

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-516632

(P2020-516632A)

(43) 公表日 令和2年6月11日 (2020.6.11)

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 401/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 401/14	4 C O 6 3
<b>A61P 9/04</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 9/04	4 C O 8 6
<b>A61P 3/06</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 3/06	
<b>A61P 9/10</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10	
<b>A61P 9/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 9/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 179 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願2019-555623 (P2019-555623)	(71) 出願人	515014990
(86) (22) 出願日	平成30年4月10日 (2018.4.10)		サンシャイン・レイク・ファーマ・カンパニー・リミテッド
(85) 翻訳文提出日	令和1年12月10日 (2019.12.10)		SUNSHINE LAKE PHARM A CO., LTD.
(86) 国際出願番号	PCT/CN2018/082522		中華人民共和国、523000 カントン、 Dongguan, Guangdong
(87) 国際公開番号	W02018/188590		523000, China
(87) 国際公開日	平成30年10月18日 (2018.10.18)		
(31) 優先権主張番号	201710232060.X		
(32) 優先日	平成29年4月11日 (2017.4.11)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	中国 (CN)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 フッ素置換されたインダゾール化合物及びその使用

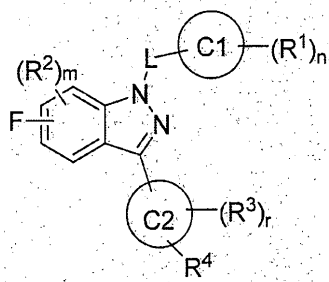
## (57) 【要約】

フッ素置換されたインダゾール化合物、これらの化合物を含有する医薬組成物、及びそれらの使用。その化合物及び医薬組成物は、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤 (simulators) として使用できる。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式(I)を有する化合物、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、エステル、薬学的に許容される塩、若しくはプロドラッグ【化 1】



(I)

10

[式中、

Lは、 $-(CR^aR^b)_t-$ 、 $-(CR^aR^b)_t-O-$ 、 $-(CR^aR^b)_t-S-$ 、 $-(CR^aR^b)_t-S(=O)-$ 、 $-(CR^aR^b)_t-S(=O)_2-$ 、 $-(CR^aR^b)_t-N(R^c)-$ 、 $-(CR^aR^b)_t-C(=O)N(R^c)-$ 、 $-C(=O)N(R^c)-(CR^aR^b)_t-$ 、又は $-(CR^aR^b)_t-C(=O)-$ であり；

tは、1、2、3、又は4であり；

各fは、独立して、0、1、2、3、又は4であり；

20

各 $R^a$ 及び $R^b$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ハロ $C_1 \sim 6$ アルコキシ、アシル、スルホニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、若しくは $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールであるか；又は、 $R^a$ 及び $R^b$ は一緒になってカルボニルを形成するか；又は、 $R^a$ 及び $R^b$ は、それらが結びついている炭素原子と一緒に3～8員の炭素環式環若しくは3～8員の複素環式環を形成し；

各 $R^c$ は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールであり；

30

C1は、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 9$ ヘテロアリール、又は $C_2 \sim 9$ ヘテロシクリルであり；

C2は、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクリル、又は6～10員のヘテロアリールであり；

各 $R^1$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、 $NO_2$ 、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、アシル、スルホニル、 $-(CR^{10}R^{11})_u-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_u-C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $-(CR^{10}R^{11})_u-C_6 \sim 10$ アリール又は $-(CR^{10}R^{11})_u-C_1 \sim 5$ ヘテロアリールであり；ここで、前記アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、アシル、スルホニル、 $-(CR^{10}R^{11})_u-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_u-C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $-(CR^{10}R^{11})_u-C_6 \sim 10$ アリール、及び $-(CR^{10}R^{11})_u-C_1 \sim 5$ ヘテロアリールの各々は、置換されていないか、又は独立して、D、F、Cl、Br、I、CN、 $NO_2$ 、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール及び $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールから選択される1、2、3、又は4個の置換基で置換されており；

40

各 $R^2$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、 $NO_2$ 、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 6$ アルキル、

50

アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルコキシ、アミノ $C_1 \sim 6$ アルコキシ、アシル、スルホニル又は $C_1 \sim 6$ アルコキシであり；

各 $R^3$ は、独立して、オキソ、H、D、F、Cl、Br、I、CN、 $NO_2$ 、メルカプト、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(CR^{6a}R^{6b})_j-C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $-(CR^{6a}R^{6b})_j-C_2 \sim 10$ ヘテロシクリル、 $-(CR^{6a}R^{6b})_j-C_6 \sim 10$ アリール、 $-(CR^{6a}R^{6b})_j-C_1 \sim 9$ ヘテロアリール、 $-(CR^{6a}R^{6b})_jNR^{5a}R^{5b}$ 、 $-(CR^{6a}R^{6b})_jC(=O)(CR^{6a}R^{6b})_kNR^{5a}R^{5b}$ 、 $-(CR^{6a}R^{6b})_jC(=O)(CR^{6a}R^{6b})_kOR^9$ 、 $-(CR^{6a}R^{6b})_jOR^9$ 、 $-(CR^{6a}R^{6b})_jS(=O)_2(CR^{6a}R^{6b})_kOR^9$ 、 $-(CR^{6a}R^{6b})_jS(=O)_2(CR^{6a}R^{6b})_kNR^{5a}R^{5b}$ 、 $-(CR^{6a}R^{6b})_jN(R^5)(CR^{6a}R^{6b})_pC(=O)(CR^{6a}R^{6b})_kOR^9$ 、 $-(CR^{6a}R^{6b})_jN(R^5)C(=O)(CR^{6a}R^{6b})_kNR^{5a}R^{5b}$ 、 $-(CR^{6a}R^{6b})_jN(R^5)C(=O)R^8$ 、 $-(CR^{6a}R^{6b})_jN(R^5)S(=O)_2R^7$ 、 $-(CR^{6a}R^{6b})_jS(=O)_2R^7$ 、 $-(CR^{6a}R^{6b})_jOS(=O)_2R^7$ 、 $-(CR^{6a}R^{6b})_jOC(=O)(CR^{6a}R^{6b})_kOR^9$ 、 $-(CR^{6a}R^{6b})_jOC(=O)R^8$ 又は $-(CR^{6a}R^{6b})_jC(=O)R^8$ であり；各 $R^3$ は、置換されていないか、若しくは独立して、1、2、3、若しくは4個の $R^x$ で置換されているか；又は、

任意の2個の隣接した $R^3$ は、それらが結びついている炭素原子と一緒にあって3～6員の炭素環式環、複素環式環、芳香環、若しくは複素芳香環を形成し、ここで、3～6員の炭素環式環、複素環式環、芳香環、及び複素芳香環の各々は、置換されていないか、又は独立して、1、2、3、若しくは4個の $R^z$ で置換されており；

$R^4$ は、D、F、Cl、Br、I、CN、 $NO_2$ 、メルカプト、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(CR^{6c}R^{6d})_g-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-(CR^{6c}R^{6d})_g-C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $-(CR^{6c}R^{6d})_g-C_6 \sim 10$ アリール、 $-(CR^{6c}R^{6d})_g-C_1 \sim 5$ ヘテロアリール、 $-(CR^{6c}R^{6d})_gNR^{5c}R^{5d}$ 、 $-(CR^{6c}R^{6d})_gC(=O)(CR^{6c}R^{6d})_hNR^{5c}R^{5d}$ 、 $-(CR^{6c}R^{6d})_gC(=O)(CR^{6c}R^{6d})_hOR^{9a}$ 、 $-(CR^{6c}R^{6d})_gOR^{9a}$ 、 $-(CR^{6c}R^{6d})_gS(=O)_2(CR^{6c}R^{6d})_hOR^{9a}$ 、 $-(CR^{6c}R^{6d})_gS(=O)_2(CR^{6c}R^{6d})_hNR^{5c}R^{5d}$ 、 $-(CR^{6c}R^{6d})_gN(R^{5e})(CR^{6c}R^{6d})_iC(=O)(CR^{6c}R^{6d})_hOR^{9a}$ 、 $-(CR^{6c}R^{6d})_gN(R^{5e})C(=O)R^{8a}$ 、 $-(CR^{6c}R^{6d})_gN(R^{5e})C(=O)(CR^{6c}R^{6d})_hNR^{5c}R^{5d}$ 、 $-(CR^{6c}R^{6d})_gN(R^{5e})S(=O)_2R^{7a}$ 、 $-(CR^{6c}R^{6d})_gS(=O)_2R^{7a}$ 、 $-(CR^{6c}R^{6d})_gOS(=O)_2R^{7a}$ 、 $-(CR^{6c}R^{6d})_gOC(=O)(CR^{6c}R^{6d})_hOR^{9a}$ 、 $-(CR^{6c}R^{6d})_gOC(=O)R^{8a}$ 又は $-(CR^{6c}R^{6d})_gC(=O)R^{8a}$ であり； $R^4$ は、置換されていないか、又は1、2、3、若しくは4個の $R^y$ で置換されており；

各 $R^5$ 及び $R^{5e}$ は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ- $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 5$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル- $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 6$ -アルキル又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ -アルキルであり；

各 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、及び $R^{5d}$ は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ- $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 5$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルカルボニル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリルカルボニル、 $C_6 \sim 10$ アリールカルボニル、 $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールカルボニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル- $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 6$ -アルキル又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ -アルキルであるか；又は、 $R^{5a}$ 及び $R^{5b}$ は、それらが結びついているN原子と一緒にあって3～10員の複素環式環若しくは3～10員の複素芳香環を形成するか；又は、 $R^{5c}$ 及び $R^{5d}$ は、それらが結びついているN原子と一緒にあって3～10員の複素環式環若しくは3～10員の複素芳香環を形成し；

各 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{6c}$ 、及び $R^{6d}$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、アシル、スルホニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールであり；

各 $R^7$ 及び $R^{7a}$ は、独立して、H、D、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 6$

アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールであり；

各 $R^8$ 及び $R^{8a}$ は、独立して、H、D、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールであり；

各 $R^9$ 及び $R^{9a}$ は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アシル、スルホニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 5$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル- $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 6$ -アルキル又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

各 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、アシル、スルホニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールであるか；又は、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は一緒になってカルボニルを形成するか；又は、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、それらが結びついている炭素原子と一緒に3～8員の炭素環式環若しくは3～8員の複素環式環を形成し；

各 $R^x$ は、独立して、オキソ、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、アシル、スルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニルアミノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールであり；

各 $R^y$ は、独立して、オキソ、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、アシル、スルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニルアミノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールであり；

各 $R^z$ は、独立して、オキソ、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、アシル、スルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニルアミノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールであり；

各n、u、j、g、h、i、k、及びpは、独立して、0、1、2、3、又は4であり；

mは、0、1、2、又は3であり；

rは、0、1、2、3、4、5、又は6である]。

## 【請求項2】

各 $R^a$ 及び $R^b$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、メチル、エチル、プロピル、ブチル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、ハロ $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、フェニル又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールであるか；又は、 $R^a$ 及び $R^b$ は一緒になってカルボニルを形成するか；又は、 $R^a$ 及び $R^b$ は、それらが結びついている炭素原子と一緒に3～6員の炭素環式環若しくは3～6員の複素環式環を形成し；

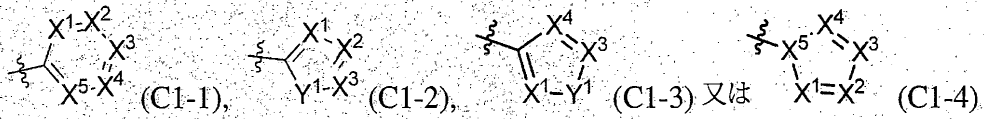
各 $R^c$ は、独立して、H、D、メチル、エチル、プロピル、ブチル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2$

～<sub>4</sub>アルキニル、ハロC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>～<sub>5</sub>ヘテロシクリル、フェニル、又はC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>ヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

C1は、

【化2】



10

であり；

式中、各X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、及びX<sup>5</sup>は、独立して、N又はCHであり；

各Y<sup>1</sup>は、独立して、CH<sub>2</sub>、C(=O)、NH、S、S(=O)、S(=O)<sub>2</sub>、又はOであり；

式中、

【化3】

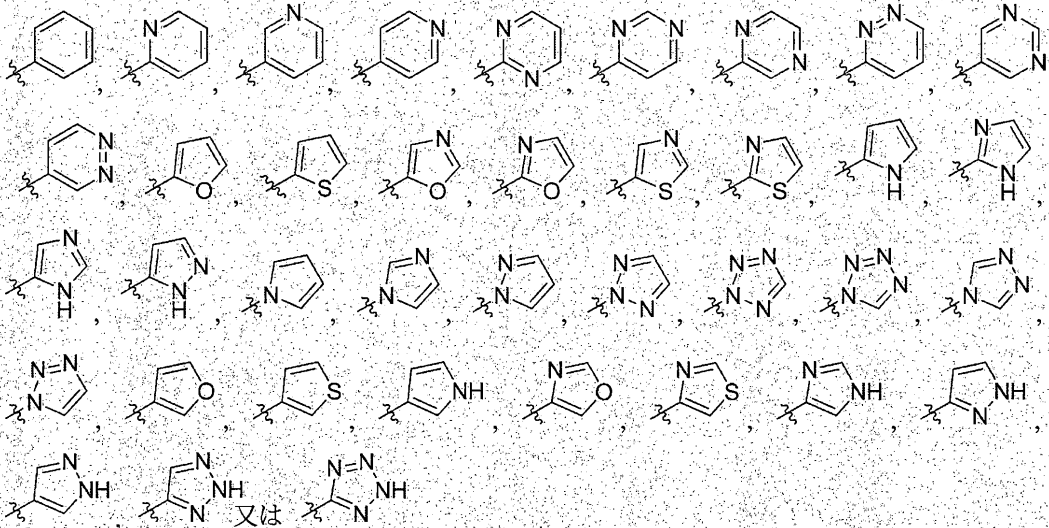


は、C1がLに結びつく結合である、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

C1は、

【化4】



30

であり；式中、

【化5】



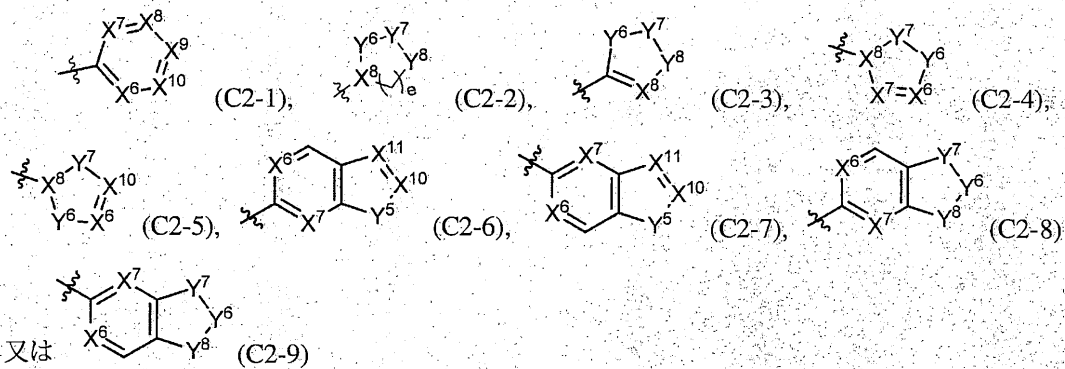
40

は、C1がLに結びつく結合である、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

C2は、

## 【化 6】



10

であり；

式中、各 $X^6$ 、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$ 、 $X^{10}$ 、及び $X^{11}$ は、独立して、N又はCHであり；各 $Y^6$ 、 $Y^7$ 、及び $Y^8$ は、独立して、 $CH_2$ 、 $C(=O)$ 、NH、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、又はOであり；各 $Y^5$ は、独立して、 $CH_2$ 、NH、S、又はOであり； $e$ は、0、1、2、3、又は4であり；

式中、

## 【化 7】

20

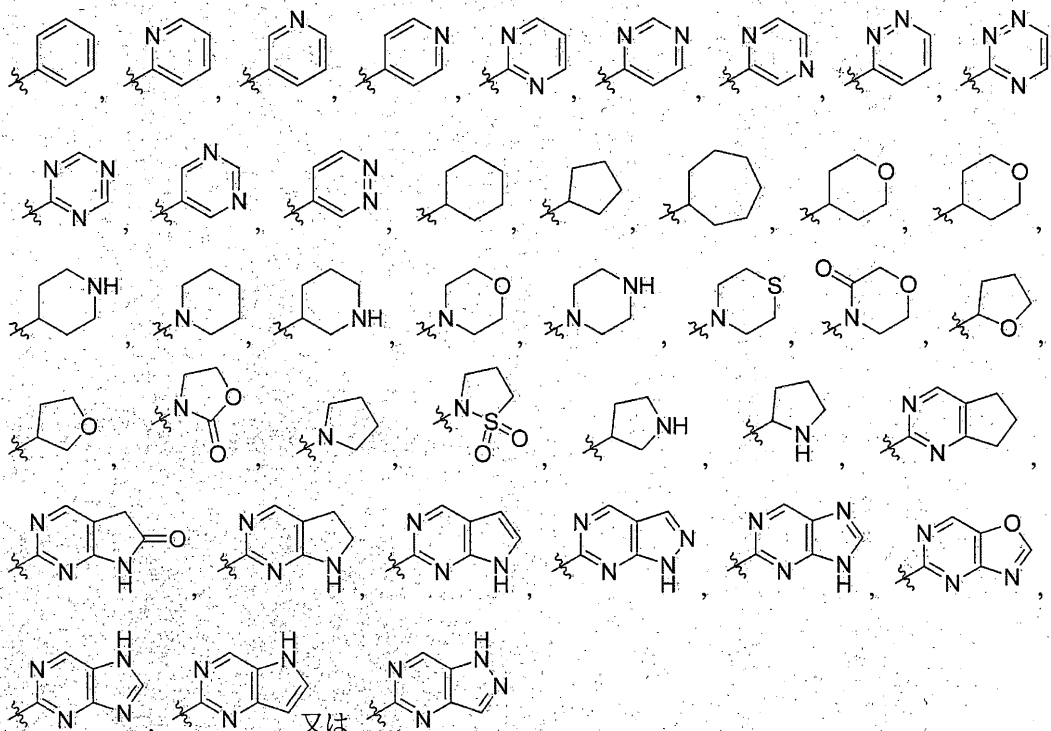


は、C2がインダゾールに結びつく結合である、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 6】

C2は、

## 【化 8】



30

40

50

であり；式中、

【化 9】

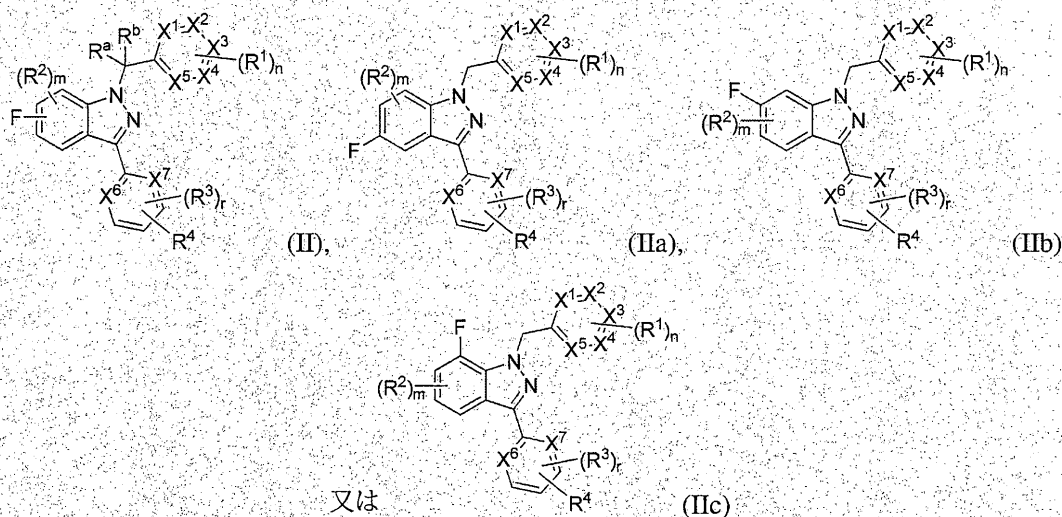
は、C2がインダゾールに結びつく結合である、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

式(II)、式(IIa)、式(IIb)、若しくは式(IIc)を有する、請求項1、3、又は5のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、エステル、薬学的に許容される塩、若しくはプロドラッグ

10

【化 10】



20

[式中、各 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $X^6$ 、及び $X^7$ は、独立して、N又はCHである]。

【請求項 8】

各 $R^1$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、 $NO_2$ 、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールであり；

30

ここで、前記 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールの各々は、置換されていないか、又は独立して、D、F、Cl、Br、I、CN、 $NO_2$ 、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、オキソ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールから選択される1、2、3、又は4個の置換基で置換されている、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 9】

各 $R^1$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、 $NO_2$ 、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシ、トリフルオロメトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、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、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、エポキシプロピル、アゼチジニル、フェニル、ピリジル又はピリミジニルであり；

ここで、前記メチル、エチル、プロピル、ブチル、ジフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、シクロプロピル、

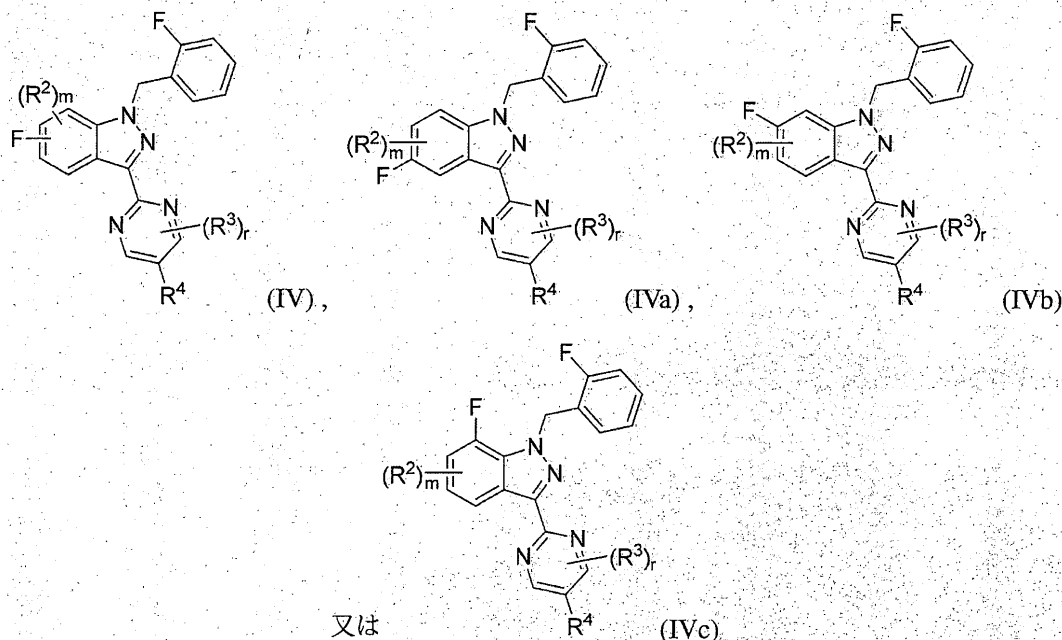
50

シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、エポキシプロピル、アゼチジニル、フェニル、ピリジル及びピリミジニルの各々は、置換されていないか、又は独立して、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、オキソ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、C<sub>2</sub>~<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~<sub>4</sub>アルキニル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、トリフルオロメトキシ、C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキルアミノ、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、C<sub>2</sub>~<sub>5</sub>ヘテロシクリル、フェニル及びC<sub>1</sub>~<sub>5</sub>ヘテロアリールから選択される1、2、3、又は4個の置換基で置換されている、請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、若しくは式(IVc)を有する、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、エステル、薬学的に許容される塩、若しくはプロドラッグ。

【化11】



【請求項11】

R<sup>4</sup>は、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、メルカプト、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~<sub>4</sub>アルキニル、ハロC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>~<sub>5</sub>ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~<sub>10</sub>アリール、C<sub>1</sub>~<sub>5</sub>ヘテロアリール、-NR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>、-C(=O)NR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>、-OR<sup>9a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>9a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>、-N(R<sup>5e</sup>)C(=O)(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>h</sub>OR<sup>9a</sup>、-N(R<sup>5e</sup>)C(=O)R<sup>8a</sup>、-N(R<sup>5e</sup>)C(=O)NR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>、-N(R<sup>5e</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>、-OS(=O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>、-OC(=O)OR<sup>9a</sup>、-OC(=O)R<sup>8a</sup>又は-C(=O)R<sup>8a</sup>であり；R<sup>4</sup>は、置換されていないか、又は1、2、3、若しくは4個のR<sup>y</sup>で置換されている、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

