

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5501369号
(P5501369)

(45) 発行日 平成26年5月21日 (2014. 5. 21)

(24) 登録日 平成26年3月20日 (2014. 3. 20)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 1 8 Z

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 4 O

A 6 1 K 31/519 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 C S P

C O 7 D 519/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 45/00 (2006. 01)

C O 7 D 519/00 3 O 1

請求項の数 17 (全 97 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-537535 (P2011-537535)
 (86) (22) 出願日 平成21年11月16日 (2009. 11. 16)
 (65) 公表番号 特表2012-509877 (P2012-509877A)
 (43) 公表日 平成24年4月26日 (2012. 4. 26)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/064570
 (87) 国際公開番号 W02010/065275
 (87) 国際公開日 平成22年6月10日 (2010. 6. 10)
 審査請求日 平成24年3月30日 (2012. 3. 30)
 (31) 優先権主張番号 61/200, 221
 (32) 優先日 平成20年11月25日 (2008. 11. 25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 596129215
 メルク・シャープ・アンド・ドーム・コー
 ポレーション
 Merck Sharp & Dohme
 Corp.
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O
 7065-0907 ローウェイ、イース
 ト・リンカーン・アベニュー・126
 126 East Lincoln Av
 enue, Rahway, New Jer
 sey 07065-0907 U. S.
 A.
 (74) 代理人 100146318
 弁理士 岩瀬 吉和

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 可溶性グアニレートシクラーゼ活性化剤

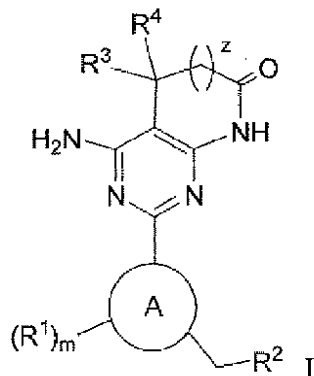
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式 I を有する化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

式 I

【化 1】



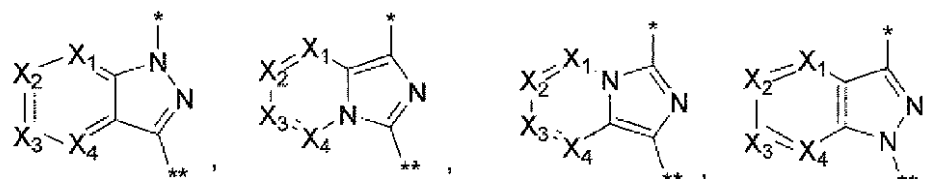
[式中、

【化 2】

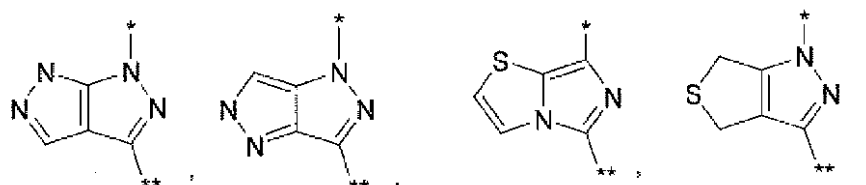


が

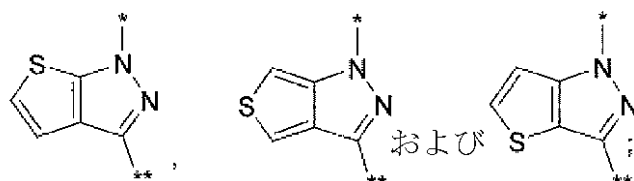
【化 3】



10



20



〔式中、

*は、ピリミジニル環への結合を示し、**は、構造式 I I の $-CH_2-R^2$ への結合を示し；

X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 は、N 又は CH から独立して選択され、但し X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 のいずれかが N である場合はそれらの 1 つのみが N である。〕からなる群から選択され；

30

R^a 及び R^b は、各出現時に、独立して $-H$ 及び $-C_1-C_6$ アルキルからなる群から選択され；

R^c は、各出現時に、独立して $-C_1-C_6$ アルキル、 $-CF_3$ 及びアリールからなる群から選択され；

R^1 は、各出現時に、独立して $-H$ 、ハロ、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_3-10$ シクロアルキル、 $-OR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-S(O)_pR^c$ 、チオキソ、アジド、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(O)_nR^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 、 $-OC(=O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2NR^aNR^b$ 、 $-NR^a(C=O)_nR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aC(=O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_2-10$ アルケニル、及び $-C_2-10$ アルキニル、からなる群から選択され、ここで前記アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、及びアルキニルは、ハロ、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-OR$ 、オキソ、アリール、ヘテロアリール、 $-C_3-10$ シクロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-S(O)_pR^c$ 、チオキソ、アジド、 $-C(=O)R^a$ 、 $-O(C=O)_nR^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 、 $-OC(=O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2NR^aNR^b$ 、 $-NR^a(C=O)_nR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aC(=O)OR^b$ 、 $-NR^aC(=O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 及び $-CF_3$ から選択される 1 ないし 3 個の置換基により任意に置換されており；

40

R^2 は、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-(CR^a_2)_rOR$ 、 $-(CR^a_2)_rS(O)_pR$

50

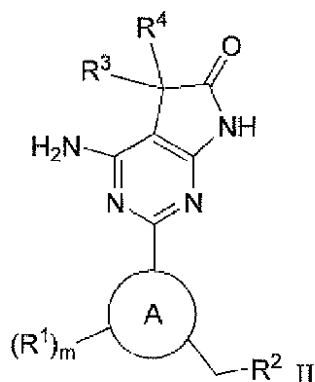
c 、 $-(CR^a_2)_rCF_3$ 、 $-(CR^a_2)_r-C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-(CR^a_2)_r$ アリール、 $-(CR^a_2)_r$ ヘテロアリール、 $-(CR^a_2)_r-C_{2-10}$ アルケニル、 $-(CR^a_2)_r-C_{2-10}$ アルキニル、及び $-(CR^a_2)_rC(O)O$ アルキルからなる群から選択され、ここで前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルケニル及びアルキニルは、ハロ、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 及び $-OR$ から選択される1ないし3個の置換基により任意に置換されており；
 R は、各出現時に、独立して $-H$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-CF_3$ 、及びアリールからなる群から選択され；
 R^3 及び R^4 は、独立して $-C_1-C_6$ アルキルであり、それらは任意に結合してシクロアルキルを形成することができ；
 m は、0、1、2、又は3であり；
 p は、0、1又は2であり；
 r は、0、1、2、3、4、5又は6であり；並びに
 z は、0又は1である。]

【請求項2】

構造式 I I を有する請求項1記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

式 I I

【化4】



[式中、

環 A は請求項1に定義のとおりであり；

R^a は、各出現時に、独立して $-H$ 及び $-C_1-C_6$ アルキルからなる群から選択され；
 R^1 は、各出現時に、独立して $-H$ 、ハロ、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1-C_6$ アルキル及び $-C_{3-10}$ シクロアルキルからなる群から選択され、ここで前記アリール、ヘテロアリール、アルキル及びシクロアルキルは、ハロ、 $-C_1-C_6$ アルキル及び $-CF_3$ から選択される1ないし3個の置換基により任意に置換されており；

R^2 は、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-(CR^a_2)_rCF_3$ 、 $-(CR^a_2)_r-C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-(CR^a_2)_r$ アリール、 $-(CR^a_2)_r$ ヘテロアリール、 $-(CR^a_2)_r$ アルケニル、 $-(CR^a_2)_r$ アルキニル、及び $-(CR^a_2)_rC(O)O$ アルキルからなる群から選択され、ここで前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルケニル及びアルキニルは、ハロ、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 及び $-OR$ から選択される1ないし3個の置換基により任意に置換されており；
 R は、各出現時に、独立して $-H$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル、及びアリールからなる群から選択され；

R^3 及び R^4 は、独立して $-C_1-C_6$ アルキルであり、それらは任意に結合してシクロアルキルを形成することができ；

m は、0、1、2又は3であり；及び

r は、0、1、2、3、4、5、又は6である。]

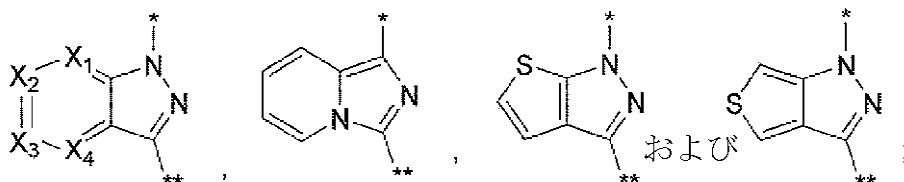
【請求項 3】

【化 5】



が

【化 6】



10

〔式中、

*は、ピリミジニル環への結合を示し、**は、構造式 I I の $-CH_2-R^2$ への結合を示し；

X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 は、N 又は CH から独立して選択される、但し X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 のいずれかが N である場合はそれらの 1 つのみが N である。〕からなる群から選択される請求項 2 記載の化合物。

20

【請求項 4】

R^3 が $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^4 が $C_1 - C_6$ アルキルである請求項 3 記載の化合物。

【請求項 5】

R^3 及び R^4 がメチルである請求項 4 記載の化合物。

【請求項 6】

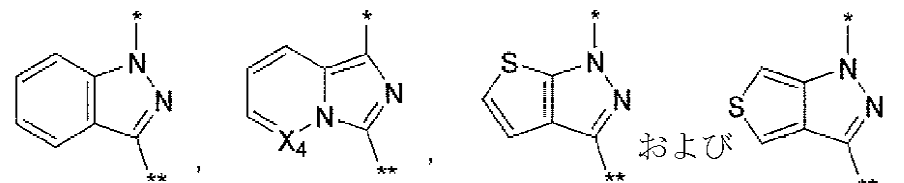
【化 7】



30

が、

【化 8】



40

〔式中、

X^4 は、CH 及び N からなる群から選択され；

R^a は、各出現時に、独立して $-H$ 、及び $-C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され；

R^1 は、各出現時に、独立して $-H$ 、ハロ及び $-C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され、ここで前記アルキルは、ハロ、 $-C_1 - C_6$ アルキル、及び $-CF_3$ から選択される 1 ないし 3 の置換基により任意に置換されており；

R^2 は、 $-C_1 - C_6$ アルキル、 $-(CR^a_2)_r CF_3$ 、 $-(CR^a_2)_r - C_{3-10}$ シクロアルキル、及び $-(CR^a_2)_r$ アリールからなる群から選択され、ここで前記アルキル、シクロアルキル及びアリールは、ハロ、 $-C_1 - C_6$ アルキル及び $-CF_3$ が

50

ら選択される 1 ないし 3 の置換基により任意に置換されており；

R は、独立して - H、- C₁ - C₆ アルキル及びアリールから選択され；

m は、0、1、2 又は 3 であり；及び

r は、0、1、2 又は 3 である。] からなる群から選択される請求項 2 記載の化合物。

【請求項 7】

下記の群から選択される化合物及びその薬学的に許容可能な塩。

【表 1】

実施例	I U P A C 名
1	4-アミノ-2-[5-クロロ-3-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン
2	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[3-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン
3	4-アミノ-2-[5-クロロ-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン
4	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン
5	4-アミノ-2-(5-フルオロ-3-ヘキシル-1H-インダゾール-1-イル)-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン
6	4-アミノ-2-[5-ブromo-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン
7	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[5-ピリジン-4-イル-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン
8	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[3-(4, 4, 4-トリフルオロブチル)-1H-チエノ [3, 4-c] ピラゾール-1-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン
9	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[3-(2, 3, 6-トリフル

10

20

30

40

	オロベンジル) - 1 H-チエノ [3, 4-c] ピラゾール-1-イル] - 5, 7-ジヒドロ-6 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
1 0	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2- [3- (2, 3, 6-トリフルオロベンジル) - 4, 6-ジヒドロ-1 H-チエノ [3, 4-c] ピラゾール-1-イル] - 5, 7-ジヒドロ-6 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	10
1 1	4-アミノ-2- [3- (2-シクロペンチルエチル) - 1 H-インダゾール-1-イル] - 5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
1 2	4-アミノ-2- [3- (2-フルオロベンジル) - 1 H-インダゾール-1-イル] - 5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	20
1 3	4-アミノ-2- [5-クロロ-3- (2-フルオロベンジル) - 1 H-インダゾール-1-イル] - 5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
1 4	4-アミノ-2- [5-フルオロ-3- (2-フルオロベンジル) - 1 H-インダゾール-1-イル] - 5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	30
1 5	4-アミノ-2- [5-クロロ-3- (2, 3-ジフルオロベンジル) - 1 H-インダゾール-1-イル] - 5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
1 6	4-アミノ-2- [3- (2, 3-ジフルオロベンジル) - 5-フルオロ-1 H-インダゾール-1-イル] - 5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	40
1 7	4-アミノ-2- [3- (2, 3-ジフルオロベンジル) - 1 H-インダゾール-1-イル] - 5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	

1 8	4-アミノ-2-[3-(2-フルオロベンジル)-5-フェニル-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	
1 9	4-アミノ-2-[5-フルオロ-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	10
2 0	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[5-ピリジン-3-イル-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	
2 1	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	20
2 2	4-アミノ-2-[5-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	30
2 3	4-アミノ-2-[5-(3-フリル)-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	
2 4	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[5-(4-メチル-3-チエニル)-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	40
2 5	4-アミノ-2-[5-シクロプロピル-3-(2, 3, 6-トリフ	

	ルオロベンジル) - 1 H-インダゾール-1-イル] - 5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
2 6	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2- [5-ピリジン-4-イル-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル) - 1 H-インダゾール-1-イル] - 5, 7-ジヒドロ-6 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	10
2 7	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2- [5-フェニル-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル) - 1 H-インダゾール-1-イル] - 5, 7-ジヒドロ-6 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
2 8	4-アミノ-2- [5-クロロ-3-(ピリミジン-5-イルメチル) - 1 H-インダゾール-1-イル] - 5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	20
2 9	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2- [5-(3-チエニル) - 3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル) - 1 H-インダゾール-1-イル] - 5, 7-ジヒドロ-6 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
3 0	4-アミノ-2- [5-(5-フルオロピリジン-3-イル) - 3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル) - 1 H-インダゾール-1-イル] - 5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	30
3 1	4-アミノ-2- [5-(6-フルオロピリジン-3-イル) - 3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル) - 1 H-インダゾール-1-イル] - 5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	40
3 2	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2- {3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル) - 5- [5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 1 H-インダゾール-1-イル} - 5, 7-ジヒドロ-6 H	

	ーピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
3 3	4-アミノ-2-[3-(6-ブロモ-2, 3-ジフルオロベンジル)-5-クロロ-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
3 4	4-アミノ-2-[3-(2-シクロペンチルエチル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	10
3 5	4-アミノ-2-(5-フルオロ-3-ペンチル-1H-インダゾール-1-イル)-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
3 6	4-アミノ-2-[5-フルオロ-3-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	20
3 7	4-アミノ-2-[3-(2-シクロペンチルエチル)-5-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
3 8	4-アミノ-2-[3-(2-シクロペンチルエチル)-5-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	30
3 9	4-アミノ-2-[5-フルオロ-3-(4, 4, 4-トリフルオロブチル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
4 0	4-アミノ-2-(5-クロロ-3-ペンチル-1H-インダゾール-1-イル)-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	40
4 1	4-アミノ-2-(3-ブチル-5-クロロ-1H-インダゾール-	

	1-イル)-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	
4 2	4-アミノ-2-[5-クロロ-3-(4, 4, 4-トリフルオロブチル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	
4 3	4-アミノ-2-(5-クロロ-3-ペント-4-エン-1-イル-1H-インダゾール-1-イル)-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	10
4 4	4-アミノ-2-(3-ブト-3-エン-1-イル-5-クロロ-1H-インダゾール-1-イル)-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	
4 5	4-アミノ-2-(5-クロロ-3-プロピル-1H-インダゾール-1-イル)-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	20
4 6	エチル3-[1-(4-アミノ-5, 5-ジメチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-2-イル)-5-クロロ-1H-インダゾール-3-イル]プロパノエイト	
4 7	4-アミノ-2-[5-クロロ-3-(3, 3-ジメチルブチル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	30
4 8	4-アミノ-2-[3-(2, 3-ジフルオロベンジル)-1H-チエノ[3, 4-c]ピラゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	
4 9	4-アミノ-2-[6-クロロ-3-(2, 3-ジフルオロベンジル)-1H-チエノ[3, 4-c]ピラゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	40
5 0	4-アミノ-2-[5-クロロ-3-(2, 3-ジフルオロベンジル)-	

	－1 H－チエノ [2, 3－c] ピラゾール－1－イル]－5, 5－ジメチル－5, 7－ジヒドロ－6 H－ピロロ [2, 3－d] ピリミジン－6－オン	
5 1	4－アミノ－2－ [3－ (2, 3－ジフルオロベンジル)－1 H－チエノ [3, 2－c] ピラゾール－1－イル]－5, 5－ジメチル－5, 7－ジヒドロ－6 H－ピロロ [2, 3－d] ピリミジン－6－オン	10
5 2	4－アミノ－2－ [5－クロロ－3－ (2, 3, 6－トリフルオロベンジル)－1 H－チエノ [2, 3－c] ピラゾール－1－イル]－5, 5－ジメチル－5, 7－ジヒドロ－6 H－ピロロ [2, 3－d] ピリミジン－6－オン	
5 3	4－アミノ－5, 5－ジメチル－2－ [3－ (2, 3, 6－トリフルオロベンジル)－1 H－チエノ [3, 2－c] ピラゾール－1－イル]－5, 7－ジヒドロ－6 H－ピロロ [2, 3－d] ピリミジン－6－オン	20
5 4	4－アミノ－5, 5－ジメチル－2－ [5－メチル－3－ (2, 3, 6－トリフルオロベンジル) ピラゾロ [4, 3－c] ピラゾール (5 H)－イル]－5, 7－ジヒドロ－6 H－ピロロ [2, 3－d] ピリミジン－6－オン	30
5 5	4－アミノ－5, 5－ジメチル－2－ [3－ (2, 3, 6－トリフルオロベンジル)－1 H－チエノ [2, 3－c] ピラゾール－1－イル]－5, 7－ジヒドロ－6 H－ピロロ [2, 3－d] ピリミジン－6－オン	
5 6	4－アミノ－5, 5－ジメチル－2－ [6－メチル－3－ (2, 3, 6－トリフルオロベンジル) ピラゾロ [3, 4－c] ピラゾール (6 H)－イル]－5, 7－ジヒドロ－6 H－ピロロ [2, 3－d] ピリミジン－6－オン	40
5 7	4－アミノ－5, 5－ジメチル－2－ [3－ (2, 3, 6－トリフルオロベンジル)－1 H－ピラゾロ [4, 3－c] ピリジン－1－イル]	

	－ 5, 7－ジヒドロ－6 H－ピロロ [2, 3－d] ピリミジン－6－オン	
5 8	4－アミノ－5, 5－ジメチル－2－ [7－ (2, 3, 6－トリフルオロベンジル) イミダゾ [1, 5－b] ピリダジン－5－イル] － 5, 7－ジヒドロ－6 H－ピロロ [2, 3－d] ピリミジン－6－オン	
5 9	4－アミノ－2－ [6－クロロ－3－ (2, 3, 6－トリフルオロベンジル) イミダゾ [1, 5－a] ピリジン－1－イル] － 5, 5－ジメチル－5, 7－ジヒドロ－6 H－ピロロ [2, 3－d] ピリミジン－6－オン	10
6 0	4－アミノ－2－ [6－フルオロ－3－ (2, 3, 6－トリフルオロベンジル) イミダゾ [1, 5－a] ピリジン－1－イル] － 5, 5－ジメチル－5, 7－ジヒドロ－6 H－ピロロ [2, 3－d] ピリミジン－6－オン	20
6 1	4－アミノ－5, 5－ジメチル－2－ [5－ (2, 3, 6－トリフルオロベンジル) イミダゾ [5, 1－b] [1, 3] チアゾール－7－イル] － 5, 7－ジヒドロ－6 H－ピロロ [2, 3－d] ピリミジン－6－オン	
6 2	4－アミノ－5, 5－ジメチル－2－ [1－ (2, 3, 6－トリフルオロベンジル) イミダゾ [1, 5－a] ピリジン－3－イル] － 5, 7－ジヒドロ－6 H－ピロロ [2, 3－d] ピリミジン－6－オン	30
6 3	4－アミノ－2－ [3－ (2, 3－ジフルオロベンジル) イミダゾ [1, 5－a] ピリジン－1－イル] － 5, 5－ジメチル－5, 7－ジヒドロ－6 H－ピロロ [2, 3－d] ピリミジン－6－オン	
6 4	4－アミノ－2－ [7－ (2, 3－ジフルオロベンジル) イミダゾ [1, 5－b] ピリダジン－5－イル] － 5, 5－ジメチル－5, 7－ジヒドロ－6 H－ピロロ [2, 3－d] ピリミジン－6－オン	40
6 5	4－アミノ－2－ [3－ (2, 3－ジフルオロベンジル) － 6－フルオロイミダゾ [1, 5－a] ピリジン－1－イル] － 5, 5－ジメチ	

	ル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
6 6	4-アミノ-2-[7-(2-フルオロベンジル) イミダゾ [1, 5-b] ピリダジン-5-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
6 7	4-アミノ-2-[3-(2-フルオロベンジル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	10
6 8	4-アミノ-2-[6-フルオロ-3-(2-フルオロベンジル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
6 9	4-アミノ-2-[6-クロロ-3-(2-フルオロベンジル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	20
7 0	4-アミノ-2-[7-(2, 3-ジフルオロベンジル)-2-メチルイミダゾ [1, 5-b] ピリダジン-5-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
7 1	4-アミノ-2-[6-クロロ-3-(2, 3-ジフルオロベンジル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	30
7 2	4-アミノ-2-(3-ベンジルイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	40
7 3	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	

7 4	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[6-フェニル-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
7 5	4-アミノ-2-[6-(2-フルオロフェニル)-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	10
7 6	4-アミノ-2-[6-(3-フルオロフェニル)-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	20
7 7	4-アミノ-2-[6-(4-フルオロフェニル)-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	20
7 8	4-アミノ-2-[6-(3-クロロフェニル)-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	30
7 9	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[6-(3-チエニル)-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
8 0	4-アミノ-2-[6-シクロプロピル-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	40

8 1	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[7-(3, 3, 3-トリフル オロプロピル) イミダゾ [1, 5-b] ピリダジン-5-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
8 2	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[3-(2, 4, 6-トリフル オロベンジル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	10
8 3	4-アミノ-2-[3-(2-クロロ-6-フルオロ-3-メチルベ ンジル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル]-5, 5-ジ メチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン -6-オン	
8 4	4-アミノ-2-[3-(2-シクロペンチルエチル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒド ロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	20
8 5	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[7-(4, 4, 4-トリフル オロブチル) イミダゾ [1, 5-b] ピリダジン-5-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
8 6	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[3-(4, 4, 4-トリフル オロブチル) イミダゾ [1, 5-a] <u>ピリジン</u> -1-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	30
8 7	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-{3-[2-(2-チエニル) エチル] イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル}-5, 7-ジ ヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
8 8	4-アミノ-2-[3-(2-シクロプロピルエチル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒド ロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	40
8 9	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-(3-ペンチルイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	

9 0	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-(7-ペンチルイミダゾ [1, 5-b] ピリダジン-5-イル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
9 1	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[3-(3-メチルブチル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	10
9 2	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[3-メチル-5-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル) イミダゾ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
9 3	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[2-メチル-5-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル) イミダゾ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	20
9 4	4-アミノ-2-[5-(2-フルオロベンジル) イミダゾ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
9 5	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-インダゾール-3-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	30
9 6	4-アミノ-2-[5-クロロ-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-7(6H)-オン	
9 7	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-7(6H)-オン	40
9 8	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-1H-チエノ [3, 4-c] ピラゾール-1-イル]	

	－ 5, 8－ジヒドロピリド [2, 3－d] ピリミジン－ 7 (6H)－オン	
9 9	4－アミノ－ 5, 5－ジメチル－ 2－ [3－ (2, 3, 6－トリフルオロベンジル)－ 4, 6－ジヒドロ－ 1H－チエノ [3, 4－c] ピラゾール－ 1－イル]－ 5, 8－ジヒドロピリド [2, 3－d] ピリミジン－ 7 (6H)－オン	10
1 0 0	4－アミノ－ 2－ [5－クロロ－ 3－ (3, 3, 3－トリフルオロプロピル)－ 1H－インダゾール－ 1－イル]－ 5－エチル－ 5－メチル－ 5, 7－ジヒドロ－ 6H－ピロロ [2, 3－d] ピリミジン－ 6－オン	
1 0 1	4－アミノ－ 2－ [5－クロロ－ 3－ (3, 3, 3－トリフルオロプロピル)－ 1H－インダゾール－ 1－イル]－ 5－メチル－ 5－プロピル－ 5, 7－ジヒドロ－ 6H－ピロロ [2, 3－d] ピリミジン－ 6－オン	20
1 0 2	4－アミノ－ 2－ [5－クロロ－ 3－ (3, 3－ジメチルブチル)－ 1H－インダゾール－ 1－イル]－ 5－エチル－ 5－メチル－ 5, 7－ジヒドロ－ 6H－ピロロ [2, 3－d] ピリミジン－ 6－オン	
1 0 3	4－アミノ－ 5－エチル－ 2－ [3－ (2－フルオロベンジル) イミダゾ [1, 5－a] ピリジン－ 1－イル]－ 5－メチル－ 5, 7－ジヒドロ－ 6H－ピロロ [2, 3－d] ピリミジン－ 6－オン	30
1 0 4	4－アミノ－ 5, 5－ジメチル－ 2－ [3－ (3, 3, 4, 4, 4－ペンタフルオロブチル)－ 1H－インダゾール－ 1－イル]－ 5, 7－ジヒドロ－ 6H－ピロロ [2, 3－d] ピリミジン－ 6－オン	
1 0 5	4－アミノ－ 2－ [5－フルオロ－ 3－ (3, 3, 4, 4, 4－ペンタフルオロブチル)－ 1H－インダゾール－ 1－イル]－ 5, 5－ジメチル－ 5, 7－ジヒドロ－ 6H－ピロロ [2, 3－d] ピリミジン－ 6－オン	40
1 0 6	4－アミノ－ 2－ [5－クロロ－ 3－ (3, 3, 4, 4, 4－ペンタ	

	フルオロブチル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 5, 5 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - オン	
1 0 7	4 - アミノ - 5, 5 - ジメチル - 2 - [3 - (3, 3, 4, 4, 4 - ペンタフルオロブチル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 1 - イル] - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - オン	10
1 0 8	4 - アミノ - 5, 5 - ジメチル - 2 - [3 - (3, 3, 4, 4, 4 - ペンタフルオロブチル) イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル] - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - オン	
1 0 9	4 - アミノ - 2 - [6 - フルオロ - 3 - (3, 3, 4, 4, 4 - ペンタフルオロブチル) イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル] - 5, 5 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - オン	20
1 1 0	4 - アミノ - 2 - [6 - クロロ - 3 - (3, 3, 4, 4, 4 - ペンタフルオロブチル) イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル] - 5, 5 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - オン	30
1 1 1	4 - アミノ - 2 - [6 - クロロ - 1 - (3, 3, 4, 4, 4 - ペンタフルオロブチル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 5, 5 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - オン	

