情報を記載するラベル、タグ、マーカー等である。記載される情報は、通常、該製造品が販売される地域を管理する規制当局(例えば、アメリカ食品医薬品局)により決定される。ある実施態様において、添付文書は、該医薬組成物が認可されていることの表示を具体的に記載する。添付文書は、人がその中またはその上に含まれる情報を読むことが出来る、任意の材料で作成されてもよい。例えば、添付文書は、その上に所望の情報が形成される(例えば、印刷または貼り付け)、印刷可能な材質(例えば、紙、プラスチック、ボール紙、ホイル、接着剤付き紙またはプラスチック等)である。

20

【 0 1 1 0 】**(製造方法)**

本発明の化合物は、有機合成の分野の当業者に公知の、多くの方法によって製造することができる。本発明の化合物は、以下に記載の方法を、有機合成化学の技術において公知の合成方法と共に用いて、または該当業者に評価されているそれらの類似合成方法を用いて合成出来る。好ましい方法としてはこれらに限定されないが、以下に記載の方法が挙げられる。本明細書で引用する全ての参照はその参照内容により援用される。

30

【 0 1 1 1 】

本発明の化合物は、この項に記載の反応および技術を用いて製造されうる。該反応は、用いる試薬および物質に適した溶媒中で実施され、もたらされる変換に適切である。また、以下に記載の合成方法の説明において、提示した反応条件(溶媒の選択、反応大気、反応温度、実験時間およびワ - クアップ方法を含む)は全て、該反応の標準である条件となるように選択されていると理解され、それは当業者によって容易に認識されるべきである。分子の様々な部分に存在する官能基が、提示された試薬および反応に適合しなければならないことは、有機合成の分野の当業者により理解される。反応条件に適合する置換基がそのように制限されることは当業者にとっては容易に明白であり、代替方法が用いられなくてはならない。該反応は本発明の所望の化合物を得るために、合成ステップの順序の変更またはある特定の反応過程を異なるものに選択する判断が必要なときもある。また、この分野のあらゆる合成経路計画における、もう1つの重要な検討対象は、本発明に記載の所望の化合物に存在する反応性官能基の保護に用いる保護基の賢明な選択であると認識される。熟練した実験者に対し、多くの保護基の代替案を記載している権威ある文献としてGreeneおよびWuts著のProtective Groups In Organic Synthesis(Fourth Edition , Wiley & Sons , 2007)が挙げられる。

40

【実施例】**【 0 1 1 2 】**

50

式(I)の化合物の製造物および式(I)の化合物の製造に使用する中間体を、次の実施例に示す方法および関連方法を使用して製造できる。これらの実施例に使用する方法および条件およびこれらの実施例で製造される実際の化合物は、どのようにして式(I)の化合物を製造できるかを実証することを意味するが、これに限定はしない。これらの実施例に使用する出発物質および反応材料は、ここに記載する方法で製造されないとき、一般に市販されているか、化学文献に報告されているか、または化学文献に記載されている方法を使用して製造され得る。

【 0 1 1 3 】

略語

Ac	アセチル	10
ACN	アセトニトリル	
AcOH	酢酸	
anhyd.	無水	
aq.	水性	
Bn	ベンジル	
Bu	ブチル	
Boc	tert-ブトキシカルボニル	
CV	カラム容量	
DCE	ジクロロエタン	20
DCM	ジクロロメタン	
DMAP	ジメチルアミノピリジン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EDC	1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩	
EtOAc	酢酸エチル	
Et	エチル	
EtOH	エタノール	
HまたはH ₂	水素	
h、hrまたはhrs	時間	30
HCTU	O-(6-クロロ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	
hex	ヘキサン	
i	イソ	
IPA	イソプロピルアルコール	
HOAc	酢酸	
HCl	塩酸	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
LC	液体クロマトグラフィー	
M	モーラー	40
mM	ミリモーラー	
Me	メチル	
MeOH	メタノール	
MHz	メガヘルツ	
min.	分	
mins	分	

M ⁺¹	(M+H) ⁺	
MS	質量スペクトル分析法	
nまたはN	ノルマル	
NBS	n-ブロモコハク酸イミド	
nm	ナノメートル	
nM	ナノモーラー	
NMP	N-メチルピロリジン	
Pd/C	パラジウム炭素	
PdCl ₂ (dppt) ₂	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)	10
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム	
Ph	フェニル	
PPh ₃	トリフェニルホスфин	
Pr	プロピル	
PSI	ポンド毎平方インチ	
Ret Time	保持時間	
sat.	飽和	
SFC	超臨界液体クロマトグラフィー	20
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	
XPhos触媒前駆体G2	クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)	

【0114】

分析および分取HPLC条件：

QC-ACN-AA-XB : Column : Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μmの粒子径；移動相A : 5 : 95 アセトニトリル：水(10mM 酢酸アンモニウム含有)；移動相B : 95 : 5 アセトニトリル：水(10mM 酢酸アンモニウム含有)；温度 : 50 ；グラジェント : 3分かけて0 ~ 100% B、次いで100% Bで0.75分間保持；流量 : 1.0 mL/min ; 検出器 : UV (220 nm) .

QC-ACN-TFA-XB : Column : Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μmの粒子径；移動相A : 5 : 95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含有)；移動相B : 95 : 5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含有)；温度 : 50 ；グラジェント : 3分かけて0 ~ 100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流量 : 1.0 mL/min ; 検出器 : UV (220 nm) .

方法A1 : L3 Acquity : Column : (LCMS) UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μmの粒子径；移動相 : (A) 水 ; (B) アセトニトリル；緩衝液 : 0.05% TFA ; グラジェント範囲 : 2 % ~ 98 % B(0 ~ 1分)、98 % B(1.5分まで)、98 % ~ 2 % B(1.6分まで)；グラジェント時間 : 1.6分；流量 : 0.8 mL/min ; 分析時間 : 2.2分；検出器 : 検出器1 : UV(220 nm) ; 検出器2 : MS(ESI⁺) .

方法B1 : L2 Aquity ; Column : (LCMS) UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μmの粒子径；移動相 : (A) 水 ; (B) アセトニトリル；緩衝液 : 0.05% TFA ; グラジェント範囲 : 2 % ~ 98 % B(0 ~ 1分)、98 % ~ 2 % B(1.5分まで)；グラジェント時間 : 1.8分；流量 : 0.8 mL/min ; 分析時間 : 2.2分；検出器 : 検出器1 : UV(220 nm) ; 検出器2 : MS(ESI⁺) . (A) : Column-Ascentis Express C18(50 X 2.1 mm-2.7 μm) 移動相A : 10 mM NH

NH_4COOH /水 : ACN(98 : 02) ; 移動相B : 10 mM NH_4COOH /水 : ACN(02 : 98)、グラジエント : 0 ~ 100% B(3分かけて)、流量 = 1 mL/min.

(D) : Kinetex XB-C18(75 x 3 mm)2.6 micron ; 溶媒A : 10 mM ギ酸アンモニウム/水 : アセトニトリル(98 : 02) ; 移動相B : 10 mM ギ酸アンモニウム/水 : アセトニトリル(02 : 98) ; 温度 : 50 ; グラジエント : 0 ~ 100% B(3分かけて) ; 流量 : 1.1 mL/min ; 検出 : 220 nm のUV.

DDL2 : Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 粒子径 ; 移動相A : 5 : 95 アセトニトリル : 水(10 mM 酢酸アンモニウムを含有) ; 移動相B : 95 : 5 アセトニトリル : 水(10 mM 酢酸アンモニウムを含有) ; 温度 : 50 ; グラジエント : 0 ~ 100% B(3分かけて)、次いで0.75分間100% Bで保持 ; 流量 : 1.0 mL/min ; 検出 : 220 nm のUV.

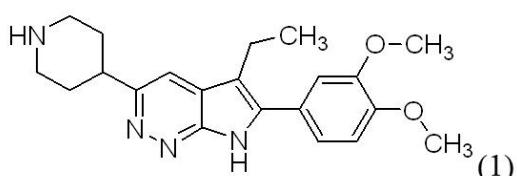
(TS) : カラム : Waters Acquity UPLC BEH C18(2.1 x 50 mm), 1.7 micron ; 溶媒A=100% 水(0.05% TFAを含有) ; 溶媒B=100% アセトニトリル(0.05% TFAを含有) ; グラジエント=1分かけて2 ~ 98% B、次いで0.5分間98% Bで保持 ; 流量 : 0.8 mL/min ; 検出 : UV(254 nm).

【0115】

実施例1

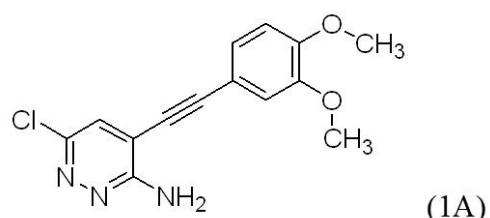
6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-エチル-3-(ピペリジン-4-イル)-7H-ピロ口[2,3-c]ピリダジン

【化20】



中間体1A : 6-クロロ-4-((3,4-ジメトキシフェニル)エチニル)ピリダジン-3-アミン

【化21】



4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン(320 mg, 1.54 mmol)、4-エチニル-1,2-ジメトキシベンゼン(260 mg, 1.61 mmol)、Pd(Ph₃P)₄(53 mg, 0.046 mmol)およびヨウ化銅(I)(29 mg, 0.15 mmol)の混合物を、セプタム付きテフロン加工したスクリューキャップを取り付けた大きなバイアル内においた。バイアルを排気して、窒素でバージした。この方法を2回繰り返して、窒素ガスをバージした。TEA(15 mL)を加えて、バイアルを密封した。反応混合物を、65 で1時間加熱した。反応混合物を、真空で濃縮した。得られる固体を、少量のDCMに溶解して、12 g ISCO シリカゲルカラムに入れ、Teledyne ISCO CombiFlash Rf クロマトグラフィーシステムを用いて、0% ~ 100% DCM/EtOAc のグラジエントにて15分間かけて溶出して、6-クロロ-4-((3,4-ジメトキシフェニル)エチニル)ピリダジン-3-アミン(400 mg, 1.38 mmol, 90%収率)を得た。MS m/z(290, M+H).
40

【0116】

中間体1B : 3-クロロ-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7H-ピロ口[2,3-c]ピリダジン

10

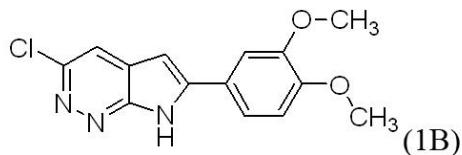
20

30

40

50

【化 2 2】

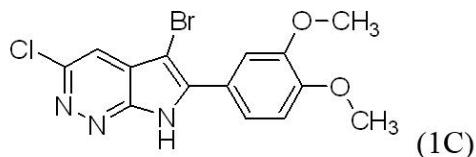


NMP(4 mL)中のヨウ化銅(I)(39 mg, 0.21 mmol)を含有する6-クロロ-4-((3,4-ジメトキシフェニル)エチニル)ピリダジン-3-アミン(300 mg, 1.0 mmol)の溶液を、190 °Cで30秒間Biotage microwaveで加熱した。反応混合物を、真空で濃縮して、残留物を水で希釈した。得られる固体を、濾過して、水でリンスして乾燥させて、3-クロロ-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7H-ピロ口[2,3-c]ピリダジン(250 mg, 0.86 mmol, 83%収率)を得た。MS m/z(290, M+H). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.94(br s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.72-7.61(m, 2H), 7.13(d, J=9.0 Hz, 1H), 6.98(s, 1H), 3.89(s, 3H), 3.87-3.82(m, 3H).

【0 1 1 7】

中間体1C：5-ブロモ-3-クロロ-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7H-ピロ口[2,3-c]ピリダジン

【化 2 3】

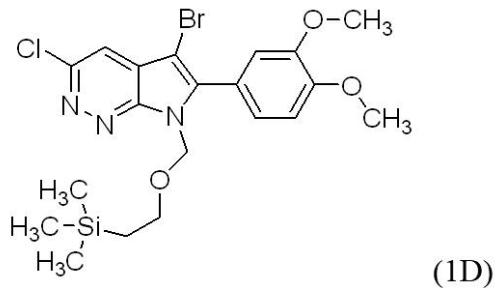


3-クロロ-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7H-ピロ口[2,3-c]ピリダジン(240 mg, 0.83 mmol)/DMF(5 mL)の溶液に、K₂CO₃(115 mg, 0.83 mmol)を加えて、次いでNBS(140 mg, 0.79 mmol)を加えた。反応混合物を、1時間攪拌した。酢酸エチル(70 mL)で希釈して、分液漏斗に注いで、10% LiCl水溶液(3×20 mL)、飽和NaCl水溶液(30 mL)で順に洗った。該有機層を、乾燥させて(Na₂SO₄)、濾過して、濃縮した。得られる固体を、少量のDCMに溶解して、12g ISCOシリカゲルカラムに入れて、Teledyne ISCO Combi Flash Rfクロマトグラフィーシステムを用いて、15分間かけて0%~100% DCM/EtOAcを用いるグラジエントにより溶出して、5-ブロモ-3-クロロ-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7H-ピロ口[2,3-c]ピリダジン(180 mg, 0.49 mmol, 59%収率)を得た。MS m/z(368/370, M+H). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.33(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.71-7.66(m, 1H), 7.63-7.59(m, 1H), 7.21(d, J=8.4 Hz, 1H).