R<sup>4</sup>は、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、メルカプト、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ビニル、プロペニル、アリル、エチニル、プロピニル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、2,2-ジフルオロエチル、クロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2-クロロ-1-メチルエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、オキサモルホリニル、チオモルホリニル、4,4-ジオキサチオモルホリニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、1,1-ジオキサイソチアゾリジニル、オキソ-1,3-オキサジニルアルキル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、フリル



、 $-NR^{5c}R^{5d}$ 、 $-C(=O)NR^{5c}R^{5d}$ 、 $-OR^{9a}$ 、 $-S(=O)_2OR^{9a}$ 、 $-S(=O)_2NR^{5c}R^{5d}$ 、 $-N(R^{5e})C(=O)(CR^{6c}R^{6d})_hOR^{9a}$ 、 $-N(R^{5e})C(=O)R^{8a}$ 、 $-N(R^{5e})C(=O)NR^{5c}R^{5d}$ 、 $-N(R^{5e})S(=O)_2R^{7a}$ 、 $-S(=O)_2R^{7a}$ 、 $-OS(=O)_2R^{7a}$ 、 $-OC(=O)OR^{9a}$ 、 $-OC(=O)R^{8a}$ 又は $-C(=O)R^{8a}$ であり； $R^4$ は、置換されていないか、又は1、2、3、若しくは4個の $R^y$ で置換されている、請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物。

#### 【請求項13】

各 $R^2$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 4$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルコキシ、アミノ $C_1 \sim 4$ アルコキシ又は $C_1 \sim 4$ アルコキシである、請求項1から12のいずれか一項に記載の化合物。

10

#### 【請求項14】

各 $R^2$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、シアノメチル、シアノエチル、アミノメチル、アミノエチル、ヒドロキシメトキシ、ヒドロキシエトキシ、アミノ $C_1 \sim 3$ アルコキシ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ又はブトキシである、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物。

#### 【請求項15】

各 $R^3$ は、独立して、オキソ、H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、メルカプト、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 5$ ヘテロアリール、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-C(=O)NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-C(=O)OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-S(=O)_2OR^9$ 、 $-S(=O)_2NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-N(R^5)C(=O)(CR^{6a}R^{6b})_kOR^9$ 、 $-N(R^5)C(=O)NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-N(R^5)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^5)S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-OS(=O)_2R^7$ 、 $-OC(=O)OR^9$ 、 $-OC(=O)R^8$ 又は $-C(=O)R^8$ であり；各 $R^3$ は、置換されていないか、又は1、2、3、若しくは4個の $R^x$ で置換されているか；又は、

20

任意の2個の隣接した $R^3$ は、それらが結びついている炭素原子と一緒に3～6員の複素環式環若しくは複素芳香環を形成し、ここで、3～6員の複素環式環及び複素芳香環の各々は、置換されていないか、又は独立して、1、2、3、若しくは4個の $R^z$ で置換されている、請求項1から14のいずれか一項に記載の化合物。

30

#### 【請求項16】

各 $R^3$ は、独立して、オキソ、H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、メルカプト、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル、2,2-ジフルオロエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキソモルホリニル、チオモルホリニル、4,4-ジオキソチオモルホリニル、テトラヒドロフランニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、1,1-ジオキソイソチアゾリジニル、オキソ-1,3-オキサジニル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、フリル、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-C(=O)NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-C(=O)OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-S(=O)_2OR^9$ 、 $-S(=O)_2NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-N(R^5)C(=O)OR^9$ 、 $-N(R^5)C(=O)NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-N(R^5)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^5)S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-OS(=O)_2R^7$ 、 $-OC(=O)OR^9$ 、 $-OC(=O)R^8$ 又は $-C(=O)R^8$ であり；各 $R^3$ は、置換されていないか、若しくは独立して、1、2、3、若しくは4個の $R^x$ で置換されているか；又は、

40

任意の2個の隣接した $R^3$ は、それらが結びついている炭素原子と一緒に3～6員の複素環式環若しくは複素芳香環を形成し、ここで、3～6員の複素環式環及び複素芳香環の各々は、置換されていないか、又は独立して、1、2、3、若しくは4個の $R^z$ で置換されている、請求項1から15のいずれか一項に記載の化合物。

#### 【請求項17】

各 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、及び $R^{5d}$ は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 4$ アルキル

50

、ハロC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシ-C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルカルボニル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルアミノカルボニル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>～<sub>5</sub>ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>ヘテロアリール、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキルカルボニル、C<sub>2</sub>～<sub>5</sub>ヘテロシクリルカルボニル、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリールカルボニル、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>ヘテロアリールカルボニル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル-C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>5</sub>ヘテロシクリル-C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>-アルキル、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール-C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>-アルキル又はC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>ヘテロアリール-C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>-アルキルであるか;又は、R<sup>5a</sup>及びR<sup>5b</sup>は、それらが結びついている前記N原子と一緒になって3～6員の複素環式環若しくは3～6員の複素芳香環を形成するか;又は、R<sup>5c</sup>及びR<sup>5d</sup>は、それらが結びついている前記N原子と一緒になって3～6員の複素環式環若しくは3～6員の複素芳香環を形成する、請求項1から16のいずれか一項に記載の化合物。

10

#### 【請求項18】

各R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>5c</sup>、及びR<sup>5d</sup>は、独立して、H、D、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、アミノC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、シアノC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、トリフルオロメトキシ、クロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2-クロロ-1-メチルエチル、メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロプロピルオキシカルボニル、テトラヒドロフリルカルボニル、テトラヒドロピラニルカルボニル、ピペリジニルカルボニル、ピペラジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル、テトラヒドロチオフェニルカルボニル、ピロリジニルカルボニル、フェニルカルボニル、ピリジニルカルボニル、ピリミジニルカルボニル、ピロリルカルボニル、イミダゾリルカルボニル、ピラゾリルカルボニル、チエニルカルボニル、フリルカルボニル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、テトラヒドロピラニルメチル、テトラピラニルエチル、テトラヒドロフランニルメチル、テトラヒドロフランニルエチル、フェニルメチル、フェニルエチル、ピリジニルメチル、ピラゾリルメチル、ピラゾリルエチル、ピリジニルエチル又はC<sub>2</sub>～<sub>5</sub>ヘテロシクリル-C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>-アルキルであるか;又は、R<sup>5a</sup>及びR<sup>5b</sup>は、それらが結びついている前記N原子と一緒になってアゼチジン、ピロリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、チオモルホリン、1,3-オキサジナン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、若しくはトリアゾリルを形成するか;又は、R<sup>5c</sup>及びR<sup>5d</sup>は、それらが結びついている前記N原子と一緒になってアゼチジン、ピロリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、チオモルホリン、1,3-オキサジナン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、若しくはトリアゾリルを形成する、請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物。

20

30

#### 【請求項19】

各R<sup>9</sup>及びR<sup>9a</sup>は、独立して、H、D、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>4</sub>アルキニル、ハロC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、アシル、スルホニル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>～<sub>5</sub>ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>ヘテロアリール、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル-C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>5</sub>ヘテロシクリル-C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>-アルキル、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール-C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>-アルキル又はC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>ヘテロアリール-C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>-アルキルである、請求項1から18のいずれか一項に記載の化合物。

40

#### 【請求項20】

各R<sup>9</sup>及びR<sup>9a</sup>は、独立して、H、D、メチル、エチル、プロピル、ブチル、C<sub>2</sub>～<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>4</sub>アルキニル、トリフルオロメチル、クロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2-クロロ-1-メチルエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル、テトラヒドロフランニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、シクロプロピルメ

50

チル、シクロブチルメチル、フェニルメチル、フェニルエチル、ピリジルメチル、ピリジ  
ルエチル又は $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル- $C_1 \sim 3$ -アルキルである、請求項1から19のいずれか一  
項に記載の化合物。

【請求項 2 1】

各 $R^8$ 及び $R^{8a}$ は、独立して、H、D、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、メチル、エチル  
、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル、クロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、  
2,2-ジフルオロエチル、2-クロロ-1-メチルエチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、  
トリフルオロメトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、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、アゼチジニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニ  
ル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペ  
ラジニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソチオモルホリニル、フェニル、ピロリル、チ  
エニル、フリル、ピリジル又はピリミジニルである、請求項1から20のいずれか一項に記  
載の化合物。

10

【請求項 2 2】

各 $R^x$ は、独立して、オキソ、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプ  
ト、メチル、エチル、プロピル、ブチル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、ヒドロキ  
シメチル、ヒドロキシエチル、アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 4$ アルキル、トリフルオ  
ロメチル、クロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2-クロロ  
-1-メチルエチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、トリフルオロメトキシ、メチルア  
ミノ、ジメチルアミノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 3$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 3$ ア  
ルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルスルホンアミノ、メトキシホルミルアミノ、 $C_2$   
 $\sim 3$ アルコキシカルボニルアミノ、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、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、フェニル又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールである、請求項  
1から21のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 2 3】

各 $R^y$ は、独立して、オキソ、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプ  
ト、メチル、エチル、プロピル、ブチル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、ヒドロキ  
シメチル、ヒドロキシエチル、アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 4$ アルキル、トリフルオ  
ロメチル、クロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2-クロロ  
-1-メチルエチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、トリフルオロメトキシ、メチルア  
ミノ、ジメチルアミノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 3$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 3$ ア  
ルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルスルホンアミノ、メトキシホルミルアミノ、 $C_2$   
 $\sim 3$ アルコキシカルボニルアミノ、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、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、フェニル又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールである、請求項  
1から22のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 2 4】

各 $R^5$ 及び $R^{5e}$ は、独立して、H、D、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ヒドロキシ $C_1$   
 $\sim 4$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、又は $C_1$   
 $\sim 4$ アルコキシ- $C_1 \sim 4$ アルキルであり；

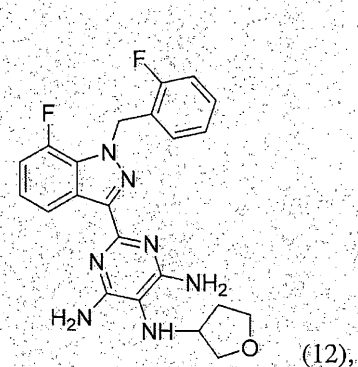
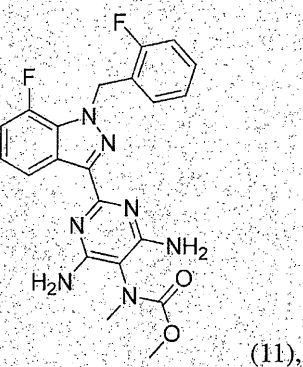
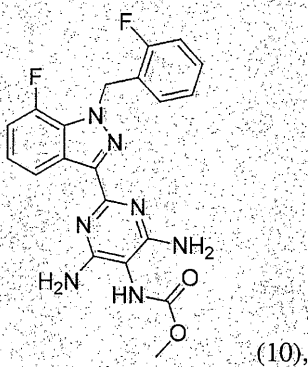
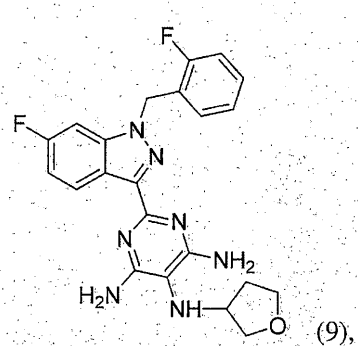
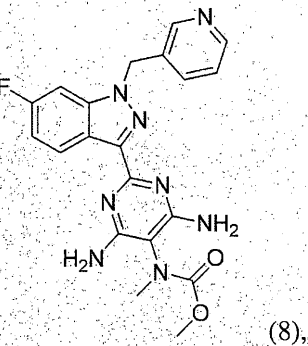
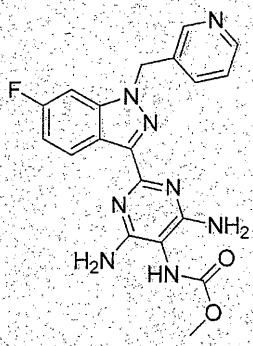
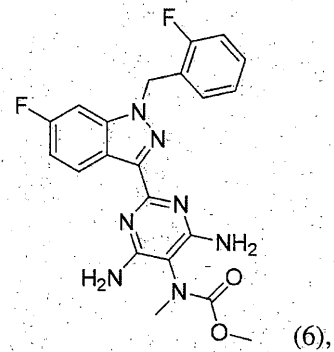
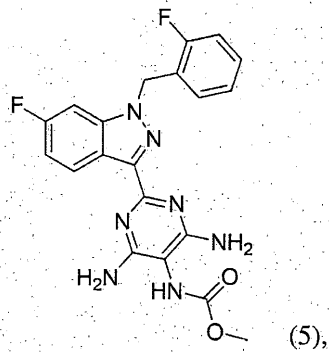
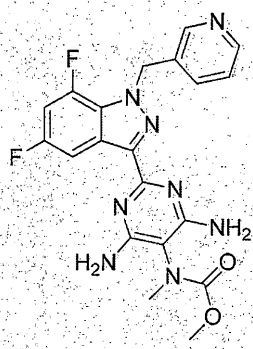
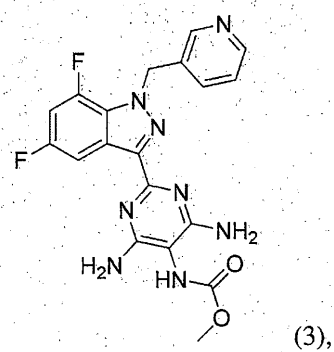
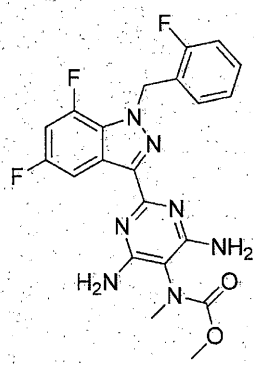
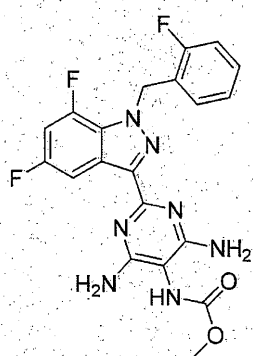
各 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{6c}$ 、及び $R^{6d}$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキ  
シ、メルカプト、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル、アミ  
ノ $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキルである、請求項1から23のい  
ずれか一項に記載の化合物。

40

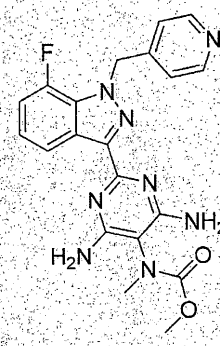
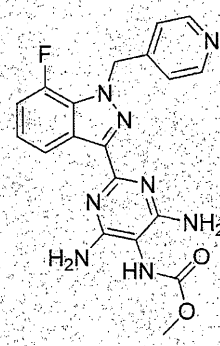
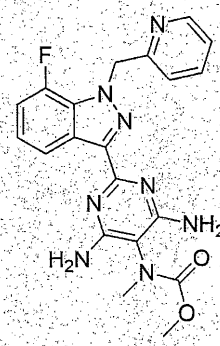
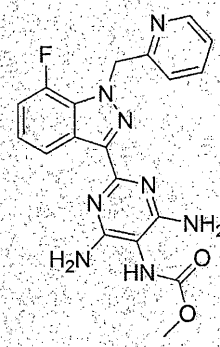
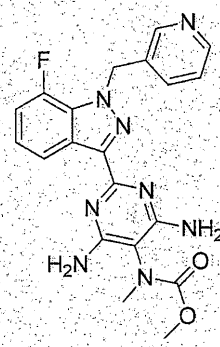
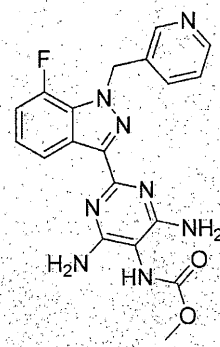
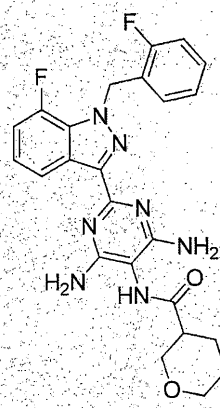
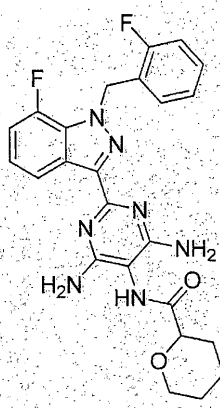
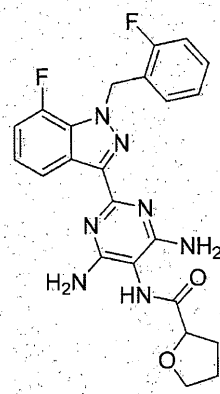
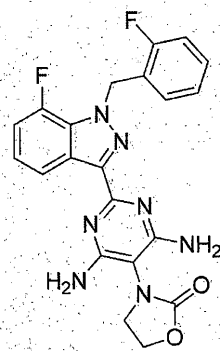
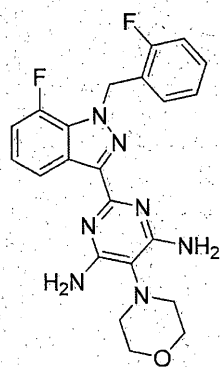
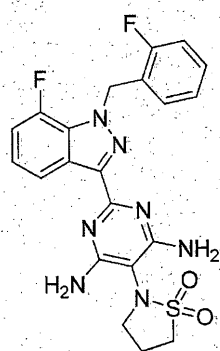
【請求項 2 5】

以下の構造のうちの1つを有する、請求項1から24のいずれか一項に記載の化合物、又は  
その立体異性体、幾何異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、  
エステル、薬学的に許容される塩、若しくはプロドラッグ。

## 【化 1 2 A】



## 【化 1 2 B】



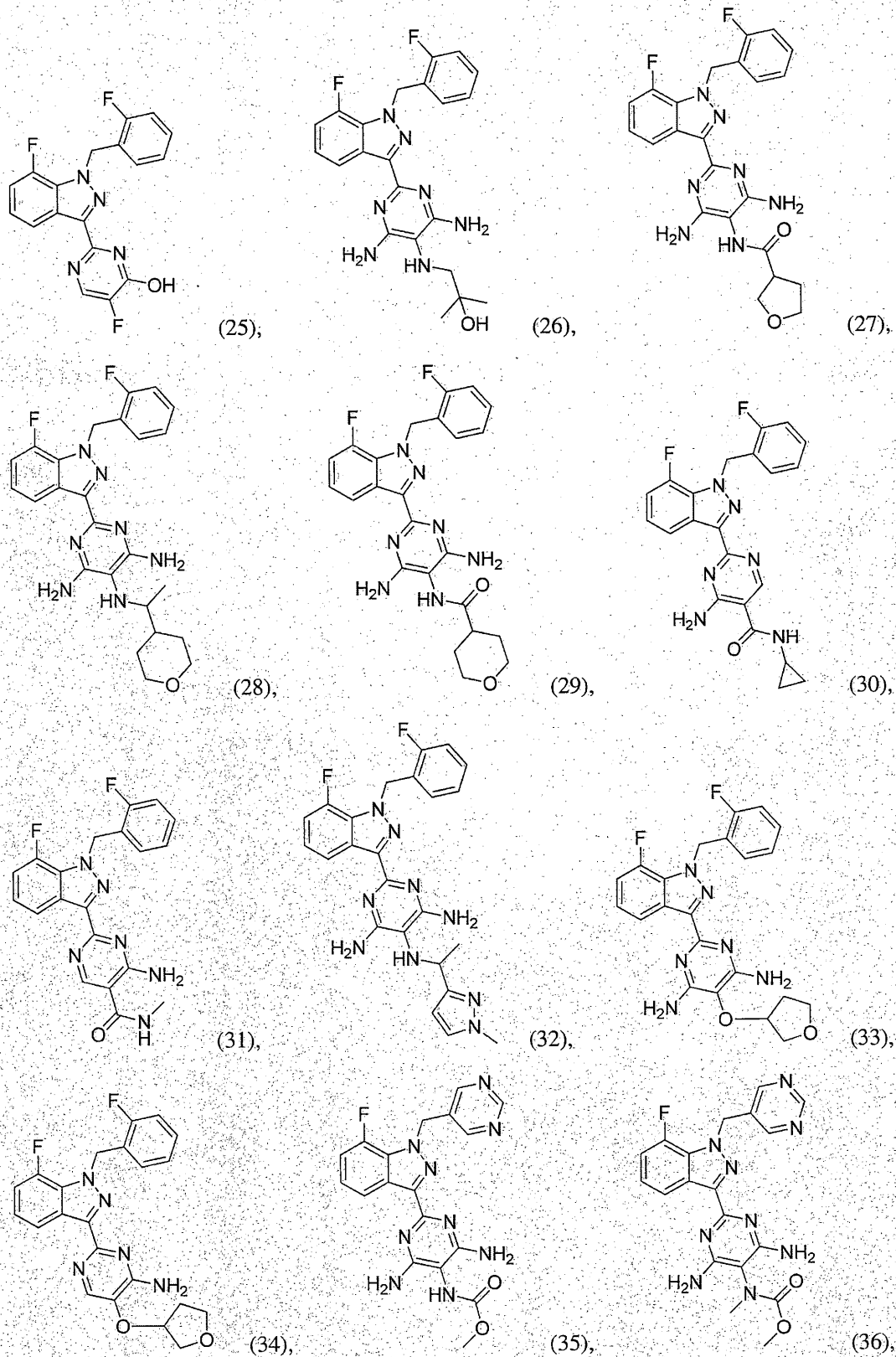
10

20

30

40

## 【化 1 2 C】



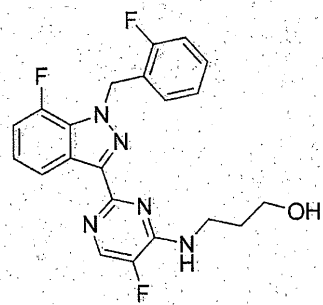
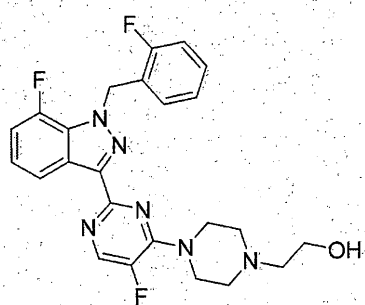
10

20

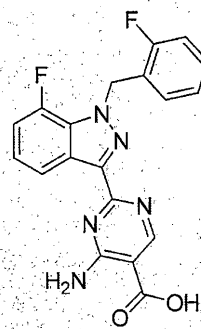
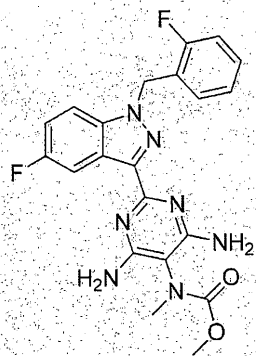
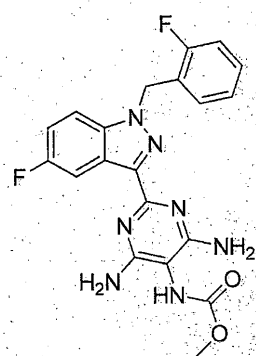
30

40

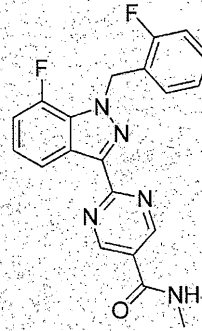
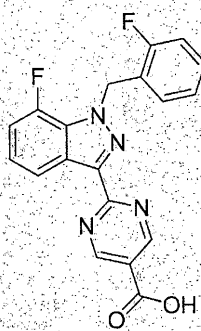
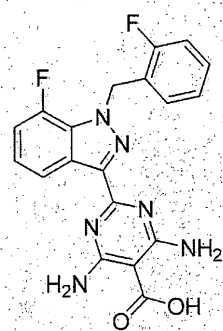
## 【化 1 2 D】



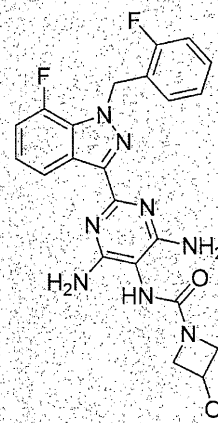
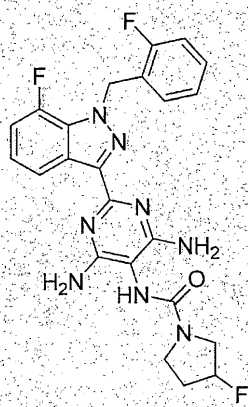
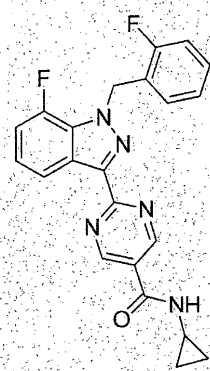
10