【請求項 8】

下記の群から選択される請求項 7 記載の化合物及びその薬学的に許容可能な塩。

4 - アミノ - 2 - [5 - クロロ - 3 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 5, 5 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - オン;

4 - アミノ - 2 - [5 - クロロ - 3 - (2, 3, 6 - トリフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 5, 5 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - オン;

4 - アミノ - 5, 5 - ジメチル - 2 - [3 - (2, 3, 6 - トリフルオロベンジル) - 1 H - チエノ [3, 4 - c] ピラゾール - 1 - イル] - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - オン;

4 - アミノ - 2 - [5 - クロロ - 3 - (2, 3, 6 - トリフルオロベンジル) - 1 H - チエノ [2, 3 - c] ピラゾール - 1 - イル] - 5, 5 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 6

10

20

30

40

50

H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - オン ;
 4 - アミノ - 5 , 5 - ジメチル - 2 - [7 - (2 , 3 , 6 - トリフルオロベンジル) イミ
 ダゾ [1 , 5 - b] ピリダジン - 5 - イル] - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2 , 3
 - d] ピリミジン - 6 - オン ;
 4 - アミノ - 2 - [6 - クロロ - 3 - (2 , 3 , 6 - トリフルオロベンジル) イミダゾ [1 , 5 - a]
 ピリジン - 1 - イル] - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロ
 ロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - オン ;
 4 - アミノ - 2 - [6 - フルオロ - 3 - (2 , 3 , 6 - トリフルオロベンジル) イミダゾ
 [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル] - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピ
 ロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - オン ;
 4 - アミノ - 2 - [3 - (2 , 3 - ジフルオロベンジル) - 6 - フルオロイミダゾ [1 ,
 5 - a] ピリジン - 1 - イル] - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2 , 3 - d]
 ピリミジン - 6 - オン ;
 4 - アミノ - 5 , 5 - ジメチル - 2 - [3 - (2 , 3 , 6 - トリフルオロベンジル) イミ
 ダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル] - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2 , 3 - d]
 ピリミジン - 6 - オン ;
 4 - アミノ - 2 - [3 - (2 - シクロペンチルエチル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン
 - 1 - イル] - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ
 ミジン - 6 - オン ;
 4 - アミノ - 5 , 5 - ジメチル - 2 - [3 - (3 , 3 , 4 , 4 , 4 - ペンタフルオロブチ
 ル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2 , 3 - d
] ピリミジン - 6 - オン ;
 4 - アミノ - 2 - [5 - フルオロ - 3 - (3 , 3 , 4 , 4 , 4 - ペンタフルオロブチル)
 - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロ
 ロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - オン ;
 4 - アミノ - 2 - [5 - クロロ - 3 - (3 , 3 , 4 , 4 , 4 - ペンタフルオロブチル) -
 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ
 [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - オン ;
 4 - アミノ - 5 , 5 - ジメチル - 2 - [3 - (3 , 3 , 4 , 4 , 4 - ペンタフルオロブチ
 ル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル] - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2 , 3 - d]
 ピリミジン - 6 - オン ;
 4 - アミノ - 2 - [6 - フルオロ - 3 - (3 , 3 , 4 , 4 , 4 - ペンタフルオロブチル)
 イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル] - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ -
 6 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - オン
 4 - アミノ - 2 - [6 - クロロ - 3 - (3 , 3 , 4 , 4 , 4 - ペンタフルオロブチル) イ
 ミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル] - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6
 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - オン ;
 4 - アミノ - 2 - [6 - クロロ - 1 - (3 , 3 , 4 , 4 , 4 - ペンタフルオロブチル) -
 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ
 [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - オン。

10

20

30

40

【請求項 9】

請求項 1 記載の化合物の有効量を含む可溶性グアニレートシクラーゼを活性化するための医薬組成物。

【請求項 10】

請求項 1 記載の化合物の治療的に有効な量を含む医薬組成物であって、心血管疾患、内皮障害、拡張機能障害、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、心不全 (heart failure)、肺高血圧症、狭心症、血栓症、再狭窄、心筋梗塞、脳卒中、心不全 (cardiac insufficiency)、肺高血圧症、勃起障害、気管支喘息、慢性腎機能障害、糖尿病及び肝硬変からなる群の一以上から選択される症状の治療用医薬組成物。

50

【請求項 1 1】

請求項 1 記載の化合物の予防的に有効な量を含む医薬組成物であって、心血管疾患、内皮障害、拡張機能障害、アテローム性動脈硬化症、心不全 (heart failure)、狭心症、血栓症、再狭窄、心筋梗塞、脳卒中、心不全 (cardiac insufficiency)、肺高血圧症、勃起障害、気管支喘息、慢性腎機能障害、糖尿病及び肝硬変からなる群の一以上から選択される症状の予防用医薬組成物。

【請求項 1 2】

請求項 1 記載の化合物の治療的に有効な量を含む高血圧症の治療用医薬組成物。

【請求項 1 3】

請求項 1 記載の化合物の治療的に有効な量を含む心不全 (heart failure) の治療用医薬組成物。 10

【請求項 1 4】

請求項 1 記載の化合物及び薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物。

【請求項 1 5】

請求項 1 記載の化合物の他に一以上の薬学的に活性な薬剤を含む請求項 1 4 記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

請求項 1 5 記載の医薬組成物であって、一以上の他の活性薬剤が、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシン II 受容体アンタゴニスト、中性エンドペプチダーゼ阻害剤、アルドステロンアンタゴニスト、レニン阻害剤、エンドセリン受容体アンタゴニスト、血管拡張剤、カルシウムチャネル遮断薬、カリウムチャネル活性化剤、利尿薬、交感神経遮断薬、ベータ - アドレナリン作用遮断薬、アルファ - アドレナリン作用遮断薬、中枢アルファアドレナリン作用アゴニスト、末梢血管拡張薬、高脂血症治療薬及び代謝変換薬からなる群から選択される医薬組成物。 20

【請求項 1 7】

心血管疾患、内皮障害、拡張機能障害、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、心不全 (heart failure)、肺高血圧症、狭心症、血栓症、再狭窄、心筋梗塞、脳卒中、心不全 (cardiac insufficiency)、肺高血圧症、勃起障害、気管支喘息、慢性腎機能障害、糖尿病及び肝硬変からなる群から選択される一以上の症状の治療又は予防に有用な薬剤の調製のための請求項 1 記載の化合物の使用。 30

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

サイクリック GMP は、c GMP 依存性プロテインキナーゼ、ホスホジエステラーゼ及びイオンチャネルを調節することにより、多数の異なる作用を引き起こす重要な細胞内メッセンジャーである。例としては、平滑筋の弛緩、血小板活性化の抑制、及び平滑筋細胞増殖阻害と白血球粘着阻害がある。c GMP は、いくつかの細胞外及び細胞内刺激に対する応答として、粒子状及び可溶性グアニレートシクラーゼによって産生される。粒子状のグアニレートシクラーゼの場合、刺激は、本質的に心房性ナトリウム利尿ペプチド又は脳ナトリウム利尿ペプチド等のペプチド性メッセンジャーによりもたらせられる。対照的に、細胞質基質のヘテロ二量体ヘムタンパク質である可溶性グアニレートシクラーゼ (「sGC」) は、本質的に、酵素的に生成される低分子量因子のファミリーによって制御される。最も重要な刺激物質は、一酸化窒素 (「NO」) 又は近縁の化学種である。一酸化炭素又はヒドロキシルラジカル等の他の因子の機能は、いまだほとんど不明である。NO による活性化の機序として、NO のヘムへの結合による五配位ヘムニトロシル錯体の生成が提案されている。基礎状態で鉄と結合する随伴性のヒスチジン放出が、酵素を活性立体配座に転換する。 40

【0002】

活性型可溶性グアニレートシクラーゼは、各々 1 個の 及び サブユニットから構成される。配列、組織特異的分布及び異なる発生段階での発現に関し、互いに異なる数種類の 50

サブユニットのサブタイプが開示されている。サブタイプ₁及び₁は、主に脳及び肺で発現するが、一方₂は特に肝臓及び腎臓で見出される。サブタイプ₂は、ヒト胎児脳に存在することが明らかにされた。₃及び₃と呼ばれるサブユニットがヒト脳から分離されたが、₁及び₁に相同的である。最新の研究は、触媒ドメインに挿入断片を含む₂₁サブユニットを示している。全てのサブユニットが触媒ドメイン領域における高い相同性を示している。酵素は、おそらくヘテロ二量体当たり1個のヘムを含有し、ヘムは、₁-Cys-78及び/又は₁-His-105を介して結合しており調節中枢の一部である。

【0003】

病的症状下では、グアニレートシクラーゼ活性化因子の生成が減少し、又はフリーラジカル生成の増加に起因してその分解が促進される。それぞれのcGMP媒介性の細胞応答の減弱により生じるsGCの活性化減低下が、例えば血圧上昇、血小板活性化又は細胞増殖及び細胞接着の増加へと導く。結果として、内皮機能不全、アテローム性動脈硬化、高血圧、安定又は不安定狭心症、血栓症、心筋梗塞、脳卒中又は勃起不全を引き起こす。sGCの薬理的刺激は、cGMP産生を正常化する可能性を示しており、それ故に当該疾患の治療及び/又は予防を可能とする。

【0004】

sGCの薬理的刺激のために、その活性がNO放出中間体、例えば有機硝酸塩に基づく化合物が用いられてきた。この治療の欠点は、耐性の発生及び活性の低下であり、これに起因し必要とされる高投与量である。

【0005】

NO放出を介しては作用しない種々のsGC刺激剤がヴェスリー(Vesely)により一連の刊行物で開示された。しかし、化合物は、たいていはホルモン、植物ホルモン、ビタミン又は例えばトカゲ毒等の天然化合物であるが、細胞溶解液においてcGMP生成に関し弱い効果を有するだけである。ヴェスリー(D.L.Vesely)、「ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・クリニカル・インヴェスティゲーション(Eur.J.Clin.Invest.)」、1985年、第15巻、p.258;ヴェスリー(D.L.Vesely)、「バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ(Biochem.Biophys.Res.Comm.)」、1979年、第88巻、p.1244。プロトボルフィリンIXによるヘムフリーのグアニレートシクラーゼの刺激が、イグナロら(Ignarro et al.)、「アドバンシズ・イン・ファルマコロジー(Adv.Pharmacol.)」、1994年、第26巻、p.35によって証明された。ペッティボンらは(Pettibone et al.)、「ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ファルマコロジー(Eur.J.Pharmacol.)」、1985年、第116巻、p.307、ジフェニルヨードニウムヘキサフルオロスファートの抗高血圧作用を開示し、これをsGCの刺激に起因するものとした。ユーらによれば(Yu et al.)、「ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファルマコロジー(Brit.J.Pharmacol.)」、1995年、第114巻、p.1587、ラット単離大動脈において弛緩作用を有するイソリキリチゲニンは、又sGCをも活性化する。コーら(Ko et al.)、「ブラッド(Blood)」、1994年、第84巻、p.4226、ユーら(Yu et al.)、「バイオケミカル・ジャーナル(Biochem.J.)」、1995年、第306巻、p.787及びウーらは(Wu et al.)、「ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファルマコロジー(Brit.J.Pharmacol.)」、1995年、第116巻、p.1973、1-ベンジル-3-(5-ヒドロキシメチル-2-フリル)インダゾールのsGC刺激活性を証明し、並びに抗増殖性作用及び血小板抑制作用を証明した。sGC刺激活性を示すピラゾール及び縮合ピラゾールは、欧州特許出願公開第908,456号及びドイツ特許出願公開第19,744,027号に開示されている。

【0006】

そのN-アリール基がチオ置換基を保有する一連の2-スルホニルアミノ安息香酸N-

10

20

30

40

50

アリールアミド類が文献に述べられている。これらの化合物は、通常N - アリール基が、容易に酸化される置換基、この場合はヒドロキノン誘導体とみなされるが例えば互いにパラの位置にある2のヒドロキシ基等、を更に保有するが、感光材料の調製用添加物である（参照、例えば「ケミカル・アブストラクツ（Chemical Abstracts）」、第119巻、抄録番号105757；第120巻、抄録番号41858；第123巻、抄録番号70224；又は第126巻、抄録番号257007）。英国特許出願公開第876,526号（「ケミカル・アブストラクツ」第56巻、抄録番号15432e）は、ウールの虫食い防護に使用できる3,5 - ジクロロ - 2 - メチルスルホニル安息香酸N - （5 - クロロ - 2 - （4 - クロロフェニルメルカプト） - フェニル） - アミドを開示している。

10

【0007】

本発明の化合物は、グアニレートシクラーゼの高活性化に効果を与え、それ故に低c G M P レベルに関連する疾患の治療と予防に適していることが、明らかとなった。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

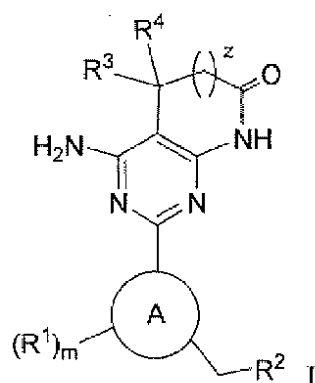
【0008】

本発明は、可溶性グアニレートシクラーゼを活性化する化合物であって、疾患、例えば、高血圧症、心不全（heart failure）、肺高血圧症、狭心症、糖尿病、心不全（cardiac insufficiency）、血栓症又はアテローム性動脈硬化等の心疾患の治療及び予防にとり有用な薬学的に活性な化合物に関する。式Iの化合物は、サイクリックグアノシンーリン酸（「c G M P」）

20

式I

【化1】



30

【0009】

の生体における産生を調節することができ、一般的にはc G M P バランスの障害に関連する疾患の治療及び予防に適している。発明は、更に、式Iの化合物を調製する工程、前記の疾患の治療及び予防のための化合物の使用及びこれを目的とする製剤調製のための化合物の使用、並びに式Iの化合物を含有する製剤に関する。

40

【0010】

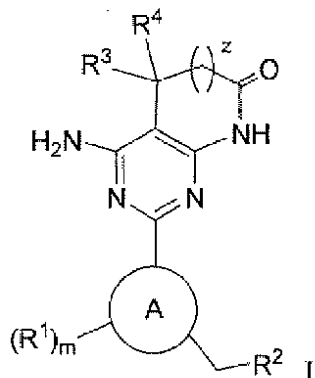
発明の詳細な説明及び好ましい実施態様

本発明は、可溶性グアニレートシクラーゼを活性化する式Iの化合物及びその薬学的に許容可能な塩に関する。

【0011】

式I

【化 2】



10

【 0 0 1 2 】

式中、

【化 3】



【 0 0 1 3 】

20

は、8又は9員環のヘテロアリールであり；

R^a及びR^bは、各出現時に、独立して - H及び - C₁ - C₆ アルキルからなる群から選択され；R^cは、各出現時に、独立して - C₁ - C₆ アルキル、 - CF₃ 及びアリールからなる群から選択され；

R¹は、各出現時に、独立して - H、ハロ、アリール、ヘテロアリール、 - C₁ - C₆ アルキル、 - C₃ - ₁₀ シクロアルキル、 - OR、 - NO₂、 - CN、 - CO₂ R^a、 - NR^a R^b、 - S(O)_p R^c、チオキソ、アジド、 - C(=O) R^a、 - OC(O)_n R^a、 - OC(=O) OR^a、 - OC(=O) NR^a R^b、 - SO₂ NR^a NR^b、 - NR^a (C=O)_n R^b、 - NR^a SO₂ R^b、 - NR^a C(=O) OR^b、 - NR^a C(O) NR^a R^b、 - NR^a SO₂ NR^a R^b、 - C₂ - ₁₀ アルケニル、及び - C₂ - ₁₀ アルキニル、からなる群から選択され、ここで前記アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、及びアルキニルは、ハロ、 - C₁ - C₆ アルキル、 - OR、オキソ、アリール、ヘテロアリール、 - C₃ - ₁₀ シクロアルキル、 - NO₂、 - CN、 - CO₂ R^a、 - NR^a R^b、 - S(O)_p R^c、チオキソ、アジド、 - C(=O) R^a、 - OC(=O)_n R^a、 - OC(=O) OR^a、 - OC(=O) NR^a R^b、 - SO₂ NR^a NR^b、 - NR^a (C=O)_n R^b、 - NR^a SO₂ R^b、 - NR^a C(=O) OR^b、 - NR^a C(=O) NR^a R^b、 - NR^a SO₂ NR^a R^b 及び - CF₃ から選択される1ないし3個の置換基により任意に置換されており；

30

R²は、 - C₁ - C₆ アルキル、 - (CR^a₂)_r OR、 - (CR^a₂)_r S(O)_p R^c、 - (CR^a₂)_r CF₃、 - (CR^a₂)_r - C₃ - ₁₀ シクロアルキル、 - (CR^a₂)_r アリール、 - (CR^a₂)_r ヘテロアリール、 - (CR^a₂)_r - C₂ - ₁₀ アルケニル、 - (CR^a₂)_r - C₂ - ₁₀ アルキニル、及び - (CR^a₂)_r C(O) O アルキルからなる群から選択され、ここで前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルケニル及びアルキニルは、ハロ、 - C₁ - C₆ アルキル、 - CF₃、 - CN及び - ORから選択される1ないし3個の置換基により任意に置換されており；

40

Rは、各出現時に、独立して - H、 - C₁ - C₆ アルキル、 - CF₃、及びアリールからなる群から選択され；R³及びR⁴は、独立して - H及び - C₁ - C₆ アルキルからなる群から選択され；R³及びR⁴がC₁ - C₆ アルキルであるときは、それらは任意に結合してシクロアルキ

50

ルを生成することができ；

mは、0（ゼロ）、1、2、又は3であり；

pは、0（ゼロ）、1又は2であり；

rは、0（ゼロ）、1、2、3、4、5又は6であり；並びに

zは、0（ゼロ）又は1である。

【0014】

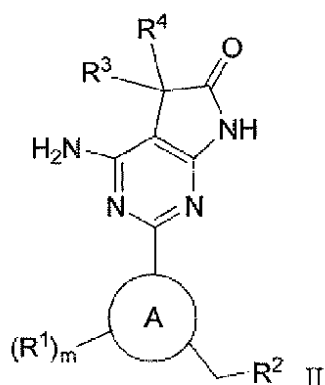
更なる実施態様として、本発明は、式 I I の化合物及びその薬学的に許容可能な塩に関する。

【0015】

式 I I

10

【化4】



20

【0016】

式中、

【化5】



【0017】

30

は、8又は9員環のヘテロアリールであり；

R^a は、各出現時に、独立して - H 及び - $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され；

R^1 は、各出現時に、独立して - H、ハロ、アリール、ヘテロアリール、- $C_1 - C_6$ アルキル及び - C_{3-10} シクロアルキルからなる群から選択され、ここで前記アリール、ヘテロアリール、アルキル及びシクロアルキルは、ハロ、- $C_1 - C_6$ アルキル及び - CF_3 から選択される1ないし3個の置換基により任意に置換されており；

R^2 は、- $C_1 - C_6$ アルキル、- $(CR^a_2)_r CF_3$ 、- $(CR^a_2)_r - C_{3-10}$ シクロアルキル、- $(CR^a_2)_r$ アリール、- $(CR^a_2)_r$ ヘテロアリール、- $(CR^a_2)_r$ アルケニル、- $(CR^a_2)_r$ アルキニル、及び - $(CR^a_2)_r C(O)O$ アルキルからなる群から選択され、ここで前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルケニル及びアルキニルは、ハロ、- $C_1 - C_6$ アルキル、- CF_3 、- CN 及び - OR から選択される1ないし3個の置換基により任意に置換されており；

40

Rは、各出現時に、独立して - H、- $C_1 - C_6$ アルキル、及びアリールからなる群から選択され；

R^3 及び R^4 は、独立して H 及び $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され；

R^3 及び R^4 が $C_1 - C_6$ アルキルであるときは、それらは任意に結合してシクロアルキルを生成することができ；

mは、0、1、2又は3であり；及び

rは、0、1、2、3、4、5、又は6である。

【0018】

50

他の実施態様において、

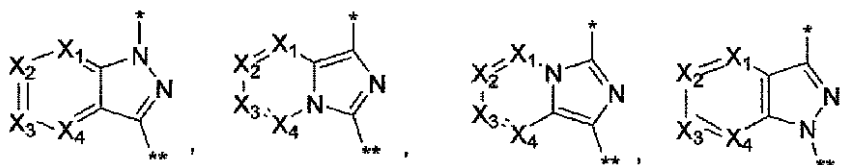
【化 6】



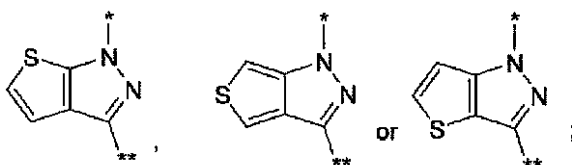
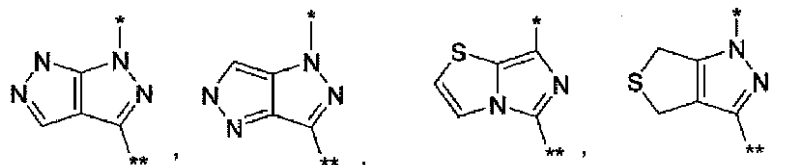
【 0 0 1 9 】

は、

【化 7】



10



20

【 0 0 2 0 】

[式中、

*は、ピリミジニル環への結合を示し、及び**は、構造式 I 又は I I の - C H ₂ - R ² への結合を示し；

X ¹、X ²、X ³ 及び X ⁴ は、N 又は C H から独立して選択され、但し X ¹、X ²、X ³ 及び X ⁴ の中の 1 つのみが N であり；他の全ての可変要素は前述の定義通りである。]

30

【 0 0 2 1 】

他の実施態様において、

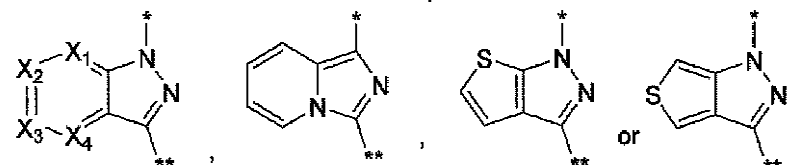
【化 8】



【 0 0 2 2 】

は、

【化 9】



40

【 0 0 2 3 】

[式中、

*は、ピリミジニル環への結合を示し、**は、構造式 I 又は I I の - C H ₂ - R ² への結合を示し；

X ¹、X ²、X ³ 及び X ⁴ は、N 又は C H から独立して選択される、但し X ¹、X ²、X

50

³ 及び X^4 の中の 1 つのみが N であり ; 及び他の全ての可変要素は前述の定義通りである。
。] である。

【 0 0 2 4 】

一実施態様において、 R^3 は - C_1 - C_6 アルキルである。一実施態様において、 R^4 は - C_1 - C_6 アルキルである。更に他の実施態様において、 R^3 及び R^4 は、メチルである。

【 0 0 2 5 】

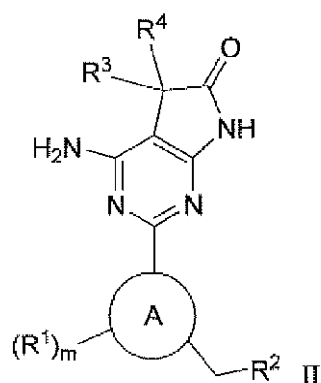
更なる実施態様において、本発明は式 I I の化合物及びその薬学的に許容可能な塩に関する。

【 0 0 2 6 】

10

式 I I

【 化 1 0 】



20

【 0 0 2 7 】

[式中、

【 化 1 1 】

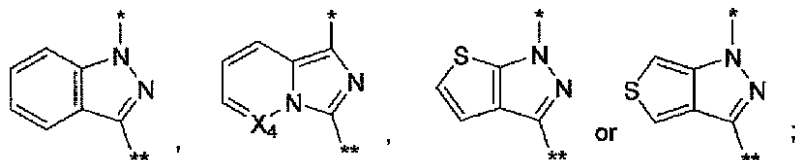


30

【 0 0 2 8 】

は、

【 化 1 2 】



【 0 0 2 9 】

であり ;

40

X^4 は、 CH 及び N からなる群から選択され ;

R^a は、各出現時に、独立して - H 及び - C_1 - C_6 アルキルからなる群から選択され ;

R^1 は、各出現時に、独立して - H 、ハロ、及び - C_1 - C_6 アルキルからなる群から選択され、ここで前記アルキルは、ハロ、- C_1 - C_6 アルキル及び - CF_3 から選択される 1 ないし 3 個の置換基により任意に置換されており ;

R^2 は、- C_1 - C_6 アルキル、- $(CR^a_2)_r - CF_3$ 、- $(CR^a_2)_r - C_{3-10}$ シクロアルキル、及び - $(CR^a_2)_r$ アリールからなる群から選択され、ここで前記アルキル、シクロアルキル及びアリールは、ハロ、- C_1 - C_6 アルキル及び - CF_3 から選択される 1 ないし 3 個の置換基により任意に置換されており ;

R は、独立して - H 、- C_1 - C_6 アルキル、及びアリールから選択され ;

50

R^3 及び R^4 は、各々 - C_1 - C_6 アルキルであり；

m は、0 , 1 , 2 又は 3 であり；及び

r は、0 , 1 , 2 又は 3 である。] である。

【 0 0 3 0 】

他の実施態様において、本発明の化合物は、以下に列挙する群及びその薬学的に許容可能な塩から選択される。

【表 1】

実施例	IUPAC名
1	4-アミノ-2-[5-クロロ-3-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン
2	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[3-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン
3	4-アミノ-2-[5-クロロ-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン
4	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン
5	4-アミノ-2-(5-フルオロ-3-ヘキシル-1H-インダゾール-1-イル)-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン
6	4-アミノ-2-[5-ブromo-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン
7	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[5-ピリジン-4-イル-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン
8	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[3-(4, 4, 4-トリフルオロブチル)-1H-チエノ[3, 4-c]ピラゾール-1-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン

10

20

30

40

9	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-1H-チエノ[3, 4-c]ピラゾール-1-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	
10	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-4, 6-ジヒドロ-1H-チエノ[3, 4-c]ピラゾール-1-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	10
11	4-アミノ-2-[3-(2-シクロペンチルエチル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	
12	4-アミノ-2-[3-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	20
13	4-アミノ-2-[5-クロロ-3-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	
14	4-アミノ-2-[5-フルオロ-3-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	30
15	4-アミノ-2-[5-クロロ-3-(2, 3-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	
16	4-アミノ-2-[3-(2, 3-ジフルオロベンジル)-5-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	40
17	4-アミノ-2-[3-(2, 3-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6	

	H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
18	4-アミノ-2-[3-(2-フルオロベンジル)-5-フェニル-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
19	4-アミノ-2-[5-フルオロ-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	10
20	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[5-ピリジン-3-イル-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	20
21	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
22	4-アミノ-2-[5-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	30
23	4-アミノ-2-[5-(3-フリル)-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
24	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[5-(4-メチル-3-チエニル)-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	40