【0 1 1 8】

中間体1D：5-ブロモ-3-クロロ-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロ口[2,3-c]ピリダジン

【化 2 4】



5-ブロモ-3-クロロ-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7H-ピロ口[2,3-c]ピリダジン(160 m

10

20

30

40

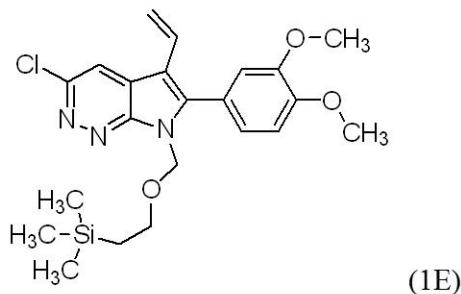
50

g, 0.43 mmol)/DMF(5 mL)の溶液に、窒素下にて-5 度、NaH(21 mg, 0.52 mmol, 油中60%)を加えた。混合物を、30分間攪拌して、SEM-Cl(0.10 mL, 0.55 mmol)を加えた。反応混合物を、更に2時間攪拌して、酢酸エチル(50 mL)で希釈して、10% LiCl水溶液(2×10 mL)、飽和NaCl水溶液(10 mL)で順に洗った。該有機層を、乾燥させて(Na₂SO₄)、濾過して濃縮した。粗製物質を、少量のDCMに溶解して、12 g ISCOシリカゲルカラムに入れて、これをTeledyne ISCO CombiFlash Rfクロマトグラフィーシステムを用いて、0%~50%ヘキサン/EtOAcを用いるグラジエントで15分間かけて溶出し、5-ブロモ-3-クロロ-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-c]ピリダジン(172 mg, 0.35 mmol, 80%収率), m/e(498, M+1)を得て、これには~5%のアルキル化された別の位置異性体が混在していた。これをそのまま次工程に使用した。

【0119】

中間体1E : 3-クロロ-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5-ビニル-7H-ピロロ[2,3-c]ピリダジン

【化25】



スクリューキャップ付きバイアル内の5-ブロモ-3-クロロ-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-c]ピリダジン((140 mg, 0.28 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.060 mL, 0.35 mmol)およびPd(dppf)Cl₂(10 mg, 0.014 mmol)の混合物に、THF(2 mL)、次いで3Mリン酸三カリウム水溶液(0.280 mL, 0.84 mmol)を加えた。このバイアルを、セプタム付きのテフロン加工した蓋で密封した。この系を、真空中でエバキュエートして(窒素/真空マニホールドラインからニードルを介して)、窒素ガスで再度充填した。この方法を3回繰り返した。ニードルを取り出して、バイアルを、65 度1時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却して、酢酸エチル(10 mL)で希釈して、飽和NaCl水溶液(1 mL)を加えた。混合物を振盪して、該有機層を単離して、乾燥(Na₂SO₄)させて、濃縮した。粗製物質を、少量のDCMに溶解して、12 g ISCOシリカゲルカラムに入れて、これを、Teledyne ISCO CombiFlash Rfクロマトグラフィーシステムを用いて、15分かけて0%~100%ヘキサン/EtOAcを用いるグラジエントを用いて溶出して、3-クロロ-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5-ビニル-7H-ピロロ[2,3-c]ピリダジン(100 mg, 0.22 mmol, 80%収率)を得た。m/e(446, M+1)。この物質には、~5%の別のSEM保護された位置異性体が混在していた。これをそのまま次工程に使用した。

【0120】

中間体F : tert-ブチル 4-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5-ビニル-7H-ピロロ[2,3-c]ピリダジン-3-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

10

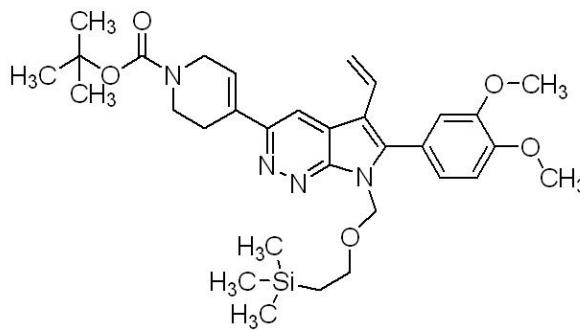
20

30

40

50

【化26】



(1F)

10

スクリューキャップ付きバイアル内の3-クロロ-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5-ビニル-7H-ピロ口[2,3-c]ピリダジン(100 mg, 0.24 mmol)、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(83 mg, 0.27 mmol)および1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド(7.5 mg, 0.012 mmol)を含有する混合物に、THF(2 mL)を加えて、次いで窒素ガスをバージした3M リン酸三カリウム水溶液(0.225 mL, 0.68 mmol)を加えた。バイアルに、テフロン加工したセプタム付きの蓋を取り付けて、この系を、真空下でエバキュエートした(窒素/真空マニホールドラインからニードルを介して)、窒素ガスを用いて追加充填した。この方法を3回繰り返した。ニードルを取り出して、バイアルを、85 °C で3時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却して、酢酸エチル(10 mL)で希釈して、飽和NaCl水溶液(1 mL)を加えた。混合物を振盪して、有機層を単離して、乾燥(Na₂SO₄)させて、濃縮した。粗製物質を、少量のDCMに溶解して、12 g ISCO シリカゲルカラムに入れて、Teledyne ISCO CombiFlash Rf クロマトグラフィーシステムにより、15分間かけて5% ~ 100%ヘキサン/EtOAcを用いるグラジェントで溶出して、tert-ブチル 4-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5-ビニル-7H-ピロ口[2,3-c]ピリダジン-3-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(120 mg, 0.20 mmol, 90%収率)を得た。MS m/z(593, M+H)。この物質には、~5%の別のSEMの保護された位置異性体が混在していた。これをそのまま次工程に用いた。

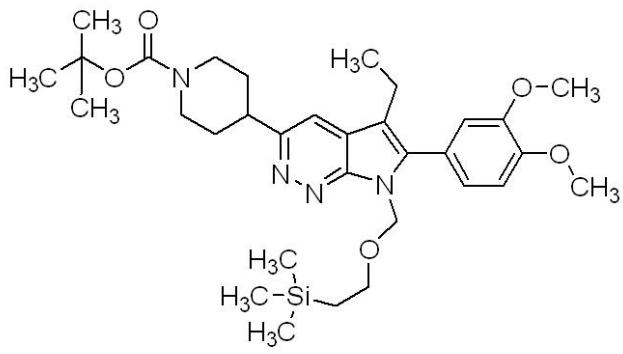
20

【0121】

中間体G : tert-ブチル 4-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-エチル-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロ口[2,3-c]ピリダジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

30

【化27】



(1G)

40

メタノール(5 mL)中のtert-ブチル 4-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5-ビニル-7H-ピロ口[2,3-c]ピリダジン-3-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(130 mg, 0.219 mmol)およびPd-C(50 mg, 0.047 mmol)の混合物を、パール製のボトル内で水素ガスにより50 psiまで加圧して、Parr装

50

置で48時間振盪した。反応混合物を、セライトプラグを通して濾過して、濃縮した。粗製物質を、少量のDCMに溶解して、12 g ISCOシリカゲルカラムに入れて、これを、Teledyne ISCO CombiFlash Rf クロマトグラフィーシステムを用いて15分かけて5%~100%ヘキサン/EtOAcを用いるグラジエントにより溶出して、tert-ブチル 4-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-エチル-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロ口[2,3-c]ピリダジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(50 mg, 0.084 mmol, 38.2%収率)を得た。MS m/z(597, M+H)。この物質には、~5%の別のSEM保護された位置異性体が混在していた。これをそのまま次工程に使用した。

【0122】

実施例1

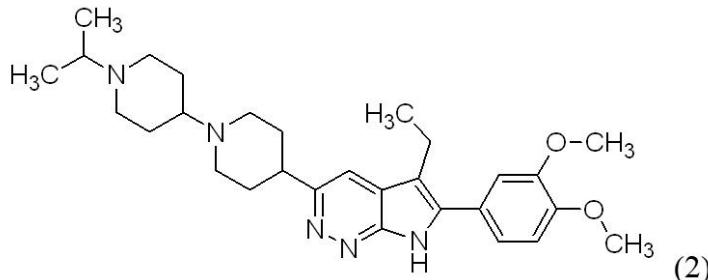
tert-ブチル 4-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-エチル-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロ口[2,3-c]ピリダジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(20 mg, 0.034 mmol)/EtOH(1 mL)の溶液を、6M HCl水溶液(0.25 mL, 1.5 mmol)で処理して、75°Cで2時間攪拌した。反応混合物を、濃縮して、残留物は、SCXの酸性イオン交換樹脂(UCT, Clean-up Extraction Column, part# CUBCX1HL3R3, 300 mg)を用いて塩基を除いた。以下の条件を用いた：化合物を、MeOH(0.5 mL)に溶解して、メタノールで平衡化したカラムに重層して、~6 mLのメタノールを用いて流した後、化合物を、2N アンモニア/MeOHで溶出して、濃縮し、粗製6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-エチル-3-(ピペリジン-4-イル)-7H-ピロ口[2,3-c]ピリダジンを得た。粗製物質を、以下の条件を用いてプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子径；移動相A：5 : 95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含有)；移動相B：95 : 5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含有)；グラジエント：2分間5%保持し、10分かけて5~75% B、次いで75% Bで2分間保持；流量：20 mL/min。生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させて、純粋な6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-エチル-3-(ピペリジン-4-イル)-7H-ピロ口[2,3-c]ピリダジン, 2TFA(12 mg, 0.019 mmol, 57.2%収率)を得た。MS m/z(595, M+H)。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.33(s, 1H), 7.49(dd, J=8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.42(d, J=2.2 Hz, 1H), 7.24(d, J=8.6 Hz, 1H), 3.97(s, 6H), 3.70-3.63(m, 2H), 3.63-3.53(m, 1H), 3.32-3.23(m, 2H), 3.15-3.07(m, 2H), 2.41-2.20(m, 4H), 1.39(t, J=7.6 Hz, 3H)。HPLC保持時間：5.09 min；Sunfire C18 3.5 um, 3.0x150mm, 以下の条件を用いる：開始 %B=12分かけて10~100%B、15分間まで100%保持、流量=1 mL/min, 波長=220, 溶媒A=H₂O/MeCN(0.05%TFAを含む)。溶媒A=95/5 水/MeCN(0.05% TFAを含む)；溶媒B=5/95 水/MeCN(0.05% TFAを含む)。

【0123】

実施例2

6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-エチル-3-(1'-イソプロピル-[1,4'-ビピペリジン]-4-イル)-7H-ピロ口[2,3-c]ピリダジン

【化28】



DMF(0.5 mL)中の6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-エチル-3-(ピペリジン-4-イル)-7H-ピロ口[2,3-c]ピリダジン, 2TFA(10 mg, 0.017 mmol)、1-イソプロピルピペリジン-4-オン(7 mg, 0.05 mmol)およびTEA(10 μL, 0.072 mmol)を含む溶液に、三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(20 mg, 0.09 mmol)を加えて、次いで酢酸(5 μL, 0.09 mmol)