20

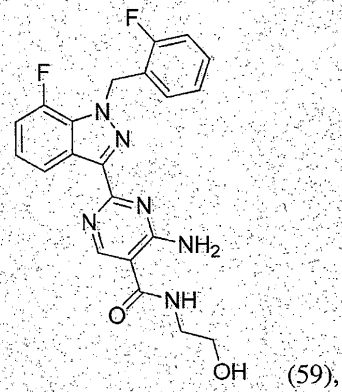
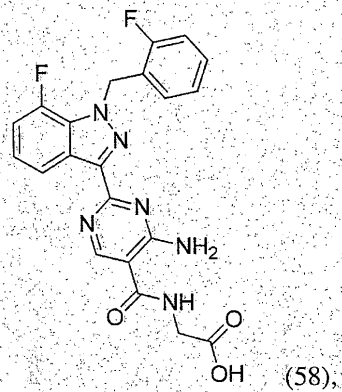
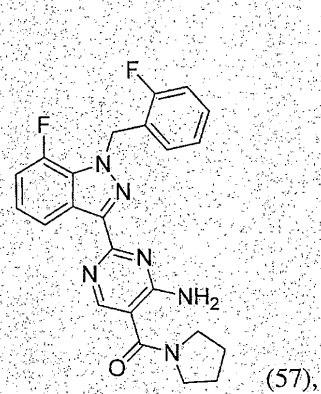
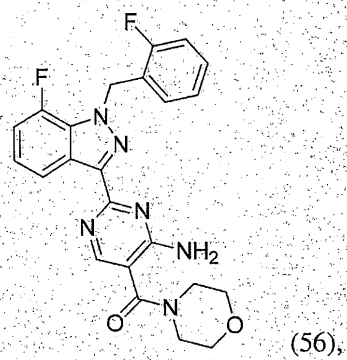
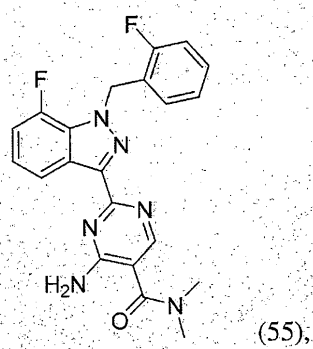
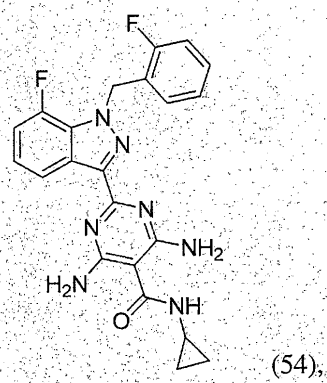
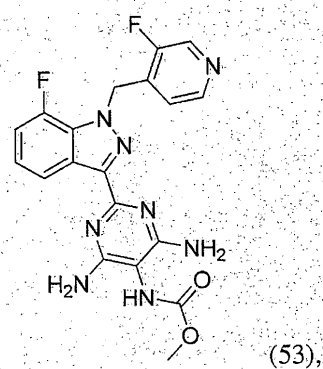
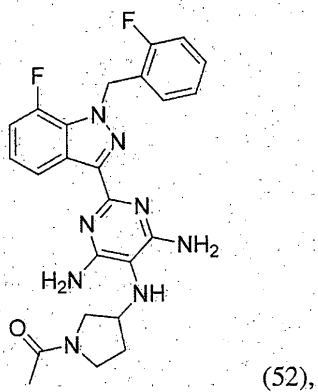
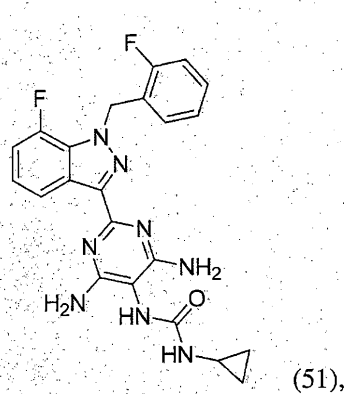
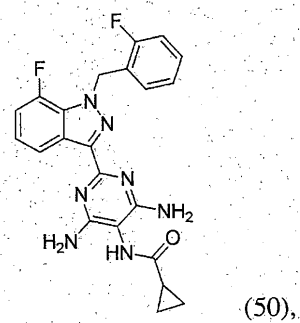
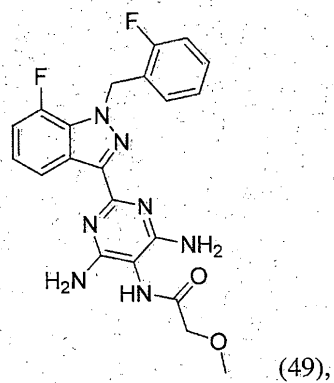
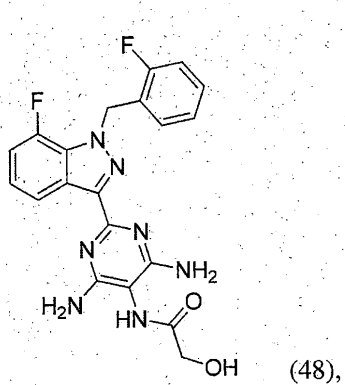


30



40

## 【化 1 2 E】



10

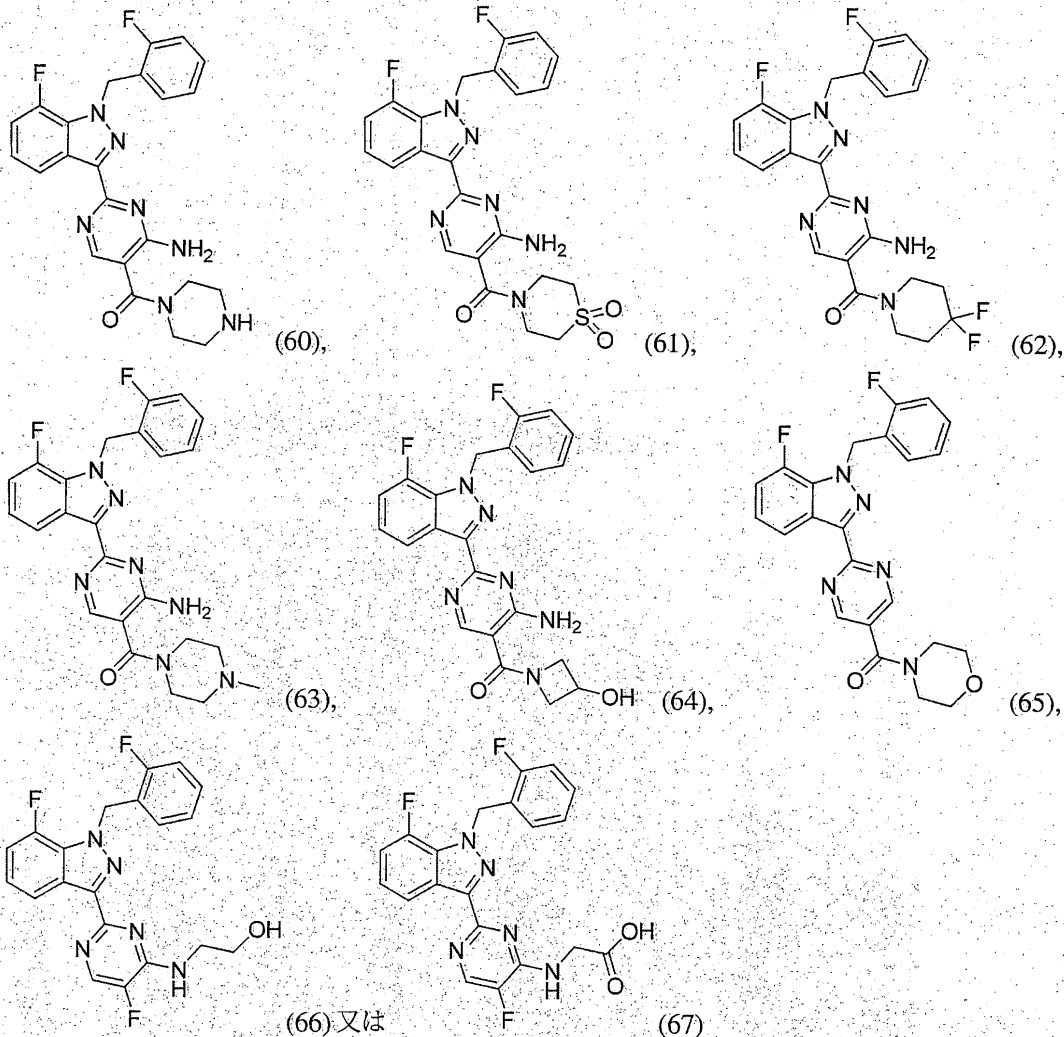
20

30

40



## 【化 1 2 F】



10

20

30

## 【請求項 2 6】

請求項1から25のいずれか一項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

## 【請求項 2 7】

薬学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤、アジュバント、及びビヒクルのうちの少なくとも1つを更に含む、請求項26に記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 8】

疾患を処置及び/又は予防するための医薬の製造における、請求項1から25のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項26若しくは27に記載の医薬組成物の使用であって、前記疾患は、心不全、狭心症、高血圧症、肺高血圧症、虚血、血管障害、腎障害、血栓塞栓障害、男性性機能不全、全身性強皮症、鎌状赤血球性貧血、噴門アカラシア、線維性障害、及び/又は動脈硬化症を含む、使用。

40

## 【請求項 2 9】

医薬の製造における、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤としての、請求項1から25のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項26若しくは27に記載の医薬組成物の使用。

## 【請求項 3 0】

患者の疾患の処置及び/又は予防における使用のための、請求項1から25のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項26若しくは27に記載の医薬組成物であって、前記疾患は、心不全、狭心症、高血圧症、肺高血圧症、虚血、血管障害、腎障害、血栓塞栓障害、男性性機能不全、全身性強皮症、鎌状赤血球性貧血、噴門アカラシア、線維性障害、及び/又は動脈硬化症を含む、化合物又は医薬組成物。

50

## 【請求項 3 1】

医薬の製造における使用のための、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤としての、請求項1から25のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項26若しくは27に記載の医薬組成物。

## 【請求項 3 2】

患者の疾患を処置及び/又は予防する方法であって、治療上有効な量の請求項1から25のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項26若しくは27に記載の医薬組成物を患者に投与する工程を含み、前記疾患は、心不全、狭心症、高血圧症、肺高血圧症、虚血、血管障害、腎障害、血栓塞栓障害、男性性機能不全、全身性強皮症、鎌状赤血球性貧血、噴門アカラシア、線維性障害、及び/又は動脈硬化症を含む、方法。

10

## 【請求項 3 3】

患者における可溶性グアニル酸シクラーゼにより媒介される疾患を処置及び/又は予防する方法であって、治療上有効な量の請求項1から25のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項26若しくは27に記載の医薬組成物を患者に投与する工程を含む、方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2017年4月11日に、国家知識産権局により出願された中国特許出願第201710232060.X号の優先権及び利益を主張し、その全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

20

## 【0002】

本発明は、薬学的分野に属し、具体的には、フッ素置換されたインダゾール化合物及びその使用に関し、これらの化合物を含有する医薬組成物に更に関する。これらの化合物及び医薬組成物は、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤として使用できる。

## 【背景技術】

## 【0003】

環状グアノシンリン酸(cGMP)は、細胞内シグナル伝達の作用を有するセカンドメッセンジャーであり、内皮から放出され、ホルモン及び機械的シグナルを伝達する一酸化窒素(NO)と共に、NO/cGMPシステムを形成する。グアニル酸シクラーゼは、グアノシン三リン酸(GTP)からのcGMPの生合成に触媒作用を及ぼす。このファミリーの公知の代表物は、構造的特徴及び配位子のタイプの両方に従って、以下の2つの群:ナトリウム利尿ペプチドにより刺激できる微粒子状グアニル酸シクラーゼ、及びNOにより刺激できる可溶性グアニル酸シクラーゼ、に分類できる。可溶性グアニル酸シクラーゼは、2個のサブユニットからなり、非常に可能性が高いことには1個のヘテロダイマー当たり1個のヘムを含有し、このヘムは調節部位の一部である。NOは、ヘムの鉄原子に結合し、そのように、酵素の活性を際立って増大させることができる。対照的に、ヘムを含まない酵素は、NOにより刺激できない。一酸化炭素(CO)はまた、ヘムの中心鉄原子に結びつくことができるが、COによる刺激は明らかに、NOによる刺激未満である。

30

## 【0004】

cGMPを形成することにより、及びホスホジエステラーゼ、イオンチャネル、及びプロテインキナーゼの生じた調節のおかげで、グアニル酸シクラーゼは、様々な生理学のプロセスにおいて、特に、平滑筋細胞の弛緩及び増殖、血小板凝集及び血小板粘着、及びニューロンのシグナル伝達において、並びに上で言及したプロセスの乱れに基づく障害においても、重要な役割を果たす。病態生理学の状態下では、NO/cGMPシステムが抑制されることもあり、これによって、例えば、高血圧、血小板活性化、細胞増殖の増加、内皮障害、アテローム動脈硬化症、狭心症、心不全、心筋梗塞、血栓症、脳卒中、及び性機能不全をもたらす可能性がある。

40

## 【0005】

予想される高い効率及び副作用の少なさのおかげで、生体におけるcGMPシグナル経路の

50

影響を対象とし、NOに依存しないような障害の処置は、見込みのある取り組みである。有機硝酸塩などのNOベース化合物に対する可溶性グアニル酸シクラーゼの治療的刺激は、NOを与える生物変換反応により形成され、NOにより可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化し、ヘムの中心鉄原子を攻撃する。副作用に加えて、耐性の発現はこのタイプの処置の不利な点の1つである。

#### 【0006】

可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)は、哺乳動物のサイトゾルにおいて広範に見出され、肺及び脳において比較的高い含有量であり、酸化窒素(NO)-sGCグアニシンリン酸(cGMP)シグナル伝達経路における鍵となるシグナル伝達酵素であり、sGCは、身体中で活性であり、GTPにcGMPへの触媒作用を及ぼすであろう。cGMPは、ホスホジエステラーゼ(PDE)、環状ヌクレオチド感受性チャネル(CNG)及び、プロテインキナーゼG(PKG)等などの、いくつかの下流のエフェクター分子を活性化し、これにより、一連の下流のカスケード反応を順に始動させて、血管及び平滑筋の弛緩を促進させるような、消化器系、血管系、及び神経系での重要な生理機能を発揮し、血小板凝集、血管リモデリング、アポトーシス及び炎症を阻害し、並びに神経送達等に関与する、重要な二次メッセンジャー分子である。

10

#### 【0007】

sGCは、NOセンサー、及び2個のサブユニット： 及び を含む受容体であり、各々が、ヘムドメイン、中央ドメイン、及び触媒ドメインを含む3つのドメインを備え、ここで、2個のサブユニットのヘムドメインはヘムを共有する。NOは、sGCのヘムに結合し、sGCを活性化し、並びにその基質GTPの、二次シグナル分子cGMPへの変換に触媒作用を及ぼし、PKGシグナル伝達経路を開き、及び血管拡張をもたらす。NOの受容体として、sGCは、心血管系及び神経系において重要な役割を果たす。NOシグナルの障害は、生理機能の不均衡をもたらす、様々な疾患をもたらす可能性がある。したがって、sGCを直接活性化できる新薬として、sGC刺激剤は、ますます多くの注目を集めている。

20

#### 【0008】

sGC刺激剤は、インビボでのsGCに対する二重の作用メカニズムを有する。NOの濃度が低い場合、sGCは、直接活性化できる。NOが一定のレベルにある場合、sGC刺激剤は、NOと協同でき、その後sGCを活性化して、二次メッセンジャー分子グアニシンリン酸(cGMP)に変化する基質グアニン三リン酸(GTP)に触媒作用を及ぼし、その後、血管及び平滑筋の弛緩の促進;血小板凝集、血管リモデリング等の阻害などの、多くの重要な生理学的プロセスの調節に関与する。sGC刺激剤は、sGCを活性化し、sGCはまた、抗線維化、抗腫瘍効果を果たすTGF- などの他のシグナル伝達経路を媒介するであろう。したがって、NO/sGC/cGMP経路は、肺高血圧症、急性心不全、狭心症、及び心筋梗塞に誘導された血管リモデリングなどの、様々な循環器疾患の処置の効果的な対象である。

30

#### 【0009】

この数年にわたって、多くの研究者が、NOドナー、ホスホジエステラーゼ阻害剤及び非NO依存性sGC刺激剤(non-NO-dependent sGC stimulators)、並びに他の薬物を開発しており、非NO依存性sGC刺激剤は、免疫学的寛容の傾向、特異性の欠如、及び短い持続などの、従来のNOドナー薬物の欠点を回避でき、したがって広く注目をされてきた。

40

#### 【先行技術文献】

#### 【非特許文献】

#### 【0010】

【非特許文献1】the Periodic Table of the Elements、CAS version

【非特許文献2】the Handbook of Chemistry and Physics、75版 1994年

【非特許文献3】「Organic Chemistry」、Thomas Sorrell、University Science Books、Sausalito: 1999年

【非特許文献4】Smithら、「March's Advanced Organic Chemistry」、John Wiley & Sons、New York: 2007年

【非特許文献5】S. P. Parker編、McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984年) McGraw-Hill Book社、New York

50

【非特許文献6】Eliel, E.及びWilens, S., 「Stereochemistry of Organic Compounds」、John Wiley & Sons, Inc.社、New York、1994年

【非特許文献7】「Remington's Pharmaceutical Sciences」E. W. Martin編

【非特許文献8】T. Higuchi及びV. Stella、Pro-drugs as Novel Delivery Systems、the A.C.S. Symposium Seriesの第14巻

【非特許文献9】Edward B. Roche編、Bioreversible Carriers in Drug Design、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press、1987年

【非特許文献10】J. Rautioら、Prodrugs: Design and Clinical Applications、Nature Review Drug Discovery、2008年、第7巻、255-270頁

【非特許文献11】S. J. Heckerら、Prodrugs of Phosphates and Phosphonates、Journal of Medicinal Chemistry、2008年、第51巻、2328-2345頁

【非特許文献12】S. M. Bergeら、J. Pharmaceutical Sciences、1977年、第66巻：1-19頁

【非特許文献13】Advanced Organic Chemistry、Jerry March編、4版、Wiley Interscience、頁

【非特許文献14】L. W. Deady (Syn. Comm. 1977年、第7巻、509-514頁)

【非特許文献15】IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature(Biochem.1972年、第11巻:942-944頁)

【非特許文献16】In Remington: The Science and Practice of Pharmacy、21版、2005年、D.B. Troy編、Lippincott Williams& Wilkins社、Philadelphia

【非特許文献17】Encyclopedia of Pharmaceutical Technology、J. Swarbrick及びJ. C. Boylan編、1988-1999年、Marcel Dekker社、New York

【非特許文献18】Inactive Ingredient Guide(1996年)

【非特許文献19】Ash及びAsh編(2002年)、Handbook of Pharmaceutical Additives、Synapse Information Resources, Inc.社、Endicott N.Y.

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0011】

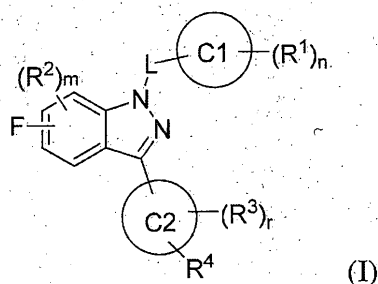
本発明は、sGC刺激剤としての新規なフッ素置換されたインダゾール化合物及びその医薬組成物、並びに医薬の製造における化合物又は医薬組成物の使用を提供し、ここで、その医薬は、心不全、硬化症、全身性強皮症、鎌状赤血球性貧血、噴門アカラシア、肺線維症、特発性肺線維症、嚢胞性線維症、肺高血圧症等などのsGC媒介疾患の処置及び/又は予防に使用される。

【0012】

一態様では、式(I)を有する化合物、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、エステル、薬学的に許容される塩、若しくはプロドラッグ

【0013】

【化1】



【0014】

[式中、

Lは、 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_f-$ 、 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_f\text{-O-}$ 、 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_f\text{-S-}$ 、 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_f\text{-S(=O)-}$ 、 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_f\text{-S(=O)}_2-$ 、 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_f\text{-N(R}^c)-$ 、 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_f\text{-C(=O)N(R}^c)-$ 、 $-\text{C(=O)N(R}^c)-(\text{CR}^a\text{R}^b)_f-$ 、又は $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_f\text{-C(=O)-}$ であり；

tは、1、2、3、又は4であり；

各fは、独立して、0、1、2、3、又は4であり；

各 $\text{R}^a$ 及び $\text{R}^b$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、ハロ $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルアミノ、ハロ $\text{C}_1\sim 6$ アルコキシ、アシル、スルホニル、 $\text{C}_3\sim 6$ シクロアルキル、 $\text{C}_2\sim 5$ ヘテロシクリル、 $\text{C}_6\sim 10$ アリール、若しくは $\text{C}_1\sim 5$ ヘテロアリールであるか；又は、 $\text{R}^a$ 及び $\text{R}^b$ は一緒になってカルボニルを形成するか；又は、 $\text{R}^a$ 及び $\text{R}^b$ は、それらが結びついている炭素原子と一緒にになって3~8員の炭素環式環若しくは3~8員の複素環式環を形成し；

各 $\text{R}^c$ は、独立して、H、D、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、ハロ $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_3\sim 6$ シクロアルキル、 $\text{C}_2\sim 5$ ヘテロシクリル、 $\text{C}_6\sim 10$ アリール、又は $\text{C}_1\sim 5$ ヘテロアリールであり；

C1は、 $\text{C}_6\sim 10$ アリール、 $\text{C}_1\sim 9$ ヘテロアリール、又は $\text{C}_2\sim 9$ ヘテロシクリルであり；

C2は、 $\text{C}_6\sim 10$ アリール、 $\text{C}_3\sim 10$ カルボシクリル、 $\text{C}_2\sim 9$ ヘテロシクリル、又は6~10員のヘテロアリールであり；

各 $\text{R}^1$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、 $\text{NO}_2$ 、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、ハロ $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ アルコキシ、ハロ $\text{C}_1\sim 6$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルアミノ、アシル、スルホニル、 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_u\text{-C}_3\sim 6$ シクロアルキル、 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_u\text{-C}_2\sim 5$ ヘテロシクリル、 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_u\text{-C}_6\sim 10$ アリール、又は $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_u\text{-C}_1\sim 5$ ヘテロアリールであり；ここで、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、ハロ $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ アルコキシ、ハロ $\text{C}_1\sim 6$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルアミノ、アシル、スルホニル、 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_u\text{-C}_3\sim 6$ シクロアルキル、 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_u\text{-C}_2\sim 5$ ヘテロシクリル、 $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_u\text{-C}_6\sim 10$ アリール、及び $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_u\text{-C}_1\sim 5$ ヘテロアリールの各々は、置換されていないか、又は独立して、D、F、Cl、Br、I、CN、 $\text{NO}_2$ 、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、オキソ、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、ハロ $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ アルコキシ、ハロ $\text{C}_1\sim 6$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルアミノ、 $\text{C}_3\sim 6$ シクロアルキル、 $\text{C}_2\sim 5$ ヘテロシクリル、 $\text{C}_6\sim 10$ アリール、及び $\text{C}_1\sim 5$ ヘテロアリールから選択される1、2、3、又は4個の置換基で置換されており；

各 $\text{R}^2$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、 $\text{NO}_2$ 、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、ハロ $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、ハロ $\text{C}_1\sim 6$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルアミノ、ヒドロキシ $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、シアノ $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、アミノ $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、ヒドロキシ $\text{C}_1\sim 6$ アルコキシ、アミノ $\text{C}_1\sim 6$ アルコキシ、アシル、スルホニル、又は $\text{C}_1\sim 6$ アルコキシであり；

各 $\text{R}^3$ は、独立して、オキソ、H、D、F、Cl、Br、I、CN、 $\text{NO}_2$ 、メルカプト、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、ハロ $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $-(\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b})_j\text{-C}_3\sim 10$ シクロアルキル、 $-(\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b})_j\text{-C}_2\sim 10$ ヘテロシクリル、 $-(\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b})_j\text{-C}_6\sim 10$ アリール、 $-(\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b})_j\text{-C}_1\sim 9$ ヘテロアリール、 $-(\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b})_j\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$ 、 $-(\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b})_j\text{C(=O)(CR}^{6a}\text{R}^{6b})_k\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$ 、 $-(\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b})_j\text{C(=O)(CR}^{6a}\text{R}^{6b})_k\text{OR}^9$ 、 $-(\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b})_j\text{OR}^9$ 、 $-(\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b})_j\text{S(=O)}_2(\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b})_k\text{OR}^9$ 、 $-(\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b})_j\text{S(=O)}_2(\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b})_k\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$ 、 $-(\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b})_j\text{N(R}^5)(\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b})_p\text{C(=O)(CR}^{6a}\text{R}^{6b})_k\text{OR}^9$ 、 $-(\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b})_j\text{N(R}^5)\text{C(=O)(CR}^{6a}\text{R}^{6b})_k\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$ 、 $-(\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b})_j\text{N(R}^5)\text{C(=O)R}^8$ 、 $-(\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b})_j\text{N(R}^5)\text{S(=O)}_2\text{R}^7$ 、 $-(\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b})_j\text{S(=O)}_2\text{R}^7$ 、 $-(\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b})_j\text{OS(=O)}_2\text{R}^7$ 、 $-(\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b})_j\text{OC(=O)(CR}^{6a}\text{R}^{6b})_k\text{OR}^9$ 、 $-(\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b})_j\text{OC(=O)R}^8$ 又は $-(\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b})_j\text{C(=O)R}^8$ であり；各 $\text{R}^3$ は、置換されていないか、若しくは独立して、1、2、3、若しくは4個の $\text{R}^x$ で置換されているか；又は、任意の2個の隣接した $\text{R}^3$ は、それらが結びついている炭素原子と一緒にになって3~6員の炭素環式環、複素環式環、芳香環、若しくは複素芳香環を形成し、ここで、3~6員の炭素環式環、複