25	4-アミノ-2-[5-シクロプロピル-3-(2,3,6-トリフルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5,5-ジメチル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン	
26	4-アミノ-5,5-ジメチル-2-[5-ピリジン-4-イル-3-(2,3,6-トリフルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン	10
27	4-アミノ-5,5-ジメチル-2-[5-フェニル-3-(2,3,6-トリフルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン	
28	4-アミノ-2-[5-クロロ-3-(ピリミジン-5-イルメチル)-1H-インダゾール-1-イル]-5,5-ジメチル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン	20
29	4-アミノ-5,5-ジメチル-2-[5-(3-チエニル)-3-(2,3,6-トリフルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン	
30	4-アミノ-2-[5-(5-フルオロピリジン-3-イル)-3-(2,3,6-トリフルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5,5-ジメチル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン	30
31	4-アミノ-2-[5-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-(2,3,6-トリフルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5,5-ジメチル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン	40
32	4-アミノ-5,5-ジメチル-2-{3-(2,3,6-トリフルオロベンジル)-5-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-	

	イル} - 1 H - インダゾール - 1 - イル} - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - オン	
3 3	4 - アミノ - 2 - [3 - (6 - ブロモ - 2, 3 - ジフルオロベンジル) - 5 - クロロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 5, 5 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - オン	10
3 4	4 - アミノ - 2 - [3 - (2 - シクロペンチルエチル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 5, 5 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - オン	
3 5	4 - アミノ - 2 - (5 - フルオロ - 3 - ペンチル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 5, 5 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - オン	20
3 6	4 - アミノ - 2 - [5 - フルオロ - 3 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 5, 5 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - オン	
3 7	4 - アミノ - 2 - [3 - (2 - シクロペンチルエチル) - 5 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 5, 5 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - オン	30
3 8	4 - アミノ - 2 - [3 - (2 - シクロペンチルエチル) - 5 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 5, 5 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - オン	
3 9	4 - アミノ - 2 - [5 - フルオロ - 3 - (4, 4, 4 - トリフルオロブチル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 5, 5 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - オン	40
4 0	4 - アミノ - 2 - (5 - クロロ - 3 - ペンチル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 5, 5 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - オン	

4 1	4-アミノ-2-(3-ブチル-5-クロロ-1H-インダゾール-1-イル)-5,5-ジメチル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン	
4 2	4-アミノ-2-[5-クロロ-3-(4,4,4-トリフルオロブチル)-1H-インダゾール-1-イル]-5,5-ジメチル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン	10
4 3	4-アミノ-2-(5-クロロ-3-ペント-4-エン-1-イル-1H-インダゾール-1-イル)-5,5-ジメチル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン	
4 4	4-アミノ-2-(3-ブト-3-エン-1-イル-5-クロロ-1H-インダゾール-1-イル)-5,5-ジメチル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン	20
4 5	4-アミノ-2-(5-クロロ-3-プロピル-1H-インダゾール-1-イル)-5,5-ジメチル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン	
4 6	エチル3-[1-(4-アミノ-5,5-ジメチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-5-クロロ-1H-インダゾール-3-イル]プロパノエイト	
4 7	4-アミノ-2-[5-クロロ-3-(3,3-ジメチルブチル)-1H-インダゾール-1-イル]-5,5-ジメチル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン	30
4 8	4-アミノ-2-[3-(2,3-ジフルオロベンジル)-1H-チエノ[3,4-c]ピラゾール-1-イル]-5,5-ジメチル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン	
4 9	4-アミノ-2-[6-クロロ-3-(2,3-ジフルオロベンジル)-1H-チエノ[3,4-c]ピラゾール-1-イル]-5,5-ジメチル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン	40

5 0	4-アミノ-2-[5-クロロ-3-(2, 3-ジフルオロベンジル)-1H-チエノ[2, 3-c]ピラゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	
5 1	4-アミノ-2-[3-(2, 3-ジフルオロベンジル)-1H-チエノ[3, 2-c]ピラゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	10
5 2	4-アミノ-2-[5-クロロ-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-1H-チエノ[2, 3-c]ピラゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	
5 3	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-1H-チエノ[3, 2-c]ピラゾール-1-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	20
5 4	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[5-メチル-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)ピラゾロ[4, 3-c]ピラゾール(5H)-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	30
5 5	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-1H-チエノ[2, 3-c]ピラゾール-1-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	
5 6	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[6-メチル-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)ピラゾロ[3, 4-c]ピラゾール(6H)-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	40
5 7	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[3-(2, 3, 6-トリフル	

	オロベンジル) - 1 H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル] - 5, 7-ジヒドロ-6 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
5 8	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2- [7- (2, 3, 6-トリフルオロベンジル) イミダゾ [1, 5-b] ピリダジン-5-イル] - 5, 7-ジヒドロ-6 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	10
5 9	4-アミノ-2- [6-クロロ-3- (2, 3, 6-トリフルオロベンジル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル] - 5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
6 0	4-アミノ-2- [6-フルオロ-3- (2, 3, 6-トリフルオロベンジル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル] - 5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	20
6 1	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2- [5- (2, 3, 6-トリフルオロベンジル) イミダゾ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル] - 5, 7-ジヒドロ-6 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
6 2	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2- [1- (2, 3, 6-トリフルオロベンジル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-3-イル] - 5, 7-ジヒドロ-6 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	30
6 3	4-アミノ-2- [3- (2, 3-ジフルオロベンジル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル] - 5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
6 4	4-アミノ-2- [7- (2, 3-ジフルオロベンジル) イミダゾ [1, 5-b] ピリダジン-5-イル] - 5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	40
6 5	4-アミノ-2- [3- (2, 3-ジフルオロベンジル) - 6-フル	

	オロイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル] -5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
6 6	4-アミノ-2- [7- (2-フルオロベンジル) イミダゾ [1, 5-b] ピリダジン-5-イル] -5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	10
6 7	4-アミノ-2- [3- (2-フルオロベンジル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル] -5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
6 8	4-アミノ-2- [6-フルオロ-3- (2-フルオロベンジル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル] -5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	20
6 9	4-アミノ-2- [6-クロロ-3- (2-フルオロベンジル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル] -5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
7 0	4-アミノ-2- [7- (2, 3-ジフルオロベンジル) -2-メチルイミダゾ [1, 5-b] ピリダジン-5-イル] -5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	30
7 1	4-アミノ-2- [6-クロロ-3- (2, 3-ジフルオロベンジル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル] -5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
7 2	4-アミノ-2- (3-ベンジルイミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル) -5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	40
7 3	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2- [3- (2, 3, 6-トリフルオロベンジル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル] -5,	

	7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
7 4	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[6-フェニル-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
7 5	4-アミノ-2-[6-(2-フルオロフェニル)-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	10
7 6	4-アミノ-2-[6-(3-フルオロフェニル)-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	20
7 7	4-アミノ-2-[6-(4-フルオロフェニル)-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
7 8	4-アミノ-2-[6-(3-クロロフェニル)-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	30
7 9	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[6-(3-チエニル)-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	40
8 0	4-アミノ-2-[6-シクロプロピル-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリ	

	ミジン-6-オン	
8 1	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[7-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)イミダゾ[1, 5-b]ピリダジン-5-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	
8 2	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[3-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	10
8 3	4-アミノ-2-[3-(2-クロロ-6-フルオロ-3-メチルベンジル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	
8 4	4-アミノ-2-[3-(2-シクロペンチルエチル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	20
8 5	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[7-(4, 4, 4-トリフルオロブチル)イミダゾ[1, 5-b]ピリダジン-5-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	
8 6	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[3-(4, 4, 4-トリフルオロブチル)イミダゾ[1, 5-a] <u>ピリジン</u> -1-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	30
8 7	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-{3-[2-(2-チエニル)エチル]イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル}-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	
8 8	4-アミノ-2-[3-(2-シクロプロピルエチル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	40
8 9	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-(3-ペンチルイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2,	

	3-d] ピリミジン-6-オン	
9 0	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-(7-ペンチルイミダゾ [1, 5-b] ピリダジン-5-イル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
9 1	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[3-(3-メチルブチル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	10
9 2	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[3-メチル-5-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル) イミダゾ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
9 3	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[2-メチル-5-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル) イミダゾ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	20
9 4	4-アミノ-2-[5-(2-フルオロベンジル) イミダゾ [5, 1-b] [1, 3] チアゾール-7-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
9 5	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-インダゾール-3-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	30
9 6	4-アミノ-2-[5-クロロ-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-7(6H)-オン	
9 7	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-7(6H)-オン	40
9 8	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[3-(2, 3, 6-トリフル	

	オロベンジル) - 1H-チエノ [3, 4-c] ピラゾール-1-イル] - 5, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (6H) - オン	
9 9	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2- [3- (2, 3, 6-トリフルオロベンジル) - 4, 6-ジヒドロ-1H-チエノ [3, 4-c] ピラゾール-1-イル] - 5, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (6H) - オン	10
1 0 0	4-アミノ-2- [5-クロロ-3- (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 5-エチル-5-メチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
1 0 1	4-アミノ-2- [5-クロロ-3- (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 5-メチル-5-プロピル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	20
1 0 2	4-アミノ-2- [5-クロロ-3- (3, 3-ジメチルブチル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 5-エチル-5-メチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
1 0 3	4-アミノ-5-エチル-2- [3- (2-フルオロベンジル) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン-1-イル] - 5-メチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	30
1 0 4	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2- [3- (3, 3, 4, 4, 4-ペンタフルオロブチル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	
1 0 5	4-アミノ-2- [5-フルオロ-3- (3, 3, 4, 4, 4-ペンタフルオロブチル) - 1H-インダゾール-1-イル] - 5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン	40

1 0 6	4-アミノ-2-[5-クロロ-3-(3, 3, 4, 4, 4-ペンタフルオロブチル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	
1 0 7	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[3-(3, 3, 4, 4, 4-ペンタフルオロブチル)-1H-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-1-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	10
1 0 8	4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[3-(3, 3, 4, 4, 4-ペンタフルオロブチル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	20
1 0 9	4-アミノ-2-[6-フルオロ-3-(3, 3, 4, 4, 4-ペンタフルオロブチル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	
1 1 0	4-アミノ-2-[6-クロロ-3-(3, 3, 4, 4, 4-ペンタフルオロブチル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	30
1 1 1	4-アミノ-2-[6-クロロ-1-(3, 3, 4, 4, 4-ペンタフルオロブチル)-1H-インダゾール-3-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	

40

更なる実施態様において、本発明の化合物は以下の群、及びそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される：

4-アミノ-2-[5-クロロ-3-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン；

4-アミノ-2-[5-クロロ-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン；

4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-1H-チエノ[3, 4-c]ピラゾール-1-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[

50

2, 3 - d] ピリミジン - 6 - オン ;
 4 - アミノ - 2 - [5 - クロロ - 3 - (2, 3, 6 - トリフルオロベンジル) - 1 H - チ
 エノ [2, 3 - c] ピラゾール - 1 - イル] - 5, 5 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 6
 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - オン ;
 4 - アミノ - 5, 5 - ジメチル - 2 - [7 - (2, 3, 6 - トリフルオロベンジル) イミ
 ダゾ [1, 5 - b] ピリダジン - 5 - イル] - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2, 3
 - d] ピリミジン - 6 - オン ;
 4 - アミノ - 2 - [6 - クロロ - 3 - (2, 3, 6 - トリフルオロベンジル) イミダゾ [1, 5 - a]
 ピリジン - 1 - イル] - 5, 5 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロ
 ロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - オン ;
 4 - アミノ - 2 - [6 - フルオロ - 3 - (2, 3, 6 - トリフルオロベンジル) イミダゾ
 [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル] - 5, 5 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピ
 ロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - オン ;
 4 - アミノ - 2 - [3 - (2, 3 - ジフルオロベンジル) - 6 - フルオロイミダゾ [1,
 5 - a] ピリジン - 1 - イル] - 5, 5 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2,
 3 - d] ピリミジン - 6 - オン ;
 4 - アミノ - 5, 5 - ジメチル - 2 - [3 - (2, 3, 6 - トリフルオロベンジル) イミ
 ダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 1 - イル] - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2, 3 -
 d] ピリミジン - 6 - オン ;
 4 - アミノ - 2 - [3 - (2 - シクロペンチルエチル) イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン
 - 1 - イル] - 5, 5 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリ
 ミジン - 6 - オン。

10

20

【 0 0 3 1 】

一般式 I の化合物において、原子は、天然の同位体存在比を示しても、又は原子の中の一以上が、同じ原子番号を有するが自然界に主に見出される原子質量又は質量数と異なる原子質量又は質量数を有する特定の同位体を強化されていてもよい。本発明は、式 I の化合物の全ての適した同位体のバリエーションを含むことを意味する。例えば、水素 (H) の異なる同位元素には、軽水素 (1 H) 及び重水素 (2 H) が含まれる。軽水素は、自然界に優勢に見出される水素の同位体である。重水素強化により、インビボでの半減期延長又は必要用量の減少等の一定の治療上の有利性を与えることができ、又は生体試料のキャラクタリゼーション用の標準物質として有用な化合物を提供することができる。同位体的に強化された式 I の範囲内の化合物は、過度の実験を要せず、当業者に公知の従来技術により、又は同位体的に適切に強化した試薬及び / 又は中間体を使用して本明細書のスキーム及び実施例に記載されたものと類似の過程により調製することができる。

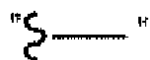
30

【 0 0 3 2 】

特に断りがない限り本明細書で使用する時、「アルキル」とは、特定の炭素原子数を有する分枝鎖及び直鎖双方の飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図する。用語「シクロアルキル」は、ヘテロ原子を含まない炭素環式化合物を意味する。シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、デカヒドロナフチルその他が含まれる。明細書を通して、アルキル基に対して通常使用される略語が用いられ、例えば、メチルは、「 Me 」又は CH_3 を含む従来の略語、又は明確な末端基を有さない長い結合の記号、例えば

40

【 化 1 3 】



【 0 0 3 3 】

により表すことができ、エチルは「 Et 」又は CH_2CH_3 により、プロピルは「 Pr 」又は $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ により、ブチルは「 Bu 」又は $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 等により表すことができる。例えば「 C_{1-6} アルキル 」 (又は「 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル 」) は、

50

全ての異性体を含み、明示された炭素原子数を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基を意味する。 C_{1-6} アルキルには、全てのヘキシルアルキル及びペンチルアルキル異性体と同様に、*n* -、イソ -、*sec* - 及び *t* - ブチル、*n* - プロピル及びイソプロピル、エチル及びメチルが含まれる。「 C_{1-4} アルキル」は、*n* -、イソ -、*sec* - 及び *t* - ブチル、*n* - プロピル及びイソプロピル、エチル及びメチルを意味する。数が明示されていない場合、1 - 10 個の炭素原子は、直鎖又は分枝鎖アルキル基を意図している。「アルキル基が置換されていないか又は 1 - 3 個のフッ素原子で置換されている C_{1-6} アルキル」というフレーズは、一以上の炭素原子に結合したフッ素原子を 0、1、2、又は 3 個有するアルキル基のことを指している。例えば、「 CF_3 」基は、同一の炭素原子に結合した 3 個のフッ素原子を有するメチル基である。

10

【0034】

「アルケニル」は、他に断らない限り、少なくとも 1 個の炭素 - 炭素二重結合を含有する炭素鎖を意味し、炭素鎖は、直鎖又は分枝又はそれらの組合せであり得る。アルケニルの例には、これに限定されないが、ビニル、アリル、イソプロベニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、1 - プロベニル、2 - ブテニル、2 - メチル - 2 - ブテニル、その他が含まれる。用語「シクロアルケニル」は、少なくとも 1 個の炭素 - 炭素二重結合を有しヘテロ原子を含まない炭素環式化合物を意味する。

【0035】

「アリール」は、他に断らない限り、6 - 12 個の炭素原子を含む単環式及び二環式の芳香環を意味する。アリールの例には、これに限定されないが、フェニル、ナフチル、インデニル等が含まれる。「アリール」は、またアリール基に縮合した単環式環を含む。例として、テトラヒドロナフチル、インダニル、等が含まれる。好ましいアリールはフェニルである。

20

【0036】

「ヘテロアリール」は、他に断らない限り、O、S 及び N から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子を含み、各環が 5 から 10 個の原子を有する単環式又は二環式の芳香環又は環系を意味する。例には、これに限定されないが、ピロリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、トリアジニル、チエニル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル等が含まれる。ヘテロアリールには、非芳香族性又は部分的芳香族性である複素環式化合物と縮合した芳香族複素環基、及びシクロアルキル環と縮合した芳香族複素環基も含まれる。ヘテロアリールの例には、これに限定されないが、更に、インダゾリル、チエノピラゾリル、イミダゾピリダジニル、ピラゾロピラゾリル、ピラゾロピリジニル、イミダゾピリジニル及びイミダゾチアゾリルが含まれる。ヘテロアリールには、例えばピリジニウムのような荷電型の基も含まれる。

30

【0037】

「ヘテロシクリル」は、他に断らない限り、その結合箇所が炭素又は窒素である、N、S 及び O から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子を含む 5 又は 6 員環の単環式飽和環を意味する。「ヘテロシクリル」の例には、これに限定されないが、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、イミダゾリジニル、2,3 - ジヒドロフルオロ(2,3 - b)ピリジル、ベンゾオキサジニル、等が含まれる。この用語には、窒素を介して結合した 2 - 又は 4 - ピリドン誘導体又は N - 置換 - (1H, 3H) - ピリミジン - 2,4 - ジオン類 (N - 置換ウラシル) のような芳香族性ではない部分不飽和の単環式環も含まれる。ヘテロシクリルには、更に、例えばピペリジニウムのような荷電した形態部分も含まれる。

40

【0038】

「ハロゲン (又はハロ)」には、他に断らない限り、フッ素 (フルオロ)、塩素 (クロロ)、臭素 (ブromo) 及びヨウ素 (ヨード) が含まれる。フルオロ及びクロロが好ましい。

【0039】

50

明示的に反対の記載がない限り、示された置換基による置換は、このような環置換が化学的に許容され安定な化合物が得られる限りにおいて、環内（例えば、アリール、ヘテロアリール環、又は飽和複素環内）のいずれの原子上であってもよい。「安定な」化合物とは、調製し単離可能な化合物であって、その構造及び性質が残存する又は本明細書記載の目的（例えば、被験者への治療的又は予防的投与）のために化合物の使用を許容するに十分な一定時間本質的に変化せずに残存することができる化合物である。

【0040】

本発明には、式Ⅰの化合物の全ての立体異性体が含まれる。式Ⅰの化合物に存在する不斉中心は、全て互いに独立してS立体配置又はR立体配置を有し得る。本発明には、全ての可能なエナンチオマー（鏡像異性体）及びジアステレオマー（鏡像異性体以外の立体異性体）及び2種以上の立体異性体の混合物、例えばエナンチオマー及び/又はジアステレオマーの全ての比率での混合物が含まれる。従って、エナンチオマーは、左旋性及び右旋性の双方の対掌体として鏡像異性的に純粋な形態において、ラセミ体の形態において及び2種類のエナンチオマーの全ての比率での混合物の形態において、本発明の対象である。本発明には、シス/トランス異性においてシス型及びトランス型の双方と同様これらの型の全ての比率での混合物が含まれる。個々の立体異性体の調製は、必要ならば、例えばクロマトグラフィー又は分別結晶法の常法による混合物の分離によって、又は立体化学的に均一な出発原料を合成に使用することによって、又は立体選択的な合成によって実施することができる。必要に応じて、立体異性体の分離の前に誘導体化を実施することができる。立体異性体混合物の分離は、式Ⅰの化合物の段階又は合成の間の中間体の段階で実施することができる。本発明には、式Ⅰの化合物の全ての互変異性体も含まれる。

【0041】

式Ⅰの化合物が一以上の酸性基又は塩基性基を含む場合、本発明には、対応する生理学的又は毒性学的に許容可能な塩、特に薬学的に利用可能な塩も含まれる。従って、酸性基を含む式Ⅰの化合物は、例えば、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩又はアンモニウム塩として、これらの置換基に存在し得、本発明に従って使用することができる。このような塩の例は、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、又はアンモニア若しくは例えばエチルアミン、エタノールアミン、トリエタノールアミン若しくはアミノ酸等の有機アミンとの塩である。一以上の塩基性基、例えばプロトン化され得る基を含む式Ⅰの化合物は、例えば、塩酸、臭化水素、リン酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、シュウ酸、酢酸、酒石酸、乳酸、サリチル酸、安息香酸、ギ酸、プロピオン酸、ピバル酸、ジエチル酪酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、スルファミン酸、フェニルプロピオン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、イソニコチン酸、クエン酸、アジピン酸、等との塩として、無機酸又は有機酸との酸付加塩の形態で存在し得、本発明に従って使用することができる。式Ⅰの化合物が分子内に酸性基と塩基性基を同時に含む場合、本発明には、既述の塩形態に加え、分子内塩即ちベタイン（双性イオン）も含まれる。塩は、当業者に公知の常法により、例えば、溶媒又は分散剤中の有機酸又は無機酸又は塩基との配合により、又は他の塩からのアニオン交換又はカチオン交換により、式Ⅰの化合物から得ることができる。本発明には、生理学的適合性が低いために、薬剤への直接の使用には適していないが、例えば、化学反応のための又は生理学的に許容可能な塩の調製のための中間体として使用し得る、式Ⅰの化合物の全ての塩も含まれる。

【0042】

本明細書の実施例によって説明する際、

【化14】



10

20

30

40

50

【 0 0 4 3 】

は、5又は6員環に縮合し、その結果、縮合環が2の隣接する原子を共有する5員環からなる、8又は9員環の二環式ヘテロアリール環系を表す。特に、8又は9員環ヘテロアリールは、2個

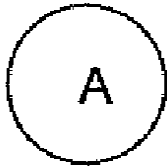
の窒素を含む5員環であり、任意に一以上のヘテロ原子（N、O又はS）を含む第二の環に縮合した、第一の環、から構成される。第一の環の2個の窒素は、全部が第一の環にあってもよく、又は2個の窒素の1個が第二の環との縮合部位で共有されていてもよい。8又は9員環二環式ヘテロアリールは、第一の環を介して、より具体的には、二環式ヘテロアリールの両環により共有された2個の原子の各々に隣接する、第一の環の各々の原子を介して、構造式 I 又は I I のピリミジニル環及び $-CH_2-R^2$ 基に結合している。

10

【 0 0 4 4 】

一実施態様において、

【 化 1 5 】

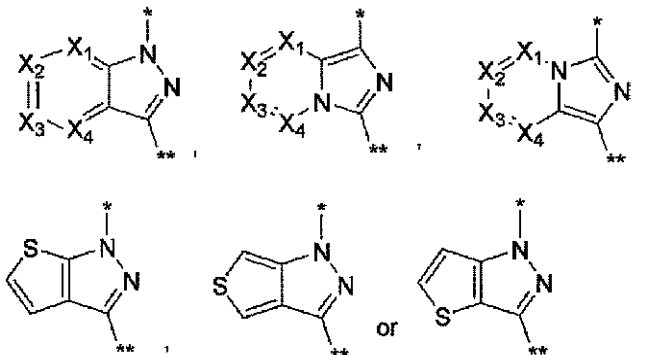


【 0 0 4 5 】

は

20

【 化 1 6 】



30

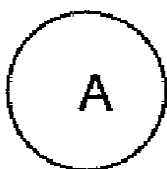
【 0 0 4 6 】

である。

【 0 0 4 7 】

他の実施態様において、

【 化 1 7 】

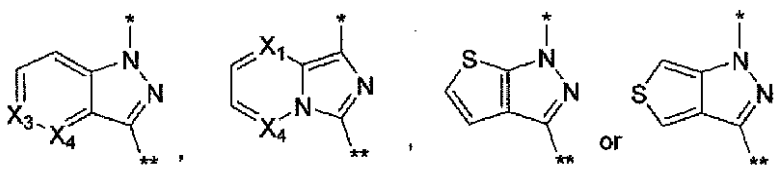


40

【 0 0 4 8 】

は

【 化 1 8 】



【 0 0 4 9 】

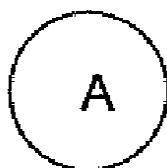
50

であり、式中、 X^1 、 X^3 及び X^4 は、 CH 又は N から選択されるが、但し 1 個は N である。

【0050】

更に他の実施態様において、

【化19】

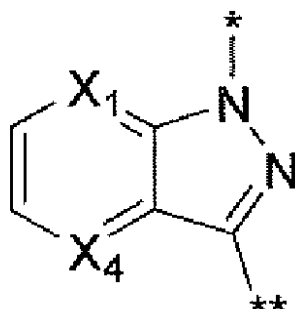


10

【0051】

は、

【化20】



20

【0052】

であり、 X^1 及び X^4 は CH である。本明細書で用いる際、 $*$ は、ピリミジニル環への結合を示し、及び $**$ は、構造式 I 又は II の $-CH_2-R^2$ への結合を示す。

【0053】

一実施態様においては、 R^1 は、独立して $-H$ 、ハロ、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1-C_6$ アルキル、及び $-C_3-10$ シクロアルキル、から選択され、ここで前記アリール、ヘテロアリール、アルキル及びシクロアルキルは、ハロ、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-OR$ 、オキソ及び CF_3 から選択される 1 ないし 3 の置換基により任意に置換されている。更なる実施態様において、 R^1 はアリール又は $-C_1-C_6$ アルキルであり、ここで前記アリール又は $-C_1-C_6$ アルキルは、ハロ又は CF_3 から選択される 1 ないし 3 個の置換基により任意に置換されている。

30

【0054】

一実施態様において、 R^2 は、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-(CR^a_2)_r-C_3-10$ シクロアルキル、 $-(CR^a_2)_r$ アリール、 $-(CR^a_2)_r$ ヘテロアリール、及び $-(CR^a_2)_rC(O)O$ アルキルからなる群から選択され、ここで前記アルキル、シクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、ハロ、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 及び $-OR$ から選択される 1 ないし 3 個の置換基により任意に置換されている。他の実施態様において、 R^2 は、 $-C_1-C_6$ アルキル及び $-(CR^a_2)_r$ アリールから選択され、ここで前記アルキル及びアリールは、ハロ、 $-C_1-C_6$ アルキル及び $-CF_3$ から選択される 1 ないし 3 個の置換基により任意に置換されている。

40

【0055】

R^3 及び R^4 の双方がアルキルであるときは、それらは、それらが通常結合している炭素と結合して、3-6 員のシクロアルキル環を生成する。一実施態様において、 R^3 及び R^4 は、それぞれ $-C_1-C_6$ アルキルである。他の実施態様において、 R^3 及び R^4 はそれぞれメチルである。

【0056】

本発明は、以下に記載され本発明の化合物が得られる、式 I の化合物の調製方法にも関する。

50

【 0 0 5 7 】

本発明の式 I の化合物は、可溶性グアニレートシクラーゼ (s G C) の活性化を介して c G M P 濃度の増加をもたらし、それ故に、それらは、低い又は減少した c G M P レベルに関連する障害、又はそれによって生ずる障害の治療及び予防、又は現状の c G M P レベルの増加が望まれる障害のその治療又は予防のための有用な薬剤である。式 I の化合物による s G C の活性化は、例えば、以下に記載する活性アッセイにより試験することができる。

