

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和2年4月23日(2020.4.23)

【公表番号】特表2019-515911(P2019-515911A)

【公表日】令和1年6月13日(2019.6.13)

【年通号数】公開・登録公報2019-022

【出願番号】特願2018-555138(P2018-555138)

【国際特許分類】

C 0 7 D 405/06 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 413/10 (2006.01)

C 0 7 D 405/14 (2006.01)

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

C 0 7 D 413/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/4725 (2006.01)

A 6 1 K 31/4375 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 7/10 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 405/06 C S P

C 0 7 D 471/04 1 1 7 N

C 0 7 D 471/04 1 1 3

C 0 7 D 413/10

C 0 7 D 405/14

C 0 7 D 519/00 3 1 1

C 0 7 D 487/04 1 4 2

C 0 7 D 413/06

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/4725

A 6 1 K 31/4375

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 7/10

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】令和2年3月16日(2020.3.16)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

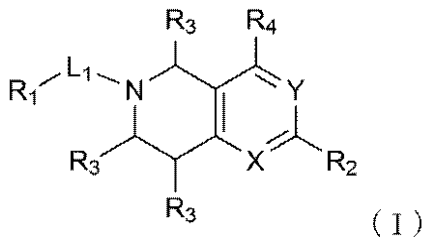
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



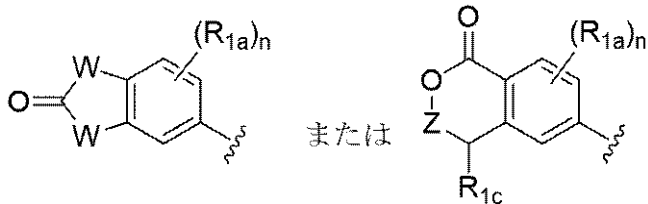
[ 式中、

XはCR<sub>4</sub>またはNであり；

YはCR<sub>4</sub>またはN、但しYは、XがNである場合のみNであり；

R<sup>1</sup>は；

【化 2】



であり；

Wはそれぞれ独立してNR<sub>1b</sub>またはOであり；

Zは結合またはCHR<sub>1d</sub>であり；

R<sub>1a</sub>はそれぞれ独立してH、F、Cl、-OH、C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>フルオロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、またはC<sub>1-3</sub>フルオロアルコキシであり；

R<sub>1b</sub>はそれぞれ独立してH、C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>フルオロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R<sub>1c</sub>はH、C<sub>1-4</sub>アルキル、またはC<sub>3-6</sub>シクロアルキルであり；

R<sub>1d</sub>はH、C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、またはC<sub>1-3</sub>アルコキシであり；

nは0、1、2、または3であり；

L<sub>1</sub>は結合、-CHR<sub>b</sub>-、または-CHR<sub>a</sub>CHR<sub>b</sub>-であり；

R<sub>a</sub>はH、ハロ、-OH、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>フルオロアルキル、C<sub>1-3</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、またはC<sub>1-3</sub>フルオロアルコキシであり；

R<sub>b</sub>はH、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>フルオロアルキル、C<sub>1-3</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、またはC<sub>1-3</sub>フルオロアルコキシであり；

R<sub>2</sub>はR<sub>2a</sub>または-L<sub>2</sub>-R<sub>2b</sub>であり；

L<sub>2</sub>は-NR<sub>c</sub>-または-NR<sub>c</sub>CH<sub>2</sub>-であり；

R<sub>c</sub>はH、C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>フルオロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、または(C<sub>1-3</sub>アルコキシ)-(C<sub>1-3</sub>アルキレニル)であり；

R<sub>2a</sub>は、イミダゾリル、インドリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピロリジニル、ピロリル、トリアゾリル、1,2,3,4-テトラヒドロ-1,5-ナフ

チリジニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 7 - ナフチリジニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル、1, 2, 3 - トリアゾロ [ 4, 5 - b ] ピリジニル、ベンゾ [ d ] [ 1, 2, 3 ] トリアゾリル、ベンゾ [ d ] イミダゾリル、イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジニル、イミダゾ [ 4, 5 - c ] ピリジニル、インダゾリル、インドリル、ピラゾロ [ 3, 4 - b ] ピラジニル、ピラゾロ [ 3, 4 - b ] ピリジニル、ピラゾロ [ 3, 4 - c ] ピリジニル、ピラゾロ [ 4, 3 - b ] ピリジニル、ピラゾロ [ 4, 3 - c ] ピリジニル、ピラゾロ [ 4, 3 - d ] ピリミジニル、ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジニル、ピロロ [ 2, 3 - c ] ピリジニル、ピロロ [ 3, 2 - b ] ピリジニル、ピロロ [ 3, 2 - c ] ピリジニル、2, 3 - ジヒドロ - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジニル、2, 3 - ジヒドロ - ピロロ [ 2, 3 - c ] ピリジニル、2, 3 - ジヒドロ - ピロロ [ 3, 2 - b ] ピリジニル、2, 3 - ジヒドロ - ピロロ [ 3, 2 - c ] ピリジニル、3, 4 - ジヒドロ - ベンゾ [ b ] [ 1, 4 ] オキサジニル、イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジニル、イミダゾ [ 4, 5 - c ] ピリジニル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [ 3, 2 - d ] ピリミジニル、ピロロ [ 2, 3 - b ] ピラジニル、ピロロ [ 3, 2 - c ] ピリダジニル、ピロロ [ 3, 2 - d ] ピリミジニル、6, 7 - ジヒドロ - ピロロ [ 3, 2 - d ] ピリミジニルおよびプリニルから選択される、窒素を介して結合するヘテロシクリルであり、該ヘテロシクリルはそれぞれ 0 ~ 4 個の  $R_d$  で置換されており；

$R_{2b}$  はフェニルであるか、またはピロリル、フラン、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1, 2, 4 - トリアジニル、ベンゾ [ c ] [ 1, 2, 5 ] オキサジアゾリル、ベンゾ [ c ] イソチアゾリル、ベンゾ [ c ] イソオキサゾリル、ベンゾ [ d ] イミダゾリル、ベンゾ [ d ] イソチアゾリル、ベンゾ [ d ] イソオキサゾリル、ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 ( 3 H ) - オンイル、ベンゾ [ d ] オキサゾリル、ベンゾ [ d ] チアゾリル、インダゾリル、インドリル、イソベンゾフラン - 1 ( 3 H ) - オンイル、イソクロマン - 1 - オンイル、ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジニル、ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジニル、ピロロ [ 2, 3 - c ] ピリジニル、ピロロ [ 3, 2 - b ] ピリジニルおよびピロロ [ 3, 2 - c ] ピリジニルから選択される、炭素を介して結合するヘテロシクリルであり；該フェニルおよび該ヘテロシクリルはそれぞれ 0 ~ 4 個の  $R_d$  で置換されており；

$R_3$  はそれぞれ独立に H、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-3}$  ハロアルキル、 $C_{1-3}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、(  $C_{1-3}$  アルコキシ ) - (  $C_{1-3}$  アルキレニル )、- C ( O )  $OR_e$ 、または - C ( O )  $NR_e R_e$  であり；

$R_4$  はそれぞれ独立に H、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-3}$  ハロアルキル、 $C_{1-3}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、(  $C_{1-3}$  アルコキシ ) - (  $C_{1-3}$  アルキレニル )、アリール、ヘテロアリール、- CO<sub>2</sub>H、- CO<sub>2</sub> $R_e$ 、- CONH $R_e$ 、- CON $R_e R_e$ 、または -  $NR_{4a} R_{4a}$  であり、該シクロアルキル、アリール、および該ヘテロアリールは、それぞれ 0 ~ 3 個の  $R_d$  で置換され；

$R_{4a}$  はそれぞれ独立に H、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-3}$  フルオロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、該シクロアルキル、アリール、および該ヘテロアリールは、それぞれ 0 ~ 3 個の  $R_d$  で置換されているか；または 2 個の  $R_{4a}$  が、それらが結合している窒素原子と共に 3 ~ 7 員のヘテロシクリルを形成し；