10

20

30

40

50

素環式環、芳香環、及び複素芳香環の各々は、置換されていないか、又は独立して、1、2、3、若しくは4個のR<sup>z</sup>で置換されており；

R<sup>4</sup>は、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、メルカプト、C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>2</sub>～6アルケニル、C<sub>2</sub>～6アルキニル、ハロC<sub>1</sub>～6アルキル、-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>-C<sub>3</sub>～6シクロアルキル、-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>-C<sub>2</sub>～5ヘテロシクリル、-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>-C<sub>6</sub>～10アリール、-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>-C<sub>1</sub>～5ヘテロアリール、-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>NR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>、-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>C(=O)(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>h</sub>NR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>、-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>C(=O)(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>h</sub>OR<sup>9a</sup>、-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>OR<sup>9a</sup>、-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>S(=O)<sub>2</sub>(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>h</sub>OR<sup>9a</sup>、-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>S(=O)<sub>2</sub>(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>h</sub>NR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>、-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>N(R<sup>5e</sup>)(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>i</sub>C(=O)(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>h</sub>OR<sup>9a</sup>、-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>N(R<sup>5e</sup>)C(=O)R<sup>8a</sup>、-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>N(R<sup>5e</sup>)C(=O)(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>h</sub>NR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>、-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>N(R<sup>5e</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>、-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>、-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>OS(=O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>、-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>OC(=O)(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>h</sub>OR<sup>9a</sup>、-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>OC(=O)R<sup>8a</sup>又は-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>C(=O)R<sup>8a</sup>であり；

R<sup>4</sup>は、置換されていないか、又は1、2、3、若しくは4個のR<sup>y</sup>で置換されており；

各R<sup>5</sup>及びR<sup>5e</sup>は、独立してH、D、C<sub>1</sub>～6アルキル、ヒドロキシC<sub>1</sub>～6アルキル、アミノC<sub>1</sub>～6アルキル、シアノC<sub>1</sub>～6アルキル、ハロC<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>1</sub>～6アルコキシ-C<sub>1</sub>～6-アルキル、C<sub>3</sub>～6シクロアルキル、C<sub>2</sub>～5ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～10アリール、C<sub>1</sub>～5ヘテロアリール、C<sub>3</sub>～6シクロアルキル-C<sub>1</sub>～6-アルキル、C<sub>2</sub>～5ヘテロシクリル-C<sub>1</sub>～6-アルキル、C<sub>6</sub>～10アリール-C<sub>1</sub>～6-アルキル、又はC<sub>1</sub>～5ヘテロアリール-C<sub>1</sub>～6-アルキルであり；

各R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>5c</sup>、及びR<sup>5d</sup>は、独立して、H、D、C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>2</sub>～6アルケニル、C<sub>2</sub>～6アルキニル、ヒドロキシC<sub>1</sub>～6アルキル、アミノC<sub>1</sub>～6アルキル、シアノC<sub>1</sub>～6アルキル、ハロC<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>1</sub>～6アルコキシ-C<sub>1</sub>～6-アルキル、C<sub>1</sub>～6アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>～6アルキルカルボニル、C<sub>1</sub>～6アルキルアミノカルボニル、C<sub>3</sub>～6シクロアルキル、C<sub>2</sub>～5ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～10アリール、C<sub>1</sub>～5ヘテロアリール、C<sub>3</sub>～6シクロアルキルカルボニル、C<sub>2</sub>～5ヘテロシクリルカルボニル、C<sub>6</sub>～10アリールカルボニル、C<sub>1</sub>～5ヘテロアリールカルボニル、C<sub>3</sub>～6シクロアルキル-C<sub>1</sub>～6-アルキル、C<sub>2</sub>～5ヘテロシクリル-C<sub>1</sub>～6-アルキル、C<sub>6</sub>～10アリール-C<sub>1</sub>～6-アルキル、若しくはC<sub>1</sub>～5ヘテロアリール-C<sub>1</sub>～6-アルキルであるか；又は、R<sup>5a</sup>及びR<sup>5b</sup>は、それらが結びついているN原子と一緒にあって3～10員の複素環式環若しくは3～10員の複素芳香環を形成するか；又は、R<sup>5c</sup>及びR<sup>5d</sup>は、それらが結びついているN原子と一緒にあって3～10員の複素環式環若しくは3～10員の複素芳香環を形成し；

各R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、R<sup>6c</sup>、及びR<sup>6d</sup>は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>2</sub>～6アルケニル、C<sub>2</sub>～6アルキニル、ヒドロキシC<sub>1</sub>～6アルキル、アミノC<sub>1</sub>～6アルキル、シアノC<sub>1</sub>～6アルキル、ハロC<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>1</sub>～6アルコキシ、ハロC<sub>1</sub>～6アルコキシ、C<sub>1</sub>～6アルキルアミノ、アシル、スルホニル、C<sub>3</sub>～6シクロアルキル、C<sub>2</sub>～5ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～10アリール、又はC<sub>1</sub>～5ヘテロアリールであり；

各R<sup>7</sup>及びR<sup>7a</sup>は、独立して、H、D、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>2</sub>～6アルケニル、C<sub>2</sub>～6アルキニル、ハロC<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>1</sub>～6アルコキシ、ハロC<sub>1</sub>～6アルコキシ、C<sub>1</sub>～6アルキルアミノ、C<sub>3</sub>～6シクロアルキル、C<sub>2</sub>～5ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～10アリール、又はC<sub>1</sub>～5ヘテロアリールであり；

各R<sup>8</sup>及びR<sup>8a</sup>は、独立して、H、D、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>2</sub>～6アルケニル、C<sub>2</sub>～6アルキニル、ハロC<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>1</sub>～6アルコキシ、ハロC<sub>1</sub>～6アルコキシ、C<sub>1</sub>～6アルキルアミノ、C<sub>3</sub>～6シクロアルキル、C<sub>2</sub>～5ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～10アリール、又はC<sub>1</sub>～5ヘテロアリールであり；

各R<sup>9</sup>及びR<sup>9a</sup>は、独立して、H、D、C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>2</sub>～6アルケニル、C<sub>2</sub>～6アルキニル、ハロC<sub>1</sub>～6アルキル、アシル、スルホニル、C<sub>3</sub>～6シクロアルキル、C<sub>2</sub>～5ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～10アリール、C<sub>1</sub>～5ヘテロアリール、C<sub>3</sub>～6シクロアルキル-C<sub>1</sub>～6-アルキル、C<sub>2</sub>～5ヘテロシクリル-C<sub>1</sub>～6-アルキル、C<sub>6</sub>～10アリール-C<sub>1</sub>～6-アルキル、又はC<sub>1</sub>～5ヘテロアリール-C<sub>1</sub>～6アルキルであり；

各R<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>2</sub>～6アルケニル、C<sub>2</sub>～6アルキニル、ヒドロキシC<sub>1</sub>～6アルキル、アミノC<sub>1</sub>～6アルキル、シアノC<sub>1</sub>～6アルキル、ハロC<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>1</sub>～6アルコキシ、ハロ

$C_1 \sim 6$  アルコキシ、 $C_1 \sim 6$  アルキルアミノ、アシル、スルホニル、 $C_3 \sim 6$  シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$  ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$  アリール、若しくは $C_1 \sim 5$  ヘテロアリールであるか；又は、 $R^{10}$  及び $R^{11}$  は一緒になってカルボニルを形成するか；又は、 $R^{10}$  及び $R^{11}$  は、それらが結びついている炭素原子と一緒にあって3～8員の炭素環式環若しくは3～8員の複素環式環を形成し；

各 $R^x$ は、独立して、オキソ、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$  アルキル、アミノ $C_1 \sim 6$  アルキル、シアノ $C_1 \sim 6$  アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 6$  アルコキシ、 $C_1 \sim 6$  アルキルアミノ、アシル、スルホニル、 $C_1 \sim 6$  アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$  アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$  アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$  アルキルスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$  アルコキシカルボニルアミノ、 $C_3 \sim 6$  シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$  ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$  アリール、又は $C_1 \sim 5$  ヘテロアリールであり；

10

各 $R^y$ は、独立してオキソ、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$  アルキル、アミノ $C_1 \sim 6$  アルキル、シアノ $C_1 \sim 6$  アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 6$  アルコキシ、 $C_1 \sim 6$  アルキルアミノ、アシル、スルホニル、 $C_1 \sim 6$  アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$  アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$  アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$  アルキルスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$  アルコキシカルボニルアミノ、 $C_3 \sim 6$  シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$  ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$  アリール、又は $C_1 \sim 5$  ヘテロアリールであり；

各 $R^z$ は、独立して、オキソ、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$  アルキル、アミノ $C_1 \sim 6$  アルキル、シアノ $C_1 \sim 6$  アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 6$  アルコキシ、 $C_1 \sim 6$  アルキルアミノ、アシル、スルホニル、 $C_1 \sim 6$  アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$  アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$  アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$  アルキルスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$  アルコキシカルボニルアミノ、 $C_3 \sim 6$  シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$  ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$  アリール、又は $C_1 \sim 5$  ヘテロアリールであり；

20

$n$ は、0、1、2、3又は4であり；

$m$ は、0、1、2、又は3であり；

$r$ は、0、1、2、3、4、5、又は6であり；

各 $u$ 、 $j$ 、及び $g$ は、独立して、0、1、2、3又は4であり；

30

各 $h$ 、 $i$ 、 $k$ 、及び $p$ は、独立して、0、1、2、3、又は4である]

が本明細書で提供される。

#### 【0015】

いくつかの実施形態では、各 $R^a$ 及び $R^b$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、メチル、エチル、プロピル、ブチル、 $C_2 \sim 4$  アルケニル、 $C_2 \sim 4$  アルキニル、ハロ $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_1 \sim 4$  アルコキシ、 $C_1 \sim 4$  アルキルアミノ、ハロ $C_1 \sim 4$  アルコキシ、 $C_3 \sim 6$  シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$  ヘテロシクリル、フェニル、若しくは $C_1 \sim 5$  ヘテロアリールであるか；又は、 $R^a$ 及び $R^b$ は一緒になってカルボニルを形成するか；又は、 $R^a$ 及び $R^b$ は、それらが結びついている炭素原子と一緒にあって3～6員の炭素環式環若しくは3～6員の複素環式環を形成し；

40

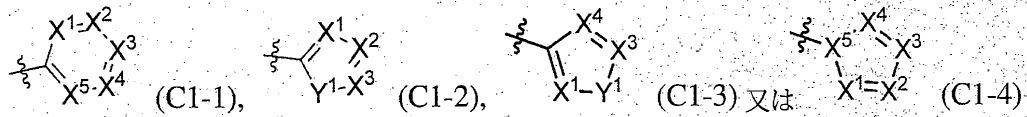
各 $R^c$ は、独立して、H、D、メチル、エチル、プロピル、ブチル、 $C_2 \sim 4$  アルケニル、 $C_2 \sim 4$  アルキニル、ハロ $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_3 \sim 6$  シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$  ヘテロシクリル、フェニル、又は $C_1 \sim 5$  ヘテロアリールである。

#### 【0016】

いくつかの実施形態では、 $C1$ は：

#### 【0017】

## 【化2】



## 【0018】

であり、

式中、各 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、及び $X^5$ は、独立して、N又はCHであり；

各 $Y^1$ は、独立して、 $CH_2$ 、 $C(=O)$ 、NH、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、又はOであり；

式中、

## 【0019】

## 【化3】



## 【0020】

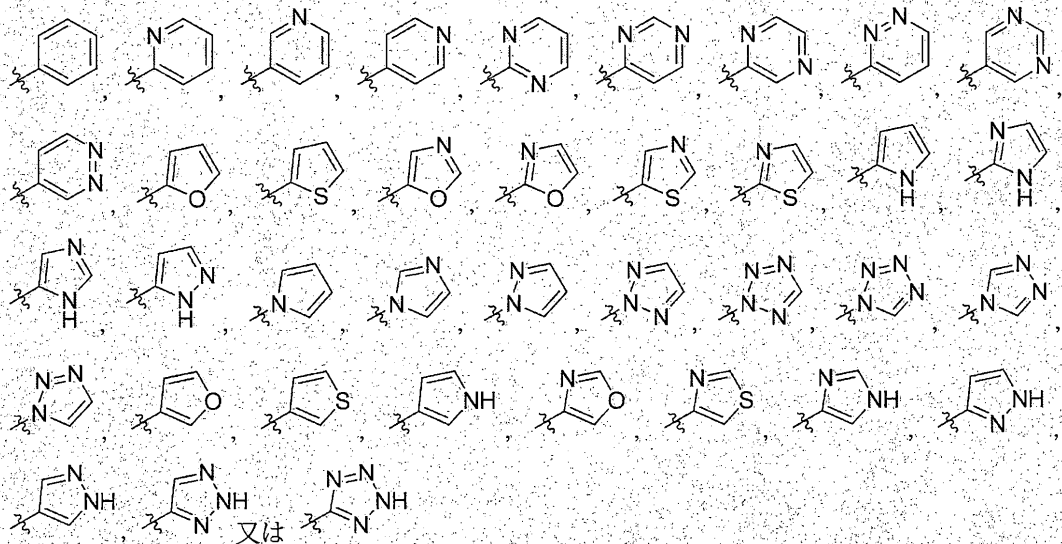
は、C1がLに結びつく結合である。

## 【0021】

他の実施形態では、C1は、

## 【0022】

## 【化4】



## 【0023】

であり、式中、

## 【0024】

## 【化5】



## 【0025】

は、C1がLに結びつく結合である。

## 【0026】

いくつかの実施形態では、C2は：

## 【0027】

10

20

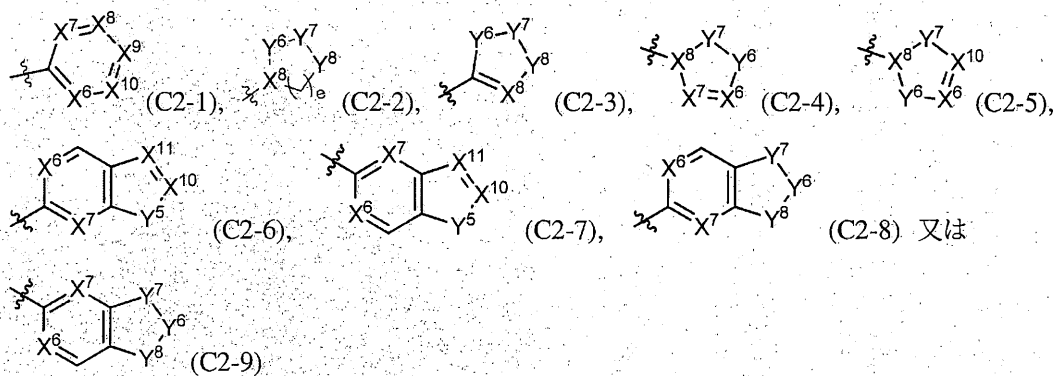
30

40

50



## 【化 6】



10

## 【 0 0 2 8 】

であり；

式中、各 $X^6$ 、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$ 、 $X^{10}$ 、及び $X^{11}$ は、独立して、N又はCHであり；各 $Y^6$ 、 $Y^7$ 、及び $Y^8$ は、独立して、 $CH_2$ 、 $C(=O)$ 、NH、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、又はOであり；各 $Y^5$ は、独立して、 $CH_2$ 、NH、S、又はOであり；

eは、0、1、2、3、又は4であり；

式中、

20

## 【 0 0 2 9 】

## 【化 7】



## 【 0 0 3 0 】

は、C2がインダゾールに結びつく結合である。

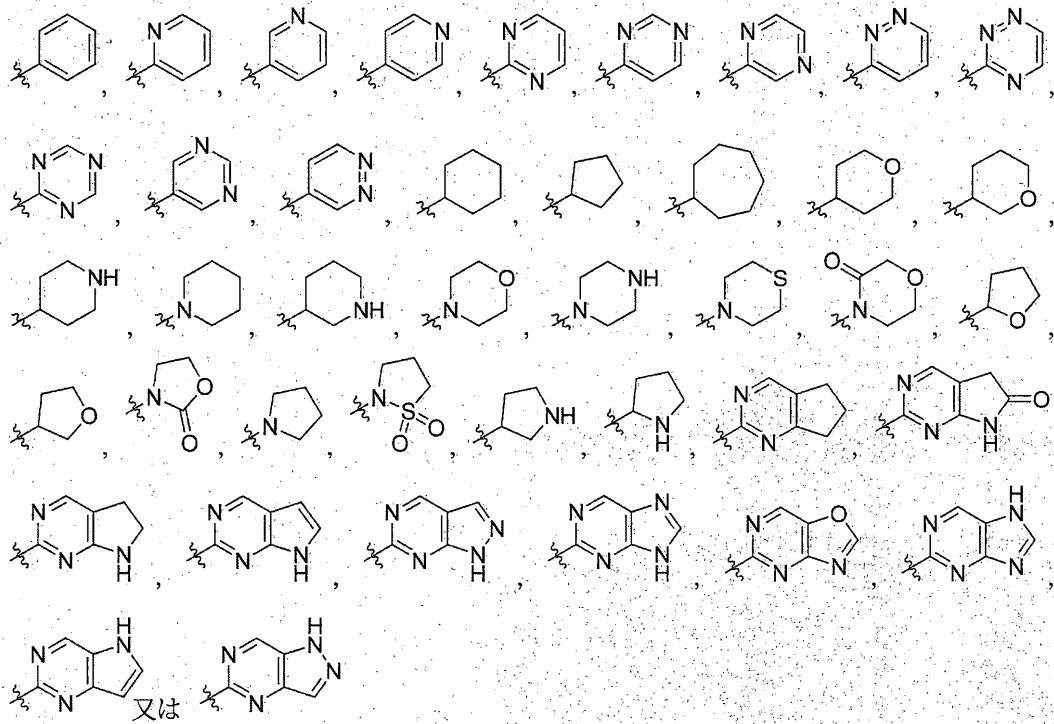
## 【 0 0 3 1 】

他の実施形態では、C2は、

## 【 0 0 3 2 】

30

## 【化 8】



10

20

## 【0033】

であり、式中、

## 【0034】

## 【化 9】



## 【0035】

は、C2がインダゾールに結びつく結合である。

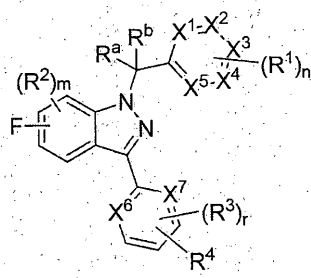
## 【0036】

いくつかの実施形態では、本発明の式(I)を有する化合物は、式(II)、式(IIa)、式(IIb)、若しくは式(IIc)を有し、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、エステル、薬学的に許容される塩、若しくはプロドラッグであり、

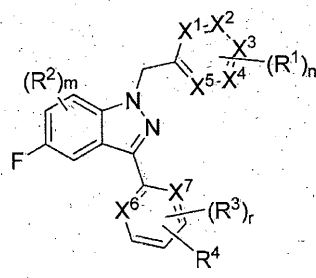
## 【0037】

30

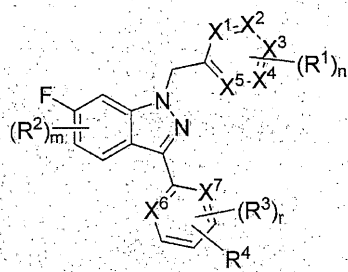
## 【化 10】



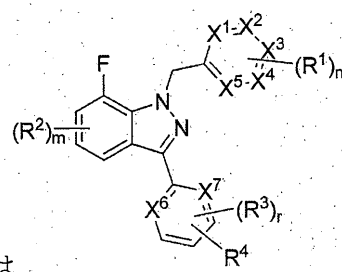
(II),



(IIa),



(IIb) 又は



(IIc)

10

## 【0038】

式中、各 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $X^6$ 、及び $X^7$ は、独立して、N又はCHである。

20

## 【0039】

いくつかの実施形態では、各 $R^1$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、C<sub>1</sub>~4アルキル、C<sub>2</sub>~4アルケニル、C<sub>2</sub>~4アルキニル、ハロC<sub>1</sub>~4アルキル、C<sub>1</sub>~4アルコキシ、ハロC<sub>1</sub>~4アルコキシ、C<sub>1</sub>~4アルキルアミノ、C<sub>3</sub>~6シクロアルキル、C<sub>2</sub>~5ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~10アリール、又はC<sub>1</sub>~5ヘテロアリールであり；

ここで、C<sub>1</sub>~4アルキル、C<sub>2</sub>~4アルケニル、C<sub>2</sub>~4アルキニル、ハロC<sub>1</sub>~4アルキル、C<sub>1</sub>~4アルコキシ、ハロC<sub>1</sub>~4アルコキシ、C<sub>1</sub>~4アルキルアミノ、C<sub>3</sub>~6シクロアルキル、C<sub>2</sub>~5ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~10アリール、及びC<sub>1</sub>~5ヘテロアリールの各々は、置換されていないか、又は独立して、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、オキソ、C<sub>1</sub>~4アルキル、C<sub>2</sub>~4アルケニル、C<sub>2</sub>~4アルキニル、ハロC<sub>1</sub>~4アルキル、C<sub>1</sub>~4アルコキシ、ハロC<sub>1</sub>~4アルコキシ、C<sub>1</sub>~4アルキルアミノ、C<sub>3</sub>~6シクロアルキル、C<sub>2</sub>~5ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~10アリール、及びC<sub>1</sub>~5ヘテロアリールから選択される1、2、3、又は4個の置換基で置換されている。

30

## 【0040】

他の実施形態では、各 $R^1$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、オキソ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシ、トリフルオロメトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、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、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、エポキシプロピル、アゼチジニル、フェニル、ピリジル、又はピリミジニルであり；

40

ここで、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ジフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、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、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、エポキシプロピル、アゼチジニル、フェニル、ピリジル、及びピリミジニルの各々は、置換されていないか、又は独立して、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、オキソ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、C<sub>2</sub>~4アルケニル、C<sub>2</sub>~4アルキニル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、トリフルオロメトキシ、C<sub>1</sub>~3アルキルアミノ、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、C<sub>2</sub>~5ヘテロシクリル、フェニル、及びC<sub>1</sub>~5ヘテロアリールから選択される1、2

50

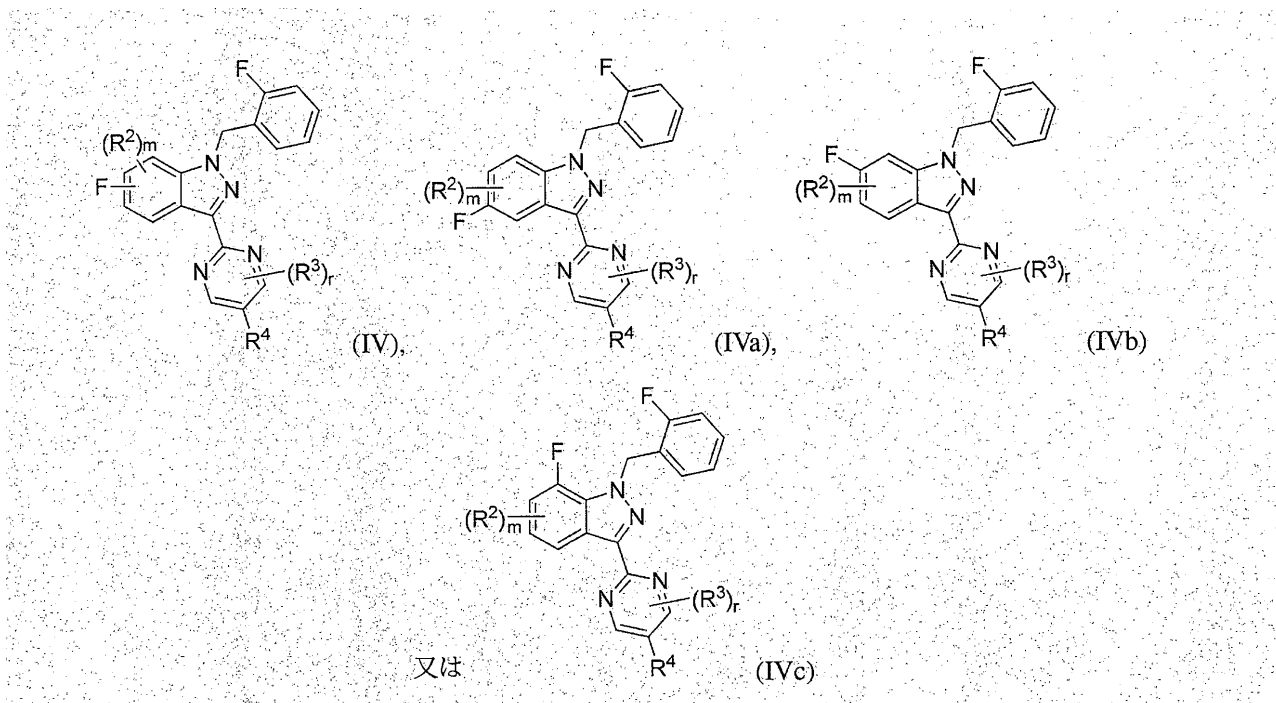
、3、若しくは4個の置換基で置換されている。

【0041】

いくつかの実施形態では、本発明の式(I)を有する化合物は、式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、若しくは式(IVc)を有し、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、エステル、薬学的に許容される塩、若しくはプロドラッグである。