10

20

30

40

50

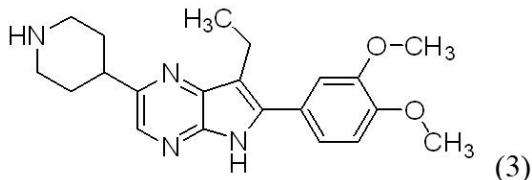
)を加えた。反応混合物を、35 °Cで20時間加熱した。粗製物質を、水/CAN(1/9)(1.5 mL)で希釈して、以下の条件を用いるプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：XBridg C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子径；移動相A：5 : 95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含有)；移動相B：95 : 5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含有)；グラジエント：2分間5%保持して、10分かけて5~75%B、次いで2分間75% Bで保持した；流量：20 mL/min。生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させて、6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-エチル-3-(1'-イソプロピル-[1,4'-ビペリジン]-4-イル)-7H-ピロ口[2,3-c]ピラジン、2TFA(4.5 mg, 5.63 μmol, 33%収率)を得た。MS m/z(492, M+H). ¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) 7.74(s, 1H), 7.34-7.29(m, 2H), 7.16-7.16(m, 1H), 3.95(s, 3H), 3.94-3.93(m, 3H), 3.44-3.36(m, 2H), 3.31-3.25(m, 2H), 3.20-3.10(m, 1H), 3.01-2.92(m, 2H), 2.90-2.76(m, 3H), 2.73-2.62(m, 2H), 2.27-2.00(m, 7H), 1.94-1.78(m, 2H), 1.38-1.32(m, 3H), 1.32-1.25(m, 6H)。HPLC保持時間：4.85 min on Sunfire C18 3.5 um, 3.0 x 150 mm, 以下の条件：開始%B= 12分かけて10~100 % B、15分間まで100%保持、流量=1 mL/min, 波長=220 nm, 溶媒対=H₂O/MeCN(0.05%TFAを含む)を用いる。溶媒A=95/5 水/MeCN(0.05% TFAを含む)；溶媒B=5/95 水/MeCN(0.05% TFAを含む)。

【0124】

実施例3

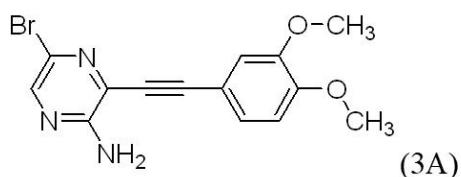
6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-2-(ピペリジン-4-イル)-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン

【化29】



中間体3A：5-ブロモ-3-((3,4-ジメトキシフェニル)エチニル)ピラジン-2-アミン

【化30】



圧力開放セプタム付きの20 mLのバイアルに、3,5-ジブロモピラジン-2-アミン(500 mg, 1.977 mmol)、DMF(1.98E+04 μl)、トリエチルアミン(2756 μl, 19.77 mmol)、ヨウ化銅(I)(37.7 mg, 0.198 mmol)およびパラジウムテトラキス(114 mg, 0.099 mmol)を加えた。溶液を、N₂で5分間バージした。4-エチニル-1,2-ジメトキシベンゼン(321 mg, 1.977 mmol)を加えて、バイアルを、更に5分間N₂でバージした。この反応を、25 °Cで終夜行った。黄色固体を、濾去して、真空下で乾燥させた。濾液を、EtOAc(50 ml)に加えて、ブライン(3x100 ml)で洗った。該有機層を分離して、硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過して、減圧濃縮した。得られる油状物を、クロマトグラフィー(Isco, 40 g Silica, 100%ヘキサン~70% EtOAc)により精製して、5-ブロモ-3-((3,4-ジメトキシフェニル)エチニル)ピラジン-2-アミン(561 mg, 1.6 mmol 815収量)を黄色固体として得た。LCMS保持時間1.37 min [B1]. MS m/z : 334 [M+H]⁺. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 8.08(s, 1H), 7.41-7.27(m, 2H), 7.08-6.87(m, 3H), 3.81(s, 6H).

【0125】

中間体3B：tert-ブチル 2-ブロモ-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン-5-カルボキシレート

10

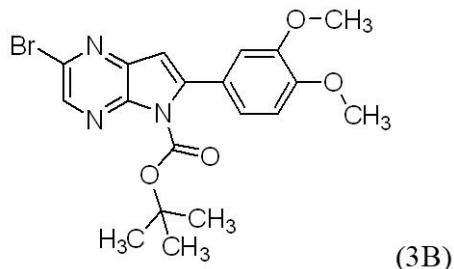
20

30

40

50

【化31】

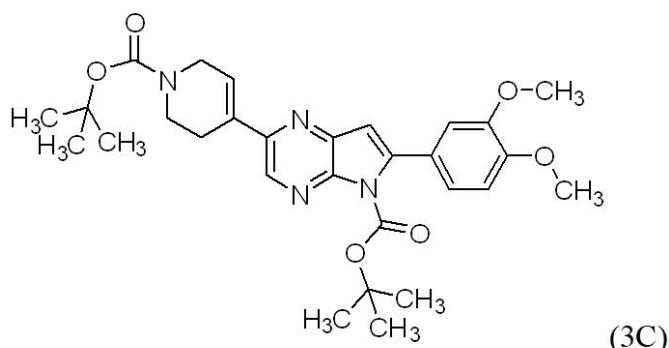


50 mL丸底フラスコに、5-ブロモ-3-((3,4-ジメトキシフェニル)エチニル)ピラジン-2-アミン(294 mg, 0.880 mmol)、THF(10 ml)およびカリウム *tert*-ブトキシド(247 mg, 2.199 mmol)を加えた。溶液を、70 °Cで2時間攪拌した。LCMSにより、反応が完了した事が示された。飽和塩化アンモニウム(50 mL)を加えて、混合物を、EtOAc(3×40 ml)で抽出した。該有機層を合わせて、水(1×50 mL)で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を、濾過して、減圧濃縮して、黄色固体を得た。この固体を、THF(10 mL)に溶解して、カリウム *tert*-ブトキシド(148 mg, 1.320 mmol)および炭酸-ジ-*tert*-ブチル(0.409 mL, 1.760 mmol)を加えた。攪拌を、室温で終夜続けた。反応混合物を、ブライン(30 ml)で希釈して、EtOAc(3×30 ml)で抽出した。有機層を合わせて、水(1×30 mL)で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を、濾過して、減圧濃縮した。固体を、クロマトグラフィー(Isco, 24g Silica, 100% ヘキサン～100% EtOAc)により精製した。類似の画分を合わせて、減圧濃縮して、*tert*-ブチル 2-ブロモ-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-5-カルボキシレート(224 mg, 0.516 mmol 59%)を白色固体として得た。LCMS保持時間1.73 min [B1]. MS m/z : 436 [M+H]⁺. ¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.49-8.40(m, 1H), 7.09-7.01(m, 1H), 6.98-6.93(m, 2H), 6.65(s, 1H), 3.95(s, 3H), 3.92(s, 3H), 1.38(s, 9H).

【0126】

中間体3C : *tert*-ブチル 2-(1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-5-カルボキシレート

【化32】



圧力開放セプタム付き20 mLバイアルに、*tert*-ブチル 2-ブロモ-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-5-カルボキシレート(213 mg, 0.490 mmol)、*tert*-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(303 mg, 0.981 mmol)およびX-Phosプレ触媒G2(38.6 mg, 0.049 mmol)を加えた。混合物を、N₂で数回脱気した。リン酸三カリウム(490 μl, 1.471 mmol)およびTHF(4905 μl)を加えて、容器をN₂で数回脱気した。バイアルを、65 °Cに4時間加熱した。溶液を、ブライン(25 mL)で希釈して、EtOAc(3×25 mL)で抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過して、減圧濃縮して、褐色油状物を得た。油状物を、クロマトグラフィー：Isco(25 g Silica, 100%ヘキサン～60% EtOAc/ヘキサン)により精製して、類似の画分を合わせて、真空下で乾燥させて、*tert*-ブ

10

20

30

40

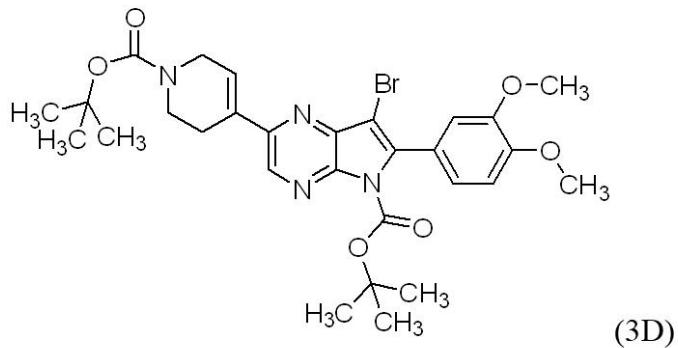
50

チル 2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン-5-カルボキシレート(240 mg, 0.425 mol 87%)を、黄色泡状物として得た。LCMS保持時間1.88 min [B1]. MS m/z : 537 [M+H]⁺. ¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 8.51(s, 1H), 7.04(s, 1H), 6.99-6.94(m, 2H), 6.68(s, 1H), 6.61(br. s., 1H), 4.22-4.10(m, 2H), 3.95(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.70(t, J=5.6 Hz, 2H), 2.75(br. s., 2H), 1.51-1.49(m, 9H), 1.37(s, 9H).

【0127】

中間体3D : tert-ブチル 7-プロモ-2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン-5-カルボキシレート

【化33】



20 mLシンチレーションバイアルに、tert-ブチル 2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン-5-カルボキシレート(240 mg, 0.447 mmol)およびDMF(2 mL)を加えた。N-ブロモコハク酸イミド(78 mg, 0.438 mmol)(事前に再結晶化した)を、DMF(2 mL)に溶解して、30分かけて滴加した。LCMSにより、反応が完了したことが示された。反応混合物を、水(25 mL)に溶解して、EtOAc(3×20 mL)で抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過して、減圧濃縮した。得られる固体を、クロマトグラフィー(Isco, 40 g Silica, 100%ヘキサン-60% EtOAc)により精製した。類似画分を合わせて、減圧濃縮して、tert-ブチル 7-プロモ-2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン-5-カルボキシレート(64 mg, 0.104 mmol 23%)を白色固体として得た。LCMS保持時間2.00 min [B1]. MS m/z : 615 [M+H]⁺. ¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 8.60-8.55(m, 1H), 7.12-7.05(m, 1H), 7.02-6.98(m, 2H), 6.71(br. s., 1H), 4.20(d, J=2.4 Hz, 2H), 3.97(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.71(t, J=5.5 Hz, 2H), 2.80(d, J=1.5 Hz, 2H), 1.50(s, 9H), 1.33-1.31(m, 9H).

【0128】

中間体3E : tert-ブチル 2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-ビニル-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン-5-カルボキシレート

10

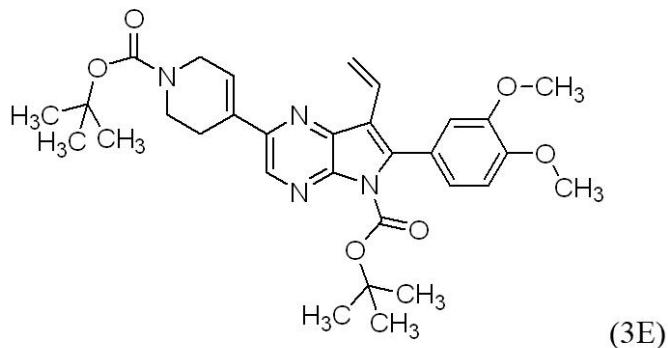
20

30

40

50

【化 3 4】

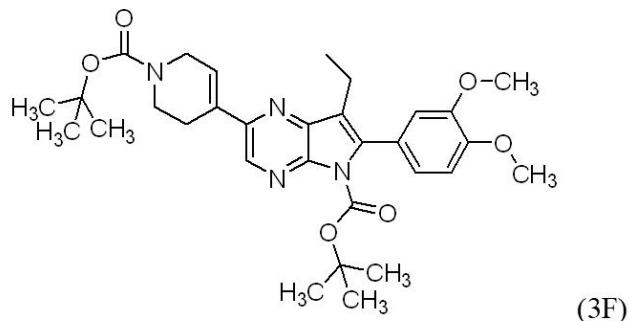


20 mLのバイアルに、tert-ブチル 7-ブロモ-2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン-5-カルボキシレート(102 mg, 0.166 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン(56.2 μl, 0.331 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(13.53 mg, 0.017 mmol)およびTHF(1657 μl)を加えた。バイアルを、N₂で数回バージして、エバキュエートした。事前にN₂でバージしたリン酸三カリウム(166 μl, 0.497 mmol)を加えた。バイアルをエバキュエートして、N₂で数回バージした。溶液は、深黄色/橙色に変わり、65 °Cで3時間加熱した。LCMSにより、反応が完了したことが示された。反応混合物を、水(25 mL)に加えて、EtOAc(3×25 ml)で抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過して、濃縮した。得られる油状物を、クロマトグラフィー(Scilco(g Silica, %ヘキサン-%EtOAc/ヘキサン))により精製して、類似の画分を合わせて、減圧濃縮して、tert-ブチル 2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-ビニル-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン-5-カルボキシレート(52 mg, 0.079 mmol, 47%)を白色泡状物として得た。LCMS保持時間2.08 min [B 1]. MS m/z : 563 [M+H]⁺. ¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.58(s, 1H), 6.98(d, J=1.1 Hz, 2H), 6.89(s, 1H), 6.84-6.77(m, 1H), 6.68(br. s., 1H), 5.49-5.41(m, 2H), 4.19(d, J=2.6 Hz, 2H), 3.98-3.95(m, 3H), 3.89(s, 3H), 3.71(t, J=5.6 Hz, 2H), 2.80(br. s., 2H), 1.52-1.48(m, 9H), 1.29(s, 9H).