【 0 0 5 8 】

低 c G M P レベルと関連するか、又は c G M P レベルの増加が望まれる障害及び症状であって、その治療及び予防のために式 I の化合物を使用することが可能な障害及び症状は、例えば、内皮障害、拡張機能障害、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、心不全 (h e a r t f a i l u r e)、肺高血圧症、安定及び不安定狭心症、血栓症、再狭窄、心筋梗塞、脳卒中、心不全 (c a r d i a c i n s u f f i c i e n c y) 又は肺高血圧症等の心血管疾患、又は、例えば、勃起障害、気管支喘息、慢性腎機能障害及び糖尿病である。式 I の化合物は、更に肝硬変の治療、及び限定された記憶特性又は学習能力の改善にも使用することができる。

10

【 0 0 5 9 】

式 I の化合物及びその生理学的に許容可能な塩は、動物、好ましくは哺乳動物、特にヒトに、単独、又は相互混合物、又は医薬製剤の形態による薬剤として、投与することができる。用語「患者」には、医学的状态の予防又は治療のために即時の効能のある薬剤を使用する、動物、好ましくは哺乳動物、とくにヒトが含まれる。患者への薬剤の投与には、自己投与及び他人による患者への投与が含まれる。患者は、既存の疾患又は医学的状态の治療を必要としていてもよいし、又は前記の疾患又は医学的状态のリスクを予防又は低減するための予防投与処置を望んでいてもよい。

20

【 0 0 6 0 】

それ故に、本発明の課題は、薬剤として使用するための式 I の化合物及びその生理学的に許容可能な塩、可溶性グアニレートシクラーゼ活性化のための、及び c G M P バランス障害の正常化のためのその使用、及び特に前記の症候群の治療と予防投与におけるその使用並びにこれらを目的とする薬剤の調製のためのその使用でもある。

【 0 0 6 1 】

治療的に有効な量とは、組織、器官、動物又はヒトの、研究者、獣医、医師又は他の臨床医により探究されている、生物学的又は医学的応答を引き出す薬剤又は医薬品の量を意味することを意図している。予防的に有効な量とは、組織、器官、動物又はヒトの、研究者、獣医、医師又は他の臨床医により探究されている、生物学的又は医学的事象の発生リスクを防止又は低減することのできる医薬品の量を意味することを意図している。明確な一日投与量とは、同時に、例えば、高血圧症の治療のために治療的に有効な量、及び例えば、心筋梗塞の予防のために予防的に有効な量の双方であり得ることと了解されたい。

30

【 0 0 6 2 】

更に、本発明の課題は、活性成分として有効量の少なくとも 1 つの式 I の化合物及び / 又はその生理学的に許容可能な塩、並びに通常の薬学的に許容可能な担体、すなわち薬学的に許容可能な担体及び / 又は添加剤から構成される医薬製剤 (又は医薬組成物) である。

40

【 0 0 6 3 】

従って、本発明の課題は、例えば、活性成分として有効量の前記化合物及び / 又はその生理学的に許容可能な塩及び通常の薬学的に許容可能な担体から構成される薬剤、医薬製剤として使用するための前記化合物及びその生理学的に許容可能な塩、及び前記症候群の治療又は予防における前記化合物及び / 又はその生理学的に許容可能な塩の使用、並びにこれらの目的のために薬剤を調製するためのそれらの使用である。

【 0 0 6 4 】

本発明の薬剤は経口的に、例えば、丸剤、錠剤、ラッカー塗布錠剤 (l a c q u e r e

50

d tablets)、糖衣錠、顆粒、硬及び軟ゼラチンカプセル、水溶液、アルコール性又は油性溶液、シロップ、エマルジョン若しくは懸濁液、又は経直腸的に、例えば坐剤の形態で投与することができる。投与は、非経口的に、例えば、注射又は注入用溶液の形態で皮下注射、筋肉内注射、静脈注射で投与することができる。他の適切な投与形態は、例えば、軟膏、チンキ剤、スプレー剤又は経皮吸収治療システムの形態における経皮又は局所投与、又は点鼻薬又はエアロゾル混合物の形態のような吸入投与、又は例えばマイクロカプセル、インプラント、プラスチックの桿状体 (rods) である。好ましい投与形態は、たとえば、治療すべき疾患及びその重症度に依存する。

【0065】

式 I の活性化化合物及び / 又はその生理学的に許容可能な塩の医薬製剤中の量は、通常は 1 投与量あたり 0.2 ないし 200 mg、好ましくは 1 ないし 200 mg であるが、医薬製剤のタイプ次第で、更に高くてもよい。医薬製剤は、通常、0.5 ないし 90 重量 % の式 I の化合物及び / 又はその生理学的に許容可能な塩から成る。医薬製剤の調製は、それ自体公知の方法により実施することができる。この目的のため、1 種以上の式 I の化合物及び / 又はその生理学的に許容可能な塩を、1 種以上の固形又は液状の薬学的担体物質及び又は添加剤 (補助物質) と共に、必要であれば、治療又は予防的作用を有する他の薬学的活性化化合物と組み合わせ、医学又は獣医学における薬剤として用いることができる適切な投与形態又は投与量にする。

【0066】

丸剤、錠剤、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセルの製造のために、例えば、乳糖、デンプン、例えばトウモロコシデンプン又はデンプン誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩等を用いることが可能である。軟ゼラチンカプセル及び座剤のための担体は、例えば、脂肪、ろう、半流動性及び液状ポリオール、天然油又は硬化油等である。液剤、例えば、注射用液剤、エマルジョン又はシロップの液剤の調製のための適切な担体は、例えば、水、生理的食塩水、エタノール等のアルコール類、グリセリン、ポリオール類、ショ糖、転化糖、グルコース、マンニトール、植物油等である。また、式 I の化合物及びその生理学的に許容可能な塩を凍結乾燥し、得られた凍結乾燥物を、例えば、注射又は注入用製剤を調製するために使用することも可能である。マイクロカプセル、インプラント又はプラスチックの桿状体のための適切な担体は、例えば、グリコール酸と乳酸の共重合体である。

【0067】

活性化化合物及び担体に加え、医薬製剤は、通常の添加剤、例えば、賦形剤、崩壊剤、バインダー、滑沢剤、展着剤、安定剤、乳化剤、分散剤、防腐剤、甘味料、着色料、着香料、芳香剤、増粘剤、希釈剤、緩衝物質、溶剤、可溶化剤、持続効果を達成するための薬剤、浸透圧を変えるための塩、コーティング剤又は抗酸化剤を含むこともできる。

【0068】

投与すべき式 I の活性化化合物及び / 又はその生理学的に許容可能な塩の投与量は、個々のケースに依存し、通常、最適な効果を達成するために個々の事情に適合させるべきである。従って、それは治療すべき障害の性質及び重症度、また、治療すべきヒト又は動物の性、年齢、体重及び個体の反応性、使用する化合物の効果及び作用持続時間、治療が急性又は慢性又は予防的であるかどうか、又は式 I の化合物に加え、他の活性化化合物を投与するかどうかに依存する。一般に、体重約 75 kg の成人への望ましい結果を得るための投与として、約 0.01 ないし 100 mg / kg、好ましくは 0.01 ないし 10 mg / kg、特に 0.3 ないし 5 mg / kg の 1 日投与量が適切である。1 日投与量は、単回投与で投与することができるが、又は特に大量を投与する時には、数回、例えば、2、3 又は 4 回の個々の投与に分割することができる。場合によっては、個体の反応性次第で、所定の 1 日投与量から上下にはずすことが必要となる。

【0069】

式 I の化合物は、可溶性グアニレートシクラーゼを活性化する。この性質のために、医学及び獣医学における薬学的活性化化合物としての使用とは別に、それらは、このようなグアニレートシクラーゼへの効果を意図する科学的ツールとして又は生化学研究のための補

10

20

30

40

50

助手段としても使用することができ、そして診断目的、例えば、細胞試料又は組織試料のインビトロ診断においても使用することができる。式Ⅰの化合物及びその塩は、更に、前記の通り、他の薬学的活性化合物の調製のための中間体としても使用することができる。

【0070】

前記化合物は、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例えば、アラセプリル、ベナゼプリル、カプトプリル、セロナプリル、シラザプリル、デラプリル、エナラプリル、エナラプリラート、フォシノプリル、イミダプリル、リシノプリル、モベルチプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、スピラプリル、テモカプリル又はトランドラプリル）、アンジオテンシンⅡ受容体アンタゴニスト（例えば、ロサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン）、中性エンドペプチダーゼ阻害剤（例えば、チオルファン及びホスホラミドン）、アルドステロンアンタゴニスト、レニン阻害剤（例えば、ジ-及びトリ-ペプチドの尿素誘導体（参照、米国特許第5,116,835号）、アミノ酸及び誘導体（米国特許第5,095,119号及び第5,104,869号）、非ペプチド結合により連結したアミノ酸鎖（米国特許第5,114,937号）、ジ-及びトリ-ペプチド誘導体（米国特許第5,106,835号）、ペプチジルアミノジオール類（米国特許第5,063,208号及び第4,845,079号）及びペプチジルベータ-アミノアシルアミノジオールカルバメート類（米国特許第5,089,471号）；以下の米国特許第5,071,837号；第5,064,965号；第5,063,207号；第5,036,054号；第5,036,053号；第5,034,512号及び第4,894,437号に開示された種々の他のペプチドアナログ、及び小分子のレニン阻害剤（ジオールスルホンアミド類及びスルフィニル類を含む（米国特許第5,098,924号））、N-モルホリノ誘導体（米国特許第5,055,466号）、N-ヘテロシクリルアルコール類（米国特許第4,885,292号）及びピロールイミダゾロン類（米国特許第5,075,451号）；また、ペプスタチン誘導体（米国特許第4,980,283号）及びスタチン含有ペプチドのフルオロ-及びクロロ誘導体（米国特許第5,066,643号）、エナルクレイン、RO 42-5892、A 65317、CP 80794、ES 1005、ES 8891、SQ 34017、アリスキレン（2(S), 4(S), 5(S), 7(S) - N - (2 - カルバモイル - 2 - メチルプロピル) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2, 7 - ジイソプロピル - 8 - [4 - メトキシ - 3 - (3 - メトキシプロポキシ) - フェニル] - オクタンアミドヘミフマレート）、SPP 600、SPP 630及びSPP 635）、エンドセリン受容体アンタゴニスト、血管拡張剤、カルシウムチャネル遮断薬（例えば、アムロジピン、ニフェジピン、ベラパミル、ジルチアゼム、ガロパミル、ニルジピン、ニモジピン、ニカルジピン）、カリウムチャネル活性化剤（例えば、ニコランジル、ピナシジル、クロマカリム、ミノキシジル、アプリルカリム、ロプラゾラム）、利尿薬（例えば、ヒドロクロロチアジド）、交感神経遮断薬、ベータ-アドレナリン作用遮断薬（例えば、プロプラノロール、アテノロール、ビソプロロール、カルベジロール、メトプロロール又は酒石酸メトプロロール）、アルファ-アドレナリン作用遮断薬（例えば、ドキサゾシン、ブラゾシン又はアルファメチルドパ）、中枢アルファアドレナリン作用アゴニスト、末梢血管拡張薬（例えば、ヒドララジン）、高脂血症治療薬（例えば、シンバスタチン、ロバスタチン、エゼチミブ、アトルバスタチン、プラバスタチン）、インシュリン増感剤及び関連化合物を含む代謝変換薬（例えば、ムラグリタザル、グリピジド、メトホルミン、ロシグリタゾン）から成る他の薬学的活性化合物と、又はニトロブルシド及びジアゾキシドを含む前記疾患の予防又は治療に有益な他の薬剤と併用しても用いられる。

【0071】

式Ⅰの化合物は、示した実施例を考慮にいれつつ、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が前記の通り定義された（他に断らない限り）、以下に提示する一般的なスキームに従って合成することができる。合成スキーム及び実施例を通して、他に断らない限り、略語は以下の意味で使用される。

【表 2】

a q、a q. =水溶性の	B u L i、n-B u L i = n-ブチルチ リウム	
A r =アリール	D M E = 1, 2-ジメトキシエタン	
A c =酢酸	B n =ベンジル	
B u =ブチル、t-B u = t e r t - ブチル	B F ₃ ・O E t ₂ = トリフルオロボラン/ ジメチルエーテル, (1 : 1)	10
C H C l ₃ = クロロホルム		
c P r = シクロプロピル	c o n c、c o n c. = 濃	
D C E = ジクロロエタン	D B U = 1, 8-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ウンデカ-7-エン	
D C M = ジクロロメタン	d b a = ジベンジリデンアセトン; P d ₂ d b a ₃ = トリス (ジベンジリデンア セトン) パラジウム	20
D I E A = ジイソプロピルエチルアミ ン	D M F = N, N-ジメチルホルムアミド	
D M A C、D M A = ジメチルアセトアミ ド	d p p f、D P P F = 1, 1'-ビス (ジ フェニルホスフィノ) フェロセン.	
D M S O = ジメチルスルホキシド	D I B A L、D I B A L-H = 水素化ジ イソブチルアルミニウム	30
E t = エチル	E D C = 1-エチル-3-(3-ジメチ ルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸 塩	
E t O A c = 酢酸エチル	E t O H = エタノール	
e q. = 当量	H P L C = 高速液体クロマトグラフィ ー	40
H O A c = 酢酸	i P A = イソプロピルアルコール	
i P r = イソプロピル	L A H = 水素化リチウムアルミニウム	

h、h r = 時間	I P A、i - P r O H = イソプロパノール	10
L D A = リチウムジイソプロピルアミド	L C M S = 液体クロマトグラフィー - 質量分光測定法	
M e = メチル	L i H M D S = リチウムビス(トリメチルシリル) アミド	
M e O H = メタノール	m i n、m i n. = 分間	
M p = 融点	N a H M D S = ナトリウムビス(トリメチルシリル) アミド	
N B S = N-ブロモサクシニミド	N I S = N-ヨードスクシンイミド.	20
N M P = N-メチルピロリジノン	N M R = 核磁気共鳴	
P D A = フォトダイオードアレイ	P d / C = パラジウム炭素	
P d C l ₂ (d p p f) ₂ . C H ₂ C l ₂ = ジクロロ 1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (I I) ジクロロメタン付加物	P d ₂ (d b a) ₃ = トリス(ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)	
P h = フェニル	P r = プロピル	
r t = 保持時間	R T = 室温	30
s a t. = 飽和	T E A = トリメチルアミン	
T H F = テトラヒドロフラン、T F A = トリフルオロ酢酸	T L C = 薄層クロマトグラフィー	
p r e p T L C = 分取薄層クロマトグラフィー		

以下の例は、本発明がより完全に理解され得るために提供する。他に断らない限り、出発原料は市販品を入手可能である。それらは、決して本発明を限定するものと解釈されるべきではない。

【0072】

スキーム

本発明の一実施態様において、化学構造 1 の化合物は、スキーム 1 に示した順序に従って調製することができる。環状構造 Z は、5 又は 6 員のアリール又はヘテロアリール環を表す。アルファブromoエステル 3 存在下の水素化ナトリウム、カリウム t e r t - ブトキシド又は炭酸カリウム等の塩基によるマロノニトリル 2 の脱プロトン反応で化合物 4 を産生する。反応は、典型的には D M F 又は T H F 等の溶媒中で行う。市販品が入手できない場合、化合物 3 は、相当するエステルから四塩化炭素等の溶媒中で N - ブロモサクシニミドで臭素付加することにより調製することができる。化合物 4 を、M e O H、n - B u O

10

20

30

40

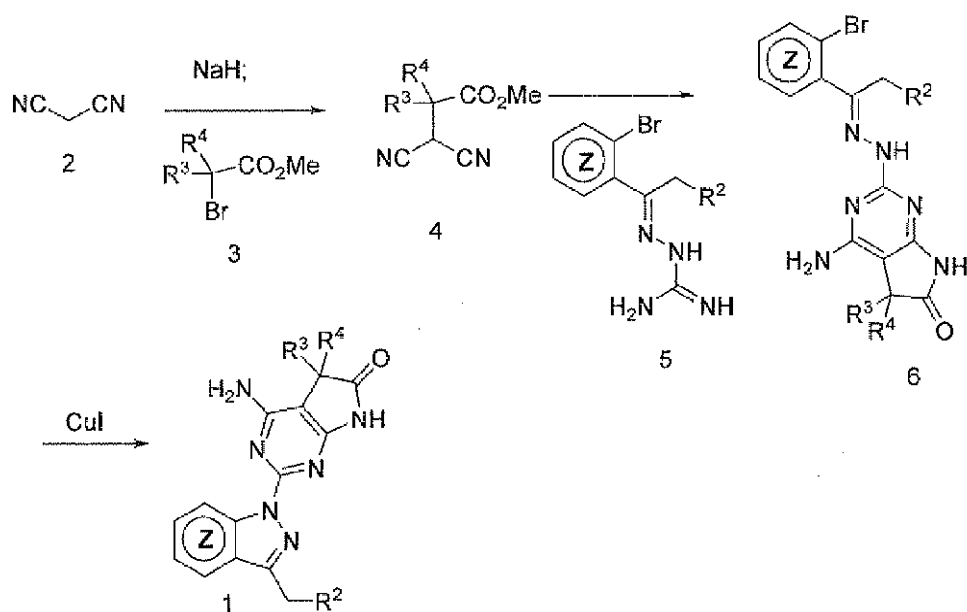
50

H又はt-BuOH等のアルコール溶媒中で、アミノグアニジンヒドラゾン5及びNaOMe、NaOEt又はt-BuOK等の塩基と100ないし150で反応することによりピリミジンヒドラゾン6を得る。反応は、塩基無添加でも実施し得る。化合物1は、化合物6を、DMF又はNMP等の溶媒中で、CuI及びトランス-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン又はN,N'-ジメチルエチレンジアミン等のリガンドにより雰囲気温度160で処理して調製する。反応は、リガンド無添加でも実施し得る。インダゾールを生成する銅が介在するヒドラゾンの環化は、リュラ(Liu, R. et al.)、「シンセチック・コミュニケーションズ(Synthetic Communications)」、2008年、第32巻(2)、p.249により開示された条件を使用しても実施することができる。スキーム1に示した銅が介在する環化は、臭化物6に加えて相当する塩化物又はヨウ化物で実施することもできる。

【0073】

スキーム1

【化21】



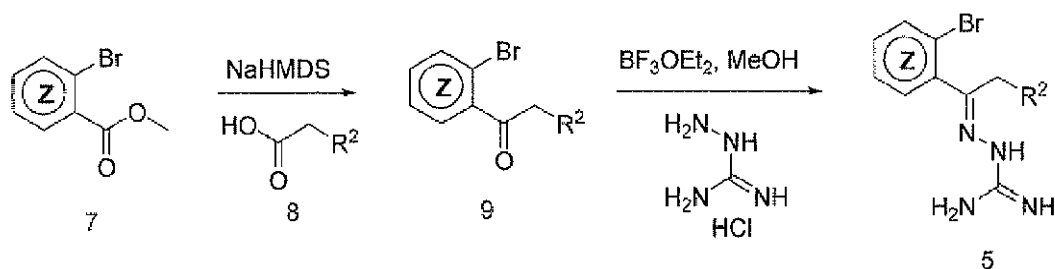
【0074】

アミノグアニジンヒドラゾン5の調製をスキーム2に概説する。メチルエステル7をTHF中でカルボン酸8及びNaHMDS等の塩基と反応することによりケトン9を得る。変換は、アリアル酢酸化合物(8、R²=アリアル)に対し最も効率的である。化合物5は、ケトン9を、メタノール等のアルコール溶媒中でアミノグアニジンヒドラゾン及びボロントリフルオリド-エチルエーテルコンプレックスによって100で処理することにより調製する。

【0075】

スキーム2

【化22】



【0076】

10

20

30

40

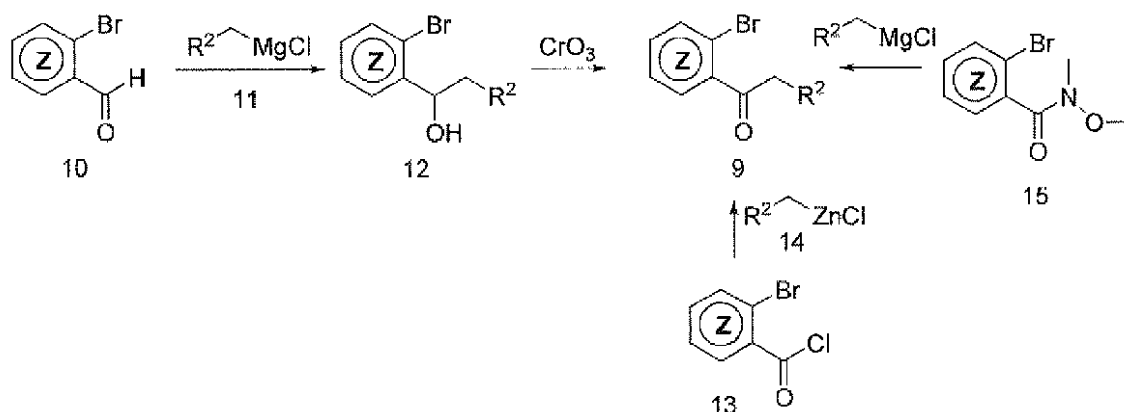
50

ケトン 9 は、当業者に周知の方法を使用して調製することができる。スキーム 3 にいくつかの方法を示す。アルデヒド 10 にアルキル又はアリール塩化マグネシウム 11 (又は臭化、ヨウ化マグネシウム) を添加することによりベンジルアルコール 12 を得る。市販されていなければ、化合物 11 は、ライ (Lai, Y. H.)、*「シンセシス (Synthesis)」*、1981 年、p. 585 により開示された通り、金属マグネシウムを使用して相当するハロゲン化物から調製することができる。ケトン 9 は、化合物 12 を三酸化クロム等の酸化剤で処理することにより調製される。ケトン 9 は、アミド 15 に 11 を添加することによっても調製される。代わりに、ケトン 9 は、ズーら (Zhu, L. et al.)、*「ザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (Journal of Organic Chemistry)」*、1991 年、第 56 巻 (4)、p. 1445 により開示された通り、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 等のパラジウム触媒を使用して、酸塩化物 13 及び亜鉛化合物 14 から調製してもよい。 R^2 が $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ であるケトン 9 は、青木ら (Aoki, S. et al.)、*「テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters)」*、1989 年、第 30 巻 (47)、p. 6541 により開示された通り、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 等のパラジウム触媒を使用して、酸塩化物 13 及び 1-エチルオキシ-1-(トリメチルシリルオキシ)シクロプロパンから調製することができる。

【0077】

スキーム 3

【化 23】



【0078】

構造 18 (A ないし D) を有する本発明化合物の一実施態様は、スキーム 4 に示した順序により調製することができる。アミジン 17 へのニトリル 16 の変換は、ガリギパチ (Garigipati, R. S.)、*「テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters)」*、1990 年、第 31 巻 (14)、p. 1969 により開示された通り、トルエン等の非極性溶媒中 100 でアミノ(クロロ)メチルアルミニウム等の試薬により達成することができる。マロンニトリル 4 とのアミジン 17 の反応によりスキーム 1 に記載したと同様にして 18 が生成する。

【0079】

スキーム 4

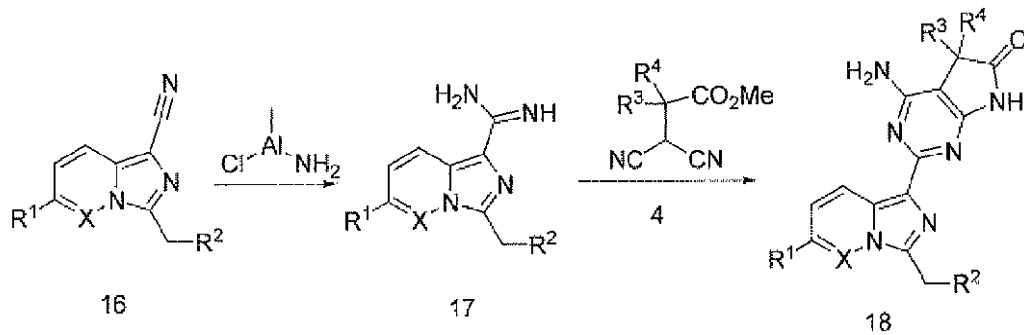
10

20

30

40

【化 2 4】



10

A: R¹ = H, X = C
 B: R¹ = F, X = C
 C: R¹ = Cl, X = C
 D: R¹ = H, X = N

【 0 0 8 0 】

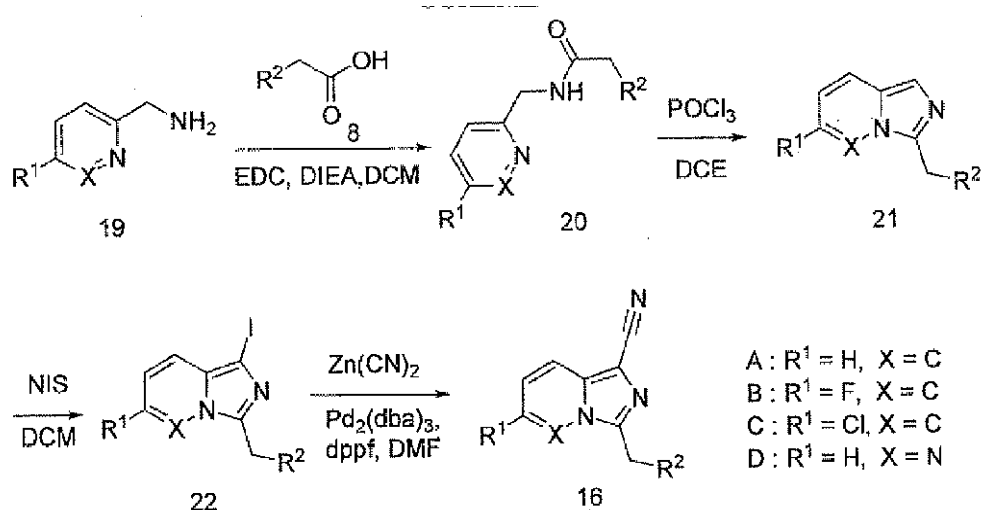
スキーム 5 に、ニトリル中間体 16 の調製を概説する。アミノメチル化合物 19 を、DCM 等の溶媒中でカルボン酸 8 及び EDC 等のカップリング試薬及び DIEA 等の有機塩基とカップリングすることによりアミド 20 を生成することができる。これは、還流条件下 DCE 等の塩素系溶媒中、塩化ホスホリルによりイミダゾピリジン 21 に変換することができる。21 の 22 へのヨウ素化は、DCM 又はアセトニトリル等の溶媒中、雰囲気温度で又は還流条件下で NIS により達成することができる。ニトリル 16 は、Pd(PPh₃)₄ 又は Pd₂(dba)₃ 等の適切な触媒及び DMF 等の極性溶媒中の dppf 等の適切なリガンドの存在下、ヨウ化物 22 をシアン化亜鉛で処理することにより調製することができる。