$R_d$  はそれぞれ独立に F、Cl、- OH、- CN、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-3}$  フルオロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{1-3}$  アルコキシ、 $C_{1-3}$  フルオロアルコキシ、- C ( O )  $OR_e$ 、- C ( O )  $NR_e R_e$ 、- OC ( O )  $NR_e R_e$ 、- NHC ( O )  $OR_e$ 、-  $NR_e C ( O ) OR_e$ 、- S ( O )<sub>2</sub> $R_e$ 、またはテトラゾリルであり；および

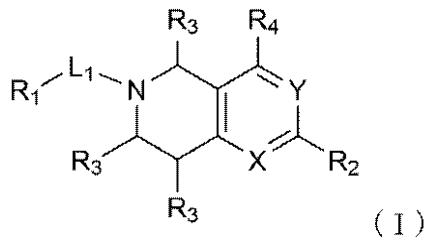
$R_e$  はそれぞれ独立に H、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-3}$  フルオロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであるか；または 2 個の  $R_e$  が、それら

が結合している窒素原子と共に 3 ~ 7 員のヘテロシクリルを形成する ]  
 で示される構造を有する化合物またはその塩。

【請求項 2】

式 (I) :

【化 3】



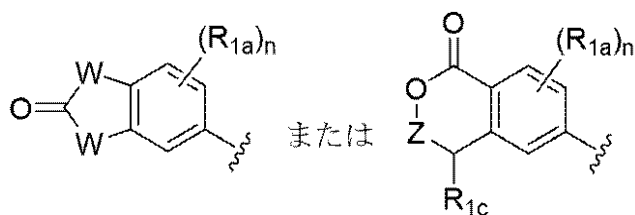
[ 式中、

X は C R<sub>4</sub> または N であり ;

Y は C R<sub>4</sub> または N、但し Y は、X が N である場合のみ N であり ;

R<sup>1</sup> は :

【化 4】



であり ;

W はそれぞれ独立して N R<sub>1b</sub> または O であり ;

Z は結合または C H R<sub>1d</sub> であり ;

R<sub>1a</sub> はそれぞれ独立して H、F、Cl、-OH、C<sub>1-3</sub> アルキル、C<sub>1-3</sub> フルオロアルキル、C<sub>3-6</sub> シクロアルキル、C<sub>1-3</sub> アルコキシ、または C<sub>1-3</sub> フルオロアルコキシであり ;

R<sub>1b</sub> はそれぞれ独立して H、C<sub>1-3</sub> アルキル、C<sub>1-3</sub> フルオロアルキル、アリーール、またはヘテロアリーールであり ;

R<sub>1c</sub> は H、C<sub>1-4</sub> アルキル、または C<sub>3-6</sub> シクロアルキルであり ;

R<sub>1d</sub> は H、C<sub>1-3</sub> アルキル、C<sub>3-6</sub> シクロアルキル、または C<sub>1-3</sub> アルコキシであり ;

n は 0、1、2、または 3 であり ;

L<sub>1</sub> は結合、-C H R<sub>b</sub>-、または -C H R<sub>a</sub> C H R<sub>b</sub>- であり ;

R<sub>a</sub> は H、ハロ、-OH、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-3</sub> フルオロアルキル、C<sub>1-3</sub> ヒドロキシアルキル、C<sub>3-6</sub> シクロアルキル、C<sub>1-3</sub> アルコキシ、または C<sub>1-3</sub> フルオロアルコキシであり ;

R<sub>b</sub> は H、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-3</sub> フルオロアルキル、C<sub>1-3</sub> ヒドロキシアルキル、C<sub>3-6</sub> シクロアルキル、C<sub>1-3</sub> アルコキシ、または C<sub>1-3</sub> フルオロアルコキシであり ;

R<sub>2</sub> は R<sub>2a</sub> または -L<sub>2</sub>-R<sub>2b</sub> であり ;

L<sub>2</sub> は -N R<sub>c</sub>- または -N R<sub>c</sub> C H<sub>2</sub>- であり ;

R<sub>c</sub> は H、C<sub>1-3</sub> アルキル、C<sub>1-3</sub> フルオロアルキル、C<sub>3-6</sub> シクロアルキル、または (C<sub>1-3</sub> アルコキシ) - (C<sub>1-3</sub> アルキレニル) であり ;