【0129】

中間体3F : tert-ブチル 2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン-5-カルボキシレート

【化 3 5】



窒素でバージした圧力開放セプタム付き20 mLバイアルに、メタノール(1 mL)に溶解したパラジウム炭素(9.84 mg, 0.092 mmol)およびtert-ブチル 2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-ビニル-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン-5-カルボキシレート(52 mg, 0.092 mmol)を加えた。ギ酸アンモニウム(58.3 mg, 0.924 mmol)を加えて、反応混合物を、30分間還流加熱した。30分後、LCMSにより、反応が完了したことが示された。反応混合物を、セライトパッド

10

20

30

40

50

を通して濾過して、MeOHで洗った。得られる油状物を、クロマトグラフィー(Isco 24 g Silica, 100%ヘキサン-50%EtOAc/ヘキサン)により精製した。類似の画分を合わせて、減圧濃縮して、透明な油状物(29 mg)を得た。得られる透明な油状物を、20% TFA/DCMで2.5時間処理した。LCMSにより反応が完了したことが示された。溶液を、N₂ストリーム下において濃縮して、真空中で乾燥させて、6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-2-(ピペリジン-4-イル)-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン(32 mg, 0.045 mmol 48%)を透明な淡黄色の油状物として得た。LCMS保持時間0.89 min [B1]. MS m/z : 367 [M+H]⁺. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 11.92(s, 1H), 8.16-8.09(m, 1H), 7.30-7.22(m, 2H), 7.14(s, 1H), 7.13-7.11(m, 1H), 3.86(s, 3H), 3.83(s, 3H), 3.48-3.35(m, 2H), 3.16-3.02(m, 2H), 2.98-2.85(m, 2H), 2.10-2.00(m, 4H), 1.76(s, 1H), 1.31(t, J = 7.5 Hz, 3H).

【0130】

実施例3：

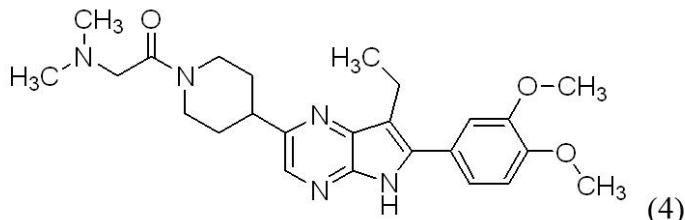
N₂フラッシュ下において水素化攪拌装置に、MeOH(10 mL)に溶解したパラジウム炭素(15.13 mg, 7.11 μmol)およびtert-ブチル 2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-ビニル-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン-5-カルボキシレート(40 mg, 0.071 mmol)を加えた。容器を密封して、終夜50 psiH₂下において25℃で水素化した。容器を、N₂でフラッシュして、H₂ソースから外した。溶液を、窒素プラケット下においてセライトパッドを通して濾過した。セライトを、DCM(10 mL)で洗った。得られる溶液を、減圧濃縮して、ガラス様/透明な油状物を得て、これをクロマトグラフィー(Isco 12 g Silica, 100%ヘプタン-100% EtOAc)により精製して、類似画分を減圧濃縮して、tert-ブチル 2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン-5-カルボキシレート(20 mg, 0.034 mmol 47%)を透明な油状物/ガラスとして得た。LCMS保持時間2.06 min [B1]. MS m/z : 567 [M+H]⁺.

【0131】

実施例4

6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-2-(ピペリジン-4-イル)-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン

【化36】



Tert-ブチル 2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン-5-カルボキシレート(20 mg, 0.035 mmol)を、DCM(800 μL)およびトリフルオロ酢酸(200 μL, 2.60 mmol)を入れた20 mLシンチレーションバイアルに入れた。反応混合物を、25℃で1時間攪拌した後に、LCMSにより、化合物が完全に脱保護されたことが示された。溶液を減圧濃縮して、MeOHに溶解して、SCXカラムを通した。カラムを、3カラム容量のMeOHで洗い、遊離の塩基を、2倍のカラム容量の7N NH₃/MeOHを用いてカラムから除去した。アンモニア/メタノール混合物を、減圧濃縮して、DMF(1 mL)に溶解した。2-(ジメチルアミノ)酢酸(7.28 mg, 0.071 mmol)、HCTU(29.2 mg, 0.071 mmol)およびDIEA(18.49 μL, 0.106 mmol)を加えて、混合物を、25℃で終夜攪拌した。水を、反応混合物に加えて、混合物をEtOAc(3×10 mL)で抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、減圧濃縮して、得られる固体を、DMF(1.5 mL)に溶解した。粗製物質を、以下の条件でプレパラティブル LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 × 200 mm, 5 μm 粒子

10

20

30

40

50

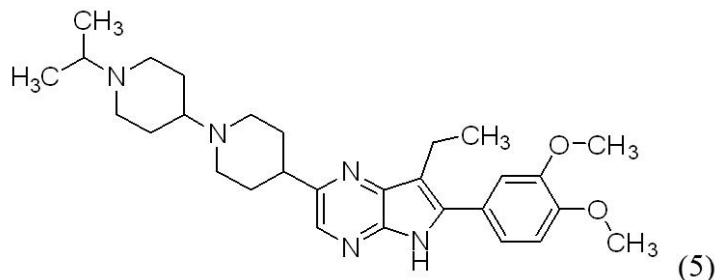
径；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含有)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含有)；グラジエント：20分かけて5～85%のB、次いで5分間100% Bで保持；流量：20 mL/min。生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。1-(4-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン-2-イル)ビペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタノンの収量は、1.9 mgであり、LCMS分析によるその算出純度は97%であった。LCMS保持時間1.24 min [C1]. MS m/z : 451 [M+H]⁺. ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 11.87(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.32-7.21(m, 2H), 7.12(d, J=8.4 Hz, 1H), 4.51(d, J=11.8 Hz, 1H), 4.17(d, J=12.8 Hz, 1H), 3.84(d, J=13.5 Hz, 6H), 3.21-3.02(m, 4H), 2.91(q, J=7.6 Hz, 2H), 2.70(t, J=10.9 Hz, 1H), 2.21(s, 6H), 1.90(br. s., 2H), 1.80(d, J=9.4 Hz, 1H), 1.66(d, J=12.5 Hz, 1H), 1.33-1.22(m, 3H). 10

【0132】

実施例5

6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-2-(1'-イソプロピル-[1,4'-ビピペリジン]-4-イル)-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン

【化37】



20 mLシンチレーションバイアルに、6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-エチル-2-(ピペリジン-4-イル)-5H-ピロ口[2,3-b]ピラジン, 3TFA(31.3mg, 0.044 mmol)、DMF(884 μl)、TEA(30.8 μl, 0.221 mmol)および1-イソプロピルピペリジン-4-オン(12.48 mg, 0.088 mmol)を加えた。溶液を、10分間攪拌した。酢酸(10 μl, 0.175 mmol)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(5.55 mg, 0.088 mmol)を加えて、反応バイアルを密封して、25℃で終夜攪拌した。サンプルを、水(200 μl)でクエンチした。粗製物質を、以下の条件を用いてプレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 × 200 mm, 5 μm 粒子径；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含有)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含有)；グラジエント：20分かけて10～100% B、次いで5分間100% Bで保持した；流量：20 mL/min。生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は、4.4 mgであり、LCMS分析によるその算出純度は、98%であった。LCMS保持時間1.25 min [C1]. MS m/z : 492 [M+H]⁺. ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 11.83(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.29-7.20(m, 2H), 7.11(d, J=8.1 Hz, 1H), 3.88(s, 1H), 3.82(d, J=13.5 Hz, 6H), 3.62-3.51(m, 4H), 3.16(s, 1H), 2.99(d, J=10.8 Hz, 2H), 2.94-2.81(m, 2H), 2.80-2.65(m, 2H), 2.54(s, 1H), 2.27(d, J=6.4 Hz, 1H), 2.12(t, J=10.9 Hz, 1H), 1.90-1.80(m, 4H), 1.77(d, J=11.1 Hz, 1H), 1.45(d, J=11.1 Hz, 1H), 1.28(t, J=7.4 Hz, 3H), 0.96(d, J=6.4 Hz, 6H). 30

【0133】

実施例6

6-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(1'-イソブチル-[1,4'-ビピペリジン]-4-イル)-7-メチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン

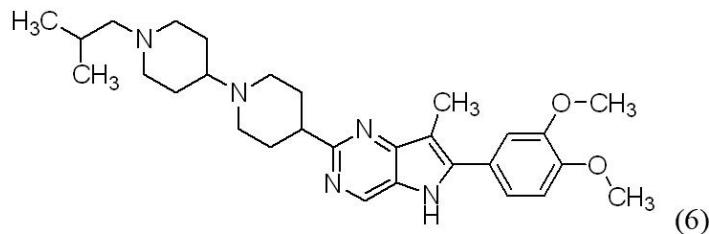
20

30

40

50

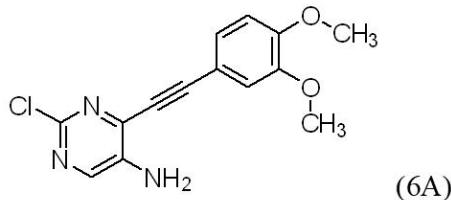
【化38】



中間体6A：2-クロロ-4-((3,4-ジメトキシフェニル)エチニル)ピリミジン-5-アミン

10

【化39】



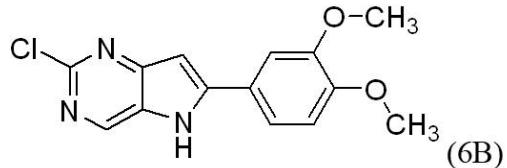
スクリューキャップ付きバイアル内の2,4-ジクロロピリミジン-5-アミン(900 mg, 5.5 mmol)、4-エチニル-1,2-ジメトキシベンゼン(980 mg, 6.0 mmol)、ヨウ化銅(I)(105 mg, 0.55 mmol)およびPd(Ph_3P)₄(190 mg, 0.17 mmol)を含有する混合物に、窒素ガスでパージしたTEA(15 mL)を加えた。バイアルにテフロン加工したセプタム付きの蓋を付けた。この系を、真空下でエバキュエートして(窒素/真空マニホールドラインからニードルを介して)、窒素ガスを用いて再充填した。ニードルを外して、バイアルを100 °Cで3時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却して、濃縮した。得られるスラリーを、THF/DCM/MeOHの混合物に溶解して、10 gシリカに吸着させて、空のカートリッジに移した。このカートリッジを、Teledyne ISCO CombiFlash Rfクロマトグラフィーシステムに取付けて、24 g ISCOシリカゲルカラムで精製して、これを15分かけて5%~100%ヘキサン/EtOAcを用いるグラジェントで溶出して、2-クロロ-4-((3,4-ジメトキシフェニル)エチニル)ピリミジン-5-アミン(1.3 g, 4.5 mmol, 82%収率)を得た。MS m/z(290, M+H). 20

20

【0134】

中間体6B：2-クロロ-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン

【化40】



2-クロロ-4-((3,4-ジメトキシフェニル)エチニル)ピリミジン-5-アミン(1.2 g, 4.14 mmol)/THF(25 mL)を含有する溶液に、室温で、カリウム tert-ブトキシド(10 mL, 10 mmol)の1M THF溶液を加えた。反応混合物を、30分間攪拌して、HCl水溶液(15 mL, 15.00 mmol)で処理した。混合物を、ロータリーエバポレーターでスラリー(~20 mL)へと濃縮した。スラリーを水(50 mL)で希釈して、濾過して、固体を水で洗い、粗生成物を得た。粗生成物を、少量のDCM/MeOH/THFの溶媒混合物に溶解して、15 gシリカに吸着させて、空のISCOカラムカートリッジに移した。このカートリッジを、Teledyne ISCO CombiFlash Rfクロマトグラフィーシステムに取り付けて、24 g ISCOシリカゲルカラムで精製し、15分間にかけて5%~100% DCM/EtOAcのグラジェントにより溶出して、2-クロロ-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン(800 mg, 2.76 mmol, 67%収率)を得た。MS m/z(290, M+H). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.40 40

40

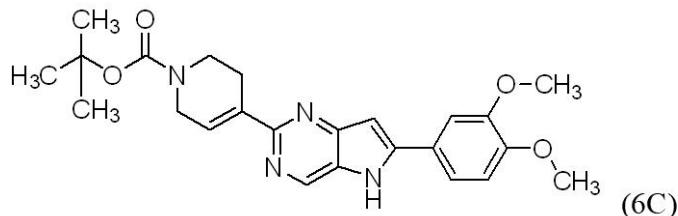
50

(s, 1H), 8.72(s, 1H), 7.63-7.57(m, 2H), 7.17-7.12(m, 1H), 7.07(d, J=1.1 Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 3.87-3.83(m, 3H).