20

【 0 0 8 1 】

スキーム 5

【化 2 5】



30

A: R¹ = H, X = C
 B: R¹ = F, X = C
 C: R¹ = Cl, X = C
 D: R¹ = H, X = N

40

【 0 0 8 2 】

アミノメチル化合物 19 D は、スキーム 6 に概説した通り調製することができる。ピリダジン 23 は、ドスタルとハイニッシュ (Dostal, W. and Heinisch, G.)、「ヘテロシクルズ (Heterocycles)」、1986 年、793 により開示された化学反応を使用することにより、2-シアノピリダジン 25 に変換することができる。ニトリル 25 の還元は、高圧の水素付加条件下、メタノール又はエタノール等のアルコール溶媒中のパラジウム炭素等の適切な触媒、及び塩酸等の適切な酸を使用す

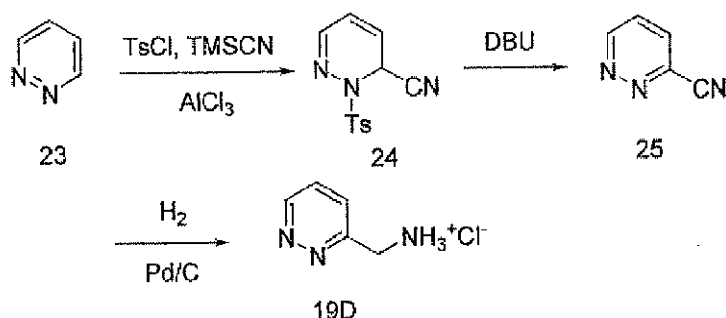
50

ることにより達成することができ、そして 2 - アミノメチルピリダジン塩酸塩 19D を生成する。

【 0 0 8 3 】

スキーム 6

【 化 2 6 】



10

【 0 0 8 4 】

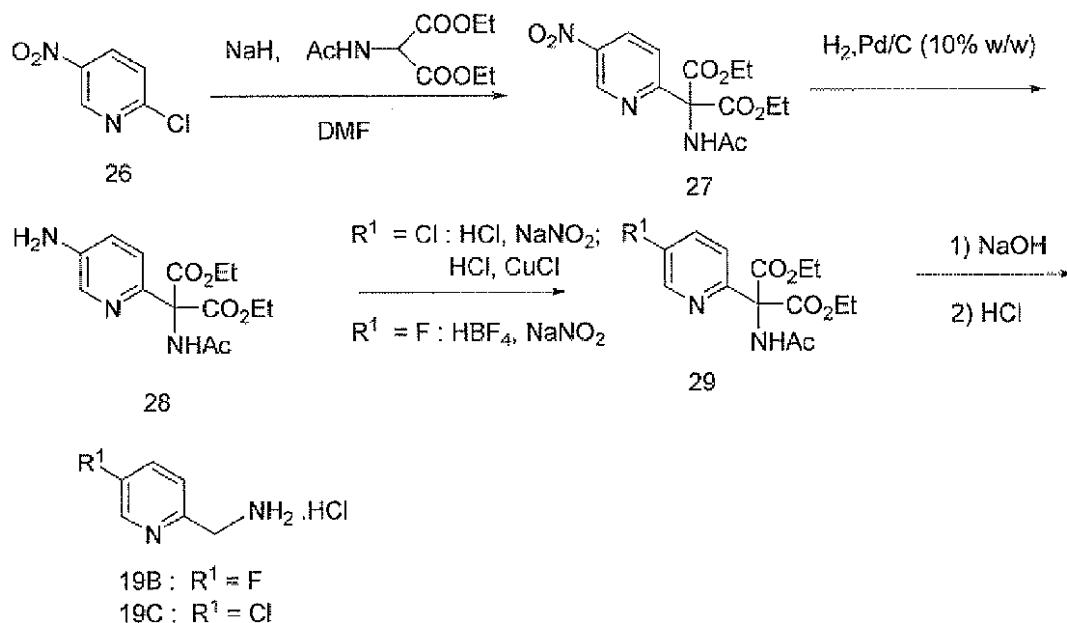
アミノメチル化合物 19B 及び 19C は、スキーム 7 に概説した通り調製することができる。2 - クロロ - 5 - ニトロピリジンにジエチルアセトアミドマロン酸エステルを添加することにより化合物 27 を生成する。水素及びパラジウム炭素による 27 の還元によりアミン 28 を得る。示した条件を使用した 28 のサンドマイヤー反応によりハロ（クロロ又はフルオロ）ピリジン 29 を得る。塩基による 29 のけん化、その後の塩酸による処理によりアミノメチル化合物 19B 及び 19C を得る。

20

【 0 0 8 5 】

スキーム 7

【 化 2 7 】



30

40

【 0 0 8 6 】

構造 36 を有する本発明の化合物の一実施態様は、スキーム 8 に概説する通り調製する。ケトン 30 は、スキーム 2 及び 3 の化合物 9 のためにと同様に調製することができる。化合物 30 をアルコール中でヒドロキシルアミンと反応することによりオキシム 31 を生成する。金属亜鉛による還元、その後のクロログリオキシル酸メチルとの反応により化合物 33 を得る。34 を生じる塩化ホスホリルを使用した 33 の環化は、スキーム 5 に記載したと同様にして実施することができる。エステル 34 のアミジン 35 への変換は、トルエン等の非極性溶媒中 100 でアミノ（クロロ）メチルアルミニウム等の試薬により達成することができる。スキーム 1 で記載したと同様にして、アミジン 35 のマロノニトリ

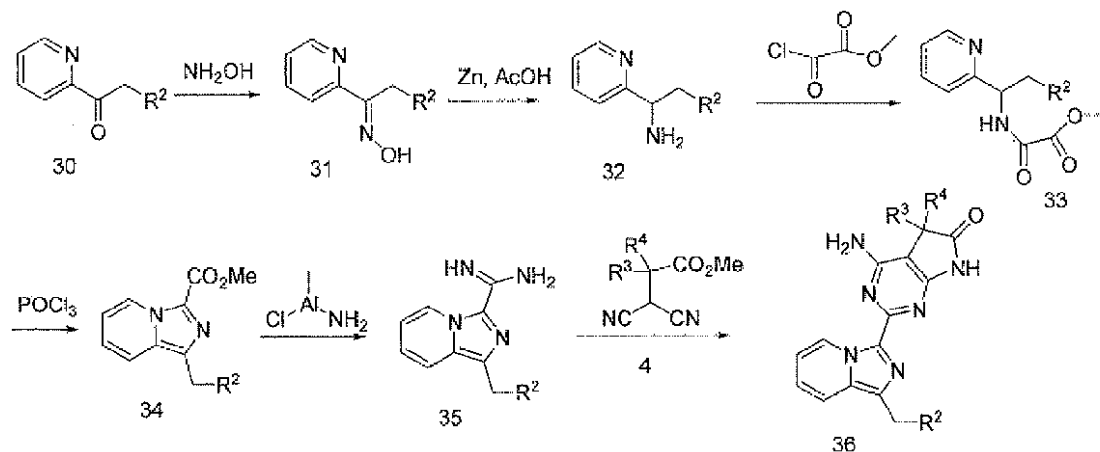
50

ル 4 との反応により 3 6 が生成する。

【 0 0 8 7 】

スキーム 8

【 化 2 8 】



10

【 0 0 8 8 】

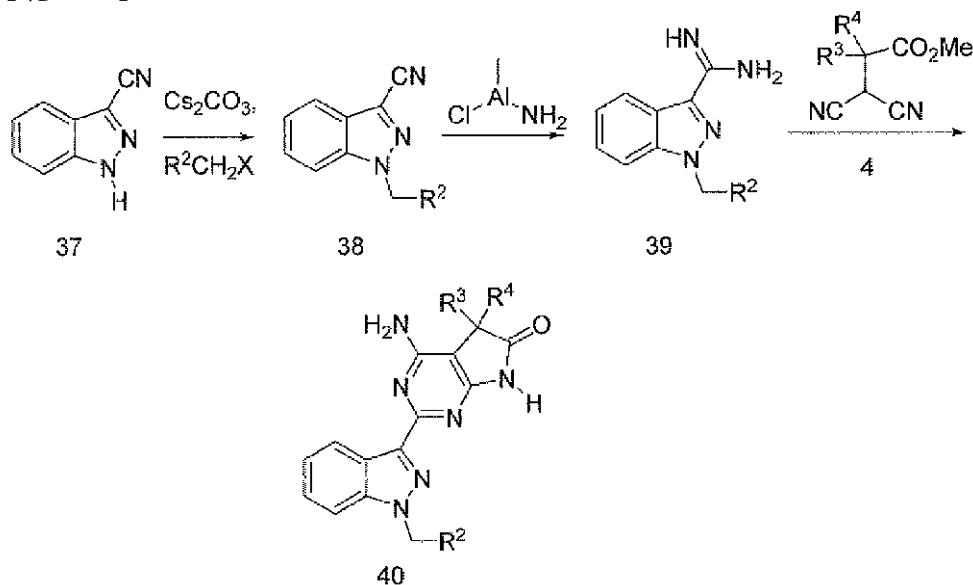
構造 4 0 を有する本発明の化合物の一実施態様は、スキーム 9 に概説する通り調製する。DMF 等の溶媒中で炭酸セシウム又は水素化ナトリウム等の塩基及びハロゲン化アルキルによるニトリルインダゾール 3 7 のアルキル化により化合物 3 8 を生成する。スキーム 4 に記載したと同様にして化合物 3 8 は化合物 4 0 に変換することができる。

20

【 0 0 8 9 】

スキーム 9

【 化 2 9 】



30

【 0 0 9 0 】

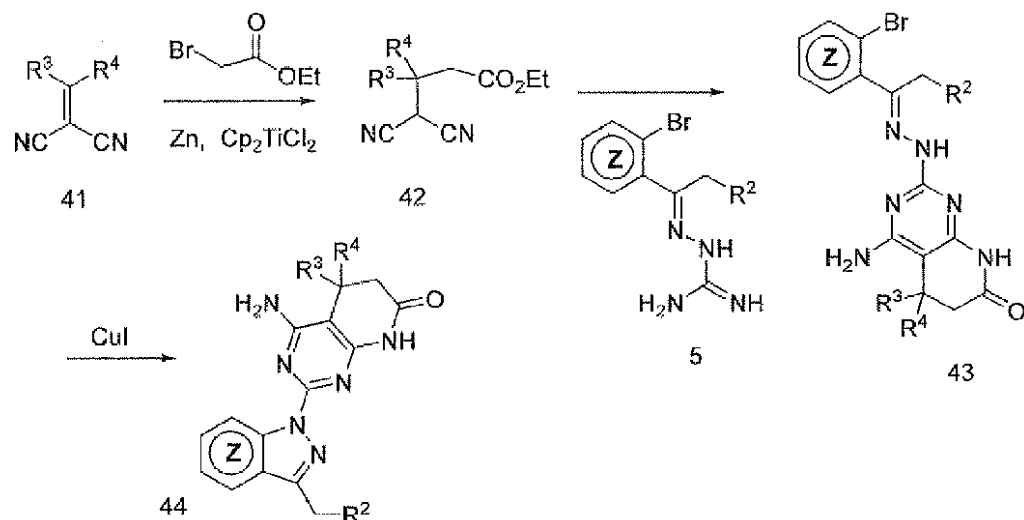
構造 4 4 を有する本発明の化合物の一実施態様は、スキーム 1 0 に概説する通り調製する。ディングら (Ding, Y. et al.)、*「テトラヘドロン (Tetrahedron)」* 1997 年、第 53 巻 (8)、p. 249、により記載された通り、不飽和ニトリル 4 1 のプロモ酢酸エチル、亜鉛及びチタニウムビスシクロペンタジエニルジクロリド触媒剤との反応により化合物 4 2 を生成する。化合物 4 4 は、スキーム 1 に記載の条件を使用して化合物 4 2 から調製する。加えて、化合物 4 は、相当する 6 員環アミドを生成する目的で、スキーム 4、8 及び 9 において化合物 4 2 に代替することができる。

40

【 0 0 9 1 】

スキーム 1 0

【化 3 0】



10

【 0 0 9 2】

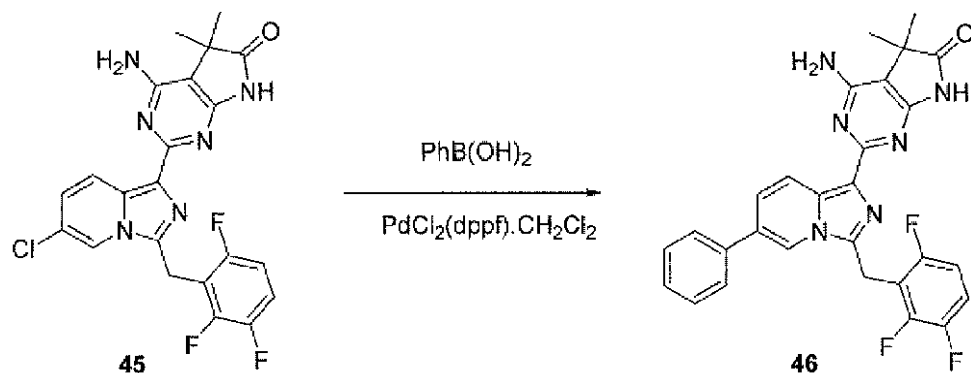
本発明の化合物は、当業者に周知の方法を使用して調製することができる。このような一方法は、ボロン酸又はボロン酸エステル及びハロゲン化アリールのパラジウム介在カップリングである。本方法の一例をスキーム 1 1 に示す。イミダゾピリジン 4 5 は、[1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロロメタン付

20

【 0 0 9 3】

スキーム 1 1

【化 3 1】



30

【 0 0 9 4】

代表例

以下の実施例は、本発明をより十分に説明するために提示しており、決して範囲を限定するものと解釈してはならない。他に断らない限り次の通りである。

40

【 0 0 9 5】

1) 全ての操作は、室温又は雰囲気温度 (R T)、即ち、18 - 25 の範囲の温度で実施した；

2) 反応は、一般的に、窒素かアルゴンの不活性雰囲気下、入手可能な市販品の無水物を使用して行う；

3) マイクロ波による反応は、Biotage Initiator (商標) 又は CEM Explorer (登録商標) 系を使用して実施した；

4) 溶媒の蒸発は、50 までの浴槽温度、減圧下 (4 . 5 - 30 mm H g) ロータリーエバポレーターを使用して実施した；

5) 反応の経過は、薄層クロマトグラフィー (T L C) 及び / 又は、本明細書では L C M

50

Sと称するが、並列型液体クロマトグラフィー（HPLC）-高感度質量分析法（MS）により追跡したが、反応時間はあくまでも説明用に用いたにすぎない；

6）全ての最終化合物の構造は、次の測定法、即ちMS又はプロトン核磁気共鳴法（¹H NMR）の少なくとも一つにより検証した。純度は、次の測定法、即ちTLC又はHPLCの少なくとも一つにより検証した。

【0096】

7）¹H NMRのスペクトルは、所定の溶媒を使用し400、500又は600MHzでVarian Unity又はVarian Inova分析装置に記録した；リスト化するときには、NMRのデータは、残存する溶媒ピークに相対的な百万分率で与えられる（多重度及び水素数）、主要で特長的なプロトンに対するデルタ値の形式である；信号

10

形に対し使用された従来の略語は：s．シングレット；d．ダブレット（見かけ）；t．トリプレット（見かけ）；m．マルチプレット；br．ブロード；等である；
8）MSデータは、Hewlett-Packard（Agilent 1100）HPLC装置とインターフェースでつなぎ、MassLynx/OpenLynxソフトウェアで作動する、Waters Micromass unitに記録した；エレクトロスプレーイオン化法では陽イオン（ES⁺）又は陰イオン（ES⁻）検出；及びダイオードアレイ検出を使用した；分析的HPLC/質量分析法の条件として使用される種々の方法について以下に収載する；

分析的HPLC/質量分析法条件：

LC1： カラム：Waters Xterra MS C-18、3.5 μ、
3.0 x 50 mm

20

温度：50

溶出液：10：90ないし98：2 v/v アセトニトリル/水 +
0.05% TFA（又はHCOOH）溶出時間3.75分

流速：1.0 mL/min、注入量 10 μL

検出器：PDA検出器、200 - 600 nm

MS：質量数範囲 150 - 750 amu（原子質量単位）；陽イオンイレクトロスプレーイオン化

LC2： カラム：Waters Xterra IS C-18、3.5 μ、
2.1 x 20 mm

30

温度：50

溶出液：10：90ないし98：2 v/v アセトニトリル/水 +
0.05% TFA（又はHCOOH）溶出時間1.25分

流速：1.5 mL/min、注入量 5 μL

検出器：PDA検出器、200 - 600 nm

MS：質量数範囲 150 - 750 amu；陽イオンイレクトロスプレーイオン化

LC3： カラム：Waters Xterra IS C-18、3.5 μ、
2.1 x 20 mm

40

温度：50

溶出液：10：90ないし98：2 v/v アセトニトリル/水 +
0.05% TFA（又はHCOOH）溶出時間3.25分

流速：1.5 mL/min、注入量 5 μL

検出器：PDA検出器、200 - 600 nm

MS：質量数範囲 150 - 750 amu；陽イオンイレクトロスプレーイオン化

LC4： カラム：Waters Sunfire C-18、5 μ、4.6 x 50 mm
温度：50

溶出液：10：90ないし100：0 v/v アセトニトリル/水 +
0.05% TFA 溶出時間3.75分

50

流速：1.2 mL/min、注入量 10 μ L

検出器：PDA検出器、200 - 600 nm

MS：質量数範囲 150 - 700 amu；陽イオンエレクトロスプレーイオン化

L5： カラム：YMC Pro C18、5 μ 、4.6 x 50 mm

温度：50

溶出液：5：95ないし98：2 v/v アセトニトリル/水+

0.05% TFA 溶出時間3.00分

流速：2.5 mL/min、注入量 10 μ L

検出器：PDA検出器、200 - 600 nm

MS：質量数範囲 150 - 700 amu；陽イオンエレクトロスプレーイオン化

10

9) 分取逆相HPLCによる化合物の精製は、YMC-Pack Pro C18カラム(150 x 内径20 mm)を使用し、水/アセトニトリル(0.1% TFA)のグラジエント(典型的には5%アセトニトリルから95%アセトニトリル)により20 mL/minで溶出するGilsonシステムに基づいて、又はSufire Prep C18 OBD 5 μ Mカラム(100 x 内径30 mm)を使用し、水/アセトニトリル(0.1% TFA)のグラジエントにより50 mL/minで溶出する島津システムに基づいて実施した；

10) 分取薄層クロマトグラフィー(PTLC)による化合物の精製は、Analtech又はE. Merckから市販されている、シリカゲルでコートされた20 x 20 cmのガラスプレートにより行った。

20

【0097】

11) フラッシュカラムクロマトグラフィーは、Kieselgel 60(0.063 - 0.200 mm(SiO_2))を使用したガラス製のシリカゲルカラムに基づいて、又はBiotage Horizonを使用したBiotage SiO_2 カートリッジ及びBiotage SP-1システムに基づいて、又はCombiFlash Rfシステムを使用したTeledyne Isco SiO_2 カートリッジに基づいて行った。

【0098】

12) 化学記号は、通常の意味を表すが、次の略語も使用した：h(時間)、min(分)、v(容量)、w(重量)、b.p.(沸点)、m.p.(融点)、L(リットル)、mL(ミリリットル)、g(グラム)、mg(ミリグラム)、mol(モル)、mmol(ミリモル)、eq又はequiv(当量)、IC50(可能な最大阻害の50%を生じるモル濃度)、EC50(可能な最大有効の50%を生じるモル濃度)、 μ M(マイクロモル)、nM(ナノモル)。

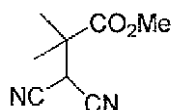
30

【0099】

中間体1

メチル3,3-ジシアノ-2,2-ジメチルプロパノエイト

【化32】



40

【0100】

機械的攪拌器、温度計、凝縮器及び窒素バブラーを装着した12 Lの三口丸底フラスコにマロノニトリル(251 g、3.802 moles)及びTHF(2リットル)を充填した。次に、カリウムt-ブトキシド(1M THF、3.802 L、3.802 moles)を添加した。混合液を50 で30分間攪拌した。2-プロモイソ酪酸メチル(688 g、3.80 moles)を添加し、混合液を一晩50 で攪拌した。反応液を1N HCl水溶液とEtOAcとの間で分配した。有機相を食塩水で洗浄し、MgSO₄

50

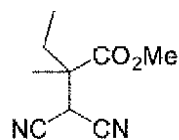
で脱水し、ろ過し次に濃縮して表示の生産物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CD_3CN): 4.35 (s、1H); 3.73 (s、3H); 1.43 (s、6H)。

【0101】

中間体2

メチル2-(ジシアノメチル)-2-メチルブタノエイト

【化33】



10

【0102】

ステップA

【化34】



【0103】

2-メチル酪酸エチル(0.868g、7.47mmol)、N-ブロモスクシンイミド(1.4g、7.87mmol)及び2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)(0.129g、0.787mmol)を含有する四塩化炭素溶液(30mL)を3時間還流した。溶液を室温に冷却しろ過した。ろ液を濃縮し、残留物をヘキサン/EtOAcのグラジエントを使用したシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表示の生産物を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 、400 MHz): 3.78 (s、3H); 2.19 - 2.09 (m、2H); 1.87 (s、3H); 0.98 (t、 $J = 7.4$ Hz、3H)。

20

【0104】

ステップB

【化35】



30

【0105】

マロニトリル(0.484g、7.32mmol)を含有するDMF溶液(4mL)を氷浴中で冷却した水素化ナトリウム(60wt%、0.30g、7.49mmol)を含有するDMF懸濁液(3mL)に滴下して添加した。10分後に、ステップA由来の中間体(1.099g、5.63mmol)を含有するDMF溶液(3mL)を添加した。氷浴を取り除き、溶液を室温で一晩攪拌した。溶液をエチルエーテルと1N HCl水溶液との間で分配した。有機相を1N HCl水溶液、食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で脱水した。溶液をろ過し濃縮した。残留物をヘキサン/EtOAcのグラジエントを使用したシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表示の生産物を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 、400 MHz): 4.18 (s、1H); 3.80 (s、3H); 1.96 - 1.79 (m、2H); 1.53 (s、3H); 0.91 (t、 $J = 7.4$ Hz、3H)。

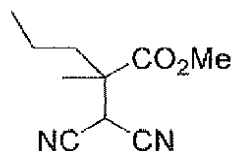
40

【0106】

中間体3

メチル2-(ジシアノメチル)-2-メチルペンタノエイト

【化 3 6】



【 0 1 0 7】

表示の生産物は、中間体 2 の記載と同様にして 2 - メチル吉草酸メチルから調製した。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 4.18 (s, 1H); 3.79 (s, 3H); 1.85 - 1.70 (m, 2H); 1.52 (s, 3H); 1.31 - 1.17 (m, 2H); 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

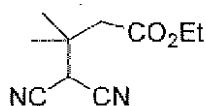
10

【 0 1 0 8】

中間体 4

エチル 4, 4 - ジシアノ - 3, 3 - ジメチルブタノエイト

【化 3 7】



【 0 1 0 9】

亜鉛粉末 (1.23 g, 18.85 mmol) をイソプロピリデンマロノニトリル (1.0 g, 9.42 mmol)、プロモ酢酸エチル (3.15 g, 18.85 mmol) 及びビス(シクロペンタジエニル)ジクロリドチタン (235 mg, 0.94 mmol) を含有する THF 溶液 (20 mL) に添加した。1 時間攪拌後、溶液を酢酸エチルと 1 N HCl 水溶液との間で分配した。有機相を水、食塩水で洗浄し、MgSO₄ で脱水し、過した。溶液を濃縮し、未精製の残留物をヘキサン/EtOAc のグラジエントを使用したシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表示の生産物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD₃CN): 4.55 (s, 1H); 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H); 2.48 (s, 2H); 1.24 (s, 6H); 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

20

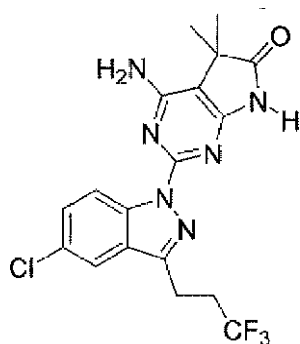
30

【 0 1 1 0】

実施例 1

4 - アミノ - 2 - [5 - クロロ - 3 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) - 1H - インダゾール - 1 - イル] - 5, 5 - ジメチル - 5, 7 - ジヒドロ - 6H - ピロロ[2, 3 - D]ピリミジン - 6 - オン

【化 3 8】

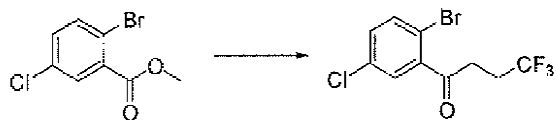


40

【 0 1 1 1】

ステップ A

【化 3 9】



【 0 1 1 2】

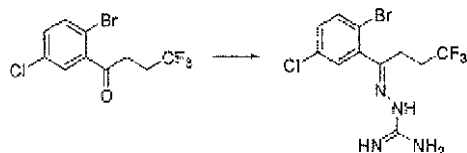
ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドを含有するTHF溶液(1.0M、194 mL、194 mmol)を、2-ブロモ-5-クロロ安息香酸メチル(16.10 g、64.5 mmol)及び4,4,4-トリフルオロ酪酸(9.17 g、64.5 mmol)を含有する-78のTHF溶液(400 mL)に滴下し添加した。-78で15分間
 10 攪拌後、溶液を0に加温し、2時間更に攪拌した。過剰の1N HCl水溶液(約400 mL)で反応を停止し、室温で一晩攪拌した。溶液を濃縮し、大部分のTHFを除去した。次に溶液をEtOAcで希釈し、1N NaHCO₃(2回)及び食塩水で洗浄した。次に有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し濃縮した。残留物をヘキサン/EtOAcのグラジエントを使用したシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表示の生産物(固形物)を得た。¹H NMR(500 MHz、CDCl₃): 7.58(d、J = 8.4 Hz、1H); 7.41(d、J = 2.5 Hz、1H); 7.33(dd、J = 8.5、2.5 Hz、1H); 3.22(t、J = 7.8 Hz、2H); 2.68-2.56(m、2H)。LC4rt = 4.25 min、m/z = 非イオン化(M + H)。

20

【 0 1 1 3】

ステップ B

【化 4 0】



【 0 1 1 4】

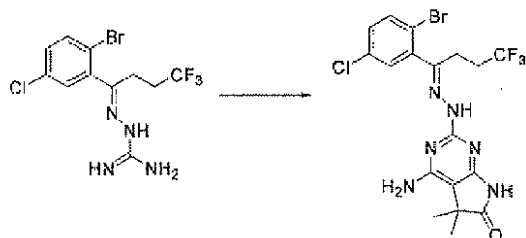
スクリーキャップ付圧力容器に、ステップA由来の中間体(3.22 g、10.2 mmol)、アミノグアニジン塩酸塩(1.69 g、15.3 mmol)、メタノール(25 mL)及びボロントリフルオリド-エチルエーテルコンプレックス(2.6 mL、20.4 mmol)を加えた。反応溶液を100で70分間加熱した。溶液を濃縮し、残留物をEtOAcと1N NaOH水溶液の間で分配した。有機相を1N NaOH水溶液で2回及び食塩水(1回)で洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過し濃縮してヒドラゾンのE、Z異性体混合物として表示の化合物を得た。¹H NMR(400 MHz、CD₃CN): 7.54(d、J = 8.4 Hz); 7.24-7.17(m、1H); 7.10(d、J = 2.59 Hz、1H); 2.68-2.51(m、4H)。LC4rt = 2.79 min、m/z = 371(M + H)。