R<sub>2a</sub> は、イミダゾリル、インドリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピロリジニル、ピロリル、トリアゾリル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 5 - ナフチリジニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 7 - ナフチリジニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル、1, 2, 3 - トリアゾロ [ 4, 5 - b ] ピリジニル、ベンゾ

[ d ] [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾリル、ベンゾ [ d ] イミダゾリル、イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジニル、イミダゾ [ 4 , 5 - c ] ピリジニル、インダゾリル、インドリル、ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピラジニル、ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジニル、ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジニル、ピラゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリジニル、ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジニル、ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジニル、ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジニル、ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジニル、ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジニル、ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジニル、2 , 3 - ジヒドロ - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジニル、2 , 3 - ジヒドロ - ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジニル、2 , 3 - ジヒドロ - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジニル、2 , 3 - ジヒドロ - ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジニル、3 , 4 - ジヒドロ - ベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] オキサジニル、イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジニル、イミダゾ [ 4 , 5 - c ] ピリジニル、5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジニル、ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジニル、ピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリダジニル、ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジニル、6 , 7 - ジヒドロ - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジニルおよびプリニルから選択される、窒素を介して結合するヘテロシクリルであり、該ヘテロシクリルはそれぞれ 0 ~ 4 個の  $R_d$  で置換されており；

$R_{2b}$  はフェニルであるか、またはピロリル、フラン、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、1 , 2 , 3 - トリアゾリル、1 , 2 , 3 - チアジアゾリル、1 , 3 , 4 - チアジアゾリル、1 , 2 , 3 - オキサジアゾリル、1 , 3 , 4 - オキサジアゾリル、1 , 2 , 4 - トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1 , 2 , 4 - トリアジニル、ベンゾ [ c ] [ 1 , 2 , 5 ] オキサジアゾリル、ベンゾ [ c ] イソチアゾリル、ベンゾ [ c ] イソオキサゾリル、ベンゾ [ d ] イミダゾリル、ベンゾ [ d ] イソチアゾリル、ベンゾ [ d ] イソオキサゾリル、ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 ( 3 H ) - オンイル、ベンゾ [ d ] オキサゾリル、ベンゾ [ d ] チアゾリル、インダゾリル、インドリル、イソベンゾフラン - 1 ( 3 H ) - オンイル、イソクロマン - 1 - オンイル、ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジニル、ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジニル、ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジニル、ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジニルおよびピロロ [ 3 , 2 - c ] ピリジニルから選択される、炭素を介して結合するヘテロシクリルであり；該フェニルおよび該ヘテロシクリルはそれぞれ 0 ~ 4 個の  $R_d$  で置換されており；

$R_3$  はそれぞれ独立に H、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-3}$  ハロアルキル、 $C_{1-3}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、(  $C_{1-3}$  アルコキシ ) - (  $C_{1-3}$  アルキレニル )、- C ( O ) O R<sub>e</sub>、または - C ( O ) N R<sub>e</sub> R<sub>e</sub> であり；

$R_4$  はそれぞれ独立に H、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-3}$  ハロアルキル、 $C_{1-3}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、(  $C_{1-3}$  アルコキシ ) - (  $C_{1-3}$  アルキレニル )、アリール、ヘテロアリール、- C O<sub>2</sub> H、- C O<sub>2</sub> R<sub>e</sub>、- C O N H R<sub>e</sub>、- C O N R<sub>e</sub> R<sub>e</sub>、または - N R<sub>4a</sub> R<sub>4a</sub> であり、該シクロアルキル、アリール、および該ヘテロアリールはそれぞれ、0 ~ 3 個の  $R_d$  で置換され；

$R_{4a}$  はそれぞれ独立に H、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-3}$  フルオロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、該シクロアルキル、アリール、および該ヘテロアリールはそれぞれ、0 ~ 3 個の  $R_d$  で置換されているか；または 2 個の  $R_{4a}$  が、それらが結合している窒素原子と共に 3 ~ 7 員のヘテロシクリルを形成し；