【0135】

中間体6C : tert-ブチル 4-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

【化41】

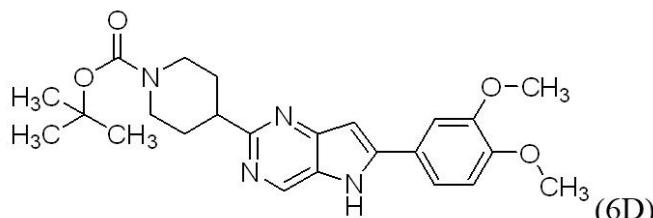


スクリューキャップ付きバイアル内の2-クロロ-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン(280 mg, 0.97 mmol)、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(448 mg, 1.45 mmol)およびクロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)(XPhos-Pd-G2)(15 mg, 0.02 mmol)の混合物に、THF(10 mL)、次いで3M リン酸三カリウム水溶液(1 mL, 3.0 mmol)を加えた。バイアルにテフロン加工したセプタム付きの蓋を付けた。この系を、真空下でエバキュエートして(窒素/真空マニホールドラインからニードルを介して)、窒素ガスを用いて再充填した。この方法を3回繰り返した。ニードルを取り出して、バイアルを、55 °Cで20時間加熱した。反応混合物を、酢酸エチル(25 mL)で希釈して、有機層を単離して、濃縮した。粗生成物を、少量のDCMに溶解して、10 gシリカに吸着させて、空のISCO シリカゲルカートリッジに移した。このカートリッジを、Teledyne ISCO CombiFlash Rf クロマトグラフィーシステムに取り付けて、24 g ISCOシリカゲルカラムで精製して、これを、15分間かけて5%~100% DCM/EtOAcを用いるグラジェントで溶出しして、tert-ブチル 4-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(350 mg, 0.80 mmol, 83%収率)を得た。MS m/z(437, M+H). ¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.01(br s, 1H), 8.80-8.75(m, 1H), 7.36-7.32(m, 1H), 7.27-7.25(m, 1H), 7.12-7.07(m, 1H), 7.00(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.90-6.87(m, 1H), 4.22-4.18(m, 2H), 3.99-3.98(m, 3H), 3.97-3.95(m, 3H), 3.72-3.66(m, 2H), 2.90-2.84(m, 2H), 1.52(s, 9H).

【0136】

中間体6D : tert-ブチル 4-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化42】



tert-ブチル 4-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(350 mg, 0.80 mmol)/MeOH(20 mL)を入れたパール製ボトルに、10% Pd/C(215 mg, 0.20 mmol)を窒素雰囲気下にて加えた。Parr製ボトルを、Parr製装置に置いてエバキュエートして、水素ガスで50 psiに加圧して、5時間振盪した。反応混合物をエバキュエートして、窒素ガスを用いて再度充填して、セライトパッドを通して濾過した。濾液を濃縮した。粗生成物を、少量のDCM/MeO

10

20

30

40

50

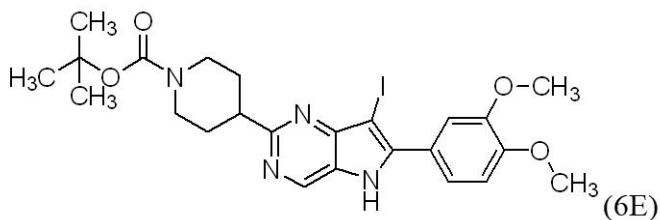
Hに溶解して、5 g シリカゲルに加えて、これを空のISCOカートリッジに移した。このカートリッジを、Teledyne ISCO CombiFlash Rf クロマトグラフィーシステムに取り付けて、12g ISCOシリカゲルカラムで精製して、10分かけて0% ~ 5% MeOH/DCMによるグラジェントで溶出して、tert-ブチル 4-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(300 mg, 0.68 mmol, 85%収率)を得た。MS m/z(439, M+H). ¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.82-8.80(m, 1H), 8.79-8.78(m, 1H), 7.35-7.32(m, 1H), 7.26-7.24(m, 1H), 7.03-6.99(m, 1H), 6.85-6.84(m, 1H), 4.36-4.21(m, 2H), 4.01-3.98(m, 3H), 3.98-3.96(m, 3H), 3.20-3.08(m, 1H), 3.01-2.85(m, 2H), 2.09-2.01(m, 2H), 2.02-1.86(m, 2H), 1.51(s, 9H).

10

【0137】

中間体6E : tert-ブチル 4-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-ヨード-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化43】



20

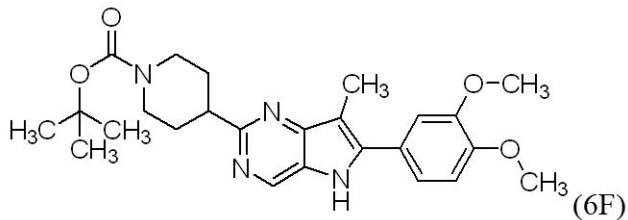
tert-ブチル 4-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(285 mg, 0.65 mmol)/DMF(5 mL)を含む溶液に、粉末状KOH(90 mg, 1.3 mmol)を加えて、混合物を5分間攪拌した。ヨウ素(180 mg, 0.715 mmol)/DMF(1 mL)を含有する溶液を、5分かけて滴加した。反応混合物を、更に20分間攪拌して、酢酸エチル(75 mL)で希釈して、分液漏斗に注いで、水(2 X 10 mL)、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液(10 mL)および飽和NaCl水溶液(10 mL)で順に洗った。有機層を、乾燥させて(Na₂SO₄)、濾過して、濃縮した。粗生成物を、少量のDCM/MeOHに溶解して、5g シリカゲルに入れて、これを空のISCOカートリッジに移した。このカートリッジを、Teledyne ISCO CombiFlash Rf クロマトグラフィーシステムに入れて、12 g ISCOシリカゲルカラムで精製して、これを5% ~ 100 % EtOAc/DCMのグラジェントにより10分かけて溶出して、tert-ブチル 4-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-ヨード-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(300 mg, 0.53 mmol, 82%収率)を得た。MS m/z(565, M+H).

30

【0138】

中間体6F : tert-ブチル 4-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-メチル-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化44】



40

テフロン加工したセプタムキャップ付きの2ドラムバイアル内のtert-ブチル 4-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-ヨード-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(125 mg, 0.22 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(8 mg, 0.01 mmol)およびK₂CO₃(75 mg, 0.55 mmol)の混合物に、DMF(3 mL)を加えた。この系を、窒素ガスでエバキュートして、1M ジメチル亜鉛溶液/ヘプタン(0.9 mL, 0.9 mmol)を加えた。ニードル

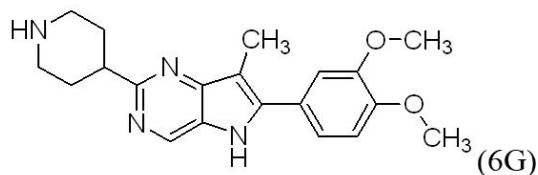
50

を除いて、バイアルを密封して、95 °Cで2時間攪拌した。LCM分析により、ある程度の脱ヨード化物質(~10%)と共に生成物が示された。反応混合物を、室温に冷却して、酢酸エチル(30 mL)で希釈して、飽和NH₄Cl水溶液(2×5 mL)、飽和NaCl水溶液(5 mL)で洗い、乾燥(Na₂SO₄)させて、濃縮した。粗生成物を、少量のDCMに溶解して、5 gシリカゲルに吸着させて、これを空のISCOカートリッジに移した。このカートリッジを、Teledyne ISCO CombiFlash Rfクロマトグラフィーシステムに取り付けて、12 g ISCOシリカゲルカラムで精製して、これを10分間かけて、5%~100% EtOAc/DCMのグラジェントで溶出して、9/1の生成物(tert-ブチル 4-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-メチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート, MS m/z(453, M+H)およびtert-ブチル 4-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの混合物, MS m/z(439, M+4)を得た。収量(85 mg)。次の反応にそのまま使用した。

【0139】

中間体6G: 6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン

【化45】



粗製tert-ブチル 4-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-メチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(25 mg, 0.055 mmol)を、4N HCl/ジオキサン(1 mL, 4 mmol)で、30分間攪拌した。反応混合物を、濃縮して、残留物を、ジエチルエーテル(1 mL)により沈殿させて、濾過して、乾燥させて、6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン, HClを固体として得た。MS m/z(353, M+H)。これには、脱メチル物質が混在していた。これを次工程にそのまま使用した。

【0140】

実施例6:

6-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン, HCl(21 mg, 0.054 mmol)および1-イソブチルピペリジン-4-オン(35 mg, 0.22 mmol)/DMF(1 mL)を含む混合物に、TEA(0.010 mL, 0.080 mmol)、次いで三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(57 mg, 0.27 mmol)を加えた後に、酢酸を滴加した。混合物を、20時間攪拌して、MeOH(0.5 mL)およびDMF(0.5 mL)で希釈して、3滴TFAを加えた。溶液を、0.45ミクロンのナイロンシリングフィルターを通して濾過した。粗製物質を、以下の条件を用いてプレパラティブLC/MSを介して精製した: カラム: Waters XBridg C18, 19 × 200 mm, 5 μm 粒子径; 移動相A: 5 : 95 アセトニトリル: 水(0.1% トリフルオロ酢酸を含有); 移動相B: 95 : 5 アセトニトリル: 水(0.1% トリフルオロ酢酸を含有); グラジェント: 20分かけて0~40% B、次いで5分間100% Bで保持した; 流量: 20 mL/min。生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させて、6-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(1-イソブチル-[1,4'-ビピペリジン]-4-イル)-7-メチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン, 2TFA(29 mg, 0.040 mmol, 74.6%収率)を得た。MS m/z(492, M+H). ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98-8.86(bs, 1H), 7.94(s, 1H), 7.46-7.35(m, 2H), 7.19(d, J=8.4 Hz, 1H), 3.90-3.87(s, 3H), 3.86(s, 3H), 3.74-3.50(m, 1H), 3.39-3.28(m, 1H), 3.28-3.14(m, 1H), 3.07-2.90(m, 4H), 2.91-2.86(m, 2H), 2.73(s, 3H), 2.48-2.44(m, 3H), 2.36-2.02(m, 9H), 0.97(br s, 3H), 0.96(br s, 3H). HPLC保持時間: 1.22 min, (条件DDLを用いる)。

【0141】

10

20

30

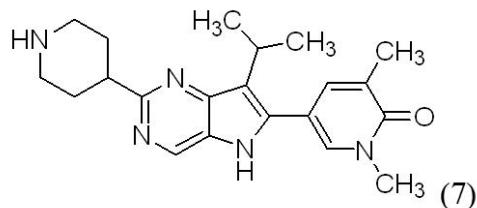
40

50

実施例7

5-(7-イソプロピル-2-(ピペリジン-4-イル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン

【化46】



中間体7A : tert-ブチル 2-クロ口-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-5-カルボキシレート

【化47】



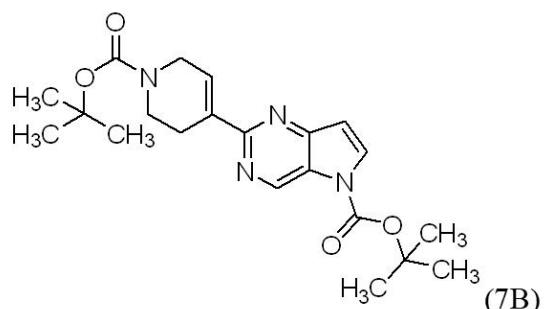
THF(50 mL)中の2-クロ口-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン(3.01 g, 19.6 mmol)およびBOC-無水物(4.79 mL, 20.6 mmol)の混合物に、TEA(2.9 mL, 20.6 mmol)およびDAMP(0.250 g, 2.06 mmol)を加えた。反応混合物を、2時間攪拌して、濃縮した。粗生成物を、少量のDCMに溶解して、ISCOシリカゲル 40gカラムに入れて、Teledyne ISCO Combiflash Rf クロマトグラフィーシステムにより精製した。化合物を、20分かけて0% ~ 50% 酢酸エチル/ヘキサンを用いるグラジェントにより精製して、tert-ブチル 2-クロ口-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-5-カルボキシレート(5 g, 19.71 mmol, 96%収率)を得た。MS m/z(254, M+1).