30

【 0 1 1 5】

ステップ C

【化 4 1】



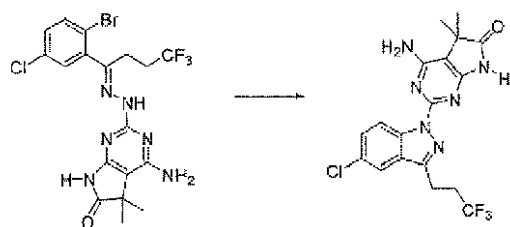
40

【 0 1 1 6】

50

【 0 1 1 7 】

【化 4 2】



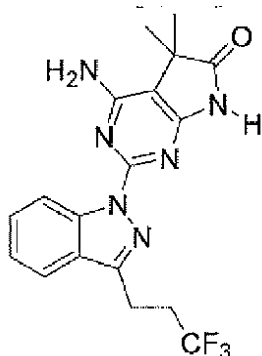
【 0 1 1 8 】

10

【 0 1 1 9 】

30

【化 4 3】



【 0 1 2 0 】

40

50

z、1 H) ; 7.89 (d、J = 8.0 Hz、1 H) ; 7.53 (t、J = 7.8 Hz、1 H) ; 7.31 (t、J = 7.5 Hz、1 H) ; 6.94 (s、2 H) ; 3.28 - 3.21 (m、2 H) ; 2.89 - 2.77 (m、2 H) ; 1.35 (s、6 H)。
LC4rt = 3.42 min、m/z = 391 (M + H)。

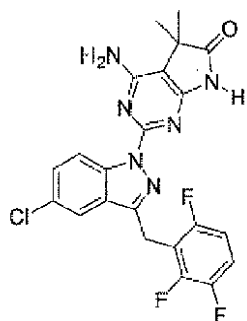
【0121】

実施例 3

4 - アミノ - 2 - [5 - クロロ - 3 - (2 , 3 , 6 - トリフルオロベンジル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2 , 3 - D] ピリミジン - 6 - オン

【化 4 4】

10

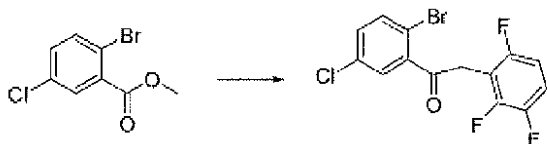


【0122】

20

ステップ A

【化 4 5】



【0123】

2, 3, 6 トリフルオロフェニル酢酸 (5 g、26.3 mmol) 及び 2 - ブロモ - 5 - クロロ安息香酸メチルを含有する - 78 に冷却した THF 溶液 (53 mL) に、NaHMDS (110 mL、65.7 mmol、0.6 M) をゆっくりと添加した。次に、反応液を 0 に加温した。30 分間攪拌後、1 N HCl 水溶液 (100 mL) を添加して反応を停止した。生じた混合液を室温で 1 時間激しく攪拌した。反応混合液を濃縮して過剰な溶媒を除去した。残留物を EtOAc で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (2 回)、水及び食塩水で洗浄した。次に、有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し濃縮して表示の生産物を得た。¹H NMR (400 MHz、CD₃CN) : 7.66 - 7.61 (m、2 H) ; 7.40 (dd、J = 8.6、2.6 Hz、1 H) ; 7.25 (m、1 H) ; 6.98 (m、1 H) ; 4.34 (s、2 H)。LC4rt = 4.41 min、(M + H) 非イオン化。

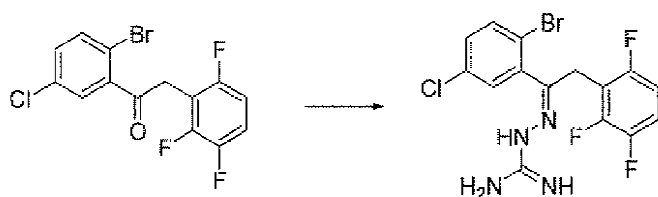
30

【0124】

ステップ B

【化 4 6】

40



【0125】

スクリーキャップ付圧力容器に、ステップ A 由来の中間体 (800 mg、2.20 mmol)、アミノグアニジン塩酸塩 (280 mg、2.53 mmol)、メタノール (2

50

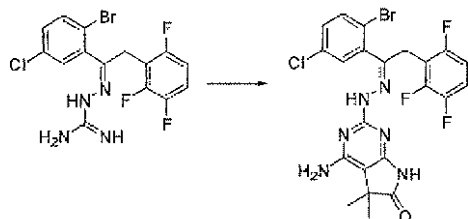
0 mL) 及びトリフルオロボラン / ジメチルエーテル (0.63 mL、4.95 mmol) を充填した。100 で1時間攪拌後、トリフルオロボラン / ジメチルエーテル (1 mL) 及びアミノグアニジン塩酸塩 (200 mg) を添加し、反応溶液を100 で3時間加熱した。溶液を濃縮し、残留物を EtOAc と 1 N NaOH 水溶液の間で分配した。有機相を 1 N NaOH 水溶液 (2 回)、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。次に、溶液をろ過し濃縮して表示の生産物を得た。LC1rt = 2.69 min、m/z = 419 (M + H)。

【0126】

ステップ C

【化47】

10



【0127】

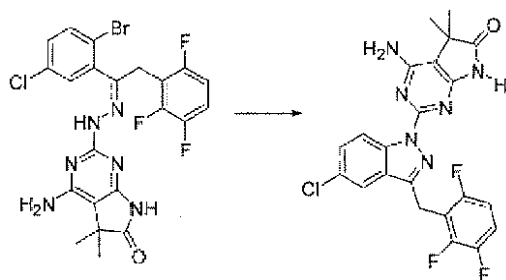
ステップ B 由来の中間体 (100 mg、0.24 mmol) 及び中間体 1 (120 mg、0.72 mmol) を含有するメタノール溶液 (3 mL) をマイクロ波中 135 で 20 分間加熱した。溶液を濃縮して表示の化合物を得、精製せずに次の段階に使用した。LC1rt = 2.82 min、m/z = 553 (M + H)。

20

【0128】

ステップ D

【化48】



30

【0129】

ステップ C 由来の未精製の化合物 (約 0.24 mmol) に 3 mL の NMP 及びヨウ化第一銅 (45 mg、0.24 mmol) を添加した。反応溶液を 160 で 11 分間加熱した。冷却した反応溶液を DCM と 6 % 水酸化アンモニウム水溶液の間で分配した。有機相を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し濃縮した。溶出液として 5 % MeOH / DCM (0.5 % NH₄OH 水溶液添加) 使用して、未精製物をシリカゲル栓子でろ過した。集めた物質を次に、水 / アセトニトリルのグラジエント (0.1 % TFA 添加) を使用した逆相 HPLC で精製して表示の生産物を得た。¹H NMR (400 MHz、CH₃OH-d₄) : 8.78 (d、J = 9.1 Hz、1H) ; 7.65 (s、1H) ; 7.45 (d、J = 9.1 Hz、1H) ; 7.24 - 7.18 (m、1H) ; 6.97 (t、J = 8.3 Hz、1H) ; 4.43 (s、2H) ; 1.42 (s、6H)。LC1rt = 3.33 min、m/z = 473 (M + H)。

40

【0130】

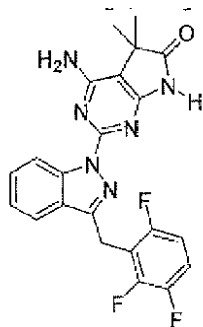
実施例 4

4 - アミノ - 5,5 - ジメチル - 2 - [3 - (2,3,6 - トリフルオロベンジル) - 1H - インダゾール - 1 - イル] - 5,7 - ジヒドロ - 6H - ピロロ[2,3-D]ピリミ

50

ジン - 6 - オン

【化 4 9】



10

【 0 1 3 1】

表示の化合物は、実施例 2 に記載した水素添加手法を使用して実施例 3 から調製した。

^1H NMR (400 MHz, CD_3CN): 8.81 (s, 1H); 8.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H); 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H); 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H); 7.29 - 7.13 (m, 2H); 6.99 - 6.92 (m, 1H); 5.54 (s, 2H); 4.42 (s, 2H); 1.37 (s, 6H)。LC1rt = 3.08 min, $m/z = 439$ (M+H)。

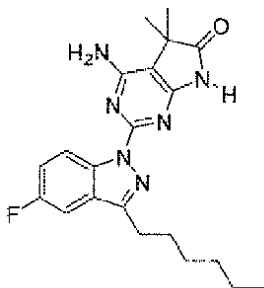
【 0 1 3 2】

実施例 5

20

4 - アミノ - 2 - (5 - フルオロ - 3 - ヘキシル - 1 H - インダゾール - 1 - イル) - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2 , 3 - D] ピリミジン - 6 - オン

【化 5 0】

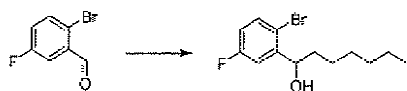


30

【 0 1 3 3】

ステップ A

【化 5 1】



【 0 1 3 4】

n - ヘキシルマグネシウムブロミド (2 . 0 M ジエチルエーテル溶液、12 . 3 mL、24 . 6 mmol) のジエチルエーテル溶液を、2 - ブロモ - 5 - フルオロベンズアルデヒド (5 g、24 . 63 mmol) のジエチルエーテル溶液 (50 mL) に滴下して添加した。室温で 30 分間攪拌後、溶液を EtOAc と 1 N HCl 水溶液の間で分配した。有機相を水及び食塩水で洗浄した。次に、溶液を無水硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過し濃縮した。未精製物をヘキサン / EtOAc のグラジエントを使用したシリカゲルクロマトグラフィーで精製して表示の化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN): 7.50 (dd, $J = 8.8, 5.3$ Hz, 1H); 7.28 (dd, $J = 10.1, 3.2$ Hz, 1H); 6.90 (m, 1H); 4.86 (m, 1H); 3.41 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H); 1.73 - 1.58 (m, 2H); 1.56 - 1.20 (m, 8H); 0.85 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H)。LC4rt = 4.62 min、非イオン化。

40

50

【 0 1 3 5 】

ステップ B

【 化 5 2 】



【 0 1 3 6 】

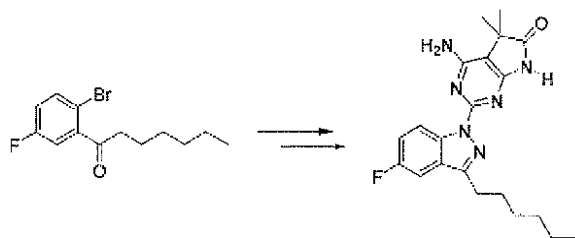
ステップ A 由来の生産物（約 3 g、10.4 mmol）をアセトン（50 mL）に溶解し、酸化クロム溶液（約 3 mL、10.9 mmol）の色が消えるまで、三酸化クロム（2/1 水/濃硫酸中 3.7 M）を添加した。過剰の試薬は、少量のイソプロピルアルコールで反応停止した。溶液をろ過し濃縮した。残留物を EtOAc と水との間で分配した。有機相を水及び食塩水で洗浄した。次に、溶液を無水硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過し濃縮して表示の化合物を得た。¹H NMR（400 MHz、CD₃CN）：

7.62（dd、J = 8.8、5.0 Hz、1H）；7.20（dd、J = 8.7、3.1 Hz、1H）；7.11（m、1H）；2.84（t、J = 7.3 Hz、2H）；1.66 - 1.56（m、2H）；1.35 - 1.24（m、6H）；0.86（t、J = 6.6 Hz、3H）。LC4rt = 4.69 min、（M + H）非イオン化。

【 0 1 3 7 】

ステップ C

【 化 5 3 】



【 0 1 3 8 】

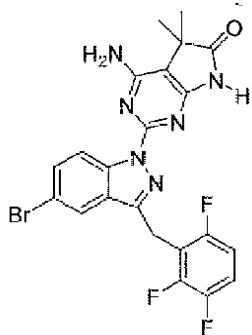
表示の生産物は、実施例 1 に記載したと同様にしてステップ B 由来の中間体から調製した。¹H NMR（500 MHz、DMSO-d₆）：11.13（s、1H）；8.85（dd、J = 9.2、4.6 Hz、1H）；7.66（dd、J = 8.6、2.6 Hz、1H）；7.37（m、1H）；7.01（s、2H）；3.35 - 3.31（m、2H）；2.94（t、J = 7.5 Hz、2H）；1.76 - 1.68（m、2H）；1.5（s、6H）；1.31 - 1.21（m、4H）；0.84（t、J = 6.8 Hz、3H）。LC4rt = 4.07 min、m/z 397（M + H）。

【 0 1 3 9 】

実施例 6

4 - アミノ - 2 - [5 - ブロモ - 3 - （ 2 , 3 , 6 - トリフルオロベンジル ） - 1 H - インドゾール - 1 - イル] - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2 , 3 - D] ピリミジン - 6 - オン

【化54】



10

【0140】

表示の生産物は、実施例3に記載したと同様にして2,5-ジブromo安息香酸メチル及び2,3,6トリフルオロフェニル酢酸から調製した。 ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6): 11.06 (broad s, 1H); 8.76 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H); 8.07 (s, 1H); 7.64 (dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz, 1H); 7.52 - 7.44 (m, 1H); 7.21 - 7.16 (m, 1H); 6.96 (s, 2H); 4.45 (s, 2H); 1.32 (s, 6H)。LC4 $r_t = 4.00$ min、 $m/z = 518$ (M+H)。

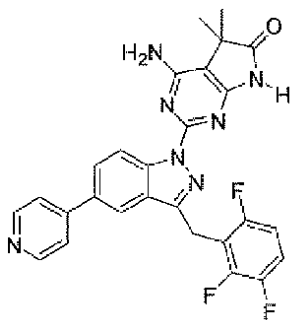
【0141】

実施例7

20

4-アミノ-5,5-ジメチル-2-[5-ピリジン-4-イル-3-(2,3,6-トリフルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2,3-D]ピリミジン-6-オン

【化55】



30

【0142】

実施例6 (50 mg、0.097 mmol)、4-ピリジンボロン酸 (59 mg、0.48 mmol)、1,1'-ビス(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)フェロセン二塩化パラジウム (5 mg、0.0077 mmol)、炭酸カリウム水溶液 (1N, 0.48 mL、0.48 mmol) を含有する1,4-ジオキサン/DMF溶液 (5 mL、1/1) を、100 で30分間加熱した。未精製の反応液を水/アセトニトリルのグラジエントを使用した逆相HPLCで精製した。分離した物質は、9/1/0.05のDCM/MeOH / NH_4OH 水溶性溶出液を使用してTLCにより更に精製して主題の生産物を得た。 ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6): 11.09 (s, 1H); 8.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 8.68 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H); 8.31 (s, 1H); 7.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 7.80 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H); 7.50 - 7.43 (m, 1H); 7.24 - 7.16 (m, 1H); 6.98 (s, 2H); 4.54 (s, 2H); 1.34 (s, 6H)。LC5 $r_t = 1.63$ min、 $m/z = 516$ (M+H)。

40

【0143】

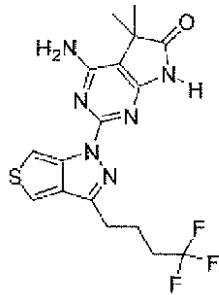
実施例8

4-アミノ-5,5-ジメチル-2-[3-(4,4,4-トリフルオロブチル)-1H

50

- チエノ[3, 4-c]ピラゾール-1-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-D]ピリミジン-6-オン

【化56】



10

【0144】

主題の化合物は、3-ブロモ-4-ホルミルチオフェン及び1-ヨード-4, 4, 4-トリフルオロブタンから実施例5に記載された手順に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): 8.68 (s, 1H); 7.56 (d, J = 2.8 Hz, 1H); 7.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H); 5.46 (s, 2H); 2.92 (t, J = 7.5 Hz, 2H); 2.33 - 2.19 (m, 2H); 1.76 - 1.72 (m, 2H); 1.36 (s, 6H)。LC4rt = 3.34 min, m/z = 411 (M + H)。

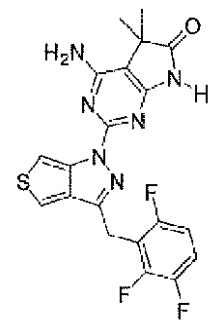
【0145】

20

実施例9

4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-1H-チエノ[3, 4-c]ピラゾール-1-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-D]ピリミジン-6-オン

【化57】



30

【0146】

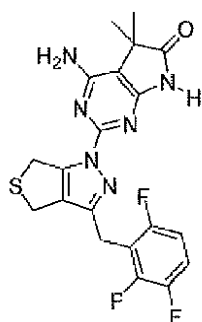
標題の化合物は、4-ブロモ-3-チオフェンカルボン酸メチル及び2, 3, 6トリフルオロフェニル酢酸から実施例1に記載された手順に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): 8.95 (s, 1H); 7.56 (d, J = 2.8 Hz, 1H); 7.26 - 7.16 (m, 2H); 7.02 - 6.93 (m, 1H); 5.49 (s, 2H); 4.27 (s, 2H); 1.36 (s, 6H)。LCrt = 3.46 min, m/z = 445 (M + H)

40

実施例10

4-アミノ-5, 5-ジメチル-2-[3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-4, 6-ジヒドロ-1H-チエノ[3, 4-C]ピラゾール-1-イル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-D]ピリミジン-6-オン

【化58】



10

【0147】

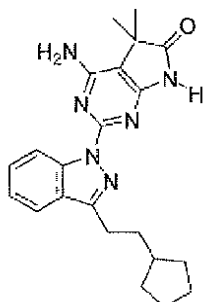
実施例9 (15 mg、0.034 mmol)、トリエチルシラン (0.7 mL、4.38 mmol) 及び TFA (0.3 mL、4.04 mmol) を含有する 1,2-ジクロロエタン溶液 (1 mL) をスクリュウキャップ付管に入れ 75 °C で 3 時間加熱した。溶液を濃縮し、残留物を EtOAc と 1N NaOH 水溶液との間で分配した。有機相を食塩水で洗浄し MgSO₄ で脱水した。溶液をろ過し濃縮した。残留物を逆相 HPLC で精製して主題の化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、CD₃CN): 8.73 (s、1H); 7.24 - 7.11 (m、1H); 6.99 - 6.91 (m、1H); 5.46 (s、2H); 4.31 (t、J = 3.0 Hz、2H); 3.98 (s、2H); 3.61 (t、J = 3.0 Hz、2H); 1.33 (s、6H)。LC4rt = 3.57 min、m/z = 447 (M+H)

20

実施例11

4-アミノ-2-[3-(2-シクロペンチルエチル)-1H-インダゾール-1-イル]-5,5-ジメチル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2,3-D]ピリミジン-6-オン

【化59】

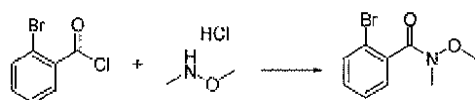


30

【0148】

ステップA

【化60】



40

【0149】

2-ブロモベンゾイルクロリド (7.92 mL、60.6 mmol) 及び DIEA (21.17 mL、121 mmol) を含有する DCM 溶液 (121 mL) に、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (5.91 g、60.6 mmol) を含む DCM 溶液 (121 mL) を加えた。30 分後、反応液を酢酸エチルで希釈し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し減圧下で濃縮した。残留物を 0-100% 酢酸エチル/ヘキサンのグラジエントを使用しフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

【0150】

ステップB

50

【化 6 1】



【 0 1 5 1】

78 に冷却した、シクロペンチルアセチレン (700 mg、7.43 mmol) 及びステップ A 由来のワインレブアミド (1815 mg、7.43 mmol) を含有する溶液に、LiHMDS (7.43 mL、7.43 mmol) を添加した。15 分後、氷浴を取り除き、反応液を室温に加温した。飽和塩化アンモニウム溶液を添加して反応を停止した。生じた混合液を酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し減圧下で濃縮した。残留物を 0 - 100 % の酢酸エチル / ヘキサンのグラジエントを使用したフラッシュクロマトグラフィー Biota ge SP1 により精製して表示の化合物を得た。

10

【 0 1 5 2】

ステップ C

【化 6 2】



20

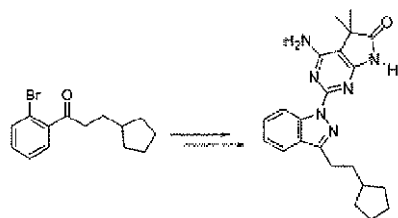
【 0 1 5 3】

ステップ B 由来の中間体 (300 mg、1.08 mmol) を含有する酢酸エチル溶液 (20 mL) に白金酸化物 (IV) (25 mg、0.108 mmol) を添加した。生じた反応混合液を水素バルーン下 24 時間攪拌した。反応液をセライトでろ過した。ろ液を減圧下濃縮した。¹H NMR (CDCl₃、500 MHz) 7.62 (d、1H)、7.38 (d、2H)、7.30 (m、1H)、2.95 (t、2H)、1.85 - 1.72 (m、5H)、1.67 - 1.53 (m、4H)、1.15 (m、2H)。

【 0 1 5 4】

ステップ D

【化 6 3】



30

【 0 1 5 5】

表示の化合物は、実施例 1 に記載したと同様にしてステップ C 由来の中間体から調製した。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) : 8.80 (d、J = 8.53 Hz、1H) ; 7.80 (d、J = 7.87 Hz、1H) ; 7.49 (t、J = 7.83 Hz、1H) ; 7.28 (t、J = 7.39 Hz、1H) ; 6.91 (s、2H) ; 2.96 (t、J = 7.47 Hz、2H) ; 1.84 - 1.74 (m、5H) ; 1.61 - 1.53 (m、3H) ; 1.52 - 1.42 (m、1H) ; 1.34 (s、6H) ; 1.19 - 1.09 (m、2H)。LC2 rt = 1.22 min、m/z 391 (M + H)

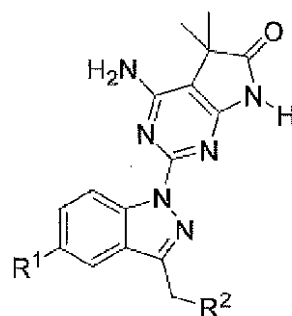
40

実施例 1 ないし 11 に記載したものと本質的に同一の手順を使用することにより、以下の表 1 及び表 2 の化合物を作製した。

表 1

50


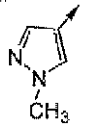
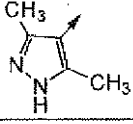

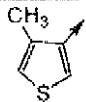




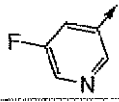
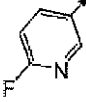
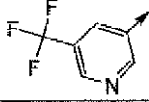

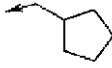
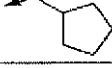
【表 3】



実施例	R ¹	R ²	LC-MSデータ	方法
12	H	2-F-Ph	2.19 min (M+H) 403 ⁺	LC3
13	Cl	2-F-Ph	2.43 min (M+H) 437	LC3
14	F	2-F-Ph	2.28 min (M+H) 421	LC3
15	Cl	2,3-di F-Ph	3.42 min (M+H) 455	LC1
16	F	2,3-di F-Ph	2.36 min (M+H) 439	LC5
17	H	2,3-di F-Ph	3.12 min (M+H) 421	LC1
18	Ph	2-F-Ph	3.55 min (M+H) 479	LC1
19	F	2,3,6-tri F-Ph	2.34 min (M+H) 458	LC5

10

20

実施例	R ¹	R ²	LC-MSデータ	方法
20		2,3,6-tri F-Ph	1.64 min (M+H) 516	LC5
21		2,3,6-tri F-Ph	2.12 min (M+H) 520	LC5
22		2,3,6-tri F-Ph	1.78 min (M+H) 534	LC5
23		2,3,6-tri F-Ph	2.45 min (M+H) 505	LC5
24		2,3,6-tri F-Ph	2.61 min (M+H) 535	LC5
25		2,3,6-tri F-Ph	2.42 min (M+H) 479	LC5
26		2,3,6-tri F-Ph	1.64 min (M+H) 517	LC5
27	Ph	2,3,6-tri F-Ph	2.60 min (M+H) 515	LC5
28	Cl		3.01 min (M+H) 421	LC4
29		2,3,6-tri F-Ph	4.00 min (M+H) 521	LC4
30		2,3,6-tri F-Ph	3.64 min (M+H) 534	LC4
31		2,3,6-tri F-Ph	3.8 min (M+H) 534	LC4
32		2,3,6-tri F-Ph	3.99 min (M+H) 584	LC4
33	Cl	2,3-di F, 6-Br-Ph	4.12 min (M+H) 535	LC4
34	H		1.22 min (M+H) 391	LC2
35	F	(CH ₂) ₃ CH ₃	3.84 min (M+H) 383	LC4
36	F	CH ₂ CF ₃	3.53 min (M+H) 409	LC4
37	F		1.21 min (M+H) 409	LC2
38	Cl		1.24 min (M+H) 425	LC2

10

20

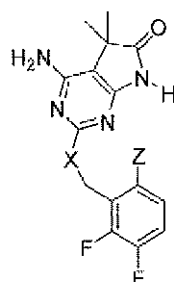
30

40

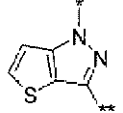
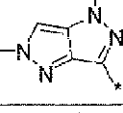
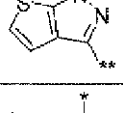
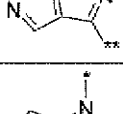
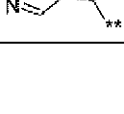
実施例	R ¹	R ²	LC-MSデータ	方法
39	F	(CH ₂) ₂ CF ₃	2.06 min (M+H) 423	LC3
40	Cl	(CH ₂) ₃ CH ₃	2.09 min (M+H) 399	LC3
41	Cl	(CH ₂) ₂ CH ₃	3.95 min (M+H) 385	LC4
42	Cl	(CH ₂) ₂ CF ₃	3.81 min (M+H) 439	LC4
43	Cl	(CH ₂) ₂ CHCH ₂	3.89 min (M+H) 397	LC4
44	Cl	CH ₂ CHCH ₂	2.10 min (M+H) 383	LC3
45	Cl	CH ₂ CH ₃	3.68 min (M+H) 371	LC4
46	Cl	CH ₂ CO ₂ Et	3.49 min (M+H) 429	LC4
47	Cl	CH ₂ C(CH ₃) ₃	4.29 (M+H) 413	LC4

表 2

【表 4】



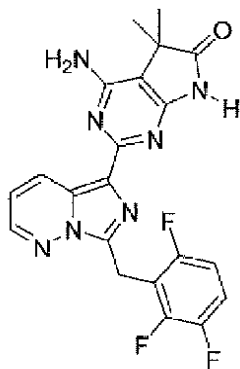
実施例	X	Z	LC-MSデータ	方法
48		H	3.47 min (M+H) 427	LC4
49		H	3.66 min (M+H) 461	LC4
50		H	4.08 min (M+H) 461	LC4
51		H	3.63 min (M+H) 427	LC4
52		F	3.97 min (M+H) 479	LC4