【0042】

【化11】



10

20

【0043】

いくつかの実施形態では、 $R^4$ は、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、メルカプト、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~<sub>4</sub>アルキニル、ハロC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>~<sub>5</sub>ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~<sub>10</sub>アリール、C<sub>1</sub>~<sub>5</sub>ヘテロアリール、-NR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>、-C(=O)NR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>、-OR<sup>9a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>9a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>、-N(R<sup>5e</sup>)C(=O)(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>h</sub>OR<sup>9a</sup>、-N(R<sup>5e</sup>)C(=O)R<sup>8a</sup>、-N(R<sup>5e</sup>)C(=O)NR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>、-N(R<sup>5e</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>、-OS(=O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>、-OC(=O)OR<sup>9a</sup>、-OC(=O)R<sup>8a</sup>又は-C(=O)R<sup>8a</sup>であり；

30

【0044】

$R^4$ は、置換されていないか、又は1、2、3、若しくは4個のR<sup>y</sup>で置換されている。

【0045】

他の実施形態では、 $R^4$ は、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、メルカプト、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ビニル、プロペニル、アリル、エチニル、プロビニル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、2,2-ジフルオロエチル、クロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2-クロロ-1-メチルエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフランリル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、オキソモルホリニル、チオモルホリニル、4,4-ジオキソチオモルホリニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、1,1-ジオキソイソチアゾリジニル、オキソ-1,3-オキサジニルアルキル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、フリル、-NR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>、-C(=O)NR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>、-OR<sup>9a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>9a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>、-N(R<sup>5e</sup>)C(=O)(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>h</sub>OR<sup>9a</sup>、-N(R<sup>5e</sup>)C(=O)R<sup>8a</sup>、-N(R<sup>5e</sup>)C(=O)NR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>、-N(R<sup>5e</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>、-OS(=O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>、-OC(=O)OR<sup>9a</sup>、-OC(=O)R<sup>8a</sup>又は-C(=O)R<sup>8a</sup>であり； $R^4$ は、置換されていないか、又は1、2、3、若しくは4個のR<sup>y</sup>で置換されている。

40

50

## 【 0 0 4 6 】

いくつかの実施形態では、各 $R^2$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~<sub>4</sub>アルキニル、ハロC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、ハロC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルアミノ、ヒドロキシC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、シアノC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、アミノC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシ、アミノC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシ、又はC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシである。

## 【 0 0 4 7 】

他の実施形態では、各 $R^2$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、シアノメチル、シアノエチル、アミノメチル、アミノエチル、ヒドロキシメトキシ、ヒドロキシエトキシ、アミノC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルコキシ、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、又はブトキシである。

10

## 【 0 0 4 8 】

いくつかの実施形態では、各 $R^3$ は、独立して、オキソ、H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、メルカプト、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~<sub>4</sub>アルキニル、ハロC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>~<sub>5</sub>ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~<sub>10</sub>アリール、C<sub>1</sub>~<sub>5</sub>ヘテロアリール、-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>、-C(=O)NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>、-C(=O)OR<sup>9</sup>、-OR<sup>9</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>、-N(R<sup>5</sup>)C(=O)(CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>)<sub>k</sub>OR<sup>9</sup>、-N(R<sup>5</sup>)C(=O)NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>、-N(R<sup>5</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>、-N(R<sup>5</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-OS(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-OC(=O)OR<sup>9</sup>、-OC(=O)R<sup>8</sup>又は-C(=O)R<sup>8</sup>であり；各 $R^3$ は、置換されていないか、又は1、2、3、若しくは4個のR<sup>x</sup>で置換されているか；又は、

20

任意の2個の隣接した $R^3$ は、それらが結びついている炭素原子と一緒にあって3~6員の複素環式環若しくは複素芳香環を形成し、ここで、3~6員の複素環式環及び複素芳香環の各々は、置換されていないか、又は独立して、1、2、3、若しくは4個のR<sup>z</sup>で置換されている。

## 【 0 0 4 9 】

他の実施形態では、各 $R^3$ は、独立して、オキソ、H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、メルカプト、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル、2,2-ジフルオロエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキソモルホリニル、チオモルホリニル、4,4-ジオキソチオモルホリニル、テトラヒドロフラニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、1,1-ジオキソイソチアゾリジニル、オキソ-1,3-オキサジニル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、フリル、-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>、-C(=O)NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>、-C(=O)OR<sup>9</sup>、-OR<sup>9</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>、-N(R<sup>5</sup>)C(=O)OR<sup>9</sup>、-N(R<sup>5</sup>)C(=O)NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>、-N(R<sup>5</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>、-N(R<sup>5</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-OS(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-OC(=O)OR<sup>9</sup>、-OC(=O)R<sup>8</sup>又は-C(=O)R<sup>8</sup>であり；各 $R^3$ は、置換されていないか、若しくは独立して、1、2、3、若しくは4個のR<sup>x</sup>で置換されているか；又は、任意の2個の隣接した $R^3$ は、それらが結びついている炭素原子と一緒にあって3~6員の複素環式環若しくは複素芳香環を形成し、ここで、3~6員の複素環式環及び複素芳香環の各々は、置換されていないか、又は独立して、1、2、3、若しくは4個のR<sup>z</sup>で置換されている。

30

40

## 【 0 0 5 0 】

いくつかの実施形態では、各 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、及び $R^{5d}$ は、独立して、H、D、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~<sub>4</sub>アルキニル、ヒドロキシC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、アミノC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、シアノC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、ハロC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシ-C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルカルボニル、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルアミノカルボニル、C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>~<sub>5</sub>ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~<sub>10</sub>アリール、C<sub>1</sub>~<sub>5</sub>ヘテロアリール、C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>シクロアルキルカルボニル、C<sub>2</sub>~<sub>5</sub>ヘテロシクリルカルボニル、C<sub>6</sub>~<sub>10</sub>アリールカルボニル、C<sub>1</sub>~<sub>5</sub>ヘテロアリールカルボニル、C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>シクロアルキル-C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>~<sub>5</sub>ヘテロシクリル-C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>-アルキル、C<sub>6</sub>~<sub>10</sub>アリール-C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>-アルキル又はC<sub>1</sub>~<sub>5</sub>ヘテロア

50

リール- $C_1 \sim 3$ -アルキルであるか;又は、 $R^{5a}$ 及び $R^{5b}$ は、それらが結びついているN原子と一緒にあって3~6員の複素環式環若しくは3~6員の複素芳香環を形成するか;又は、 $R^{5c}$ 及び $R^{5d}$ は、それらが結びついているN原子と一緒にあって3~6員の複素環式環若しくは3~6員の複素芳香環を形成する。

#### 【0051】

他の実施形態では、各 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、及び $R^{5d}$ は、独立して、H、D、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、アミノ $C_1 \sim 4$ -アルキル、シアノ $C_1 \sim 4$ -アルキル、トリフルオロメトキシ、クロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2-クロロ-1-メチルエチル、メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロプロピルオキシカルボニル、テトラヒドロフリルカルボニル、テトラヒドロピラニルカルボニル、ピペリジニルカルボニル、ピペラジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル、テトラヒドロチオフェニルカルボニル、ピロリジニルカルボニル、フェニルカルボニル、ピリジニルカルボニル、ピリミジニルカルボニル、ピロリルカルボニル、イミダゾリルカルボニル、ピラゾリルカルボニル、チエニルカルボニル、フリルカルボニル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、テトラヒドロピラニルメチル、テトラヒドロピラニルエチル、テトラヒドロフラニルメチル、テトラヒドロフラニルエチル、フェニルメチル、フェニルエチル、ピリジニルメチル、ピラゾリルメチル、ピラゾリルエチル、ピリジニルエチル又は $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル- $C_1 \sim 3$ -アルキルであるか;又は、 $R^{5a}$ 及び $R^{5b}$ は、それらが結びついているN原子と一緒にあってアゼチジン、ピロリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、チオモルホリン、1,3-オキサジナン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、若しくはトリアゾリルを形成するか;又は、 $R^{5c}$ 及び $R^{5d}$ は、それらが結びついているN原子と一緒にあってアゼチジン、ピロリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、チオモルホリン、1,3-オキサジナン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、若しくはトリアゾリルを形成する。

#### 【0052】

いくつかの実施形態では、各 $R^9$ 及び $R^{9a}$ は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 4$ -アルキル、 $C_2 \sim 4$ -アルケニル、 $C_2 \sim 4$ -アルキニル、ハロ $C_1 \sim 4$ -アルキル、アシル、スルホニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ -ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ -アリール、 $C_1 \sim 5$ -ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ -アルキル、 $C_2 \sim 5$ -ヘテロシクリル- $C_1 \sim 3$ -アルキル、 $C_6 \sim 10$ -アリール- $C_1 \sim 3$ -アルキル、又は $C_1 \sim 5$ -ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ -アルキルである。

#### 【0053】

他の実施形態では、各 $R^9$ 及び $R^{9a}$ は、独立して、H、D、メチル、エチル、プロピル、ブチル、 $C_2 \sim 4$ -アルケニル、 $C_2 \sim 4$ -アルキニル、トリフルオロメチル、クロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2-クロロ-1-メチルエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、フェニルメチル、フェニルエチル、ピリジニルメチル、ピリジニルエチル又は $C_2 \sim 5$ -ヘテロシクリル- $C_1 \sim 3$ -アルキルである。

#### 【0054】

いくつかの実施形態では、各 $R^8$ 及び $R^{8a}$ は、独立して、H、D、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル、クロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2-クロロ-1-メチルエチル、メトキシ

、エトキシ、プロボキシ、トリフルオロメトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、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、アゼチジニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソチオモルホリニル、フェニル、ピロリル、チエニル、フリル、ピリジル又はピリミジニルである。

#### 【0055】

いくつかの実施形態では、各 $R^x$ は、独立して、オキソ、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、メチル、エチル、プロピル、ブチル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 4$ アルキル、トリフルオロメチル、クロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2-クロロ-1-メチルエチル、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、トリフルオロメトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 3$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 3$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルスルホンアミノ、メトキシホルミルアミノ、 $C_2 \sim 3$ アルコキシカルボニルアミノ、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、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、フェニル又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールである。

10

#### 【0056】

いくつかの実施形態では、各 $R^y$ は、独立して、オキソ、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、メチル、エチル、プロピル、ブチル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 4$ アルキル、トリフルオロメチル、クロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2-クロロ-1-メチルエチル、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、トリフルオロメトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 3$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 3$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルスルホンアミノ、メトキシホルミルアミノ、 $C_2 \sim 3$ アルコキシカルボニルアミノ、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、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、フェニル又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールである。

20

#### 【0057】

いくつかの実施形態では、各 $R^5$ 及び $R^{5e}$ は、独立して、H、D、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ- $C_1 \sim 4$ アルキルであり；

30

各 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{6c}$ 、及び $R^{6d}$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 4$ アルキル、又はハロ $C_1 \sim 4$ アルキルである。

#### 【0058】

別の態様では、本明細書に開示される化合物を含む医薬組成物が、本明細書で提供される。

#### 【0059】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、薬学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤、アジュバント、及びビヒクルのうちの少なくとも1つを更に含む。

40

#### 【0060】

一態様では、疾患を処置及び/又は予防するための医薬の製造における本発明の化合物又は医薬組成物の使用であって、疾患は、心不全、狭心症、高血圧症、肺高血圧症、虚血、血管障害、腎障害、血栓塞栓障害、男性性機能不全、全身性強皮症、鎌状赤血球性貧血、噴門アカラシア、線維性障害、及び/又は動脈硬化症を含む使用が、本明細書で提供される。

#### 【0061】

別の態様では、医薬の製造における、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤としての、本発明の化合物又は医薬組成物の使用が、本明細書で提供される。

#### 【0062】

50

一態様では、患者の疾患の処置及び/又は予防における使用のための本発明の化合物又は医薬組成物であって、疾患は、心不全、狭心症、高血圧症、肺高血圧症、虚血、血管障害、腎障害、血栓塞栓障害、男性性機能不全、全身性強皮症、鎌状赤血球性貧血、噴門アカラシア、線維性障害、及び/又は動脈硬化症を含む、化合物又は医薬組成物が、本明細書で提供される。

【0063】

別の態様では、医薬の製造における使用のための、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤としての、本発明の化合物又は医薬組成物が、本明細書で提供される。

【0064】

一態様では、患者の疾患を処置及び/又は予防する方法であって、治療上有効な量の本発明の化合物又は医薬組成物を患者に投与する工程を含み、疾患は、心不全、狭心症、高血圧症、肺高血圧症、虚血、血管障害、腎障害、血栓塞栓障害、男性性機能不全、全身性強皮症、鎌状赤血球性貧血、噴門アカラシア、線維性障害、及び/又は動脈硬化症を含む方法が、本明細書で提供される。

10

【0065】

別の態様では、患者における可溶性グアニル酸シクラーゼ(soluble guanylate cyclase)により媒介される疾患を処置及び/又は予防する方法であって、治療上有効な量の本発明の化合物又は医薬組成物を患者に投与する工程を含む方法が、本明細書で提供される。

【発明を実施するための形態】

【0066】

20

定義及び一般術語

ここで、本明細書に開示される特定の実施形態が詳細に言及され、その例は、添付の構造及び式で例示される。本発明は、本明細書に開示される範囲内に含まれる可能性がある全ての代替物、修正物、及び同等物を包含することを意図している。当業者は、本発明の実施の際に使用できた、本明細書に記載されるものと類似又は同等である多くの方法及び物質を認識するであろう。本発明は、本明細書に記載される方法及び物質には全く限定されていない。組み込まれた文献、特許及び同様の資料のうちの1つ以上が、限定されないが、定義された用語、用語の用法、記載された技術等を含めて、本出願とは異なるか又は否定する場合、本出願が優先する。

【0067】

30

明確性のために別個の実施形態の文脈で記載される本発明の特定の特徴が、単一の実施形態における組み合わせでも提供できることが更に理解されるべきである。反対に、簡潔さのために、単一の実施形態の文脈で記載されている本発明の様々な特徴も、別々に、或いは任意の適切な部分的組み合わせで提供することができる。

【0068】

別途定義されていない限り、本明細書に使用される全ての技術的用語及び科学的用語は、この発明が属する当業者によって普通に理解されるような、同様な意味を有する。本明細書において参照される特許及び公報は全て、参照によってそれらの全体が組み込まれる。

【0069】

40

本明細書で使用される場合、以下の定義は、別途指示がない限り適用するものとする。本発明の目的のために、化学元素は、the Periodic Table of the Elements、CAS version及びthe Handbook of Chemistry and Physics、75版 1994年に従って特定される。加えて、有機化学の一般的な原理は、「Organic Chemistry」、Thomas Sorrell、University Science Books、Sausalito: 1999年、及びSmithら、「March's Advanced Organic Chemistry」、John Wiley & Sons、New York: 2007年に記載されており、これらの全ての内容は、参照によって本明細書に組み込まれる。

【0070】

本明細書で使用される場合、文法上の冠詞「1つの(a)」、「1つの(an)」及び「その(the)」は、本明細書において別途指示がない、又は明確に文脈により否定されない限り、「

50



少なくとも1つ(at least one)」又は「1つ又は複数(one or more)」を含むように意図される。したがって、冠詞は、1つ又は1つを超える(すなわち、少なくとも1つの)冠詞の文法上の目的語に言及するように本明細書において使用される。例として、「成分」は、1つ又は複数の成分を意味し、したがって場合によっては1つを超える成分が企図され、記載された実施形態の実装の際に利用又は使用されることもある。

【0071】

本明細書で使用される場合、「患者」はヒト(成人及び子供を含む)又は他の動物を指す。一実施形態では、「患者」はヒトを指す。

【0072】

用語「含む」は、オープンな表現であり、本明細書において開示された内容を含むが、他の内容を除外しないことを意味する。

10

【0073】

用語「立体異性体」は、同一の化学構造を有するが、空間における原子又は基の配置に関して異なる化合物を指す。立体異性体は、エナンチオマー、ジアステレオマー、配座異性体(回転異性体)、幾何(cis/trans)異性体、アトロブ異性体等を含む。

【0074】

「エナンチオマー」は、互いの重ね合わせることができない鏡像である、化合物の2個の立体異性体を指す。

【0075】

「ジアステレオマー」は、2つ以上のキラル中心を含み、それらの分子が互いの鏡像ではない立体異性体である。ジアステレオマーは、様々な物理的性質、例えば融点、沸点(boling point)、スペクトル特性、生物学的活性を有する。ジアステレオマーの混合物は、電気泳動などの高分解能分析処理、及びHPLCなどのクロマトグラフィーの下で分離することもある。

20

【0076】

本明細書において一般的に使用される立体化学的定義及び規則は、S. P. Parker編、McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984年) McGraw-Hill Book社、New York;並びに、Eliel, E.及びWilén, S.、「Stereochemistry of Organic Compounds」、John Wiley & Sons, Inc.社、New York、1994年に従う。

【0077】

本明細書に開示される化合物のいかなる不斉原子(例えば、炭素等)も、ラセミ体又はエナンチオマー豊富な状態、例えば(R)-、(S)-、又は(R,S)-構造で存在しうる。特定の実施形態では、各不斉原子は、(R)-又は(S)-構造で、少なくとも50%のエナンチオマー過剰率、少なくとも60%のエナンチオマー過剰率、少なくとも70%のエナンチオマー過剰率、少なくとも80%のエナンチオマー過剰率、少なくとも90%のエナンチオマー過剰率、少なくとも95%のエナンチオマー過剰率、又は少なくとも99%のエナンチオマー過剰率を有する。

30

【0078】

得られた立体異性体のいかなる混合物も、成分の物理化学的な差に基づいて、例えば、クロマトグラフィー及び/又は分別結晶により、純粋、又は実質的に純粋な幾何異性体、エナンチオマー、ジアステレオマーに分離できる。

40

【0079】

用語「互変異性体」又は「互変異性体」は、低エネルギー障壁を介して相互転換可能な異なるエネルギーの構造異性体を指す。互変異性化が可能な(例えば溶液中で)場合、互変異性体の化学平衡を達成できる。例えば、プロトン互変異性体(プロトン移動互変異性体(prototropic tautomer)としても公知)は、ケト-エノール及びイミン-エナミンの異性化反応などの、プロトンの移動を介する相互転換を含む。原子価互変異性体は、結合電子のうちいくつかの再編成による相互転換を含む。ケト-エノール互変異性化の詳細な例は、ペンタン-2,4-ジオン及び4-ヒドロキシペンタ-3-エン-2-オンの互変異性体の相互転換である。互変異性化の別の例は、フェノール-ケト互変異性化である。フェノールケト互変異性の詳細な例は、ピリジン-4-オール及びピリジン-4(1H)-オンの互変異性である。別途明

50

示されていない限り、本明細書に開示される化合物の全ての互変異性体は、本発明の範囲内である。

【0080】

本明細書に記載されるような、本明細書に開示される化合物は、任意選択で、上の式により例示されるように、又は本発明の特定のクラス、サブクラス、及び種により例示されるように、1つ又は複数の置換基で置換されてもよい。

【0081】

句「任意選択で置換されている」は、句「置換されている、又は置換されていない」で交換可能に使用されることが理解されよう。用語「置換されている」は、所与の構造における1個又は複数の水素基を、特定の置換基の基で置き換えることを指す。句「任意選択で置換されている」は、構造若しくは基が置換されていないこと、又は構造若しくは基が1個又は複数の特定の置換基(substituents)で置換されていることを指す。別途指示がない限り、任意選択で置換されている基は、基の各置換可能な位置で置換基を有してもよい。所与の構造における1つを超える位置が、明示された基から選択される1個を超える置換基で置換されうる場合、置換基は、各位置において、同じであっても異なってもよい。ここで、その置換基は、それに限定されるものではないが、オキソ(=O)、H、D、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シアノアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アシル、アシルオキシ、スルホニル、スルフィニル、カルボキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシ、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ等であってもよい。

10

20

【0082】

更に、説明する必要があることは、句「各...は、独立して」「各...及び...は、独立して」「...及び...の各々は、独立して」が、別途明示されていない限り、本明細書において交換可能に使用でき、広く理解されるべきであることである。同じ記号により表現された特定の選択肢は、異なる群において互いに独立しているか;又は、同じ記号により表現された特定の選択肢は、同じ群において互いに独立している。同じように、記載「独立して及び任意選択で」の用語「独立して」は、広く理解されるべきである。

【0083】

用語「任意選択の」又は「任意選択で」は、後に記載される事象又は状況が生じること Alternatively、生じないこともあること、及びその記載がその事象又は状況が生じる例及び事象又は状況が生じない例を含むことを意味する。例えば、「任意選択で、...から独立して選択される1、2、3、又は4個の置換基で置換されている」は、基が1、2、3、4個の置換基で置換されているという状態、及び基が置換基で置換されていないという状態を含む。更に基が1個を超える置換基で置換されている場合、これらの置換基は、互いに独立しており、すなわち、1個を超える置換基は互いとは異なることもあれば、同じであることもある。

30

【0084】

本明細書中の様々な場所に、本明細書に開示される化合物の置換基は、群又は範囲で開示される。本発明が、こうした群及び範囲のメンバーの、各及び全ての個々の部分的組み合わせを含むことが、具体的には意図されている。例えば、用語、「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル」又は「C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル」は、具体的には、メチル、エチル、C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>5</sub>アルキル、及びC<sub>6</sub>アルキルを個々に開示するように意図され;「C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル」は、具体的には、C<sub>1</sub>アルキル(すなわちメチル)、C<sub>2</sub>アルキル(すなわちエチル)、C<sub>3</sub>アルキル(すなわちn-プロピル及びi-プロピルを含むプロピル)、C<sub>4</sub>アルキル(すなわちn-ブチル、i-ブチル、sec-ブチル、及びt-ブチルを含むブチル)を個々に開示するように意図される。

40

【0085】

本明細書における様々な場所に、連結置換基が記載されている。構造が連結基を明確に必要とする場合、その基に関して表記されたマーカッシュ変数は、連結基であると理解さ

50

れる。例えば、構造に連結基が必要であり、その変数に対するマーカッシュ群の定義が、「アルキル」又は「アリール」を表記していれば、「アルキル」又は「アリール」は、連結アルキレン基又はアリーレン基をそれぞれ表していると理解される。

【0086】

用語「アルキル」又は「アルキル基」は、1~20個の炭素原子の飽和直鎖状又は分枝鎖状の1価の炭化水素基を指し、ここで、アルキル基は、任意選択で、本明細書に記載される1個又は複数の置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1~12個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルキル基は、1~6個の炭素原子(すなわち、 $C_1 \sim 6$ アルキル)を含む。更に他の実施形態では、アルキル基は1~4個の炭素原子(すなわち、 $C_1 \sim 4$ アルキル)を含む。更に別の実施形態では、アルキル基は、1~3個の炭素原子(すなわち、 $C_1 \sim 3$ アルキル)を含む。いくつかの実施形態では、本発明の $C_1 \sim 6$ アルキルは、 $C_1 \sim 4$ アルキルであってもよい;他の実施形態では、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、 $C_1 \sim 3$ アルキルであってもよい。

10

20

【0087】

アルキル基の例は、それに限定されるものではないが、メチル、エチル、プロピル(n-プロピル及びイソプロピルを含む)、ブチル(n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルを含む)、n-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチル-2-ブチル、3-メチル-2-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-1-ブチル、n-ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、3-メチル-3-ペンチル、2-メチル-3-ペンチル、2,3-ジメチル-2-ブチル、3,3-ジメチル-2-ブチル、n-ヘ