【0142】

中間体7B : tert-ブチル 2-(1-(tert-ブトキカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

-4-イル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-5-カルボキシレート

【化48】



スクリューキャップ付きバイアル内のtert-ブチル 2-クロ口-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-5-カルボキシレート(2.4 g, 9.46 mmol)、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(3.0 g, 9.93 mmol)およびPd(dppf)Cl₂(0.350 g, 0.475 mmol)の混合物に、THF(20 mL)に続いて3M リン酸三カリウム水溶液(9.5 mL, 28.5 mmol)を加えた。バイアルに、テフロン加工したセプタム付きの蓋をつけた。この系を、真空中でエバキュエートして(窒素/真空中マニホールドラインからニードルを介して)、窒素ガスを用いて再充填した。この方法を3回繰り返した。ニードルを取り出して、バイアルを、70 °Cで6時間加熱した。反応混合

50

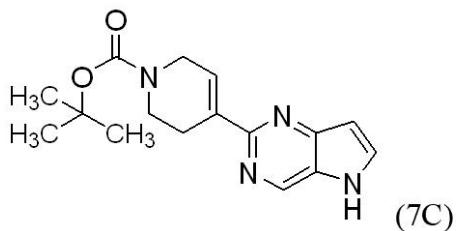
物を、酢酸エチル(25 mL)で希釈して、飽和NaCl水溶液(5 mL)で処理した。有機層を、単離して、乾燥(Na₂SO₄)させて、濃縮した。粗生成物を、少量のDCMに溶解して、ISCOシリカゲル24 gカラムに入れて、Teledyne ISCO CombiFlash Rfクロマトグラフィーシステムに移した。化合物を、20分かけて0%~5% MeOH/DCMのグラジエントを用いて溶出して、tert-ブチル 2-(1-(tert-ブトキカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-5-カルボキシレート(3.65 g, 9.1 mmol, 96%収率), MS m/z(401, M+1)を得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 9.32(br s, 1H), 8.01-7.91(m, 1H), 7.18(br s, 1H), 6.77(d, J=3.7 Hz, 1H), 4.21(br d, J=2.3 Hz, 2H), 3.69(br t, J=5.4 Hz, 2H), 2.91-2.81(m, 2H), 1.78-1.70(m, 9H), 1.52(s, 9H).

10

【0143】

中間体7C : tert-ブチル 4-(5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

【化49】



20

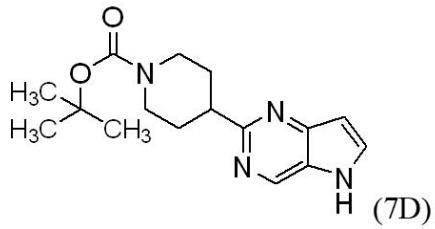
tert-ブチル 2-(1-(tert-ブトキカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-5-カルボキシレート(3.5 g, 8.74 mmol)/MeOH(50 mL)を含有する溶液を、粉末状KOH(2.50 g, 44 mmol)で処理した。反応混合物を、1時間攪拌して、~1/3容量まで濃縮して、水を加えた(~50 mL)。混合物を、1N HCl水溶液を用いてpH4に酸性化して、酢酸エチル(2X 100 mL)で抽出した。抽出物を合わせて、飽和NaCl水溶液(50 mL)で洗い、乾燥(Na₂SO₄)させて、濾過して、濃縮して、tert-ブチル 4-(5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(2.5 g, 8.32 mmol, 95%収率)を得た。MS m/z(301, M+H)。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 9.11-9.00(m, 1H), 8.87(s, 1H), 7.60(t, J=2.9 Hz, 1H), 7.15-7.05(m, 1H), 6.77-6.71(m, 1H), 4.25-4.17(m, 2H), 3.74-3.65(m, 2H), 2.93-2.81(m, 2H), 1.55-1.47(m, 9H).

30

【0144】

中間体7D : tert-ブチル 4-(5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化50】



40

tert-ブチル 4-(5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(2.65 g, 8.82 mmol)/酢酸エチル(75 mL)を含有する溶液に、窒素雰囲気下において、Pd-C(10%)(1 g, 0.94 mmol)を加えた。反応混合物を、真空下においてエバキュエートして、空気をバルーンにより水素ガスに置換した。反応混合物を、水素雰囲気下において20時間攪拌して、窒素ガスでバージして、セライトプラグを通して濾過した。セライトを、追加の酢酸エチルを用いてリンスして、濾液を濃縮した。粗生成物を、少量のDCMに溶解して、24 g ISCOシリカゲルカラムに入れて、Teledyne ISCO Com

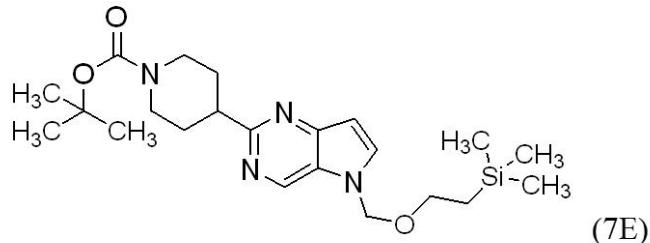
50

biFlash Rf クロマトグラフィーシステムを用いて精製した。この化合物を、15分かけて0% ~ 5% MeOH/DCMのグラジエントを用いて溶出して、tert-ブチル 4-(5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(2.0 g, 6.61 mmol, 75.0%収率)を得た。MS m/z(303, M+H).

【0145】

中間体7E : tert-ブチル 4-(5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化51】

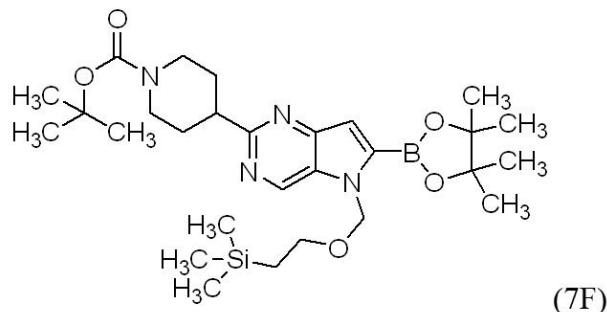


tert-ブチル 4-(5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(375 mg, 1.24 mmol)/乾燥THF(10 mL)を含有する溶液を、窒素雰囲気下において、0に冷却して、NaH(62.0 mg, 1.55 mmol, 油中で60%)で処理した。混合物を、30分間攪拌して、SEM-Cl(0.26 mL, 1.49 mmol)で処理した。反応混合物を、0で更に1時間攪拌し、室温で30分間攪拌した。反応混合物を、EtOAc(50 mL)で希釈して、pH4の緩衝液(~5 mL)で処理して、分液漏斗に注ぎ入れた。有機層を単離して、飽和NaCl水溶液(1X 10 mL)で洗い、乾燥(Na₂SO₄)させて、濾過して、濃縮した。粗生成物を、少量のDCMに溶解して、12 g ISCO シリカゲルカラムに入れて、Teledyne ISCO CombiFlash Rf クロマトグラフィーシステムを用いて精製した。化合物を、10分かけて0% ~ 100% 酢酸エチル/ヘキサンを用いるグラジエントにより溶出して、tert-ブチル 4-(5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(350 mg, 0.809 mmol, 65.2%収率)を得た。m/e(433, M+1). ¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.93(s, 1H), 7.53(d, J=3.2 Hz, 1H), 6.69-6.66(m, 1H), 5.53(s, 2H), 4.28(br s, 2H), 3.52-3.45(m, 2H), 3.21-3.11(m, 1H), 3.00-2.85(m, 2H), 2.11-2.01(m, 2H), 2.00-1.87(m, 2H), 1.53-1.47(m, 9H), 0.97-0.88(m, 2H), -0.01--0.06(m, 9H).

【0146】

中間体7F : tert-ブチル 4-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化52】



tert-ブチル 4-(5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(350 mg, 0.81 mmol)/乾燥THF(3 mL)を

10

20

30

40

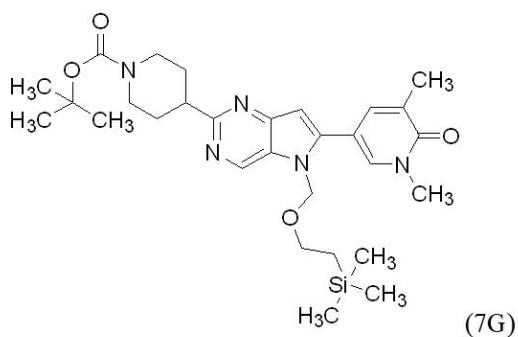
50

含有する溶液を、窒素雰囲気下において、ドライアイス/アセトン浴で-40 に冷却して、THF/ヘプタン中の2M LDA溶液(0.506 mL, 1.011 mmol)で処理した。反応混合物を、-40 で1時間攪拌して、-78 に冷却して、2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.206 mL, 1.011 mmol)で処理した。混合物を、2時間かけて~-10 にして、飽和NH₄Cl水溶液(~10 mL)で処理して、混合物を酢酸エチル(100 mL)で希釈した。混合物を、分液漏斗に注いで、有機層を単離して、pH4のリン酸緩衝液(2X 10 mL)および飽和NaCl水溶液(20 mL)で順に洗い、乾燥(Na₂SO₄)させて、濾過して、濃縮して、粗製tert-ブチル 4-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(450 mg, 0.81 mmol, 100%収率)を得た。ボロン酸としてイオン化した。MS m/z(477+H). 10

【0147】

中間体7G : tert-ブチル 4-(6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化53】



スクリューキャップ付きバイアル内にtert-ブチル 4-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(400 mg, 0.72 mmol)、5-ブロモ-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(145 mg, 0.72 mmol)およびXphos Pd G2(14 mg, 0.018 mmol)を含有する混合物に、THF(5 mL)、次いで3M リン酸三カリウム水溶液(0.72 mL, 2.15 mmol)を加えた。バイアルに、テフロン加工したセプタムキャップを付けた。この系を、真空下でエバキュートして(窒素/真空マニホールドラインからニードルを介して)、窒素ガスを用いて再充填した。この方法を3回繰り返した。ニードルを取り出して、バイアルを70 で20時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却して、EtOAc(50 mL)で希釈して、飽和NaCl水溶液(10 mL)で洗い、乾燥(Na₂SO₄)させて、濾過して、濃縮した。粗生成物を少量のDCMに溶解して、12 g ISCO シリカゲルカラムに入れて、Tel edyne ISCO CombiFlash Rfクロマトグラフィーシステムを用いて精製した。化合物を、10分かけて0%~5% MeOH/DCMのグラジエントにより溶出して、tert-ブチル 4-(6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(330 mg, 0.596 mmol, 83%収率), m/e(554, M+1)を得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.89-8.86(m, 1H), 7.72(d, J=2.3 Hz, 1H), 7.51(dd, J=2.4, 1.2 Hz, 1H), 6.65(s, 1H), 5.45(s, 2H), 4.37-4.20(m, 2H), 3.69-3.64(m, 5H), 3.20-3.09(m, 1H), 3.00-2.85(m, 2H), 2.26(s, 3H), 2.09-2.02(m, 2H), 2.00-1.88(m, 2H), 1.50(s, 9H), 1.03-0.95(m, 2H), 0.02(d, J=0.7 Hz, 9H). 30

【0148】

中間体7H : tert-ブチル 4-(7-ブロモ-6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イ

10

20

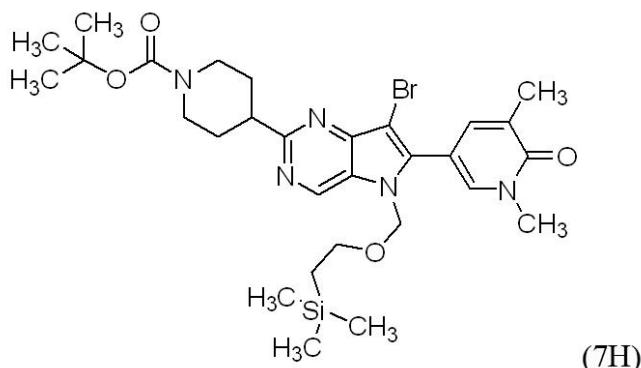
30

40

50

ル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 5 4】

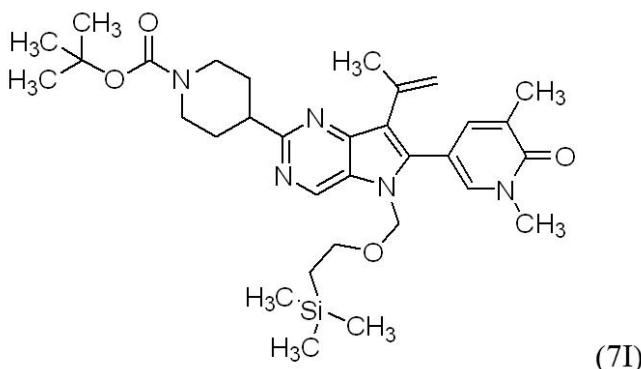


tert-ブチル 4-(6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(310 mg, 0.56 mmol)/DMF(5 mL)を含有する溶液に、NBS(100 mg, 0.56 mmol)/DMF(2 mL)を含有する溶液を滴加した。反応混合物を、1時間攪拌して、水(25 mL)に注ぎ入れて、酢酸エチル(3X20 mL)で抽出した。抽出物を合わせて、10% LiCl水溶液(2X10 mL)および飽和NaCl水溶液(1X20 mL)で順に洗い、乾燥(Na₂SO₄)させて、濾過して、濃縮した。粗生成物を、少量のDCMに溶解して、12g ISCOシリカゲルカラムに入れて、Teledyne ISCO CombiFlash Rfクロマトグラフィーシステムを用いて精製した。化合物を、10分間かけて、0% ~ 5% MeOH/DCMによるグラジエントで溶出して、tert-ブチル 4-(7-プロモ-6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(295 mg, 0.47 mmol, 83%収率), MS m/z(634, M+1)を得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 8.91-8.85(m, 1H), 7.64(d, J=2.3 Hz, 1H), 7.46(dd, J=2.4, 1.1 Hz, 1H), 5.42(s, 2H), 4.35-4.19(m, 2H), 3.68(s, 3H), 3.63-3.57(m, 2H), 3.30-3.18(m, 1H), 2.99-2.88(m, 2H), 2.26(s, 3H), 2.11-1.90(m, 4H), 1.50(s, 9H), 0.97-0.88(m, 2H), 0.01(s, 9H).