実施例	X	Z	LC-MSデータ	方法
53		F	3.62 min (M+H) 445	LC4
54		F	1.89 min (M+H) 443	LC5
55		F	3.67 min (M+H) 445	LC4
56		F	3.21 min (M+H) 443	LC4
57		F	1.46 min (M+H) 440	LC5

実施例 5 8

4 - アミノ - 5 , 5 - ジメチル - 2 - [7 - (2 , 3 , 6 - トリフルオロベンジル) イミダゾ [1 , 5 - B] ピリダジン - 5 - イル] - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2 , 3 - D] ピリミジン - 6 - オン

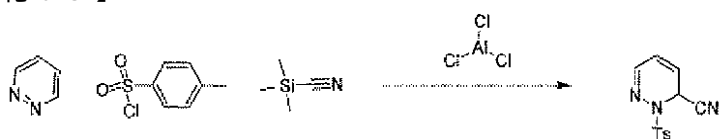
【化 6 4】



【 0 1 5 6 】

ステップ A

【化 6 5】



【 0 1 5 7 】

ピリダジン (3 . 6 3 m L 、 4 9 . 9 m m o l) の D C M 溶液 (6 0 m L) に、トリメチルシリルシアニド (1 1 . 9 9 m L 、 9 0 . m m o l) 及び塩化アルミニウム (2 0 m g 、 0 . 1 5 0 m m o l) を添加した。反応混合液を室温で 1 0 分間撹拌した後、パラトルエンスルホニルクロリド (1 6 . 3 8 m L 、 8 6 m m o l) D C M 溶液 (1 0 0 m L) を滴下ロートで 3 0 分間かけて徐々に加えた。生じた明るいオレンジ色の溶液を室温に一晩撹拌放置した。反応混合物を濃縮して、明褐色の固形物を得た。この物質に E t O H

(100 mL) を添加した。白色沈殿が生じたが、焼結ロートでろ過した。沈殿をエタノールで洗浄し収集した。LC 3 rt = 1.4 min、 $m/z = 261$ (M + H)。

【0158】

ステップ B

【化66】



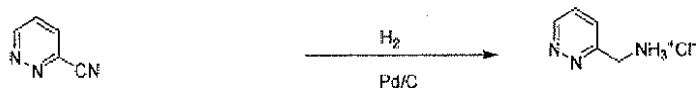
【0159】

ステップ A 由来の中間体 (10 g、38.3 mmol) の無水 THF 溶液 (90 mL) に、DBU (7.21 mL、47.8 mmol) を添加した。生じた溶液を室温で 30 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液 (40 mL) を添加して反応を停止した。生じた混合液を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチルで数回抽出した (水層に生産物がなくなるまで)。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し濃縮した。酢酸エチル・ヘキサングラジエントを使用したシリカゲルクロマトグラフィーで残留物を精製し白色の固形物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 9.4 (m, 2H)、7.9 (m, 2H)、7.7 (m, 1H)。LC 1 rt = 0.11 min、 $m/z = 106$ (M + H)。

【0160】

ステップ C

【化67】

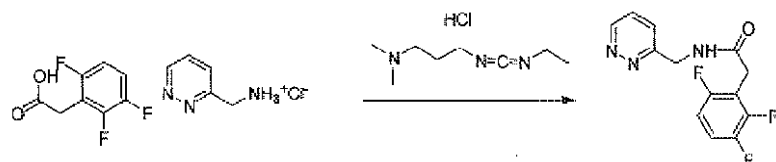


【0161】

ステップ B 由来の中間体 (5.96 g、56.7 mmol) の MeOH 溶液 (35 mL) に 6N HCl (20.89 mL、125 mmol) 続いて Pd/C (0.905 g、8.51 mmol) を添加した。反応混合液を、水素 40 psi 下、2 時間パル・シェーカー (Parr shaker) に保持した。反応混合液をセライトでろ過し、MeOH 600 mL で洗浄し、ろ液を濃縮した。残留物をトルエンで数回共沸した。暗褐色の固形物を得た。LC 1 rt = 0.36 min、 $m/z = 110$ (M + H)。

ステップ D

【化68】



【0162】

2,3,6-トリフルオロフェニル酢酸 (5.5 g、29 mmol) 及びステップ C 由来の中間体 (5.0 g、34 mmol) を含有する DCM 溶液 (20 mL) に、EDC (7.9 g、41.2 mmol) 続いて DIEA (17.99 mL、103 mmol) を添加した。反応液を室温で 18 時間攪拌後、DCM (100 mL) で希釈し、水 (2 回) で洗浄した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し濃縮して褐色の固形物を得た。LC 3 rt = 0.6 min、 $m/z = 282$ (M + H)。

【0163】

ステップ E

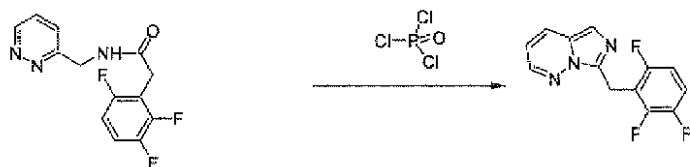
10

20

30

40

【化 6 9】



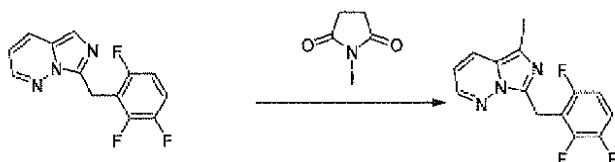
【 0 1 6 4】

ステップD由来の中間体(2.6 g、9.2 mmol)の1,2-ジクロロエタン溶液(25 mL)に、 POCl_3 (5 mL、53 mmol)を添加した。生じた混合液を3時間還流した。反応混合液を室温に冷却し濃縮した。残留物を水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層を固形の炭酸水素ナトリウムで中性化し、次に酢酸エチルで(3回)抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し濃縮した。残留物を、10-100%の酢酸エチル-ヘキサンのグラジエントを使用したBiotage SP1によるフラッシュクロマトグラフィーで精製し黄色の固形物を得た。 ^1H NMR (ppm) (DMSO- d_6): 8.31 (1H, dd, $J = 4.3, 1.7$ Hz)、8.09 (1H, dd, $J = 9.2, 1.6$ Hz)、7.49 - 7.36 (2H, m)、7.17 - 7.10 (1H, m)、6.72 (1H, dd, $J = 9.2, 4.2$ Hz)、4.45 (2H, s)。LC3rt = 0.4 min、 $m/z = 264$ (M+H)。

【 0 1 6 5】

ステップF

【化 7 0】



【 0 1 6 6】

ステップE由来の中間体(1.7 g、6.46 mmol)の無水アセトニトリル溶液(25 mL)に、NIS(1.85 g、8.22 mmol)を添加した。反応混合物を還流で20分間加熱した。反応混合液を室温に冷却し濃縮した。残留物を酢酸エチルに懸濁し、飽和炭酸水素ナトリウム(2回)及び飽和チオ硫酸ナトリウム(2回)で洗浄した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し濃縮した。残留物を、5-50%の酢酸エチル-ヘキサンのグラジエントを使用したBiotage SP1によるフラッシュクロマトグラフィーで精製して明黄色の固形物を得た。 ^1H NMR (ppm) (DMSO- d_6): 8.39 - 8.33 (1H, m)、7.81 (1H, d, $J = 9.3$ Hz)、7.49 - 7.40 (1H, m)、7.15 (1H, s)、6.83 - 6.77 (1H, m)、4.48 (s, 2H)。LC3rt = 1.87 min、 $m/z = 390$ (M+H)。

【 0 1 6 7】

ステップG

【化 7 1】



【 0 1 6 8】

10

20

30

40

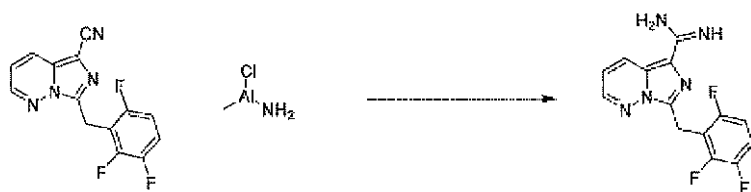
50

ステップF由来の中間体(1.5g、4.25mmol)のDMF溶液(5mL)に、シアン化亜鉛(0.162mL、2.55mmol)、 Pd_2dba_3 (0.078g、0.085mmol)、DPPF(0.141g、0.255mmol)及び水(0.5mL)を添加した。生じた溶液を110℃で1時間加熱した。反応液を室温に冷却し、15% NH_4OH 溶液(10mL)で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し濃縮した。残留物を、10-100%の酢酸エチル-ヘキサンのグラジエントを使用したBiotage SP1により精製して明黄色の固形物を得た。 ^1H NMR (ppm) (DMSO- d_6): 8.64(1H, dd、 $J=4.4, 1.6$ Hz)、8.40(1H, dd、 $J=9.3, 1.5$ Hz)、7.52-7.43(1H, m)、7.25-7.14(2H, m)、4.52(2H, s)。LC2rt=1.08min、 $m/z=289$ (M+H)。

【0169】

ステップH

【化72】



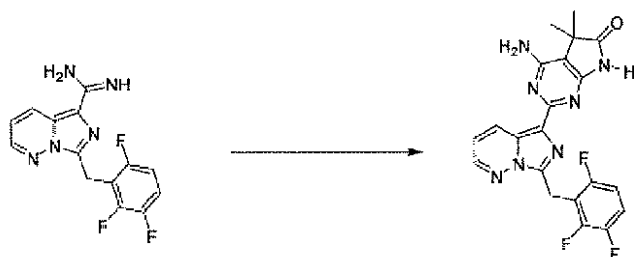
【0170】

トリメチルアルミニウム溶液(2.0Mトルエン、10mL、20mmol)を、塩化アンモニウム(1.07g、20mmol)のトルエン懸濁液(30mL)に0℃で添加した。次に、溶液を室温で2時間攪拌し、0.5MAミノ(クロロ)メチルアルミニウムのトルエン溶液を得た。ステップG由来の中間体(2g、7.93mmol)のトルエン溶液(1mL)に、アミノ(クロロ)メチルアルミニウム(0.5Mトルエン溶液16mL、8mmol)を添加した。生じた混合液を110℃で3時間攪拌し放置した。反応混合液を室温に冷却し、シリカゲル及び1:1メタノール-クロロホルム(50mL)で反応を停止した。生じたスラリーを30分間激しく攪拌した。反応混合液をシリカゲルパッド(1″)でろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を濃縮し、明黄色の固形物を得た。LC2rt=0.22min、 $m/z=306$ (M+H)。

【0171】

ステップI

【化73】



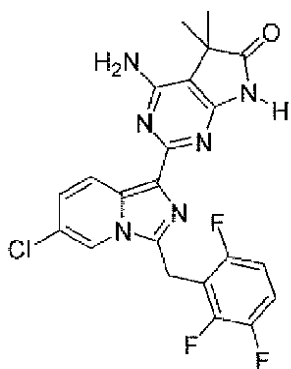
【0172】

ステップH由来の中間体(10mg、0.033mmol)、中間体1(16.33mg、0.098mmol)及びナトリウムメトキシド(2.65mg、0.049mmol)を含有するメタノール溶液(1mL)をマイクロ波中140℃で20分間加熱した。次に、反応液を逆相HPLCで精製し標題の化合物を得た。 ^1H NMR(500MHz、DMSO- d_6): 10.83(s、1H); 9.00-8.96(m、1H); 8.45-8.43(m、1H); 7.53-7.42(m、1H); 7.21-7.13(m、1H); 6.99-6.95(m、1H); 6.63(s、2H); 4.51

(s, 2H); 1.30 (s, 6H)。LC 2 rt = 1.06 min、m/z = 440 (M + H)

実施例 59

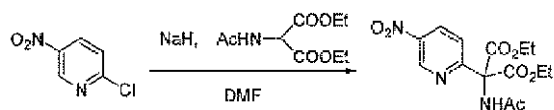
4 - アミノ - 2 - [6 - クロロ - 3 - (2 , 3 , 6 - トリフルオロベンジル) イミダゾ [1 , 5 - A] ピリジン - 1 - イル] - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2 , 3 - D] ピリミジン - 6 - オン
【化 7 4】



【 0 1 7 3 】

ステップ A

【化 7 5】



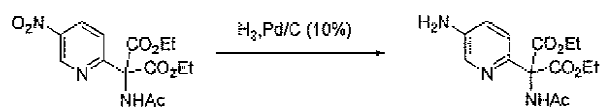
【 0 1 7 4 】

攪拌した水素化ナトリウム (50 % オイル懸濁液 46 g、1 mol) のジメチルホルムアミド (酸化カルシウム CaO からの蒸留物 500 mL) のスラリーに、アセトアミドマロン酸ジエチル (217 g、1 mol) のジメチルホルムアミド溶液 (1200 mL) をゆっくりと添加した。初回の反応後、スラリーを 45 で 1.5 時間加熱し、次に 2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン (159 g、1 mol) を含有する DMF 溶液 (800 mL) を添加した。2 - クロロ - 5 - ニトロピリジンの添加の間に混合液は暗褐色になった。混合液を 45 で一晩攪拌した。冷却後、混合液を塩酸 (0.2 N) 1000 mL で希釈し、ジクロロメタン (1200 mL、3 回) で抽出した。有機相を併せ、無水硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過し溶媒を蒸発して暗褐色のオイルを得た。オイルをそのまま (シリカゲル 300 g に) 注入し、ドライ充填シリカゲルカラムでクロマトグラフした。カラムを石油エーテル - 酢酸エチル (8 : 1 次に 5 : 1) で溶出した。表示の化合物を含有する画分を併せて、濃縮し淡い黄色の固形物を得た。Mp 82 - 83。

【 0 1 7 5 】

ステップ B

【化 7 6】



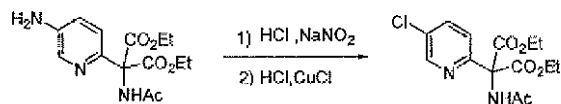
【 0 1 7 6 】

ステップ A 由来の中間体 (115 g、0.33 mol) 及び Pd / C 触媒 2.5 g (10 %) を含有するメタノール混合液 200 mL を、60 psi で一晩水素添加した。混合液をセライトでろ過し、ろ液を濃縮してジエチル (5 - アミノ - 2 - ピリジル) アセトアミドマロン酸エステルを灰白色の固形物として得た。Mp : 154 - 155。

【 0 1 7 7 】

ステップ C

【化 77】



【0178】

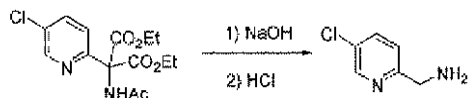
ジエチル(5-アミノ-2-ピリジル)アセトアミドマロン酸エステル(ステップB)を55g(0.17mol)含有する3.5N塩酸200mLを-10℃に冷却し、次に亜硝酸ナトリウムを12.2g(0.17mol)含有する水溶液50mLを滴下処理した。添加が完了したときに、反応混合物を5℃以下で2時間攪拌し、次に、塩化第二銅(69g、0.51mol)の濃塩酸200mLに添加した。混合液を雰囲気温度で2時間攪拌し、ジクロロメタン300mLで希釈した。有機相を分別し、MgSO₄で脱水しろ過した。溶媒を蒸発して暗緑色の固形物を得た。未精製の生産物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル=1:5)で精製し、表示の化合物を淡黄色の固形物として得た。MP: 89-90℃。

10

【0179】

ステップD

【化 78】



20

【0180】

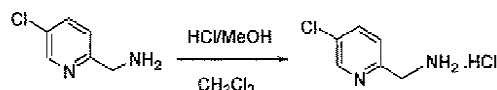
ジエチル(5-クロロ-2-ピリジル)アセトアミドマロン酸エステル(70g、0.21mol)を95%エタノール(200mL)に溶解した。攪拌溶液(20℃)に水酸化ナトリウム溶液(105mL、8N)を添加した。2時間後、混合液を5℃に冷却し、塩酸(6N、~40mL)でpH2に酸性化した。エタノールを減圧下で蒸発し数種の固形物を含む混合物を得た。混合物を塩酸(5N、150mL)と混合し、80℃で4時間加熱し、次に室温で一晩保持した。水酸化ナトリウム溶液(4N)をゆっくりと添加して、混合液をpH10に調整した。混合液をDCM(200mL、4回)で抽出し、次に有機相を併せ無水Na₂SO₄で脱水しろ過した。溶媒を蒸発し表示の化合物を淡黄色のオイルとして得た。

30

【0181】

ステップE

【化 79】



【0182】

化合物2-(アミノメチル)-5-クロロピリジン(18g、0.13mol)をジクロロメタン(50mL)に溶解し、塩酸メタノール溶液(5M、50mL)を添加した。数分間攪拌した後に白色固形物が沈殿し始めた。混合液を0-5℃で1時間攪拌し、固形物をろ過により収集し、ろ液を減圧下で蒸発して灰白色の固形物を得た。固形物を併せ少量の冷DCMで洗浄した。生産物を減圧下で乾燥して表示の化合物を塩酸塩として得た。¹H-NMR(d₆-DMSO、400MHz): 8.70(s、3H)、8.62(s、1H)、8.0(dd、J=2.5, 6Hz、1H)、7.60(d、J=8.5Hz、1H)、4.15(m、2H)。

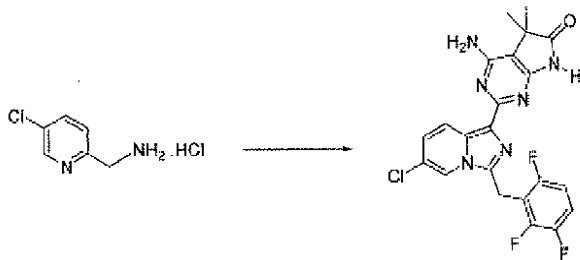
40

【0183】

ステップF

50

【化 80】



【0184】

10

表示の化合物を、最終のピリミジン生成段階においてNaOMe/MeOH溶媒をKOtBu/t-BuOH溶媒に代えた以外は実施例58に記載した手順を使用して、ステップE由来の中間体から調製した。¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆):

10.79(1H, s)、8.75(1H, s)、8.68(1H, d, J=9.7 Hz)、7.49(1H, m)、7.23-7.16(1H, m)、7.05(1H, dd, J=9.7, 1.6 Hz)、6.57(2H, s)、4.51(2H, s)。LC 2 1.10 min (M+1) 473。

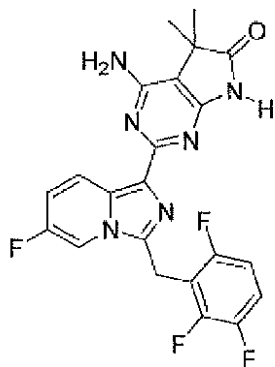
【0185】

実施例60

4-アミノ-2-[6-フルオロ-3-(2,3,6-トリフルオロベンジル)イミダゾ[1,5-A]ピリジン-1-イル]-5,5-ジメチル-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2,3-D]ピリミジン-6-オン

20

【化 81】

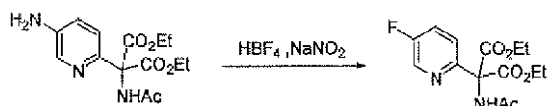


30

【0186】

ステップA

【化 82】



40

【0187】

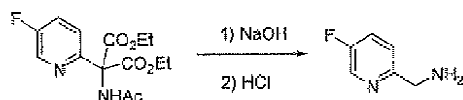
実施例59ステップB由来の中間体(80g、0.25mol)を含有する48% HBF₄水溶液200mLを撹拌しつつ-5℃に冷却した。亜硝酸ナトリウム(20.7g、0.3mol)水溶液50mLを滴下して添加し、反応混合液を0℃以下に保持した。添加後、溶液を0℃以下で更に1時間撹拌し、次に室温で2時間撹拌した。反応混合液をジクロロメタン(100mL、3回)で抽出し、有機相を併せて無水のMgSO₄で脱水し、ろ液を濃縮して黄褐色のオイルを得た。未精製の生産物を石油エーテル/EtOAc=5/1-3/1を使用したシリカゲルクロマトグラフィーで精製して表示の化合物を淡黄色の固形物として得た。

50

【 0 1 8 8 】

ステップ B

【 化 8 3 】



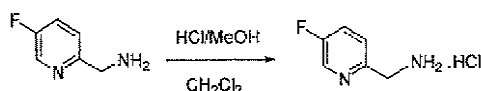
【 0 1 8 9 】

ステップ A 由来のジエチル (5 - フルオロ - 2 - ピリジル) アセトアミドマロン酸エステル (70 g、0.21 mol) を含有する 95 % エタノール溶液 200 mL に水酸化ナトリウム溶液 (105 mL、8 N) を添加した。2 時間還流した後、混合液を 5 に冷却し、塩酸 (6 N、~ 40 mL) で pH 2 に酸性化した。溶液中のエタノールを減圧下で蒸発して数種の固形物を含む混合液を得、次に塩酸 (5 N) 150 mL を添加した。混合液を 80 で 4 時間加熱し、次に室温に一晩保持した。水酸化ナトリウム溶液 (4 N) をゆっくりと混合液に添加して pH 10 に調整した。混合液を DCM (200 mL、4 回) で抽出し、次に有機相を併せて無水 Na₂SO₄ で脱水し、溶媒を蒸発して表示の化合物を淡黄色のオイルとして得たが、それは空気との接触が長引くと分解した。¹H-NMR (CDCl₃、400 MHz) 8.42 (s、1 H)、7.4 (m、1 H)、3.99 (s、2 H)、1.79 (m、2 H)。MS : m / z = 127 (M + H)。

【 0 1 9 0 】

ステップ C

【 化 8 4 】



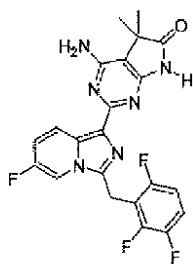
【 0 1 9 1 】

ステップ B 由来の化合物 2 - (アミノメチル) - 5 - フルオロピリジン (18 g、0.14 mol) をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、塩酸メタノール溶液 (5 M、50 mL) を添加した。数分間撹拌した後、白色の固形物が沈殿し始めた。混合液を 0 - 5 で 1 時間撹拌し、固形物をろ過して収集し、ろ液を蒸発して灰白色の固形物を得た。固形物を併せ少量の冷 DCM で洗浄した。生産物を減圧下で乾燥して表示の化合物を二塩酸塩として得た。¹H-NMR (d₆-DMSO、400 MHz) 8.70 (s、3 H)、8.62 (s、1 H)、7.8 (m、1 H)、7.64 (m、1 H)、4.13 (m、2 H)。MS : m / z = 127 (M + H)。

【 0 1 9 2 】

ステップ D

【 化 8 5 】



【 0 1 9 3 】

表示の化合物を、最終のピリミジン生成段階において NaOMe / MeOH 溶媒を KOtBu / t-BuOH 溶媒に代えた以外は実施例 58 に記載した手順を使用して、ステップ C 由来の中間体から調製した。¹H-NMR (500 MHz、DMSO-d₆) :

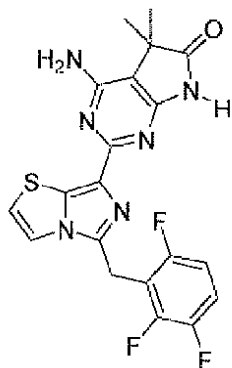
8.74 (1H, s)、8.65 (1H, s)、7.47 (1H, m)、7.25 (1H, s)、7.22 - 7.13 (1H, m)、4.52 (2H, s)、1.33 (6H, s)。LC2 rt = 1.05 min、m/z = 457 (M+H)。

【0194】

実施例 6 1

4 - アミノ - 5 , 5 - ジメチル - 2 - [5 - (2 , 3 , 6 - トリフルオロベンジル) イミダゾ [5 , 1 - B] [1 , 3] チアゾール - 7 - イル] - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2 , 3 - D] ピリミジン - 6 - オン

【化 8 6】



10

【0195】

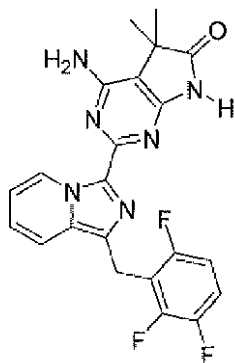
表示の化合物を、最終のピリミジン生成段階において NaOMe / MeOH 溶媒を KOtBu / t-BuOH 溶媒に代えた以外は実施例 5 8 に記載した手順を使用して、2 - アミノエチルチアゾールから調製した。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) : 10.77 (1H, s) ; 8.05 (d、J = 4.4 Hz、1H) ; 7.50 (m、1H) ; 7.43 (d、J = 4.1 Hz、1H) ; 7.18 (m、1H) ; 6.46 (broad s、2H) ; 4.42 (s、2H) ; 1.29 (s、6H)。LC3 rt = 1.41 min、m/z = 445 (M+H)。

【0196】

実施例 6 2

4 - アミノ - 5 , 5 - ジメチル - 2 - [1 - (2 , 3 , 6 - トリフルオロベンジル) イミダゾ [1 , 5 - A] ピリジン - 3 - イル] - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2 , 3 - D] ピリミジン - 6 - オン

【化 8 7】

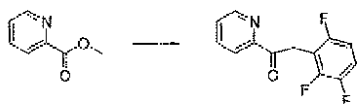


40

【0197】

ステップ A

【化 8 8】



50

【 0 1 9 8 】

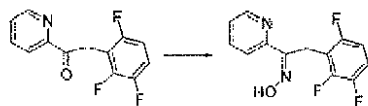
NaHMDS (1 . 0 M THF , 1 5 . 7 8 m L 、 1 5 . 7 8 m m o l) の溶液を、
- 7 8 に冷却した 2 , 3 , 6 トリフルオロフェニル酢酸 (1 g 、 5 . 2 6 m m o l) を
含有する THF 溶液 (1 1 m L) に窒素雰囲気下で添加した。混合液を 2 0 分間攪拌した。
次に、ピコリン酸メチル (0 . 6 3 4 m L 、 5 . 2 6 m m o l) を添加し、反応液を 3
0 分間攪拌した。次に、溶液を室温に加温し、1 N 塩酸水溶液で反応を停止した。次に、
溶液を EtOAc で希釈し、1 N NaHCO₃ 及び食塩水で洗浄した。次に、有機相を
無水硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し濃縮して表示の化合物を得た。

【 0 1 9 9 】

ステップ B

10

【 化 8 9 】



【 0 2 0 0 】

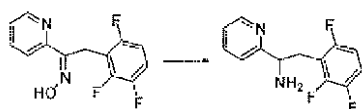
ステップ A 由来の中間体 (1 . 1 g 、 4 . 3 8 m m o l) を MeOH に溶解し、ヒドロ
キシルアミン (0 . 2 6 8 m L 、 4 . 3 8 m m o l) を添加した。反応液を一晩攪拌後、
溶液を濃縮した。残留物を酢酸エチル及び水で希釈した。有機層を食塩水で洗浄し、無水
硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し濃縮して表示の化合物を得た。