20

【0088】

いくつかの特定構造では、アルキル基が連結基として明確に示される場合、アルキル基が連結アルキレン基を表すことが理解されるであろう。例えば、「 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ -アルキル」基の $C_1 \sim 6$ アルキル基は、 $C_1 \sim 6$ アルキレンとして理解されるべきである。

【0089】

用語「アルキレン」は、2個の水素原子を除去することにより、直鎖又は分枝鎖の飽和炭化水素に由来する飽和2価炭化水素基を指す。別段の指定がない限り、アルキレン基は、1~12個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、アルキレン基は、1~6個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルキレン基は、1~4個の炭素原子を含む。更に他の実施形態では、アルキレン基は、1~3個の炭素原子を含む。更に別の実施形態では、アルキレン基は、1~2個の炭素原子を含む。そのような例は、メチレン( $-\text{CH}_2-$ )、エチレン( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ を含む)、i-プロピレン( $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 又は $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ を含む)等を含む。ここで、アルキレン基は、任意選択で、本明細書に開示される1個又は複数の置換基で置換されていてもよい。

30

【0090】

用語「アルケニル」は、炭素-炭素、 $\text{sp}^2$ 二重結合の少なくとも1つの部位を有する、2~12個の炭素原子の直鎖状又は分枝鎖状の1価炭化水素基を指し、ここで、アルケニル基は、任意選択で、本明細書に記載される1個又は複数の置換基で置換されていてもよく、「cis」及び「trans」配向、或いは「E」及び「Z」配向を有する基を含む。いくつかの実施形態では、アルケニルは、2~8個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルケニルは、2~6個の炭素原子を含む。更に他の実施形態では、アルケニルは、2~4個の炭素原子を含む。アルケニル基の例は、それに限定されるものではないが、エチレニル( $-\text{CH}=\text{CH}_2$ )、アリル( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ )等を含む。

40

【0091】

用語「アルキニル」は、炭素-炭素、 $\text{sp}$ 三重結合の少なくとも1つの部位を有する、2~12個の炭素原子の直鎖状又は分枝状の1価炭化水素基を指し、ここで、アルキニル基は、任意選択で、本明細書に記載される1個又は複数の置換基で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、アルキニルは、2~8個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルキ

50

ニルは、2～6個の炭素原子を含む。更に他の実施形態では、アルキニルは、2～4個の炭素原子を含む。そのような基の例は、それに限定されるものではないが、エチニル(-C≡CH)、プロパルギル(-CH<sub>2</sub>C≡CH)、1-プロピニル(-C≡C-CH<sub>3</sub>)等を含む。

#### 【0092】

用語「アルコキシ」は、酸素原子を介して親の分子部分に結びついた、前に定義したようなアルキル基を指す。アルコキシ基のいくつかの非限定的な例は、メトキシ、エトキシ、1-プロポキシ、2-プロポキシ、1-ブトキシ等を含む。

#### 【0093】

用語「ハロアルキル」又は「ハロアルコキシ」は、場合に応じて、1個又は複数のハロゲン原子で置換されている、アルキル又はアルコキシを指す。そのような基のいくつかの非限定的な例は、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、クロロエチル(2-クロロエチルなど)、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル(difluoroethyl)、2-クロロ-1-メチルエチル等を含む。

10

#### 【0094】

用語「アミノ」は、-NH<sub>2</sub>基を指す。用語「カルボキシ」は、-COOH基を指す。

#### 【0095】

用語「ヒドロキシ」、「シアノ」、「ニトロ」、「メルカプト」は、独立して、-OH基、-CN基、-NO<sub>2</sub>基、-SH基を指す。用語「オキシ」は、=O基を指す。

#### 【0096】

用語「アルキルアミノ」は、1又は2個のアルキル基で置換されている-NH<sub>2</sub>基を指し、ここで、そのアルキル基は、本明細書において定義された通りである。適切なアルキルアミノ基のいくつかの非限定的な例は、それに限定されるものではないが、メチルアミノ及びジエチルアミノ等を含む。

20

#### 【0097】

用語「ヒドロキシアルキル」、「シアノアルキル」、「アミノアルキル」は、それぞれ1個又は複数のヒドロキシ(-OH)、シアノ(-CN)、又はアミノ(-NH<sub>2</sub>)で置換されているアルキルを指し、ここで、そのアルキルは、本明細書において定義された通りである。いくつかの実施形態では、「ヒドロキシアルキル」、「シアノアルキル」、「アミノアルキル」は、それぞれ「ヒドロキシC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル」、「シアノC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル」、「アミノC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル」、すなわち、1個又は複数のヒドロキシ(-OH)、シアノ(-CN)、又はアミノ(-NH<sub>2</sub>)で置換されているC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルを指す。いくつかの実施形態では、「ヒドロキシC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル」、「シアノC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル」、「アミノC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル」は、それぞれ「ヒドロキシC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル」、「シアノC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル」、又は「アミノC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル」を指す。そのような例は、それに限定されるものではないが、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル(2-ヒドロキシエチルなど)、アミノメチル、アミノエチル(2-アミノエチルなど)、シアノメチル、シアノエチル(2-シアノエチルなど)等を含む。

30

#### 【0098】

用語「ヒドロキシアルコキシ」、「シアノアルコキシ」、「アミノアルコキシ」は、それぞれ1個又は複数のヒドロキシ(-OH)、シアノ(-CN)、又はアミノ(-NH<sub>2</sub>)で置換されているアルコキシを指し、ここで、そのアルコキシは、本明細書において定義された通りである。そのような例は、それに限定されるものではないが、ヒドロキシメトキシ、ヒドロキシエトキシ、シアノメトキシ、アミノメトキシ等を含む。

40

#### 【0099】

用語「アルコキシアルキル」、「アルキルアミノアルキル」は、それぞれ1個又は複数のアルコキシ又はアルキルアミノで置換されているアルキルを指し、ここで、アルキル、アルコキシ、及びアルキルアミノは、本明細書において定義された通りである。そのような例は、それに限定されるものではないが、メトキシメチル、メトキシエチル、メチルアミノメチル、メチルアミノエチル等を含む。

#### 【0100】

用語「カルボシクリル」、「炭素環」又は「炭素環式環」は、単環、二環、三環の環系

50

としての、3~12個の炭素原子を有する、1価又は多価の、飽和又は部分的に不飽和な環を指し、ここで、カルボシクリル基は、非芳香族であり、系中に芳香環を含まない。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリルなどの3~10個の環炭素原子を含む。更に他の実施形態では、カルボシクリル基は、 $C_3 \sim 8$ カルボシクリルなどの3~8個の環炭素原子を含む。更に別の実施形態では、カルボシクリルは、 $C_3 \sim 6$ カルボシクリルなどの3~6個の環炭素原子を含む。カルボシクリル基のいくつかの例は、それに限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等を含む。ここで、 $C_3 \sim 6$ カルボシクリルはそれに限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルを含む。カルボシクリル基は、任意選択で、本明細書に記載される1個又は複数の置換基で置換されている。

10

#### 【0101】

用語「シクロアルキル」は、単環、二環、又は三環の環系として、3~12個の炭素原子を有する飽和環を指す。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルなどの3~10個の環炭素原子を含む。他の実施形態では、シクロアルキル基は、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルなどの3~8個の環炭素原子を含む。更に他の実施形態では、シクロアルキル基は、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルなどの3~6個の環炭素原子を含む。シクロアルキル基のいくつかの例は、それに限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等を含み、ここで、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、それに限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルを含む。ここで、シクロアルキル基は、任意選択で、本明細書に開示される1個又は複数の置換基で置換されてもよい。

20

#### 【0102】

用語「シクロアルキルアルキル」は、アルキル基を介して分子の残りに結びついているシクロアルキル基を指し、ここで、シクロアルキル及びアルキルは、本明細書において定義された通りである。本発明では、記載「 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ -アルキル」又は「 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ -アルキル」等は、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルが、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_1 \sim 4$ アルキルを介して分子の残りに結びついていることを指す。「シクロアルキルアルキル」基は、任意選択で、本明細書に開示される1個又は複数の置換基で置換されてもよい。いくつかの非限定的な例は、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル等を含む。

30

#### 【0103】

用語、「ヘテロシクリル」又は「複素環式環」は、少なくとも1個の環員が、窒素、硫黄、及び酸素から選択される、飽和又は部分的に不飽和の、単環、二環、又は三環の環系を指し、ここで、ヘテロシクリル基は、非芳香族であり、系中に芳香環を含まない。別段の指定がない限り、ヘテロシクリル基は、炭素又は窒素で連結されてもよく、 $-CH_2-$ 基は、任意選択で、 $-C(=O)-$ 基と置き換えることができる。この際、硫黄は、任意選択で、S-オキシドへと酸化させることができ、窒素は、任意選択で、N-オキシドへと酸化させることができる。カルボシクリル基は、任意選択で、本明細書に記載される1個又は複数の置換基で置換されている。

40

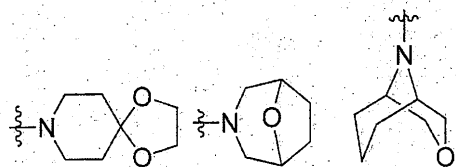
#### 【0104】

いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクリル基であってもよく、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクリル基は、2~9個の環炭素原子、並びにO、S、及びNから選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含むヘテロシクリル基を指す。他の実施形態では、ヘテロシクリル基は、 $C_2 \sim 7$ ヘテロシクリル基であってもよく、 $C_2 \sim 7$ ヘテロシクリル基は、2~7個の環炭素原子、並びに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むヘテロシクリル基を指す。更に他の実施形態では、ヘテロシクリル基は、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル基であってもよく、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル基は、2~5個の環炭素原子、並びに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むヘテロシクリル基を指す。ヘテロシクリル基のいくつかの非限定的な例は：

50

【 0 1 0 5 】

【 化 1 2 】



【 0 1 0 6 】

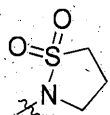
10

、オキシラニル、チエタニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロピリミジニル、オキサジナニル、チオモルホリニル、及びピペラジニル等を含む。ヘテロシクリル基の-CH<sub>2</sub>-基は、-C(=O)-で置換されていてもよく、そのような基のいくつかの非限定的な例は、2-オキソピロリジニル、2-ピペリジノニル、3-モルホリノニル、3-チオモルホリノニル、及びオキソテトラヒドロピリミジニル等を含む。いくつかの実施形態では、本発明のC<sub>2</sub> - 5ヘテロシクリル基の例は、それに限定されるものではないが、アゼチジニル、ピロリジニル(すなわち、テトラヒドロピロリル)、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキソモルホリニル、チオモルホリニル、4,4-ジオキソチオモルホリニル、テトラヒドロフラニル、オキサゾリジニル(すなわち、テトラヒドロオキサゾリル)、チアゾリジニル(すなわち、テトラヒドロチアゾリル)、1,1-ジオキソイソチアゾリジニル(

20

【 0 1 0 7 】

【 化 1 3 】



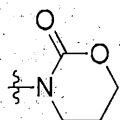
30

【 0 1 0 8 】

など)、オキソ-1,3-オキサジナニル(

【 0 1 0 9 】

【 化 1 4 】



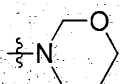
40

【 0 1 1 0 】

など)、オキサゾリジニル(

【 0 1 1 1 】

【 化 1 5 】



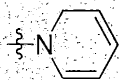
【 0 1 1 2 】

など)、ジヒドロピリジン(1,2-ジヒドロピリジン

【 0 1 1 3 】

50

## 【化 1 6】

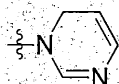


## 【0 1 1 4】

など)、ジヒドロピリミジン(1,6-ジヒドロピリミジン

## 【0 1 1 5】

## 【化 1 7】



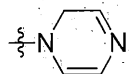
10

## 【0 1 1 6】

など)、ジヒドロピラジン(1,2-ジヒドロピラジン

## 【0 1 1 7】

## 【化 1 8】



20

## 【0 1 1 8】

など)、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピリミジン、又はテトラヒドロピラジン等を含む。

## 【0 1 1 9】

用語「ヘテロシクリルアルキル」は、アルキル基を介して分子の残りに結びついているヘテロシクリル基を指し、ここで、ヘテロシクリル及びアルキルは、本明細書において定義された通りである。本発明では、「 $C_{2-9}$ ヘテロシクリル- $C_{1-6}$ -アルキル」基等は、 $C_{2-9}$ シクロアルキルが、 $C_{1-6}$ アルキルを介して分子の残りに結びついていることを指す。ヘテロシクリルアルキル基は、任意選択で、本明細書に開示される1個又は複数の置換基で置換されてもよい。そのような基のいくつかの非限定的な例は、テトラヒドロピラニルメチル、テトラヒドロピラニルエチル、テトラヒドロフラニルメチル、テトラヒドロフラニルエチル、ピロリジニルメチル、ピペリジニルメチル、ピペリジニルエチル、モルホリニルメチル及びモルホリニルエチル等を含んでいた。

30

## 【0 1 2 0】

用語「ハロゲン」は、フッ素(F)、塩素(Cl)、臭素(Br)、又はヨウ素(I)を指す。

## 【0 1 2 1】

用語「アリール」は、合計6~14個の環員、又は6~12個の環員、又は6~10個の環員を有する、単環の炭素環式環系、二環の炭素環式環系、及び三環の炭素環式環系を指し、ここで、その系中の少なくとも1つの環は芳香族であり、アリール基は、分子の残りに対する結合の単点又は多点を有する。用語「アリール」及び「芳香環」は、本明細書において交換可能に使用できる。アリール基のいくつかの非限定的な例は、フェニル、2,3-ジヒドロ-1H-インデニル、ナフタレニル、及びアントラセニル等を含む。アリール基は、任意選択で、本明細書に開示される1個又は複数の置換基で置換されてもよい。別段の指定がない限り、「 $C_{6-14}$ アリール」基は、6~14個の環炭素原子を有するアリール基を指す。

40

## 【0 1 2 2】

用語「アリールアルキル」又は「アラルキル」は、アルキル基を介して分子の残りに結びついているアリール基を指し、ここで、アリール及びアルキルは、本明細書において定義された通りである。例えば、「 $C_{6-14}$ アリール- $C_{1-6}$ -アルキル」基は、 $C_{6-14}$ アリール基が、 $C_{1-6}$ アルキルを介して分子の残りに結びついていることを指す。アリールアル

50

キルは、任意選択で、本明細書に開示される1個又は複数の置換基で置換されてもよい。そのような基のいくつかの非限定的な例は、ベンジル、フェニルエチル、及びナフタレニルメチル等を含む。

#### 【0123】

用語「ヘテロアリール」は、合計5~12個の環員、又は5~10個の環員、又は5~6個の環員を有する、単環の炭素環式環系、二環の炭素環式環系、及び三環の炭素環式環系を指し、ここで、その系中の少なくとも1つの環は芳香族であり、この際、少なくとも1個の環員は、窒素、酸素、及び硫黄から選択され、分子の残りに対する結合の単点又は多点を有する。 $-\text{CH}_2-$ 基がヘテロアリール基に存在する(exsits)場合、本明細書に開示される $-\text{CH}_2-$ は、任意選択で、 $-\text{C}(=\text{O})$ で置き換えられる。明示されない限り、ヘテロアリール基は、任意の妥当な部位(CHのC又はNHのNでありうる)を介して分子(例えば、一般式の主構造)の残りに結びつくことができる。用語「ヘテロアリール」及び「複素芳香環」、又は「複素芳香環化合物」は、本明細書において交換可能に使用できる。他の実施形態では、ヘテロアリール基は、 $\text{C}_1 \sim 9$ ヘテロアリール基であってもよく、 $\text{C}_1 \sim 9$ ヘテロアリール基は、1~9個の環炭素原子、並びにO、S、及びNから選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含むヘテロアリール基を指す。他の実施形態では、ヘテロアリール基は、 $\text{C}_1 \sim 7$ ヘテロアリール基であってもよく、 $\text{C}_1 \sim 7$ ヘテロアリール基は、1~7個の環炭素原子、並びにO、S、及びNから選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含むヘテロアリール基を指す。更に他の実施形態では、ヘテロアリール基は、 $\text{C}_1 \sim 6$ ヘテロアリール基であってもよく、 $\text{C}_1 \sim 6$ ヘテロアリール基は、1~6個の環炭素原子、並びにO、S、及びNから選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含むヘテロアリール基を指す。他の実施形態では、ヘテロアリール基は、 $\text{C}_1 \sim 5$ ヘテロアリール基であってもよく、 $\text{C}_1 \sim 5$ ヘテロアリール基は、1~5個の環炭素原子、並びにO、S、及びNから選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含むヘテロアリール基を指す。更に他の実施形態では、ヘテロアリール基は、 $\text{C}_1 \sim 4$ ヘテロアリール基であってもよく、 $\text{C}_1 \sim 4$ ヘテロアリール基は、1~4個の環炭素原子、並びにO、S、及びNから選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含むヘテロアリール基を指す。更に他の実施形態では、ヘテロアリール基は、 $\text{C}_1 \sim 3$ ヘテロアリール基であってもよく、 $\text{C}_1 \sim 3$ ヘテロアリール基は、1~3個の環炭素原子、並びにO、S、及びNから選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子を含むヘテロアリール基を指す。いくつかの実施形態では、用語「6~10員のヘテロアリール」は、6~10個の環原子からなるヘテロアリールを指し、ここで、環原子のうちの少なくとも1個は、O、N、及びSから選択されるヘテロ原子である。そのような基のいくつかの非限定的な例は、フリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、チエニル、チアゾリル等を含み、以下の非限定的な二環の環を更に含む:ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、インドリル、オキシインドリル、インドリニル、イミダゾピリジル、ピラゾプリリジル、ピラゾピリミジニル、キノリル、イソキノリル、及びキナゾリニル等。ヘテロアリール基は、任意選択で、本明細書に開示される1個又は複数の置換基で置換されてもよい。

#### 【0124】

用語「ヘテロアリールアルキル」は、アルキル基を介して分子の残りに結びついているヘテロアリール基を指し、ここで、ヘテロアリール及びアルキルは、本明細書において定義された通りである。「ヘテロアリールアルキル」基は、任意選択で、本明細書に開示される1個又は複数の置換基で置換されてもよい。そのような基のいくつかの非限定的な例は、ピリジルメチル、ピロリルエチル、及びキノリルメチル等を含んでいた。

#### 【0125】

用語「x~y員の」(各x及びyは、独立して、0ではない任意の自然数であり、 $y > x$ である)は、x~y個の環原子からなる環基(cyclic grop)を指し、ここで、「x~y」は、xとyとの間のいかなる自然数も含む。ここで、環原子は、炭素原子、及び/又はO、N、S、及びP等などのヘテロ原子を含む。例えば、「3~8員の」、「3~10員の」、「3~6員の」、「6~10員の」は、3~8、3~10、3~6、又は6~10個の環原子からなる環基を指す。環原子は、



炭素原子、及び/又はO、N、S、及びP等などのヘテロ原子を含む。別の例に関しては、「6～10員のヘテロアリール」は、6、7、8、9、又は10個の環原子からなるヘテロアリール基を表す。

【0126】

用語「アシル」は、 $-C(=O)-R$ を表し、ここで、置換基Rは、カルボニル基( $-C(=O)-$ )を介して分子の残りに結びついており、ここで、Rは、本明細書に記載される置換基であり、それに限定されるものではないが、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール等を含む。ここで、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、本明細書において定義された通りであり、そのような例は、それに限定されるものではないが、アセチル( $-C(=O)CH_3$ )、カルボキシ( $-C(=O)OH$ )、メトキシカルボニル( $-C(=O)OCH_3$ )、カルバモイル( $-C(=O)NH_2$ )、ベンゾイル等を含む。用語「スルホニル」は、 $-S(=O)_2-R$ を表し、ここで、置換基Rは、スルホニル基( $-S(=O)_2-$ )を介して分子の残りに結びついており、ここで、Rは、本明細書に記載される置換基であり、それに限定されるものではないが、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール等を含む。ここで、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、本明細書において定義された通りであり、そのような例は、それに限定されるものではないが、スルホン酸( $-S(=O)_2OH$ )、メチルスルホニル( $-S(=O)_2CH_3$ )、メトキシスルホニル( $-S(=O)_2OCH_3$ )、アミノスルホニル( $-S(=O)_2NH_2$ )、フェニルスルホニル等を含む。

10

20

【0127】

用語「スルフィニル」は、 $-S(=O)-R$ を表し、ここで、置換基Rは、スルホニル基( $-S(=O)-$ )を介して分子の残りに結びついており、ここで、Rは、本明細書に記載される置換基であり、それに限定されるものではないが、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール等を含む。ここで、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、本明細書において定義された通りであり、そのような例は、それに限定されるものではないが、スルフィニル( $-S(=O)OH$ )、メチルスルフィニル( $-S(=O)CH_3$ )、フェニルスルフィニル等を含む。

30

【0128】

用語「アルキルカルボニル」、「アルキルスルホニル」は、それぞれ $-C(=O)-$ アルキル基及び $-S(=O)_2-$ アルキル基を表し、ここで、アルキル基は、本明細書において定義された(fefined)通りである。そのような例は、それに限定されるものではないが、アセチル( $-C(=O)CH_3$ )、メチルスルホニル( $-S(=O)_2CH_3$ )等を含む。

30

【0129】

用語「アルキルカルボニルアミノ」、「アルキルスルホニルアミノ」、「アルコキシカルボニルアミノ」は、それぞれ $-NH-C(=O)-$ アルキル基、 $-NH-S(=O)_2-$ アルキル基、及び $-NH-C(=O)-$ アルコキシ基(すなわち、 $-NH-C(=O)-O-$ アルキル基)を表し、ここで、アルキル基及びアルコキシ基の全ては、本発明で定義された通りである。そのような例は、それに限定されるものではないが、メチルカルボニルアミノ( $-NH-C(=O)CH_3$ )、メチルスルホニルアミノ( $-NH-S(=O)_2CH_3$ )、メトキシカルボニルアミノ( $-NH-C(=O)-O-CH_3$ )等を含む。

40

【0130】

用語「アルコキシカルボニル」、「アルキルアミノカルボニル」、「シクロアルキルカルボニル」、「ヘテロシクリルカルボニル」、「アリールカルボニル」、「ヘテロアリールカルボニル」は、それぞれ $-C(=O)-$ アルコキシ基、 $-C(=O)-$ アルキルアミノ基、 $-C(=O)-$ シクロアルキル基、 $-C(=O)-$ ヘテロシクリル基、 $-C(=O)-$ アリール基、 $-C(=O)-$ ヘテロアリール基を指し、ここで、アルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、全て本明細書において定義された通りである。そのような例は、それに限定されるものではないが、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、シクロブ

50

ロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロプロポキシカルボニル、テトラヒドロフリルカルボニル、テトラヒドロピラニルカルボニル、ピペリジルカルボニル、ピペラジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル、テトラヒドロチエニルカルボニル、ピロリジニルカルボニル、フェニルカルボニル、ピリジルカルボニル、ピリミジニルカルボニル、ピロリルカルボニル、イミダゾリルカルボニル、ピラゾリルカルボニル、チエニルカルボニル、又はフリルカルボニル等を含む。

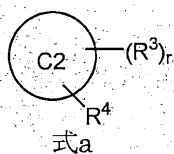
【0131】

本明細書に記載されるように、置換基 $(R)_{n1}$ から環系内の1つの環の中心へと描かれた結合は、その環の任意の置換可能な位置での、 $n1$ 個の置換基 $R$ の置換を表す。例えば、式aは、C2環の任意の置換可能な位置での置換基 $R^4$ の置換を表し(repersents)、更に、C2環は、任意選択で、 $r$ 個の $R^3$ で置換できる。C2環が二環の系である場合、 $R^4$ 又は $R^3$ は、任意の環の任意の置換可能な位置で置換されてもよい。

10

【0132】

【化19】



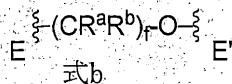
20

【0133】

本発明に記載されているように、「 $-(CR^aR^b)_f-O-$ 」基には、分子の残りに連結できる2個の連結部位が存在し、2個の連結部位の接続タイプは入れ替えることができる。例えば、本発明に記載されるLが式bの基である場合、L(すなわち、 $-(CR^aR^b)_f-O-$ )は、E末端又はE'末端を介して、分子(例えば、式(1)のインダゾール構造)の残りに接続されてもよい。