【0149】

中間体7I : tert-ブチル 4-(6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-7-(プロパ-1-エン-2-イル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 5 5】



スクリューキャップ付きバイアル内でイソプロペニルボロン酸ピナコールエステル(0.135 mL, 0.71 mmol)、tert-ブチル 4-(7-プロモ-6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(300 mg, 0.47 mmol)およびXphos Pd G2(9.35 mg, 0.012 mmol)を含有する混合物に、THF(5 mL)に次いで、3M リン酸三

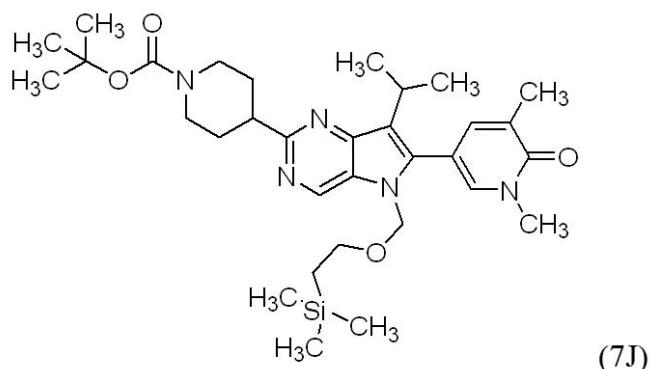
50

カリウム水溶液(0.48 mL, 1.43 mmol)を加えた。バイアルに、テフロン加工したセプタムキップを付けた。この系を、真空中でエバキュエートして(窒素/真空マニホールドラインからニードルを介して)、窒素ガスを用いて再充填した。この方法を3回繰り返した。ニードルを取り出して、バイアルを65 °Cで2時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却して、EtOAc(20 mL)で希釈して、飽和NaCl水溶液(5 mL)で洗い、乾燥(Na₂SO₄)させて、濾過して、濃縮した。粗生成物を、少量のDCMに溶解して、12 g ISCOシリカゲルカラムに入れて、Teledyne ISCO CombiFlash Rfクロマトグラフィーシステムを用いて精製した。化合物を、10分かけて、0%~5% MeOH/DCMを用いるグラジェントにより溶出して、tert-ブチル 4-(6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-7-(プロパン-1-エン-2-イル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(265 mg, 0.45 mmol, 94%収率), MS m/z(594, M+1)を得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.90-8.86(m, 1H), 7.49-7.44(m, 1H), 7.35-7.31(m, 1H), 5.39(s, 1H), 5.37-5.35(m, 2H), 5.32-5.28(m, 1H), 4.33-4.20(m, 2H), 3.67-3.62(m, 3H), 3.62-3.55(m, 2H), 3.27-3.15(m, 1H), 3.01-2.88(m, 2H), 2.24(s, 3H), 2.14(s, 3H), 2.12-2.06(m, 2H), 2.01-1.87(m, 2H), 1.31-1.23(m, 9H), 0.99-0.89(m, 2H), 0.01(s, 9H).

【0150】

中間体7J : tert-ブチル 4-(6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-7-イソプロピル-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化56】



tert-ブチル 4-(6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-7-(プロパン-1-エン-2-イル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(260 mg, 0.438 mmol)/酢酸エチル(5 mL)を含有する溶液を、窒素ガスでバージして、Pd-C(50 mg, 0.047 mmol)を加えた。この系を密封して、エバキュエートして、水素ガスで水素バルーンから再度充填した。反応混合物を、水素ガス下において20時間攪拌した。水素含有バルーンを外して、反応混合物を、窒素ガスでバージして、反応混合物を、セライトパッドを通して濾過して、このパッドを追加の酢酸エチルでリーンスした。濾液を濃縮して、残留物をDCMに再度溶解して、0.45ミクロンナイロンシリングに通して濾過して、炭素残留物を除去した。溶液を濃縮して、純粋なtert-ブチル 4-(6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-7-イソプロピル-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(260 mg, 0.436 mmol, 100%収率), MS m/z(596, M+1)を得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.83-8.79(m, 1H), 7.39-7.36(m, 1H), 7.29-7.25(m, 1H), 5.32-5.26(m, 2H), 4.33-4.18(m, 2H), 3.65(s, 3H), 3.57-3.50(m, 2H), 3.19-3.09(m, 1H), 3.08-2.86(m, 3H), 2.24(s, 3H), 2.14-2.04(m, 2H), 2.03-1.86(m, 2H), 1.50-1.47(m, 6H), 1.29-1.24(m, 9H), 0.94-0.87(m, 2H), -0.04(s, 9H).

【0151】

10

20

30

40

50

実施例7：

tert-ブチル 4-(6-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-7-イソプロピル-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(20 mg, 0.034 mmol)/THF(1 mL)を含有する溶液に、1N HCl(aq)(250 μ L, 8.23 mmol)を加えた。反応混合物を、濃縮乾固させて、アセトニトリル/水(95/5)(2 mL)に再度溶解した。サンプルを、アクロディスク(13 mm, 0.45 ミクロンのナイロン膜シリングフィルター)に通して濾過して、粗製物質を、以下の条件を用いるプレパラティップLC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子径；移動相A：5 : 95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含有)；移動相B：95 : 5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含有)；グラジエント：19 分かけて0 ~ 100% B、次いで5分間100% Bで保持した；流量：20 mL/min。生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させて、5-(7-イソプロピル-2-(ピペリジン-4-イル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン, TFA(8.8 mg, 0.018 mmol, 54.7% 収率), MS m/z(366, M+1)を得た。HPLC保持時間-0.90 min(条件DDLを用いる)。

【0152】

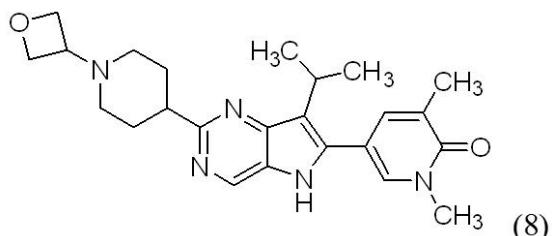
実施例8

5-(7-イソプロピル-2-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン

【化57】

10

20



5-(7-イソプロピル-2-(ピペリジン-4-イル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン, HCl (20 mg, 0.050 mmol)、オキセタン-3-オン(11 mg, 0.15 mmol)および三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(55 mg, 0.25 mmol)を含有する混合物を、DMF(0.5 mL)に懸濁した。次いで、TEA(0.015 mL, 0.10 mmol)を加えて、その後酢酸(0.05 mL)を加えた。反応混合物を、20時間攪拌して、酢酸エチル(2 mL)で希釈して、1N NaOH水溶液(1 mL)で洗った。有機層を単離して、水層を、追加の酢酸エチル(2 mL)で抽出した。有機抽出物を合わせて、濃縮した。残留物を、アセトニトリル/水(4/1)(2 mL)に溶解して、サンプルをアクロディスク(13 mm, 0.45 ミクロンナイロン膜シリングフィルター)に通して濾過して、以下の条件を用いてプレパラティップLC/MSを用いて精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子径；移動相A：5 : 95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含有)；移動相B：95 : 5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含有)；グラジエント：25分かけて3 ~ 43% B、次いで100% Bで5分間保持した；流量：20 mL/min。生成物を含有する画分を合わせて、遠心蒸発により乾燥させて、5-(7-イソプロピル-2-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)-5H-ピロ口[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-1,3-ジメチルピリジン-2(1H)-オン(4.1 mg, 9.73 μ mol, 20% 収率), MS m/z(422, M+H)を得た。HPLC保持時間：0.80 min,(条件DDL2を用いる)。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 8.70-8.65(m, 1H), 7.82-7.75(m, 1H), 7.51(br s, 1H), 4.55(br m, 2H), 4.51-4.44(m, 2H), 3.86-3.73(m, 4H), 3.58-3.52(s, 3H), 3.48-3.41(m, 1H), 3.19-3.07(m, 1H), 2.87-2.73(m, 2H), 2.09(s, 3H), 1.99-1.81(m, 4H), 1.45(br d, J=6.6 Hz, 6H).

30

40

【0153】

以下の実施例化合物を、上記実施例に記述した一般方法に従って製造した。

50

【表 1】

表 1

実施例番号	構造	LCMS M ⁺	保持時間 (分)	HPLC 法
9		461.4	0.60	DDL2
10		475.4	0.60	DDL2
11		477	1.26	QC- ACN- AA-XB

10

20

30

40

50

【表 2】

12		436.4	0.85	QC- ACN- TFA- XB
13		474.4	0.65	DDL2
14		448.3	0.55	DDL2
15		464.3	0.61	DDL2
16		472.3	0.6	QC- ACN- TFA- XB
17		381.3	0.86	QC- ACN- TFA- XB

10

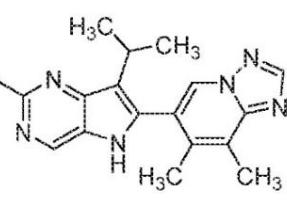
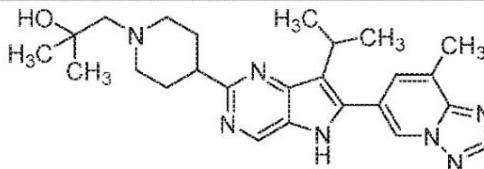
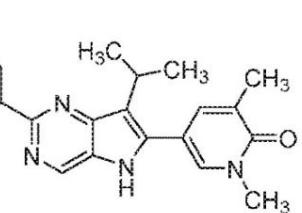
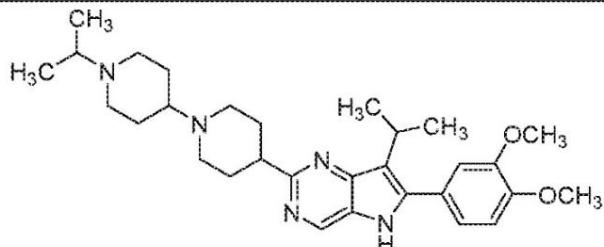
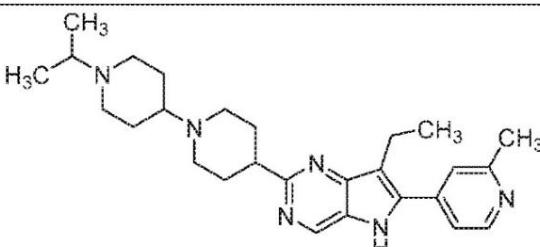
20

30

40

50

【表 3】

18		466	0.95	DDL2
19		446.4	0.78	QC- ACN- TFA- XB
20		447.9	0.55	DDL2
21		450.2	1.06	QC- ACN- AA-XB
22		506.4	0.9	QC- ACN- TFA- XB
23		447.6	0.82	DDL2