$R_d$  はそれぞれ独立に F、Cl、- O H、- C N、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-3}$  フルオロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{1-3}$  アルコキシ、 $C_{1-3}$  フルオロアルコキシ、- C ( O ) O R<sub>e</sub>、- C ( O ) N R<sub>e</sub> R<sub>e</sub>、- O C ( O ) N R<sub>e</sub> R<sub>e</sub>、- N H C ( O ) O R<sub>e</sub>、- N R<sub>e</sub> C ( O ) O R<sub>e</sub>、または - S ( O )<sub>2</sub> R<sub>e</sub> であり；および

$R_e$  はそれぞれ独立に H、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-3}$  フルオロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであるか；または 2 個の  $R_e$  が、それらが結合している窒素原子と共に 3 ~ 7 員のヘテロシクリルを形成する ]  
で示される構造を有する化合物またはその塩。

【請求項 3】

$R_{2a}$  は、ベンゾ[*d*]イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、ピラゾロ[3, 4-*b*]ピリジニル、ピラゾロ[3, 4-*c*]ピリジニル、ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジニル、ピロロ[2, 3-*b*]ピリジニル、ピロロ[2, 3-*c*]ピリジニルおよびピロロ[3, 2-*b*]ピリジニルから選択される、窒素を介して結合するヘテロアリールであり、該ヘテロアリールがそれぞれ0~4個の $R_d$ で置換されており；および

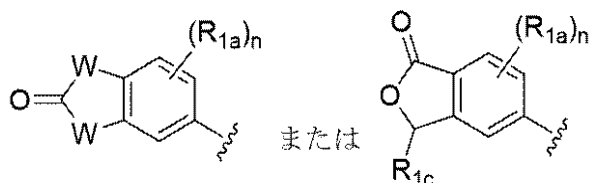
$R_{2b}$  は、フェニルであるか、またはピリジニル、ピリミジニル、イソベンゾフラノニル、ベンゾ[*d*]オキサゾロニルおよびピラゾロ[1, 5-*a*]ピリミジニルから選択される、炭素を介して結合するヘテロアリールであり、該フェニルおよび該ヘテロアリールがそれぞれ0~4個の $R_d$ で置換されている、

式(I)で示される構造を有する請求項1または2記載の化合物またはその塩。

【請求項4】

$R^1$  が

【化5】



であり；

Wは、一方が $NR_{1b}$ で他方がOであり；

$R_{1a}$  はそれぞれ独立してF、Cl、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{1-3}$ フルオロアルキル、および $C_{3-6}$ シクロアルキルから選択され；

$R_{1b}$  はH、 $C_{1-3}$ アルキル、または $C_{1-3}$ フルオロアルキルであり；

$R_{1c}$  はH、 $C_{1-2}$ アルキル、または $C_{3-6}$ シクロアルキルであり；

nは0、1、または2であり；

$R_a$  はH、F、-OH、 $C_{1-2}$ アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、シクロプロピル、-OCH<sub>3</sub>、または-OCF<sub>3</sub>であり；

$R_b$  はH、 $C_{1-2}$ アルキル、またはシクロプロピルであり；

$R_c$  はHまたは-CH<sub>3</sub>であり；

$R_{2a}$  は、ベンゾ[*d*]イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、ピラゾロ[3, 4-*b*]ピリジニル、ピラゾロ[3, 4-*c*]ピリジニル、ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジニル、ピロロ[2, 3-*b*]ピリジニル、ピロロ[2, 3-*c*]ピリジニルおよびピロロ[3, 2-*b*]ピリジニルから選択される、窒素を介して結合するヘテロアリールであり、該ヘテロアリールはそれぞれ0~3個の $R_d$ で置換され；

$R_{2b}$  はフェニルであるか、またはピリジニル、ピリミジニル、イソベンゾフラノニル、ベンゾ[*d*]オキサゾロニルおよびピラゾロ[1, 5-*a*]ピリミジニルから選択される、炭素を介して結合するヘテロアリールであり、該フェニルおよび該ヘテロアリールは、それぞれ0~3個の $R_d$ で置換され；

$R_3$  はそれぞれ独立にH、 $C_{1-2}$ アルキル、 $C_{1-2}$ フルオロアルキル、 $C_{1-2}$ ヒドロキシアルキル、または $C_{3-6}$ シクロアルキルであり；