20

【 0 2 0 1 】

ステップ C

【 化 9 0 】



【 0 2 0 2 】

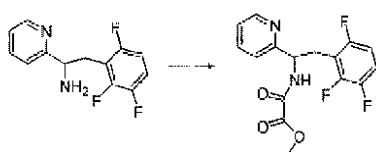
ステップ B 由来の未精製の中間体 (約 4 . 3 8 m m o l) を TFA に溶解し 0 に冷却
した。それから亜鉛 (1 . 4 3 2 g 、 2 1 . 8 9 m m o l) を一度に添加した。1 5 分後
、次に反応混合物を氷と 5 N NaOH の混合液に注ぎ込んだ。pH を NaOH で 1 0 に
調整した。次に混合液を DCM (3 回) で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナト
リウムで脱水し、ろ過し濃縮した。未精製のアミンをヘキサン / EtOAc のグラジエ
ントを使用したシリカゲルクロマトグラフィーで精製して表示の化合物を得た。LC 2 r t
= 0 . 3 3 m i n 、 m / z = 2 5 4 (M + H) 。

30

【 0 2 0 3 】

ステップ D

【 化 9 1 】



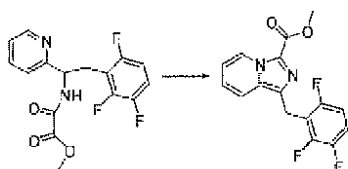
40

【 0 2 0 4 】

ステップ C 由来の中間体 (3 0 0 m g 、 1 . 1 8 9 m m o l) を DCM (3 m L) に溶
解し、DIEA (2 0 8 μ l 、 1 . 1 8 9 m m o l) を添加した。次に、反応混合液に
クロログリオキシル酸メチル (6 5 2 μ l 、 5 . 9 5 m m o l) を添加した。混合液を室
温で一晩攪拌した。反応液を水と DCM との間で分配した。有機層を食塩水で洗浄し、無
水硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し濃縮して表示の生産物を得た。

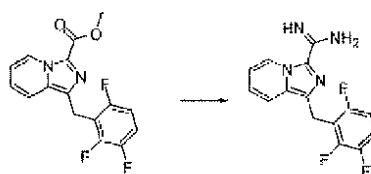
【 0 2 0 5 】

50

ステップ E【化 9 2】【 0 2 0 6 】

塩化ホスホリル (5 m L、 5 3 . 6 m m o l) をステップ D 由来の中間体 (4 0 0 m g、 1 . 1 3 5 m m o l) に添加した。混合液を 1 0 5 ° で一晩加熱した。次に、反応溶液を氷の上に注ぎこみ炭酸ナトリウムで中和した。混合液を D C M で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し濃縮して表示の化合物を得た。LC 2 r t = 1 . 1 5 m i n、m / z = 3 3 5 (M + H) 。

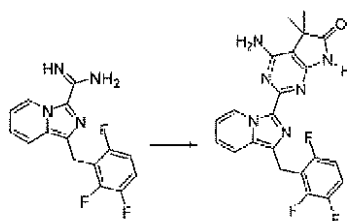
10

【 0 2 0 7 】ステップ F【化 9 3】

20

【 0 2 0 8 】

ステップ E の中間体 (2 6 0 m g、 0 . 8 1 m m o l) にアミノ (クロロ) メチルアルミニウム (0 . 5 M トルエン溶液、 1 0 m L、 5 m m o l) を添加した。反応は、実施例 5 8 のステップ H に記載したと同様にして行った。LC 2 r t = 0 . 9 1 m i n、m / z = 3 0 5 (M + H) 。

【 0 2 0 9 】ステップ G【化 9 4】

30

【 0 2 1 0 】

ステップ F 由来の中間体 (2 4 6 m g、 0 . 8 1 m m o l)、中間体 1 (2 6 9 m g、 1 . 6 m m o l) 及びカリウム t e r t - ブトキシド (9 1 m g、 0 . 8 1 m m o l) を含有する t - ブタノール溶液 (2 m L) を、スクリーキャップ付管中 1 4 0 ° で 3 0 分間加熱した。反応液を室温に冷却し濃縮した。残留物を E t O A c と水との間で分配した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し濃縮した。未精製物をヘキサン / E t O A c のグラジエント、続いて 1 0 % M e O H / D C M を使用したシリカゲルクロマトグラフィーで精製して表示の化合物を得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z、DMSO - d₆) : 1 0 . 9 6 (b r o a d s、1 H) ; 9 . 9 0 (d、J = 7 . 3 H z、1 H) ; 7 . 7 8 (d、J = 9 . 1 H z、1 H) ; 7 . 3 8 (m、1 H) ; 7 . 1 1 (t、J = 9 . 5 H z、1 H) ; 7 . 0 0 (t、J = 7 . 8 H z、1 H) ; 6 . 8 5 (t、J = 7 . 0 H z、1 H) ; 6 . 7 9 (s、2 H) ; 4 . 3 0 (s、2 H) ; 1 . 3 2 (s、6 H)。LC 2 r t = 1 . 0 5 m i n、m / z = 4 3 9 (M + H)

40

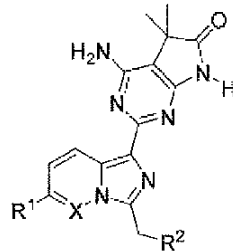
50

。【0211】

実施例 5 8 乃至 6 2 に記載したと本質的に同じ手順を使用して、表 3 及び表 4 に列挙した化合物を作製した。

表 3

【表 6】



実施例	R ¹	R ²	X	LC-MSデータ	方法
63	H	2,3 di F-Ph	CH	1.05 min.(M+H) 421	LC2
64	H	2,3 di F-Ph	N	1.05 min.(M+H) 422	LC2
65	F	2,3 di F-Ph	CH	1.06 min.(M+H) 439	LC2
66	H	2 F-Ph	N	1.05 min.(M+H) 404	LC2
67	H	2 F-Ph	CH	1.04 min.(M+H) 403	LC2
68	F	2 F-Ph	CH	1.06 min.(M+H) 421	LC2
69	Cl	2 F-Ph	CH	1.08 min.(M+H) 437	LC2
70	Me	2,3 di F-Ph	N	1.62 min.(M+H) 436	LC3
71	Cl	2,3 di F-Ph	CH	1.65 min.(M+H) 455	LC3
72	H	Ph	CH	1.04 min.(M+H) 385	LC2
73	H	2,3,6-tri F-Ph	CH	1.49 min.(M+H) 439	LC3
74	Ph	2,3,6-tri F-Ph	CH	1.14 min.(M+H) 515	LC2
75	2-F Ph	2,3,6-tri F-Ph	CH	1.13 min.(M+H) 533	LC2
76	3-F Ph	2,3,6-tri F-Ph	CH	1.14 min.(M+H) 533	LC2
77	4-F Ph	2,3,6-tri F-Ph	CH	1.14 min.(M+H) 533	LC2
78	3-Cl Ph	2,3,6-tri F-Ph	CH	1.17 min.(M+H) 549	LC2
79		2,3,6-tri F-Ph	CH	1.13 min.(M+H) 521	LC2
80		2,3,6-tri F-Ph	CH	1.12 min.(M+H) 479	LC2
81	H	CH ₂ CF ₃	N	0.98 min.(M+H) 392	LC2
82	H	2,4,6-tri F-Ph	CH	1.03 min.(M+H) 439	LC2
83	H	2-Cl, 3-Me, 6-F-Ph	CH	1.07 min.(M+H) 450	LC2
84	H		CH	1.1 min.(M+H) 391	LC2
85	H	CH ₂ CH ₂ CF ₃	N	1.03 min.(M+H) 406	LC2

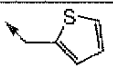
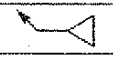
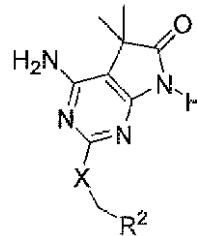
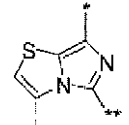
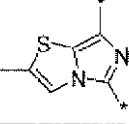
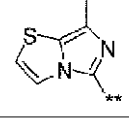
86	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	CH	1.02 min.(M+H) 405	LC2
87	H		CH	1.38 min.(M+H) 405	LC4
88	H		CH	0.98 min.(M+H) 363	LC2
89	H	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	CH	0.98 min.(M+H) 365	LC2
90	H	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	N	1.35 min.(M+H) 366	LC4
91	H	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH	1.48 min.(M+H) 365	LC4

表 4

【表 7】

10



実施例	X	R2	LC-MSデータ	説明 (Description)
92		2,3,6-tri F-Ph	1.75 min.(M+H) 459	LC3
93		2,3,6-tri F-Ph	1.52 min.(M+H) 459	LC3
94		2-F-Ph	1.38 min.(M+H) 409	LC3

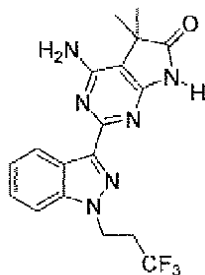
20

30

実施例 9 5

4 - アミノ - 5 , 5 - ジメチル - 2 - [1 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2 , 3 - D] ピリミジン - 6 - オン

【化 9 5】

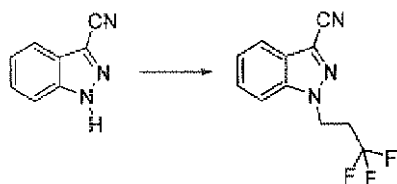


40

【 0 2 1 2 】

ステップ A

【化 9 6】

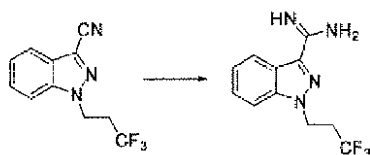


【 0 2 1 3】

カリウム *t*-ブトキシド (0.972 g、8.66 mmol) を 3-シアノインダゾール (1.24 g、8.66 mmol) を含有する THF 溶液 8 mL に添加した。5 分後、1,1,1-トリフルオロ-3-ヨードプロパン (1.94 g、8.66 mmol) を添加した。次に、溶液を 60 °C に加熱した。1 時間後、DMF 6 mL、カリウム *t*-ブトキシド (0.972 g、8.66 mmol) 及び 1,1,1-トリフルオロ-3-ヨードプロパン (1.94 g、8.66 mmol) を添加した。60 °C で 2 時間更に攪拌した後、溶液を EtOAc と 1N HCl との間で分配した。有機層を MgSO₄ で脱水し、ろ過し濃縮した。残留物をヘキサン/EtOAc のグラジエントを使用したシリカゲルクロマトグラフィーで精製して表示の生産物を得た。¹H NMR (400 MHz、CD₃CN) : 7.84 (d、1H) ; 7.72 (d、1H) ; 7.60 - 7.54 (m、1H) ; 7.39 (t、1H) ; 4.73 (t、2H) ; 2.96 - 2.82 (m、2H) 。LC4rt = 3.78 min、m/z = 240 (M+H)

ステップ B

【化 9 7】

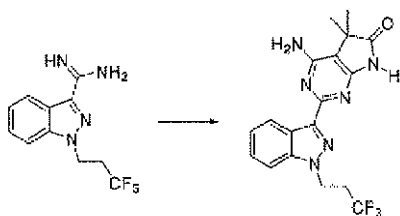


【 0 2 1 4】

アミノ(クロロ)メチルアルミニウム (0.5 M トルエン溶液、6 mL、3 mmol) 及びステップ A 由来の中間体 (306 mg、1.279 mmol) を 100 °C で 4 時間加熱した。溶液を室温に冷却し、シリカゲル 7 g 及び MeOH 30 mL を添加した。3 時間攪拌後、混合液をろ過し濃縮して表示の生産物を得た。LC4rt = 2.14 min、m/z = 257 (M+H)

ステップ C

【化 9 8】



【 0 2 1 5】

表示の化合物を、実施例 1 に記載した手順を使用して、ステップ B 由来の中間体及び中間体 1 から調製した。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : 8.64 (d、1H) ; 7.58 (d、1H) ; 7.44 (t、1H) ; 7.24 (t、1H) ; 4.73 (t、2H) ; 2.97 - 2.87 (m、2H) ; 1.44 (s、6H) 。LC4rt = 2.81 min、m/z = 391 (M+H)

実施例 9 6

4-アミノ-2-[5-クロロ-3-(2,3,6-トリフルオロベンジル)-1H-イ

10

20

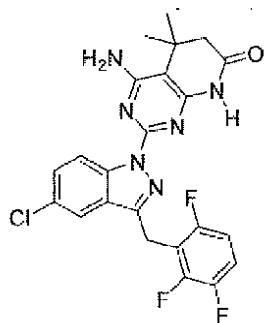
30

40

50

ンダゾール - 1 - イル] - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - D] ピ
リミジン - 7 (6 H) - オン

【化 9 9】

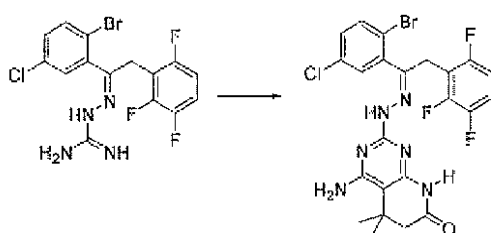


10

【 0 2 1 6 】

ステップ A

【化 1 0 0】



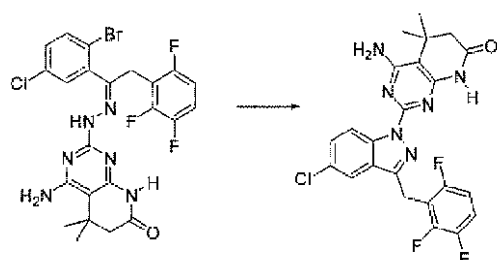
20

【 0 2 1 7 】

中間体 4 (1 4 3 m g 、 0 . 7 3 6 m m o l) 、 実施例 3 ステップ B 由来の中間体 (1 0 3 m g 、 0 . 2 4 5 m m o l) 及びカリウム t - ブトキシド (2 7 m g 、 0 . 2 4 5 m m o l) を含有する n - ブタノール溶液 (4 m L) を 1 4 0 ° で 1 時間加熱した。溶液を E t O A c と水との間で分配した。有機相を水、食塩水で洗浄し M g S O ₄ で脱水した。溶液をろ過し濃縮した。残留物を精製せずに次の段階で使用した。L C 4 r t = 2 . 9 4 m i n 、 m / z = 5 6 7 (M + H)

ステップ B

【化 1 0 1】



30

【 0 2 1 8 】

ステップ A 由来の未精製の化合物 (約 0 . 2 4 m m o l) に、DMF 6 m L 、 t r a n s - N , N ' - ジメチルシクロヘキサン - 1 , 2 - ジアミン (3 5 m g 、 0 . 2 5 m m o l) 及びヨウ化第一銅 (4 5 m g 、 0 . 2 4 m m o l) を添加した。反応溶液を 1 5 分間攪拌した。反応溶液を E t O A c と 6 % 水酸化アンモニウム水溶液との間で分配した。有機相を食塩水で洗浄し、M g S O ₄ で脱水し、ろ過し濃縮した。残留物を逆相 H P L C で精製して表示の化合物を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 C D ₃ C N) : 8 . 7 6 (d 、 J = 8 . 0 H z 、 1 H) ; 8 . 5 3 (s 、 1 H) ; 7 . 7 4 (m 、 1 H) ; 7 . 4 6 (m 、 1 H) ; 7 . 2 6 - 7 . 1 5 (m 、 1 H) ; 7 . 0 2 - 6 . 9 3 (m 、 1 H) ; 5 . 6 3 (s 、 2 H) ; 4 . 3 8 (s 、 2 H) ; 2 . 4 8 (s 、 2 H) ; 1 . 3 5 (s 、 6 H) 。 L C 4 r t = 3 . 9 6 m i n 、 m / z = 4 8 7 (M + H) 。

40

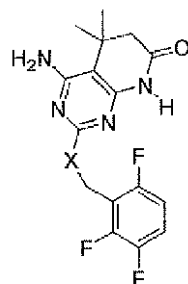
50

【 0 2 1 9 】

実施例 9 6 に記載したと本質的に同じ手順を使用して、表 5 に列挙した化合物を作製した。

表 5

【 表 8 】

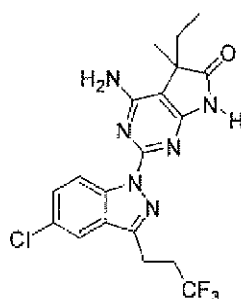


実施例	X	LC-MSデータ	方法
97		3.64 min. (M+H) 453	LC4
98		3.51 min. (M+H) 459	LC4
99		3.61 min. (M+H) 461	LC4

実施例 1 0 0

4 - アミノ - 2 - [5 - クロロ - 3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 5 - エチル - 5 - メチル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2 , 3 - D] ピリミジン - 6 - オン

【 化 1 0 2 】



【 0 2 2 0 】

表示の化合物を実施例 1 に記載したと同様にして中間体 2 を使用して調製した。LC 4 3 . 8 6 min (M + H) 4 3 9 。 Chiral Pak AD - H カラムで 4 0 % I P A / C O ₂ により溶出してラセミ化合物を分離し、エナンチオマー 1 (より速い溶出画分) を得た。保持時間 = 3 . 9 1 min (4 . 6 x 2 5 0 mm Chiral Pak AD - H 、 2 . 4 ml / min 、 1 0 0 bar) 。 ¹ H NMR (5 0 0 MHz 、 DMSO - d ₆) : 1 1 . 1 1 (s 、 1 H) 、 8 . 8 3 (d 、 1 H 、 J = 8 . 9 Hz) 、 8 . 0 6 (d 、 1 H 、 J = 1 . 8 Hz) 、 7 . 5 6 (dd 、 1 H 、 J = 2 . 0 Hz 、 9 . 0 Hz) 、 6 . 9 4 (br s 、 2 H) 、 3 . 2 5 - 3 . 2 2 (m 、 2 H) 、 2 . 8 6 - 2 . 7 6 (m 、 2 H) 、 2 . 1 3 - 2 . 0 6 (m 、 1 H) 、 1 . 7 0 - 1 . 6 3 (m 、 1 H) 、 1 . 3 2 (s 、 3 H) 、 0 . 5 4 (m 、 3 H) 。

【 0 2 2 1 】

エナンチオマー 2 (より遅い溶出画分) のデータ: 保持時間 = 4.31 min (4.6 x 250 mm Chiral Pak AD-H、2.4 ml/min、100 bar)。
¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆): 11.11 (s、1H)、8.83 (d、1H、J = 8.9 Hz)、8.06 (d、1H、J = 1.8 Hz)、7.56 (dd、1H、J = 2.0 Hz、9.0 Hz)、6.94 (br s、2H)、3.25 - 3.22 (m、2H)、2.86 - 2.76 (m、2H)、2.13 - 2.06 (m、1H)、1.70 - 1.63 (m、1H)、1.32 (s、3H)、0.54 (m、3H)。

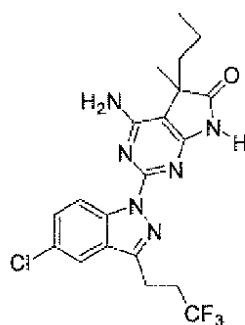
【 0 2 2 2 】

10

実施例 101

4 - アミノ - 2 - [5 - クロロ - 3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] - 5 - メチル - 5 - プロピル - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - ピロロ [2 , 3 - D] ピリミジン - 6 - オン

【 化 1 0 3 】



20

【 0 2 2 3 】

表示の生産物は、実施例 1 に記載したと同様にして中間体 3 を使用して調製した。LC 4.395 min (M+H)⁺ 453。Chiral Cel AD-H カラムで 40% IPA/CO₂ により溶出してラセミ化合物を分離し、エナンチオマー 1 (より速い溶出画分) を得た。保持時間 = 3.53 min (4.6 x 250 mm Chiral Pak AD-H、2.4 ml/min、100 bar)。
¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆): 10 (s、1H)、8.82 (d、1H、J = 9.0 Hz)、8.06 (d、1H、J = 1.8 Hz)、7.52 (dd、1H、J = 2.0 Hz、J = 9.0 Hz)、6.94 (br s、2H)、3.24 - 3.22 (m、2H)、2.86 - 2.76 (m、2H)、2.10 - 2.05 (m、1H)、1.65 - 1.59 (m、1H)、1.31 (s、3H)、0.94 - 0.86 (m、2H)、0.79 - 0.76 (m、3H)。

30

【 0 2 2 4 】

エナンチオマー 2 (より遅い溶出画分) のデータ: 保持時間 = 4.19 min (4.6 x 250 mm Chiral Pak AD-H、2.4 ml/min、100 bar)。
¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆): 10 (s、1H)、8.82 (d、1H、J = 9.0 Hz)、8.06 (d、1H、J = 1.8 Hz)、7.52 (dd、1H、J = 2.0 Hz、J = 9.0 Hz)、6.94 (br s、2H)、3.24 - 3.22 (m、2H)、2.86 - 2.76 (m、2H)、2.10 - 2.05 (m、1H)、1.65 - 1.59 (m、1H)、1.31 (s、3H)、0.94 - 0.86 (m、2H)、0.79 - 0.76 (m、3H)。

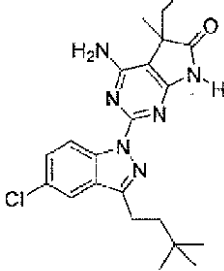
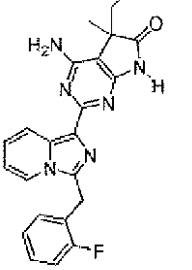
40

【 0 2 2 5 】

実施例 100 に記載したと本質的に同じ手順を使用して、表 6 に列挙したラセミ化合物を作製した。

表 6

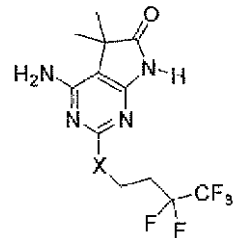
【表 9】

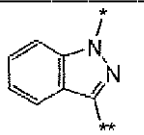
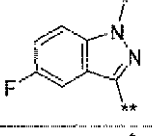
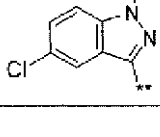
実施例	構造	LC-MSデータ	方法
102		4.31 min. (M+H) 427	LC4
103		0.99 min. (M+H) 417	LC2

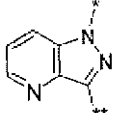
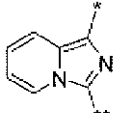
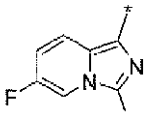
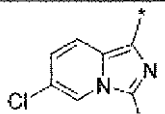
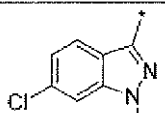
実施例 1、60 及び 95 に記載したと本質的に同じ手順を使用して、表 7 に列挙した化合物を作製した。

表 7

【表 10】



実施例	X	LC-MSデータ	方法
104		3.63 min. (M+H) 441	LC4
105		3.74 min. (M+H) 459	LC4
106		3.94 min. (M+H) 475	LC4

実施例	X	LC-MSデータ	方法
107		3.35 min. (M+H) 442	LC4
108		1.12 min. (M+H) 441	LC2
109		1.12 min. (M+H) 459	LC2
110		1.13 min. (M+H) 475	LC2
111		3.43 min. (M+H) 475	LC4

実施例 112 : sGCのセルベース機能アッセイ (CASAアッセイ)

原理 : sGCは、GTPを二次メッセンジャーcGMPに変換するヘムを含む酵素である。cGMPレベルの上昇は、多数の下流経路を介して血管弛緩を含むいくつかの生理的経路に影響を及ぼす。sGCが触媒するcGMP生成速度は、NO、及び最近発見されたNO依存性の活性化因子及び刺激剤により顕著に上昇する。ヘム依存性活性化因子(HDA)は、第一鉄ヘムを含有するsGCを優先的に活性化する。sGC活性化因子の酵素活性への効果を測定するために、ヘテロダイマーのsGCタンパク質を安定して発現する細胞株中でcGMPの生成をモニターするCASAアッセイを開発した。

【0226】

方法 : sGCの1/1ヘテロダイマーを安定して発現する細胞株CHO-K1を、標準的な形質移入プロトコルを使用して作製した。FUGENE試薬を使用して、CHO-K1細胞にプラスミドpIREShyghsGC1及びpIREShyghsGC1により同時形質移入した。両サブユニットを安定して発現するクローンを、ハイグロマイシン及びネオマイシンにより~2週間掛けて選抜した。アッセイ用にクローン#7を選択し、CHO-K1/sGCと命名した。CHO-K1/sGC細胞は、10%の熱失活牛胎児血清(FBS)、100mg/mLのペニシリン/ストレプトマイシン、0.5mg/mLのハイグロマイシン及び0.25mg/mLのG418を含有するF-K12培地で維持した。アッセイ当日に、細胞を5mMのMgCl₂、10mMのHEPES及び0.05%のBSAを含有するEBSSアッセイバッファー(EAB)に採取し、細胞密度をEABで2×10⁶/mLに調製した。cGMPの分解を阻害するためにIBMX(3-イソブチル-1-メチルキサンチン)を添加した。化合物は、DMSOストック溶液から希釈し、DMSOの終濃度1%でアッセイ系に添加した。細胞を、1H-(1,2,4)オキサジアゾール(4,3-a)キノキサリン-1-オン(ODQ)の添加及び無添加条件下で化合物と共に37℃で1時間培養した。培養期間の終わりに、反応を停止し細胞を溶解した。細胞内cGMPレベルは、標識cGMPの蛍光のその特異的抗体からの転移を検出する、HTRFベース・アッセイ・キット(SisBio、62GM2PEC)を使用して定量した。PRISMソフトウェアでcGMP量を化合物濃度に対しプロットし、プロットからIP及びDMSO対照に対する最大誘導倍数を引き出した。

【0227】

本発明の化合物は、約 1 μ M 以下の EC₅₀ を有した。好ましい化合物は、約 500 nM 以下の EC₅₀ を有す。特定の化合物に対する結果は、次の通りである。

【表 11】

実施例	IUPC名	EC ₅₀
1	4-アミノ-2-[5-クロロ-3-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	86 nM
3	4-アミノ-2-[5-クロロ-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-1H-インダゾール-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	7 nM
59	4-アミノ-2-[6-クロロ-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	24 nM
60	4-アミノ-2-[6-フルオロ-3-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-1-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	31 nM
111	4-アミノ-2-[6-クロロ-1-(3, 3, 4, 4, 4-ペンタフルオロブチル)-1H-インダゾール-3-イル]-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン	83 nM

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 1 1	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 45/00		
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/00		
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 3	
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/04		
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/12		
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/10		
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 7/02		
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 15/10		
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/06		
	A 6 1 P 13/12		
	A 6 1 P 1/16		
	A 6 1 P 43/00	1 2 1	

(74)代理人 100114188

弁理士 小野 誠

(74)代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(74)代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

(74)代理人 230105223

弁護士 城山 康文

(72)発明者 ブロツクユニア, リンダ・エル

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 グオ, ジアン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 パーミー, エマ・アール

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ラガワン, スバレカ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ローサー, キース

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ステルマツク, ジョン・イー

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 シュミット, ダービー・ライ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

審査官 福井 悟

- (56)参考文献 特表2004-517827(JP,A)
特表2005-531553(JP,A)
特表2004-520285(JP,A)
特表2003-522189(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAplus/REGISTRY(STN)