10

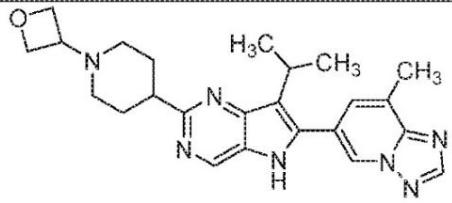
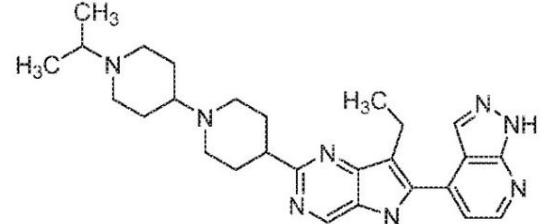
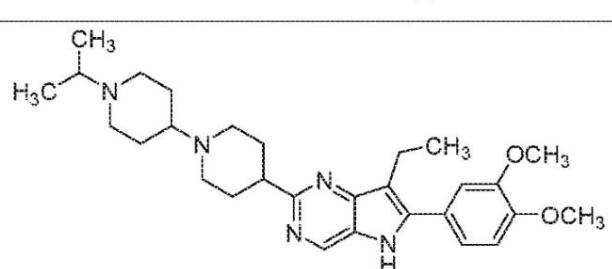
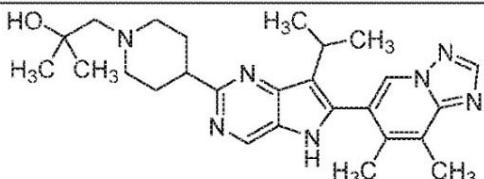
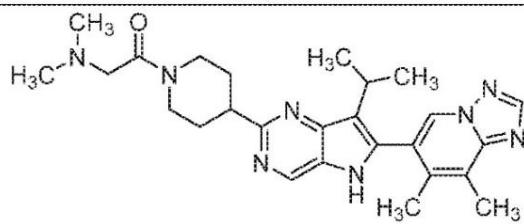
20

30

40

50

【表 4】

24		431.9	0.54	DDL2
25		473.4	0.87	DDL2
26		492.4	1.28	BCQC- ACN- AA-XB
27		462.4	1.13	QC- ACN- AA-XB
28		475	1.3	QC- ACN- AA-XB
29		461.2	1.09	QC- ACN- AA-XB

10

20

30

40

50

【表 5】

30		447.3	1.27	QC- ACN- AA-XB
31		477.2	1.06	QC- ACN- AA-XB
32		451.1	0.84	QC- ACN- TFA- XB
33		450.92	1.16	QC- ACN- AA-XB
34		380.1	0.98	QC- ACN- AA-XB
35		463.4	1.23	QC- ACN- AA-XB

10

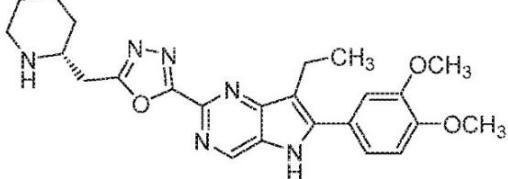
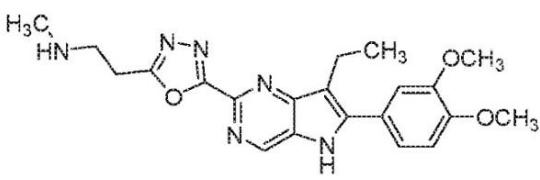
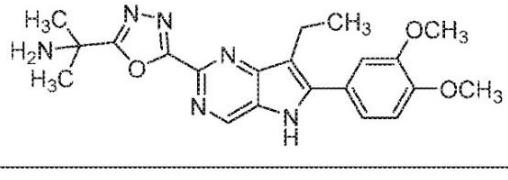
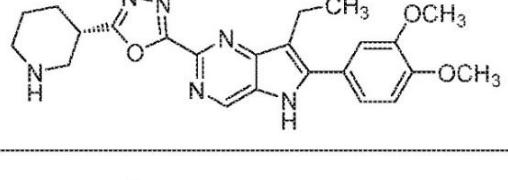
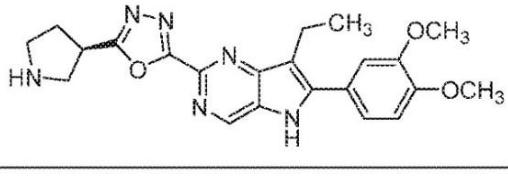
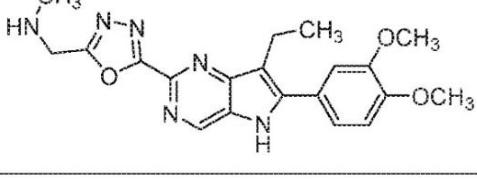
20

30

40

50

【表 6】

36		449.2	1.092	F	
37		437.1	1.043	F	10
38		409.1	1.001	F	
39		409.3	1.208	F	20
40		435.3	1.082	F	
41		421.3	1.045	F	30
42		395.1	0.985	F	40

【表 7】

43		435.1	1.052	F
44		421.1	1.022	F
45		435.1	1.052	F
46		449.1	1.101	F
47		435.1	1.055	F
48		423.3	1.188	F
49		452.3	1.19	E

10

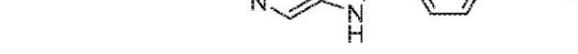
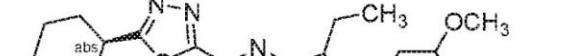
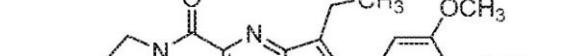
20

30

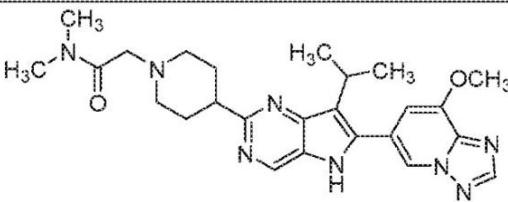
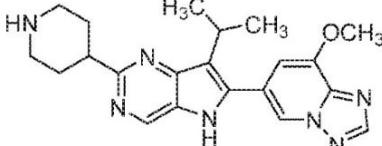
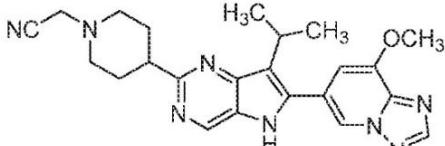
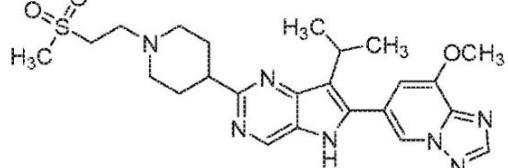
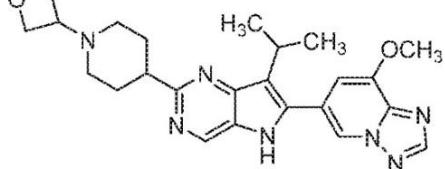
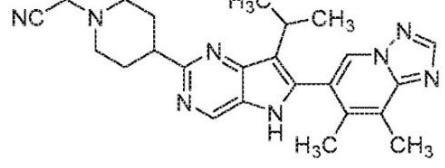
40

50

【表8】

50		438.3	1.3	E
51		447.3	1.06	E
52		461.4	1.11	E
53		367.1	1.35	E
54		435.3	1.37	E
55		422.3	0.89	E
56		452.3	0.98	E

【表 9】

57		477.4	1.18	QC-ACN-AA-XB
58		392.2	1.16	QC-ACN-AA-XB
59		431.4	1.12	QC-ACN-TFA-XB
60		463.2	1.21	QC-ACN-AA-XB
61		498	1.41	QC-ACN-AA-XB
62		448.4	0.97	QC-ACN-TFA-XB
63		429.2	1.19	QC-ACN-TFA-XB

10

20

30

40

50

【表10】

64		390.2	1.02	QC-ACN-AA-XB
65		475.3	1.16	QC-ACN-AA-XB
66		496.4	1.03	QC-ACN-TFA-XB

10

20

30

40

【0154】

(生物学的アッセイ)

本発明の化合物の薬理的性質は多数の生物学的アッセイにより確認され得る。次に示される生物学的アッセイを、本発明の化合物に対して行った。

【0155】

TLR7/8/9 阻害レポーターアッセイ

ヒトTLR7、TLR8またはTLR9受容体を過剰発現させるHEK-BlueTM細胞(Invivogen)を、5つのNF- κ BおよびAP-1の結合部位と融合したIFN- γ 最小プロモーターのコントロール下で、誘導性SEAP(分泌型胎盤アルカリホスファターゼ)レポーター遺伝子を用いて、これらの受容体の阻害剤をスクリーニングするのに使用した。簡潔に言えば、384ウェルプレート(Greiner)に細胞を播種し(細胞数：15000/ウェル(TLR7)、20,000/ウェル(TLR8)および25,000/ウェル(TLR9))、次いで被験化合物/DMSO溶液で処理し、0.05 nM～50 μ Mの最終用量反応の濃度範囲を得る。予め室温にて30分間化合物で処理した後、細胞を次いでTLR7リガンド(最終濃度7.5 μ Mのガーディキモド)、TLR8リガンド(最終濃度15.9 μ MのR848)またはTLR9リガンド(最終濃度5nMのODN2006)で刺激し、SEAP産生を誘発するNF- κ BおよびAP-1を活性化する。22時間インキュベートした後(37°C, 5% CO₂)、SEAPレベルは、メーカーの仕様書に従って、HEK-BlueTM検出薬(Invivogen)およびSEAPの検出が可能である細胞培養液を加えて決定する。阻害率は、DMSOのみをプラスしたアゴニストで処理したウェル中に存在するHEK-Blueシグナルの減少率(%)を、公知の阻害剤で処理したウェルと比較して決定する。

【0156】

50

【表 1 1】

表 2

TLR7/8/9 レポーター・アッセイデータ

(範囲 : A = <100 nM; B = 100 ~ 1000 nM; C = >1000 ~ 50000 nM;
 NA-1 = >3125 nM; NA-2 = > 50000 nM; NT = 未試験)

実施例番号	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)	実施例番号	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
1	B	C	B	34	A	A	C
2	B	B	B	35	A	A	NA-2
3	B	B	B	36	C	B	C
4	B	B	C	37	C	B	C
5	A	B	B	38	C	B	C
6	B	B	B	39	C	C	NA-2
7	A	B	C	40	B	B	B
8	A	A	C	41	C	C	C
9	A	A	C	42	C	B	C
10	A	A	C	43	C	B	C
11	A	A	C	44	C	C	C
12	A	A	C	45	C	C	C
13	A	A	C	46	C	B	C
14	A	A	C	47	C	B	C
15	A	A	C	48	C	B	C
16	A	A	B	49	B	A	C
17	A	A	B	50	B	B	C

10

20

30

40

50

【表 1 2】

18	A	B	B		51	B	B	C
19	A	A	C		52	B	A	C
20	A	A	C		53	NA-2	C	NA-2
21	A	A	B		54	C	B	C
22	A	A	B		55	C	C	C
23	B	A	B		56	C	C	NA-2
24	A	A	C		57	A	A	C
25	B	B	B		58	A	A	B
26	A	A	B		59	A	A	B
27	A	A	C		60	A	A	C
28	A	A	C		61	A	A	NA-2
29	A	A	C		62	A	B	NA-2
30	A	A	NA-2		63	A	A	C
31	A	A	C		64	A	B	B
32	A	A	C		65	A	B	C
33	A	B	C		66	A	A	C

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

	F I		
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 K	31/4985(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 K	31/519(2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 K	31/4985
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/519
		A 6 1 P	37/02
		A 6 1 P	25/00

弁理士 水原 正弘

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燐

(72)発明者 アラリック・ジェイ・ディックマン

アメリカ合衆国0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ダームバル・エス・ドッド

アメリカ合衆国0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 クリストファー・ピー・マッサリ

アメリカ合衆国0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ブライアン・ケイ・ホワイトリー

アメリカ合衆国0 8 8 3 3 ニュージャージー州レバノン、ユース・ハイウェイ2 2 ウエスト1 4 0 4番

(72)発明者 スリーカンタ・ラトナ・クマール

インド5 6 0 0 9 9 カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー2 アンド3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内

(72)発明者 アヌパマ・カンディ・ラマチャンドラ・レディ

インド5 6 0 0 9 9 カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー2 アンド3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特表2 0 1 7 - 5 2 4 0 3 7 (J P , A)

特表2 0 2 1 - 5 0 3 0 0 4 (J P , A)

特表2 0 1 9 - 5 3 0 6 6 7 (J P , A)

特表2 0 1 9 - 5 2 3 2 4 1 (J P , A)

特表2 0 2 1 - 5 0 6 8 5 8 (J P , A)

特表2 0 2 1 - 5 0 7 9 1 2 (J P , A)

米国特許出願公開第2 0 1 4 / 0 0 4 5 8 1 4 (U S , A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K 3 1 /

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)