$R_4$  はそれぞれ独立にH、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、シクロプロピル、フェニル、または- $NR_{4a}R_{4a}$ であり；

$R_{4a}$  はそれぞれ独立にHまたは-CH<sub>3</sub>であり；

$R_d$  はそれぞれ独立にF、Cl、-OH、-CN、 $C_{1-2}$ アルキル、 $C_{1-2}$ フルオロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-2}$ アルコキシ、-OCF<sub>3</sub>、-C(O)OR<sub>e</sub>、-C(O)NR<sub>e</sub>R<sub>e</sub>、-OC(O)NR<sub>e</sub>R<sub>e</sub>、-NHC(O)OR<sub>e</sub>、-NR<sub>e</sub>C(O)OR<sub>e</sub>、または-S(O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>であり；および

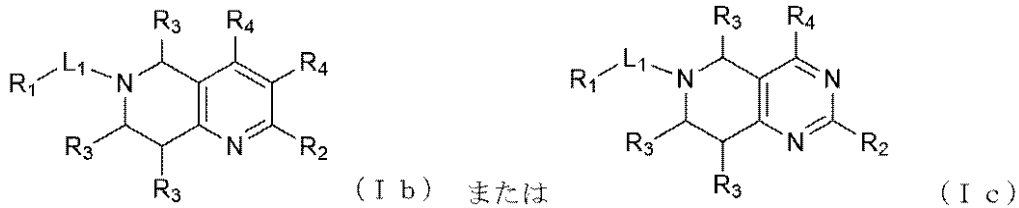
$R_e$  はそれぞれ独立にH、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、または $C_{3-6}$ シクロアルキルである、

式(I)で示される構造を有する請求項1または2記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 5】

式 ( I b ) または ( I c ) :

## 【化 6】

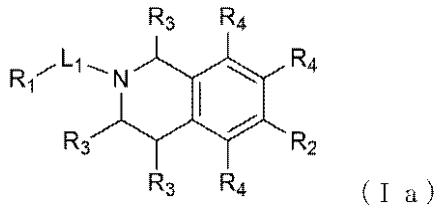


で示される構造を有する、請求項 1 または 2 記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 6】

式 ( I a ) :

## 【化 7】



で示される構造を有する、請求項 1 または 2 記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 7】

$R_2$  が  $R_{2a}$  である、請求項 1 または 2 記載の化合物またはその塩。

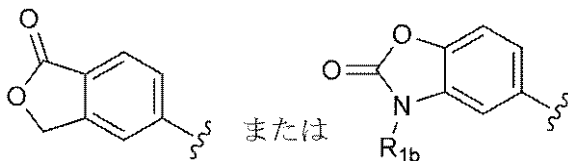
## 【請求項 8】

$R_2$  が  $-L_2-R_{2b}$  である、請求項 1 または 2 記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 9】

$R^1$  が

## 【化 8】



であり ;

$R_{1b}$  は H または  $-CH_3$  であり ;

$L_1$  は結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_2OH)-$ 、または  $-CH(OH)CH_2-$  であり ;

$L_2$  は  $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、または  $-NHCH_2-$  であり ;

$R_{2a}$  は、ベンゾ [ d ] イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジニル、ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジニル、ピラゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリジニル、ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジニル、ピロロ [ 2 , 3 - c ] ピリジニルおよびピロロ [ 3 , 2 - b ] ピリジニルから選択される、窒素を介して結合するヘテロアリアルであり、該ヘテロアリアルはそれぞれ  $-CN$  から選択される 0 ~ 1 個の置換基で置換されており ;

$R_{2b}$  は、フェニルであるか、またはピリジニル、ピリミジニル、イソベンゾフラノニル、ベンゾ [ d ] オキサゾロニルおよびピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジニルから選択される、炭素を介して結合するヘテロアリアルであり、該フェニルおよび該ヘテロアリアルは、それぞれ F、 $-CN$ 、および  $-CH_3$  から独立に選択される 0 ~ 2 個の置換基で置換されており ;