【0134】

【化20】



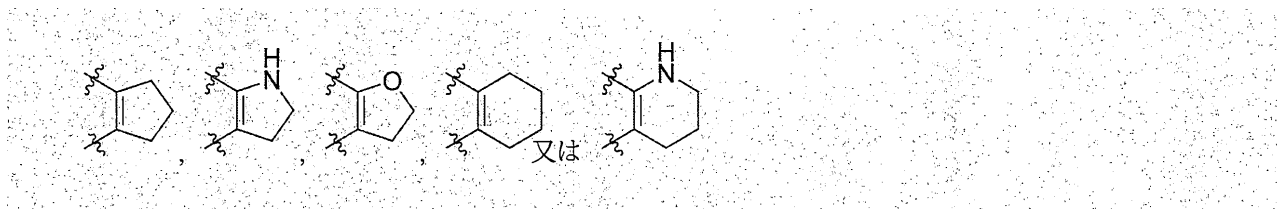
【0135】

本発明において記載された場合、記載「任意の隣接した2個の $R^3$ は、それらが結びついている炭素原子と一緒になって3~6員の炭素環式環、複素環式環、芳香環、若しくは複素芳香環を形成する」は、任意の隣接した2個の $R^3$ が、それらが結びついている炭素原子と一緒になって3~6員の炭素環式環、3~6員の複素環式環、3~6員の芳香環、又は3~6員の複素芳香環を形成してもよいことを意味し、ここで、炭素環式環、複素環式環、芳香環、及び複素芳香環は全て、本発明に定義される通りである。ここで、3~6員の芳香環は、6員の芳香環(すなわち、ベンゼン環)を含み;3~6員の複素芳香環は、5~6員の複素芳香環を含み;3~6員の炭素環式環及び3~6員の複素環式環は、飽和の、又は部分的に不飽和の炭素環式環又は複素環式環を含み、ここで、 $-CH_2-$ は、 $-C(=O)-$ で置き換えられてもよく;複素環式環の硫黄原子は、任意選択で、S-オキシドに酸化されてもよく、窒素原子は、任意選択で、N-オキシドに酸化されてもよい。環C2がアリール又はヘテロアリールである場合、3~6員の炭素環式環又は3~6員の複素環式環は、不飽和の炭素環又は複素環式環であり、特定の例は、それに限定されるものではないが、

40

【0136】

## 【化 2 1】



## 【 0 1 3 7】

等を含む。3～6員の芳香環及び3～6員の複素芳香環の例は、それに限定されるものではないが、

10

## 【 0 1 3 8】

## 【化 2 2】



## 【 0 1 3 9】

等を含む。その上、3～6員の炭素環式環、複素環式環、芳香環、及びヘテロアリール環は、置換されていないか、任意選択で、本明細書に記載されるような1、2、3、又は4個の $R^z$ で置換されている。

20

## 【 0 1 4 0】

本発明において記載された場合、記載「 $R^{5a}$ 及び $R^{5b}$ は、それらが結びついているN原子と一緒に3～6員の複素環式環若しくは複素芳香環を形成するか、又は、 $R^{5c}$ 及び $R^{5d}$ は、それらが結びついているN原子と一緒に3～6員の複素環式環若しくは複素芳香環を形成する」は、 $R^{5a}$ 及び $R^{5b}$ が、それらが結びついているN原子と一緒に又は、 $R^{5c}$ 及び $R^{5d}$ が、それらが結びついているN原子と一緒に3～6員の複素環式環又は3～6員の複素芳香環を形成してもよいことを意味し、ここで、複素環式環及び複素芳香環は全て、本発明に定義される通りである。ここで、3～6員の複素芳香環は、5～6員の複素芳香環を含み、3～6員の複素環式環又は3～6員の複素芳香環は、それに限定されるものではないが、以下の環基を含む：アゼチジン、ピロリジン(すなわち、

30

## 【 0 1 4 1】

## 【化 2 3】



## 【 0 1 4 2】

)、オキサゾリジン(すなわち、

## 【 0 1 4 3】

## 【化 2 4】



## 【 0 1 4 4】

)、チアゾリジン(すなわち、

## 【 0 1 4 5】

## 【化 2 5】



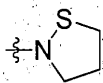
50

【 0 1 4 6 】

)、イソチアゾリジン(すなわち、

【 0 1 4 7 】

【 化 2 6 】

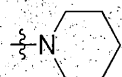


【 0 1 4 8 】

)、ピペリジン(すなわち、

【 0 1 4 9 】

【 化 2 7 】



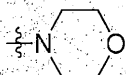
10

【 0 1 5 0 】

)、モルホリン(すなわち、

【 0 1 5 1 】

【 化 2 8 】



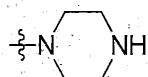
20

【 0 1 5 2 】

)、ピペラジン(すなわち、

【 0 1 5 3 】

【 化 2 9 】



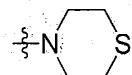
30

【 0 1 5 4 】

)、チオモルホリン(すなわち、

【 0 1 5 5 】

【 化 3 0 】



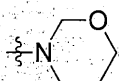
40

【 0 1 5 6 】

)、1,3-オキサジニジン(すなわち、

【 0 1 5 7 】

【 化 3 1 】



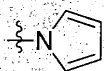
【 0 1 5 8 】

)、ピロール(すなわち、

【 0 1 5 9 】

50

【化 3 2】

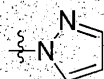


【 0 1 6 0】

)、ピラゾール(すなわち、

【 0 1 6 1】

【化 3 3】



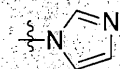
10

【 0 1 6 2】

)、イミダゾール(すなわち、

【 0 1 6 3】

【化 3 4】



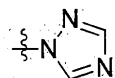
20

【 0 1 6 4】

)、トリアゾール(限定されないが、

【 0 1 6 5】

【化 3 5】

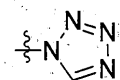


【 0 1 6 6】

を含む)、テトラゾール(限定されないが、

【 0 1 6 7】

【化 3 6】



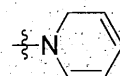
30

【 0 1 6 8】

を含む)、ジヒドロピリジン(すなわち、1,2-ジヒドロピリジン

【 0 1 6 9】

【化 3 7】



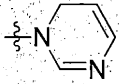
40

【 0 1 7 0】

)、ジヒドロピリミジン(例えば、1,6-ジヒドロピリミジン

【 0 1 7 1】

## 【化 3 8】

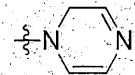


## 【0 1 7 2】

)、ヒドロピラジン(例えば、1,2-ヒドロピラジン

## 【0 1 7 3】

## 【化 3 9】



10

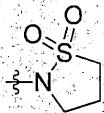
## 【0 1 7 4】

)、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピリミジン、又はテトラヒドロピラジン等。更に、ここで、「3～6員の複素環式環」の-CH<sub>2</sub>-は、-C(=O)-で置き換えられてもよく；複素環式環の硫黄原子は、任意選択で、S-オキシドに酸化されてもよく、窒素原子は、任意選択で、N-オキシドに酸化されてもよい。そのような例は、それに限定されるものではないが、ジオキソイソチアゾリジン(すなわち

## 【0 1 7 5】

20

## 【化 4 0】



## 【0 1 7 6】

)等を含む。

## 【0 1 7 7】

用語「薬学的に許容される」は、生理学的に許容できる分子実体及び組成物を指し、一般的には、ヒトに投与された場合、胃の不調、めまい等などの、アレルギー性又は同様な有害反応を生じさせない。好ましくは、本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容可能である」は、連邦若しくは州の政府の規制当局により承認されているか、又は動物及びとりわけヒトにおいて使用するための、米国の薬局方若しくは他の一般的に認識される薬局方に表記されている、分子実体及び組成物を意味する。

30

## 【0 1 7 8】

用語「担体」は、化合物と共に投与される、希釈剤、アジュバント、賦形剤、又はビヒクルを指す。そのような薬学的担体は、水、及びピーナッツ油、大豆油、鉱油、ゴマ油等などの、石油、動物、野菜、又は合成起原のものを含む油などの滅菌した液体であってもよい。水又は水溶液の溶液(生理食塩水、グルコース溶液、グリセリン溶液など)は、担体として、特に注射剤用に利用されることが好ましい。適切な薬学的担体は、「Remington's Pharmaceutical Sciences」E. W. Martin編に記載されている。

40

## 【0 1 7 9】

用語「sGC刺激剤」は、可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)に対する刺激的な効果をする化合物又は薬剤を指す。いくつかの実施形態では、「刺激剤」及び「アゴニスト」は交換可能に使用されてもよい。

## 【0 1 8 0】

用語「プロドラッグ」は、本発明の化合物(すなわち、式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(II)、式(IIa)、式(IIb)、式(IIc)、式(IId)、式(III)、式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(IVc)、式(Va)、式(Vb)、式(Vc)、又は式(Vd)で表される化合物)へと、インビボで転

50

換される化合物を指す。そのような転換は、例えば、血液におけるプロドラッグ形態の加水分解、又は血液若しくは組織における原型への酵素学的な転換により影響を受けることもある。本明細書に開示される化合物のプロドラッグは、例えば、エステルであってもよい。プロドラッグとして利用されてきたいくつかの一般的なエステル類は、フェニルエステル、脂肪族( $C_{1-24}$ )エステル、アシルオキシメチルエステル、炭酸塩、カルバミン酸塩、及びアミノ酸エステルである。例えば、ヒドロキシ基を含む本明細書に開示される化合物は、そのプロドラッグ形態のこの位置でアシル化されてもよい。他のプロドラッグ形態は、親化合物のヒドロキシ基のホスホン化由来のそれらのリン酸塩化合物などのホスフェートを含む。プロドラッグの詳細な議論は、T. Higuchi及びV. Stella、Pro-drugs as Novel Delivery Systems、the A.C.S. Symposium Seriesの第14巻、Edward B. Roche編、Bioscience Resource Project、1987年、J. Rautioら、Prodrugs: Design and Clinical Applications、Nature Reviews Drug Discovery、2008年、第7巻、255-270頁、並びにS. J. Heckerら、Prodrugs of Phosphates and Phosphonates、Journal of Medicinal Chemistry、2008年、第51巻、2328-2345頁に提供され、これら全ては、それら全体を参照することによって本明細書に組み込まれる。

10

#### 【0181】

「代謝産物」は、明示されたそれらの化合物又は塩の、身体の代謝を介して生成された生成物である。化合物の代謝産物は、当技術分野において公知である常用手技、及び本明細書に記載されるものなどの試験を使用して測定される活性を使用して特定されてもよい。そのような生成物は、例えば、投与された化合物の、酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、エステル分解、酵素切断等に生じることもある。したがって、本発明は、本明細書において開示される化合物の代謝産物を含み、十分な時間の間、本明細書に開示される化合物を、哺乳動物と接触させることにより生成された代謝産物を含む。

20

#### 【0182】

「薬学的に許容される塩」は、本明細書に開示される化合物の、有機又は無機塩を指す。薬学的に許容される塩は、当技術分野で公知である。例えば、S. M. Bergeらは、J. Pharmaceutical Sciences、1977年、第66巻：1-19頁で、薬学的に許容される塩を詳細に記載しており、これは、参照により本明細書に組み込まれる。酸から形成された薬学的に許容可能かつ無毒な塩類のいくつかの非限定的な例は、限定されないが、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、過塩素酸塩などの無機酸塩類；酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酒石酸、クエン酸塩、コハク酸塩、マロン酸塩などの有機酸塩類を含むか、又はイオン交換などの、当技術分野で使用される他の方法を使用することにより得られる塩を含む。他の薬学的に許容される塩は、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコビル酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、シクロペンタンプロピオネート、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクチオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩等を含む。適切な塩基に由来する塩は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、及び $N^+(C_{1-4}\text{アルキル})_4$ の塩を含む。本発明は、本明細書に開示される化合物のいかなる塩基性窒素含有基の四級化反応も想定する。水溶性若しくは油溶性、又は水分散性若しくは油分散性の生成物は、こうした四級化反応によって得られることもある。代表的なアルカリ又はアルカリ土類金属の塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等を含む。更に薬学的に許容される塩は、適切な場合、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸

30

40

50

塩、リン酸塩、硝

酸塩、 $C_{1-8}$ スルホン酸塩、又はアリールスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成された、無毒なアンモニウム、第四級アンモニウム、及びアミンのカチオンを含む。

【0183】

用語「溶媒和物」は、本明細書に開示される、1つ又は複数の溶媒分子及び化合物の会合物又は複合体を指す。溶媒和物を形成する溶媒の例は、それに限定されるものではないが、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸、及びエタノールアミンを含む。用語「水和物」は、溶媒分子が水である場合の複合体を指す。

【0184】

「エステル」は、ヒドロキシ基又はカルボキシル基を含む、本発明の化合物のインビボ加水分解性エステルを指す。例えば、薬学的に許容されるエステルは、ヒト又は動物の身体で加水分解されて、親のアルコール又は酸を生成するエステルである。本発明の化合物(すなわち、式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(II)、式(IIa)、式(IIb)、式(IIc)、式(IId)、式(III)、式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(IVc)、式(Va)、式(Vb)、式(Vc)、又は式(Vd)により表される化合物)は、カルボキシ基を含み、適切な基を含むインビボ加水分解性エステル類を形成できる。そのような基は、それに限定されるものではないが、アルキル、アリールアルキル等を含む。

10

【0185】

「N-オキシド」は、N-オキシドを形成するように酸化された1個又は1個を超える窒素原子を指し、ここで、化合物はいくつかのアミン官能基を含む。N-オキシドの特定の例は、窒素含有複素環の第三級アミン又は窒素原子のN-オキシドである。N-オキシドは、過酸化水素又は過酸(例えば、ペルオキシカルボン酸)などの酸化剤を用いて、対応するアミンを処理することにより形成できる(Advanced Organic Chemistry, Jerry March編、4版、Wiley Interscience、頁参照)。より詳細には、N-オキシドは、アミン化合物を、例えば、ジクロロメタンなどの不活性溶媒中でm-クロロ過安息香酸(MCPBA)と反応させる、L. W. Deady (Syn. Comm. 1977年、第7巻、509-514頁)の手順により作製することができる。

20

【0186】

本発明で使用される場合、「本発明(the invention)の化合物」、「本発明(the present invention)の化合物」、「本発明に記載される化合物(the compound)」、「本発明に記載される化合物(a compound)」等は全て、本発明に記載される一般式のいずれか1つにより表される化合物、すなわち、式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(II)、式(IIa)、式(IIb)、式(IIc)、式(IId)、式(III)、式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(IVc)、式(Va)、式(Vb)、式(Vc)、又は式(Vd)で表される化合物を指す。

30

【0187】

本明細書で使用される場合、任意の疾患又は障害を「処置する」、「処置すること」、又はその「処置」という用語は、一実施形態では、疾患又は障害を改善すること(すなわち、疾患又はそれらの臨床症状の少なくとも1つの発現を遅延、阻止、又は減少させること)を指す。別の実施形態では、「処置する」、「処置すること」、又は「処置」は、患者により識別可能ではないこともあるものを含む、少なくとも1つの物理的パラメータを緩和又は改善することを指す。更に別の実施形態では、「処置する」、「処置すること」、又は「処置」は、物理的に(例えば、識別可能な症状の安定化)、若しくは生理学的に(例えば、物理的なパラメータの安定化)のいずれか、又はその両方で、疾患又は障害を調節することを指す。更に別の実施形態では、「処置する」、「処置すること」、又は「処置」は、疾患又は障害の発症、又は発現、又は進行を、予防又は遅延させることを指す。

40

【0188】

本明細書で与えられるいかなる式もまた、化合物の同位体非濃縮形態及び同位体濃縮形態を表すように意図される。本明細書で与えられるいかなる式もまた、化合物の同位体非濃縮形態並びに同位体濃縮形態を表すようにも意図される。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例は、それぞれ $^2H$ 、 $^3H$ 、 $^{11}C$ 、 $^{13}C$ 、 $^{14}C$ 、 $^{15}N$ 、 $^{17}O$ 、 $^{18}O$ 、 $^{18}F$ 、 $^{31}P$ 、

50



$^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、及び $^{125}\text{I}$ などの、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、及び塩素の同位体を含む。

【0189】

別の態様では、本発明の化合物は、本明細書で定義されるような同位体濃縮化合物、例えば、その中に $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、及び $^{18}\text{F}$ などの放射性同位体、又は $^2\text{H}$ 及び $^{13}\text{C}$ などの非放射性同位体が存在するものを含む。そのような同位体濃縮化合物は、代謝の研究( $^{14}\text{C}$ を用いる)、反応動力学の研究(例えば、 $^2\text{H}$ 若しくは $^3\text{H}$ を用いる)、薬剤若しくは基質組織分布アッセイを含むポジトロン断層法(PET)又は単一光子放射断層撮影(SPECT)などの検出若しくはイメージング技術、又は患者の放射線処置において有用である。特に、 $^{18}\text{F}$ 濃縮化合物は、PET又はSPECTの研究において特に好ましい可能性がある。本発明の同位体濃縮化合物は、一般的に、当業者に公知の従来技術によるか、又は以前に利用された非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用する、添付の例及び調製に記載されているものに類似するプロセスにより調製できる。

10

【0190】

更に、重同位体特に重水素(すなわち、 $^2\text{H}$ 又はD)による置換は、高い代謝安定性をもたらす特定の治療上の利点、例えば、インビボでの半減期の増大、又は必要用量の減少、又は治療指数の改善を与えることもある。この文脈における重水素は、本発明の化合物の置換基とみなされることが理解されるべきである。そのような重同位体、具体的には重水素の濃度は、同位体濃縮係数によって規定できる。本明細書で使用されるような用語「同位体濃縮係数」は、特定の同位体の同位体存在度と天然存在度との間の比を意味する。本発明の化合物の置換基が表された重水素である場合、そのような化合物は、少なくとも3500(各指定の重水素で52.5%の重水素組み込み)、少なくとも4000(60%の重水素組み込み)、少なくとも4500(67.5%の重水素組み込み)、少なくとも5000(75%の重水素組み込み)、少なくとも5500(82.5%の重水素組み込み)、少なくとも6000(90%の重水素組み込み)、少なくとも6333.3(95%の重水素組み込み)、少なくとも6466.7(97%の重水素組み込み)、少なくとも6600(99%の重水素組み込み)、又は少なくとも6633.3(99.5%の重水素組み込み)の各指定の重水素の同位体濃縮係数を有する。本発明に従う薬学的に許容される溶媒和物は、結晶化溶媒が同位体置換されている可能性があるもの、例えば $\text{D}_2\text{O}$ 、アセトン- $\text{d}_6$ 、 $\text{DMSO-d}_6$ を含む。

20

【0191】

別途明示されていない限り、本明細書に開示される化合物の全ての互変異性体は、本発明の範囲内である。したがって、別途明示されていない限り、本明細書で描かれる構造は、1個又は複数の同位体濃縮原子の存在下でのみ異なる化合物を含むことも意味する。

30

【0192】

本明細書で使用される場合、任意の保護基、アミノ酸、及び他の化合物用の略語は、別途指示がない限り、それらの使用法、認められた略語、又はIUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature(Biochem.1972年、第11巻:942-944頁参照)に従う。

【0193】

本発明の化合物の説明

本発明は、sGC刺激剤としての新規なフッ素置換されたインダゾール化合物及びその医薬組成物、並びに医薬の製造における化合物又は医薬組成物の使用を提供し、ここで、その医薬は、心不全、硬化症、全身性強皮症、鎌状赤血球性貧血、噴門アカラシア、肺線維症、特発性肺線維症、嚢胞性線維症、肺高血圧症等などのsGC媒介疾患の処置及び/又は予防に使用される。

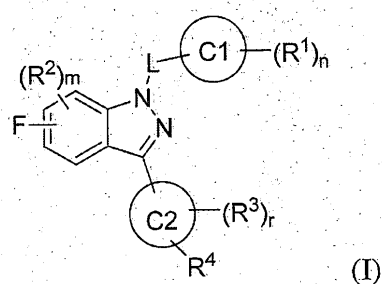
40

【0194】

一態様では、式(I)を有する化合物、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、エステル、薬学的に許容される塩、若しくはプロドラッグ

【0195】

## 【化 4 1】



10

## 【 0 1 9 6 】

[式中、C1は、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、又はヘテロシクリルであり；  
C2は、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、又はヘテロシクリルであり；

各L、R¹、R²、R³、R⁴、m、n、及びrは、本明細書で定義された通りである]  
が本明細書で提供される。

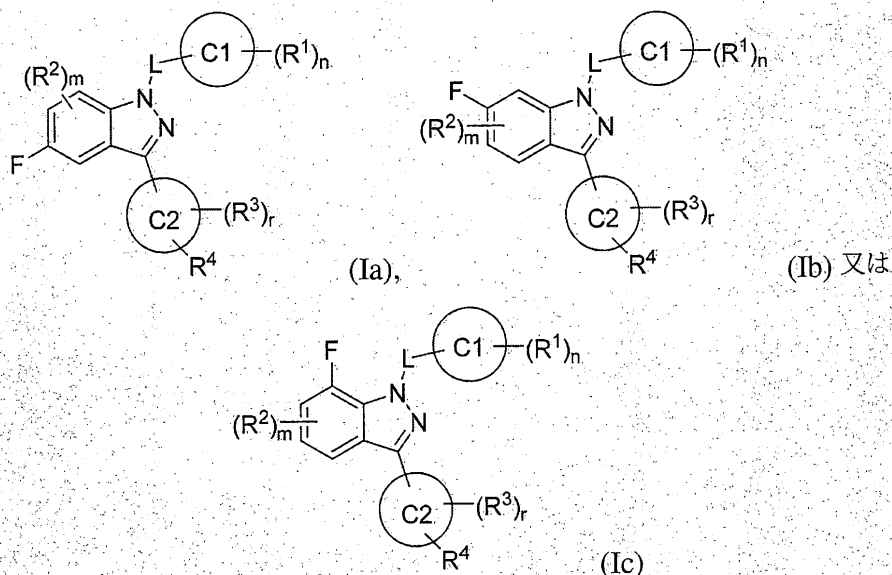
## 【 0 1 9 7 】

いくつかの実施形態では、式(Ia)、式(Ib)、若しくは式(Ic)を有する化合物、又はその  
立体異性体、幾何異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、エス  
テル、薬学的に許容される塩、若しくはプロドラッグ

20

## 【 0 1 9 8 】

## 【化 4 2】



30

## 【 0 1 9 9 】

[式中、各L、C1、C2、R¹、R²、R³、R⁴、m、n、及びrは、本明細書で定義された通りであ  
る]

が本明細書で提供される。

## 【 0 2 0 0 】

いくつかの実施形態では、Lは、-(CRᵃRᵇ)ₜ-、-(CRᵃRᵇ)ₜ-O-、-(CRᵃRᵇ)ₜ-S-、-(CRᵃRᵇ)ₜ-  
-S(=O)-、-(CRᵃRᵇ)ₜ-S(=O)₂-、-(CRᵃRᵇ)ₜ-N(Rᶜ)-、-(CRᵃRᵇ)ₜ-C(=O)N(Rᶜ)-、-C(=O)N(Rᶜ)-  
-(CRᵃRᵇ)ₜ-、又は-(CRᵃRᵇ)ₜ-C(=O)-であり；

tは、1、2、3、又は4であり；

各fは、独立して、0、1、2、3、又は4である。

40

## 【 0 2 0 1 】

50

いくつかの実施形態では、各 $R^a$ 及び $R^b$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ハロ $C_1 \sim 6$ アルコキシ、アシル、スルホニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、若しくは $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールであるか；又は、 $R^a$ 及び $R^b$ は一緒になってカルボニルを形成するか；又は、 $R^a$ 及び $R^b$ は、それらが結びついている炭素原子と一緒に3～8員の炭素環式環若しくは3～8員の複素環式環を形成し；

各 $R^c$ は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アシル、スルホニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールである。

10

#### 【0202】

いくつかの実施形態では、各 $R^a$ 及び $R^b$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、メチル、エチル、プロピル、ブチル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、ハロ $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、フェニル、若しくは $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールであるか；又は、 $R^a$ 及び $R^b$ は一緒になってカルボニルを形成するか；又は、 $R^a$ 及び $R^b$ は、それらが結びついている炭素原子と一緒に3～6員の炭素環式環若しくは3～6員の複素環式環を形成し；

各 $R^c$ は、独立して、H、D、メチル、エチル、プロピル、ブチル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、フェニル、又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールである。

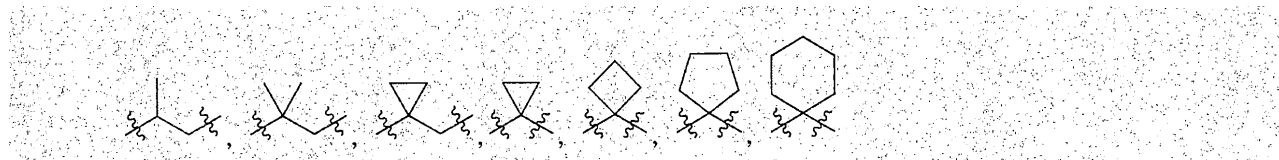
20

#### 【0203】

いくつかの実施形態では、各Lは、独立して、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、

#### 【0204】

#### 【化43】



30

#### 【0205】

、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、

#### 【0206】

#### 【化44】



40

#### 【0207】

である。

#### 【0208】

いくつかの実施形態では、C1は、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 9$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、又は $C_2 \sim 9$ ヘテロシクリルである。

#### 【0209】

いくつかの実施形態では、C2は、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクリル、又は6～10員のヘテロアリールである。