$R_3$  はそれぞれ H であり ; および

$R_4$  はそれぞれ H である、

請求項 1 または 2 記載の化合物またはその塩。

【請求項 10】

1 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル)エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [4, 3 - d]ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 4 - カルボニトリル;

2 - フルオロ - 5 - ((6 - ((1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル)メチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [4, 3 - d]ピリミジン - 2 - イル)アミノ)ベンゾニトリル;

1 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d]オキサゾール - 5 - イル)エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [4, 3 - d]ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - カルボニトリル;

2 - フルオロ - 4 - ((2 - ((1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル)メチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル)アミノ)ベンゾニトリル;

4 - メチル - 5 - ((2 - ((4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル)アミノ) - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d]ピリミジン - 6 (5 H) - イル)メチル)イソベンゾフラン - 1 (3 H) - オン;

2 - フルオロ - 4 - ((2 - (2 - (1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル)エチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル)アミノ)ベンゾニトリル;

2 - フルオロ - 4 - ((6 - (2 - (1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル)エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 2 - イル)アミノ)ベンゾニトリル;

1 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル)エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [4, 3 - d]ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボニトリル;

1 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 1 - (4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル)エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [4, 3 - d]ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボニトリル;

2 - フルオロ - 4 - ((2 - (4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル;

1 - (6 - ((1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル)メチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [4, 3 - d]ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - カルボニトリル;

1 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル)エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [4, 3 - d]ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 4 - カルボニトリル;

1 - (6 - ((4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル)メチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [4, 3 - d]ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - カルボニトリル;

3 - メチル - 5 - ((2 - ((4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル)メチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル)アミノ)ベンゾ [d]オキサゾール - 2 (3 H) - オン;

5 - ((6 - ((1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル)アミノ) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル)メチル)イソベンゾフラン - 1 (3 H) - オン;

1 - (6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル)エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [4, 3 - d]ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル - ;



3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル) エチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) アミノ) ベンゾニトリル;

2 - フルオロ - 4 - ( ( 2 - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル) エチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) アミノ) ベンゾニトリル;

4 - メチル - 6 - ( ( 2 - ( ( 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル) メチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) アミノ) ニコチノニトリル;

1 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル) エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 4 - カルボニトリル;

5 - ( 2 - ( 2 - ( 1 H - ピロロ [ 3, 2 - b ] ピリジン - 1 - イル) - 7, 8 - ジヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 6 ( 5 H ) - イル) - 1 - ヒドロキシエチル) - 4 - メチルイソベンゾフラン - 1 ( 3 H ) - オン;

2 - ( ( 2 - ( ( 4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル) メチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

4 - メチル - 5 - ( ( 6 - ( ピラゾロ [ 1, 5 - a ] ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - イル) メチル) イソベンゾフラン - 1 ( 3 H ) - オン;

2 - フルオロ - 6 - ( ( 2 - ( ( 4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル) メチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) アミノ) ベンゾニトリル;

1 - ( 6 - ( ( 4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル) メチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 4 - カルボニトリル;

5 - ( 2 - ( 2 - ( 1 H - ピラゾロ [ 4, 3 - b ] ピリジン - 1 - イル) - 7, 8 - ジヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 6 ( 5 H ) - イル) - 1 - ヒドロキシエチル) - 4 - メチルイソベンゾフラン - 1 ( 3 H ) - オン;

1 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル) エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [ 2, 3 - c ] ピリジン - 4 - カルボニトリル;

1 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル) エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [ 3, 4 - c ] ピリジン - 4 - カルボニトリル;

1 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル) エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボニトリル;

1 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル) エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボニトリル;

1 - ( 6 - ( ( 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル) メチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 5 - カルボニトリル;

2 - フルオロ - 4 - ( メチル ( 6 - ( ( 4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイ

ソベンゾフラン - 5 - イル)メチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル)アミノ)ベンゾニトリル;

2 - フルオロ - 4 - ( ( 2 - ( ( 3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [ d ] オキサゾール - 5 - イル)メチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル)アミノ)ベンゾニトリル;

3 - メチル - 5 - ( ( 6 - ( ( 4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル)メチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル)アミノ)ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 ( 3 H ) - オン;

1 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル)エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - カルボニトリル;

エチル 1 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル)エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [ 4, 3 - b ] ピリジン - 6 - カルボキシレート;

メチル 1 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル)エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [ 3, 2 - b ] ピリジン - 6 - カルボキシレート;

5 - ( 2 - ( 2 - ( 1 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン - 1 - イル) - 7, 8 - ジヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 6 ( 5 H ) - イル) - 1 - ヒドロキシエチル) - 4 - メチルイソベンゾフラン - 1 ( 3 H ) - オン;

5 - ( 1 - ヒドロキシ - 2 - ( 2 - ( ピリジン - 3 - イルアミノ) - 7, 8 - ジヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 6 ( 5 H ) - イル)エチル) - 4 - メチルイソベンゾフラン - 1 ( 3 H ) - オン;

5 - ( 2 - ( 2 - ( 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン - 3 - イル) - 7, 8 - ジヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 6 ( 5 H ) - イル) - 1 - ヒドロキシエチル) - 4 - メチルイソベンゾフラン - 1 ( 3 H ) - オン;

1 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル)エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニトリル;

2 - フルオロ - 4 - ( ( 7 - ( ヒドロキシメチル) - 6 - ( ( 4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル)メチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル)アミノ)ベンゾニトリル;

2 - フルオロ - 4 - ( ( 7 - ( ヒドロキシメチル) - 6 - ( ( 4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル)メチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル)アミノ)ベンゾニトリル;

5 - ( 1 - ヒドロキシ - 2 - ( 2 - ( 4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 7, 8 - ジヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 6 ( 5 H ) - イル)エチル) - 4 - メチルイソベンゾフラン - 1 ( 3 H ) - オン;

5 - ( 1 - ヒドロキシ - 2 - ( 2 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 7, 8 - ジヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 6 ( 5 H ) - イル)エチル) - 4 - メチルイソベンゾフラン - 1 ( 3 H ) - オン;

1 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル)エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボニトリル;

5 - ( ( 6 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル)エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル)アミノ)ニコチノニトリル;

5 - ( ( 6 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイ

ソベンゾフラン - 5 - イル) エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 3 - メチルベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 ( 3 H ) - オン ;

5 - ( 2 - ( 2 - ( ( 5 - ( 1 H - テトラゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7, 8 - ジヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 6 ( 5 H ) - イル) - 1 - ヒドロキシエチル) - 4 - メチルイソベンゾフラン - 1 ( 3 H ) - オン ;

6 - ( ( 6 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル) エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 4 - メトキシニコチノニトリル ;

1 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル) エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル) インドリン - 4 - カルボニトリル ;

1 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル) エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル) インドリン - 4 - カルボニトリル ;

5 - ( 2 - ( 2 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 7, 8 - ジヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 6 ( 5 H ) - イル) - 1 - ヒドロキシエチル) - 4 - メチルイソベンゾフラン - 1 ( 3 H ) - オン ;

5 - ( 2 - ( 2 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 1 - イル) - 7, 8 - ジヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 6 ( 5 H ) - イル) - 1 - ヒドロキシエチル) - 4 - メチルイソベンゾフラン - 1 ( 3 H ) - オン ; または

1 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル) エチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [ 3, 2 - b ] ピリジン - 3 - カルボニトリルである請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 1 1】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の 1 以上の化合物またはその塩と、薬学的に許容される担体または希釈剤とを含んでなる医薬組成物。

【請求項 1 2】

循環器疾患を治療するための、請求項 1 1 記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

前記疾患が高血圧、冠状動脈性心疾患、発作、心不全、収縮期心不全、拡張期心不全、糖尿病性心不全、急性非代償性心不全、術後体液過剰、特発性浮腫、肺高血圧、肺動脈高血圧、心機能障害、ネフローゼ症候群および急性腎機能障害から選択される、請求項 1 2 記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

循環器疾患の治療のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 1 5】

利尿またはナトリウム利尿の促進のための、請求項 1 1 記載の医薬組成物。