#### 【0210】

いくつかの実施形態では、C1は、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 9$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ カルボ

50

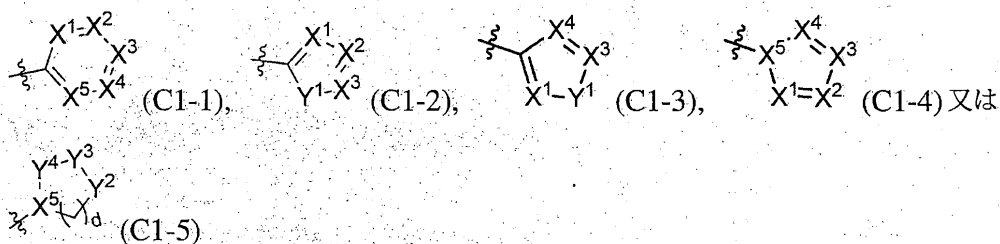
シクリル、又は $C_2 \sim 9$ ヘテロシクリルであり； $C_2$ は、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクリル、又は6～10員のヘテロアリールである。

【0211】

いくつかの実施形態では、 $C_1$ は：

【0212】

【化45】



10

【0213】

であり；

各 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、及び $X^5$ は、独立して、N又はCHであり；

各 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、及び $Y^4$ は、独立して、 $CH_2$ 、 $C(=O)$ 、NH、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、又はOであり；

dは、0、1、2、3、又は4であり；

20

式中、

【0214】

【化46】



【0215】

は、 $C_1$ がLに結びつく結合である。

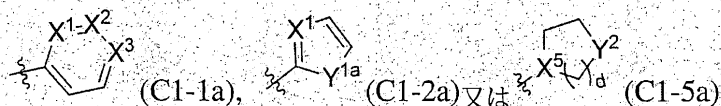
【0216】

いくつかの実施形態では、 $C_1$ は：

30

【0217】

【化47】



【0218】

であり、

式中、各 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、及び $X^5$ は、独立して、N又はCHであり；

40

$Y^{1a}$ は、 $CH_2$ 、NH、S、又はOであり；

$Y^2$ は、 $CH_2$ 、 $C(=O)$ 、NH、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、又はOであり；

dは、0、1、2、3、又は4であり；

式中、

【0219】

【化48】



【0220】

50

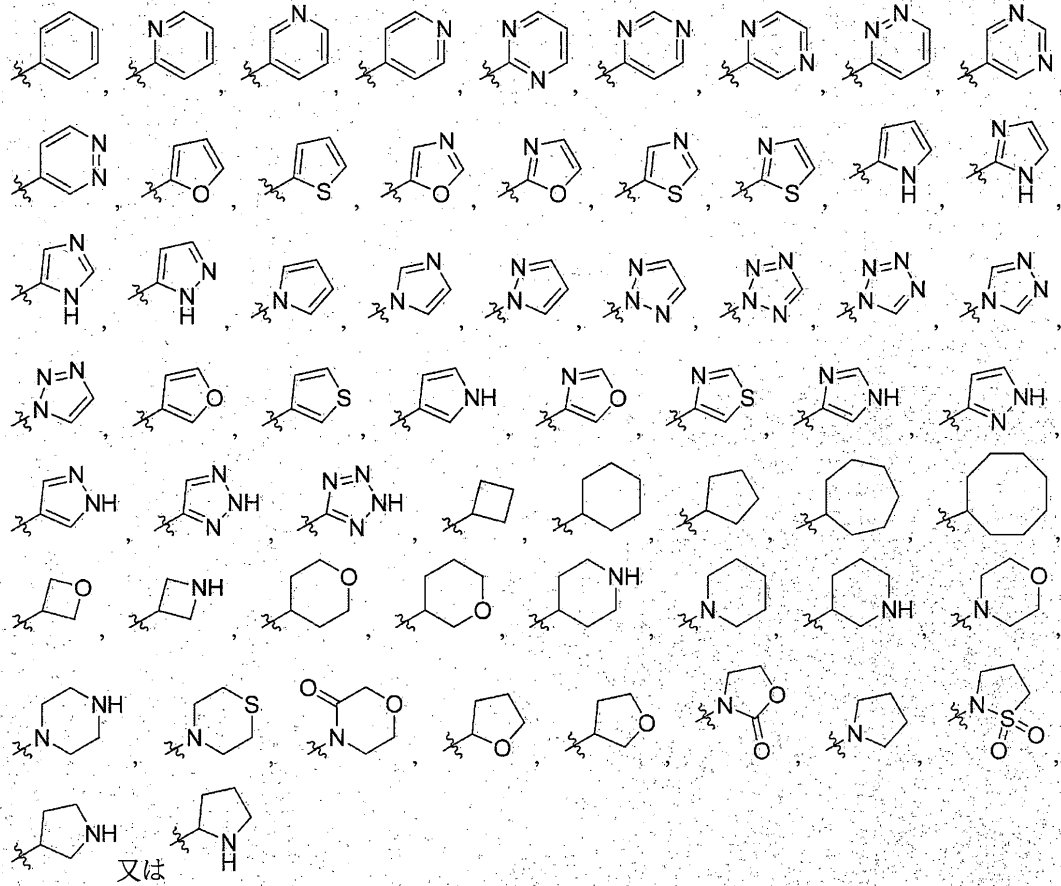
は、C1がLに結びつく結合である。

【0221】

いくつかの実施形態では、C1は：

【0222】

【化49】



10

20

30

【0223】

であり；式中、

【0224】

【化50】



【0225】

は、C1がLに結びつく結合である。

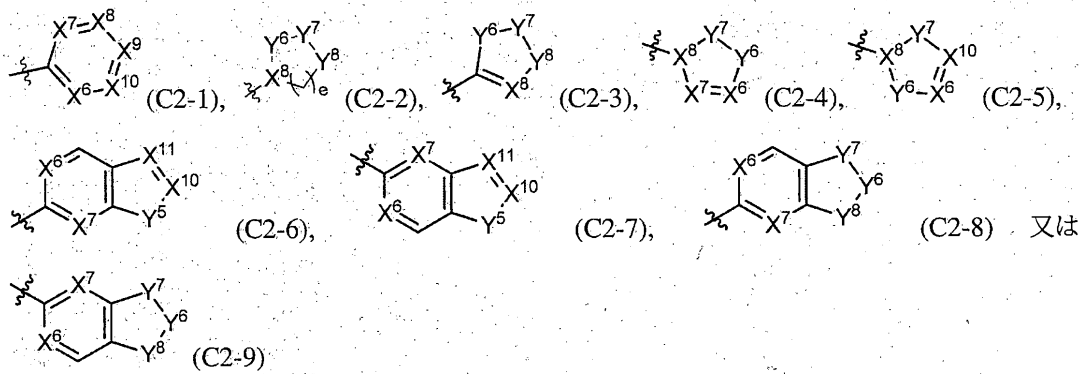
【0226】

いくつかの実施形態では、C2は：

【0227】

40

## 【化 5 1】



10

## 【 0 2 2 8 】

であり；

各 $X^6$ 、 $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^9$ 、 $X^{10}$ 、及び $X^{11}$ は、独立して、N又はCHであり；各 $Y^6$ 、 $Y^7$ 、及び $Y^8$ は、独立して、 $CH_2$ 、 $C(=O)$ 、NH、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、又はOであり；各 $Y^5$ は、独立して、 $CH_2$ 、NH、S、又はOであり；

eは、0、1、2、3、又は4であり；

式中、

20

## 【 0 2 2 9 】

## 【化 5 2】



## 【 0 2 3 0 】

は、C2がインダゾールに結びつく結合である。

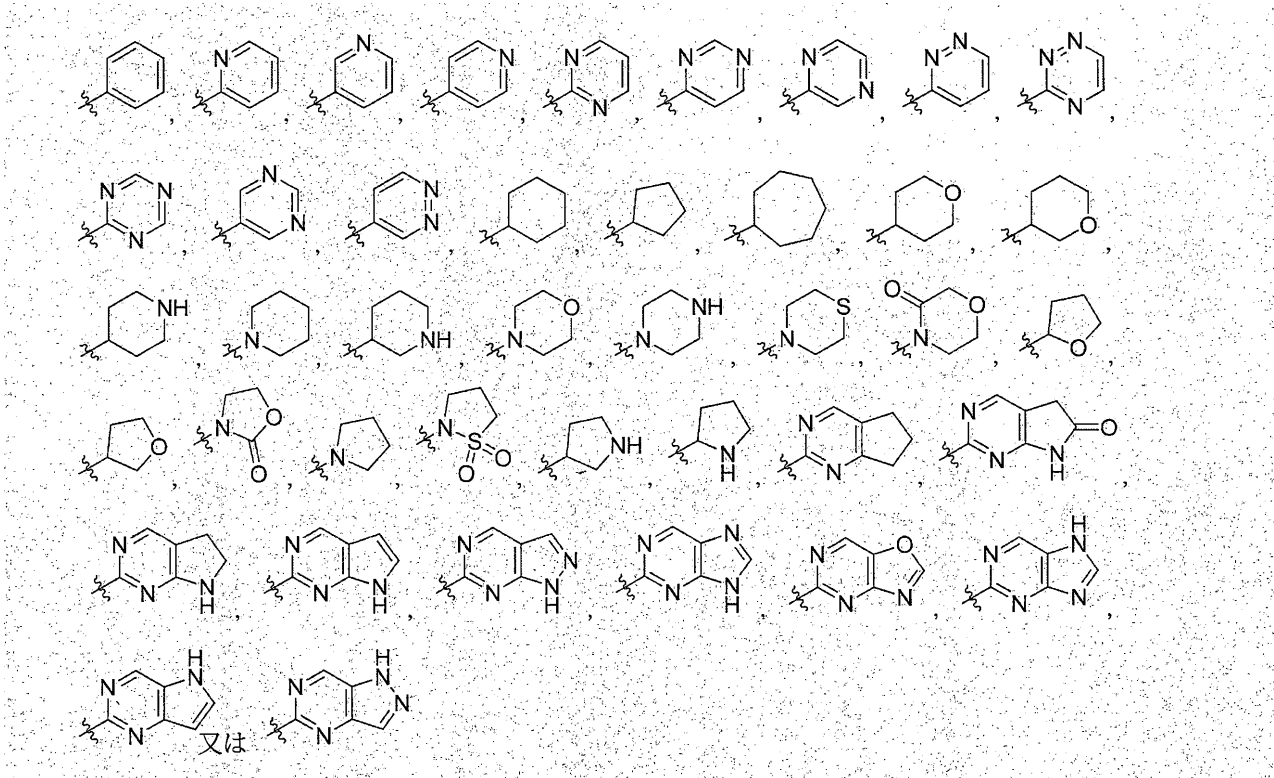
## 【 0 2 3 1 】

いくつかの実施形態では、C2は：

## 【 0 2 3 2 】

30

## 【化 5 3】



10

20

## 【 0 2 3 3】

であり；式中、

## 【 0 2 3 4】

## 【化 5 4】



30

## 【 0 2 3 5】

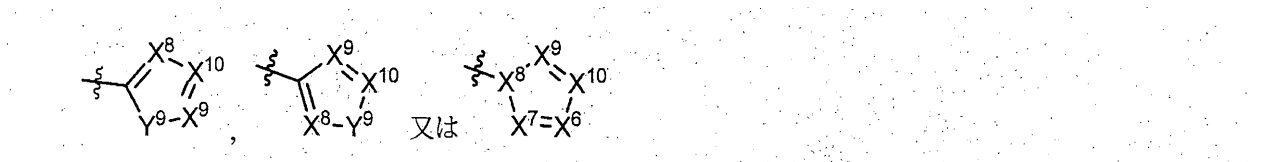
は、C2がインダゾールに結びつく結合である。

## 【 0 2 3 6】

いくつかの実施形態では、C2は：

## 【 0 2 3 7】

## 【化 5 5】



40

## 【 0 2 3 8】

であり；

式中、各X<sup>6</sup>、X<sup>7</sup>、X<sup>8</sup>、X<sup>9</sup>、及びX<sup>10</sup>は、独立して、N又はCHであり；Y<sup>9</sup>は、CH<sub>2</sub>、NH、O、又はSであり；

式中、

## 【 0 2 3 9】

## 【化 5 6】



50

【 0 2 4 0 】

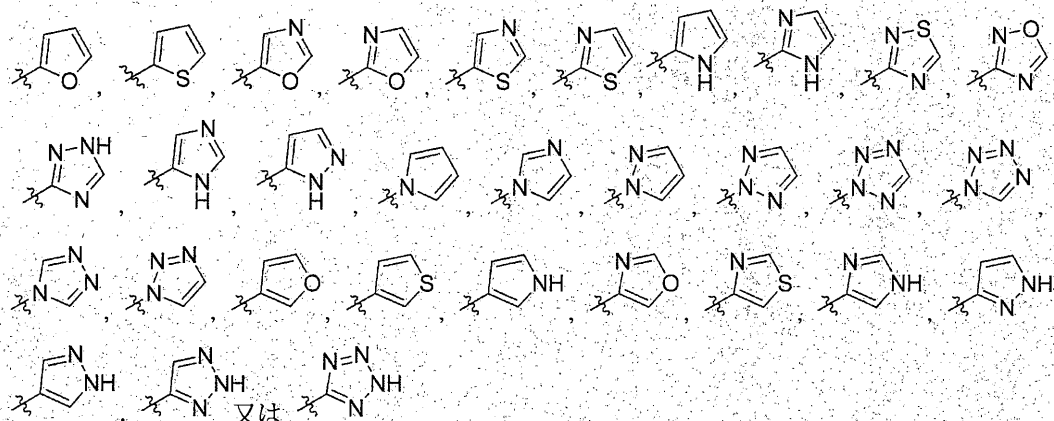
は、C2がインダゾールに結びつく結合である。

【 0 2 4 1 】

いくつかの実施形態では、C2は:

【 0 2 4 2 】

【化 5 7】



【 0 2 4 3 】

であり：

20

式中、

【 0 2 4 4 】

【化 5 8】



【 0 2 4 5 】

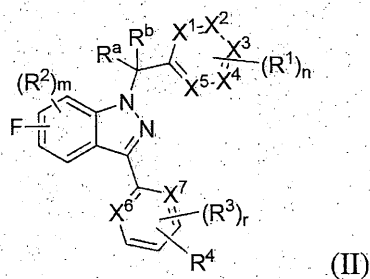
は、C2がインダゾールに結びつく結合である。

【 0 2 4 6 】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式(II)を有し、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、エステル、薬学的に許容される塩、若しくはプロドラッグであり、

【 0 2 4 7 】

【化 5 9】



【 0 2 4 8 】

式中、各 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $r$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $X^6$ 、及び $X^7$ は、本明細書で定義された通りである。

【 0 2 4 9 】

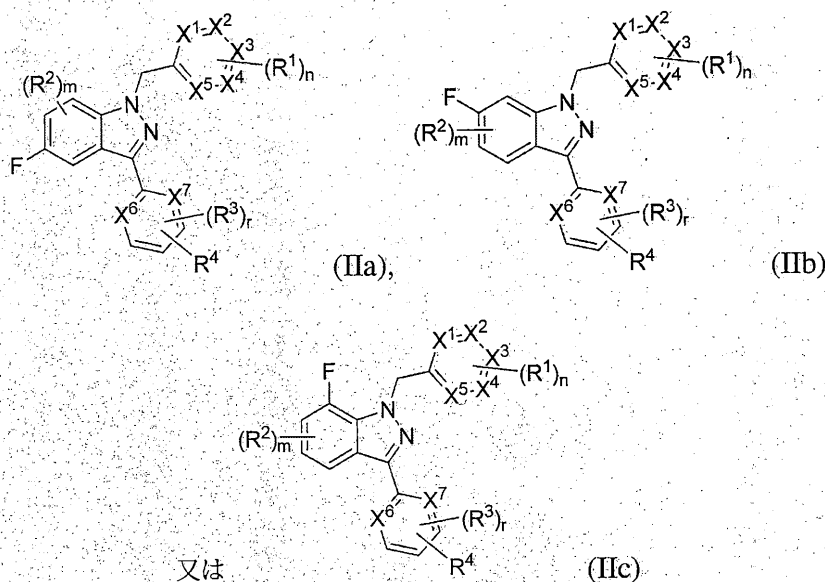
いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式(IIa)、式(IIb)、若しくは式(IIc)を有し、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、



代謝産物、エステル、薬学的に許容される塩、若しくはプロドラッグであり、

【0250】

【化60】



10

【0251】

式中、各 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $r$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $X^6$ 、及び $X^7$ は、本明細書で定義された通りである。

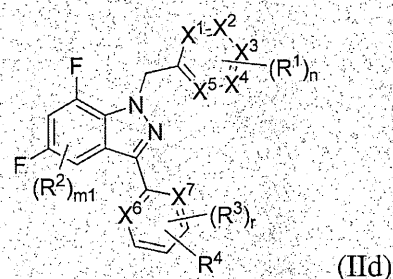
20

【0252】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式(IIId)を有し、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、エステル、薬学的に許容される塩、若しくはプロドラッグであり、

【0253】

【化61】



30

【0254】

式中、 $m_1$ は、0、1、又は2であり；

式中、各 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $n$ 、 $r$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $X^6$ 、及び $X^7$ は、本明細書で定義された通りである。

40

【0255】

いくつかの実施形態では、 $R^4$ は、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、メルカプト、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>2</sub>~6アルケニル、C<sub>2</sub>~6アルキニル、ハロC<sub>1</sub>~6アルキル、-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>-C<sub>3</sub>~6シクロアルキル、-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>-C<sub>2</sub>~5ヘテロシクリル、-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>-C<sub>6</sub>~10アリール、-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>-C<sub>1</sub>~5ヘテロアリール、-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>NR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>、-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>C(=O)(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>h</sub>NR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>、-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>C(=O)(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>h</sub>OR<sup>9a</sup>、-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>OR<sup>9a</sup>、-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>S(=O)<sub>2</sub>(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>h</sub>OR<sup>9a</sup>、-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>S(=O)<sub>2</sub>(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>h</sub>NR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>、-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>N(R<sup>5e</sup>)(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>i</sub>C(=O)(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>h</sub>OR<sup>9a</sup>、-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>N(R<sup>5e</sup>)C(=O)(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>h</sub>NR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>、-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>N(R<sup>5e</sup>)C(=O)R<sup>8a</sup>、-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>N(R<sup>5e</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>、-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>、-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>OS(=O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>、-(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>g</sub>

50

$\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}^{6c}\text{R}^{6d})_h\text{OR}^{9a}$ 、 $-(\text{CR}^{6c}\text{R}^{6d})_g\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{8a}$ 又は $-(\text{CR}^{6c}\text{R}^{6d})_g\text{C}(=\text{O})\text{R}^{8a}$ であり; $\text{R}^4$ は、置換されていないか、又は1、2、3、若しくは4個の $\text{R}^y$ で置換されており;

式中、各 $\text{R}^{6c}$ 、 $\text{R}^{6d}$ 、 $\text{R}^{5c}$ 、 $\text{R}^{5d}$ 、 $\text{R}^{5e}$ 、 $\text{R}^{7a}$ 、 $\text{R}^{8a}$ 、 $\text{R}^{9a}$ 、 $\text{R}^y$ 、 $g$ 、 $h$ 、及び $i$ は、本明細書で定義された通りである。

#### 【0256】

いくつかの実施形態では、 $\text{R}^4$ は、D、F、Cl、Br、I、CN、 $\text{NO}_2$ 、メルカプト、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 4$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 4$ アルキニル、ハロ $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $\text{C}_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $\text{C}_6 \sim 10$ アリール、 $\text{C}_1 \sim 5$ ヘテロアリール、 $-\text{NR}^{5c}\text{R}^{5d}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{5c}\text{R}^{5d}$ 、 $-\text{OR}^{9a}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{9a}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{5c}\text{R}^{5d}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{5e})\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^{6c}\text{R}^{6d})_h\text{OR}^{9a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{5e})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{8a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{5e})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{5c}\text{R}^{5d}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{5e})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{7a}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{7a}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{7a}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{9a}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{8a}$ 又は $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{8a}$ であり; $\text{R}^4$ は、置換されていないか、又は1、2、3、若しくは4個の $\text{R}^y$ で置換されており;

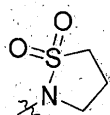
式中、各 $\text{R}^{6c}$ 、 $\text{R}^{6d}$ 、 $\text{R}^{5c}$ 、 $\text{R}^{5d}$ 、 $\text{R}^{5e}$ 、 $\text{R}^{7a}$ 、 $\text{R}^{8a}$ 、 $\text{R}^{9a}$ 、 $\text{R}^y$ 、及び $h$ は、本明細書で定義された通りである。

#### 【0257】

他の実施形態では、 $\text{R}^4$ は、D、F、Cl、Br、I、CN、 $\text{NO}_2$ 、メルカプト、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ビニル、プロペニル、アリル、エチニル、プロピニル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、2,2-ジフルオロエチル、クロロエチル(限定されないが:2-クロロエチルを含む)、2,2,2-トリフルオロエチル、2-クロロ-1-メチルエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル、テトラヒドロフランニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、オキソモルホリニル、チオモルホリニル、4,4-ジオキソチオモルホリニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、1,1-ジオキソイソチアゾリジニル(

#### 【0258】

#### 【化62】

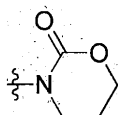


#### 【0259】

)、オキソ-1,3-オキサジニルアルキル(

#### 【0260】

#### 【化63】



#### 【0261】

)、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、フリル、 $-\text{NR}^{5c}\text{R}^{5d}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{5c}\text{R}^{5d}$ 、 $-\text{OR}^{9a}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{9a}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{5c}\text{R}^{5d}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{5e})\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^{6c}\text{R}^{6d})_h\text{OR}^{9a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{5e})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{8a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{5e})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{5c}\text{R}^{5d}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{5e})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{7a}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{7a}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{7a}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{9a}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{8a}$ 、又は $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{8a}$ であり; $\text{R}^4$ は、任意選択で、置換されていないか、1、2、3、又は4個の $\text{R}^y$ で置換されており;

式中、各 $\text{R}^{6c}$ 、 $\text{R}^{6d}$ 、 $\text{R}^{5c}$ 、 $\text{R}^{5d}$ 、 $\text{R}^{5e}$ 、 $\text{R}^{7a}$ 、 $\text{R}^{8a}$ 、 $\text{R}^{9a}$ 、 $\text{R}^y$ 、及び $h$ は、本明細書で定義された通りである。

#### 【0262】

10

20

30

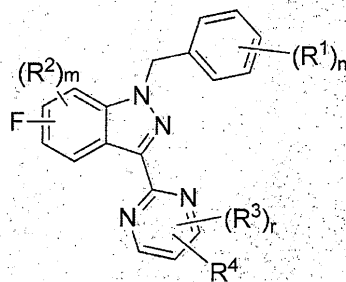
40

50

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式(III)を有し、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、エステル、薬学的に許容される塩、若しくはプロドラッグであり、

【0263】

【化64】



(III)

10

【0264】

式中、各 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ 、 $n$ 、及び $r$ は、本明細書で定義された通りである。

【0265】

いくつかの実施形態では、各 $R^1$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、オキソ、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>2</sub>~6アルケニル、C<sub>2</sub>~6アルキニル、ハロC<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6アルコキシ、ハロC<sub>1</sub>~6アルコキシ、C<sub>1</sub>~6アルキルアミノ、アシル、スルホニル、-(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>u</sub>-C<sub>3</sub>~6シクロアルキル、-(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>u</sub>-C<sub>2</sub>~5ヘテロシクリル、-(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>u</sub>-C<sub>6</sub>~10アリール又は-(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>u</sub>-C<sub>1</sub>~5ヘテロアリールであり；ここで、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>2</sub>~6アルケニル、C<sub>2</sub>~6アルキニル、ハロC<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6アルコキシ、ハロC<sub>1</sub>~6アルコキシ、C<sub>1</sub>~6アルキルアミノ、アシル、スルホニル、-(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>u</sub>-C<sub>3</sub>~6シクロアルキル、-(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>u</sub>-C<sub>2</sub>~5ヘテロシクリル、-(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>u</sub>-C<sub>6</sub>~10アリール、及び-(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>u</sub>-C<sub>1</sub>~5ヘテロアリールの各々は、置換されていないか、又は独立して、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、オキソ、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>2</sub>~6アルケニル、C<sub>2</sub>~6アルキニル、ハロC<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>~6アルコキシ、ハロC<sub>1</sub>~6アルコキシ、C<sub>1</sub>~6アルキルアミノ、C<sub>3</sub>~6シクロアルキル、C<sub>2</sub>~5ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~10アリール、及びC<sub>1</sub>~5ヘテロアリールから選択される1、2、3、又は4個の置換基で置換されており；式中、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、及び $u$ は、本明細書において定義された通りである。

20

30

【0266】

いくつかの実施形態では、各 $R^1$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、C<sub>1</sub>~4アルキル、C<sub>2</sub>~4アルケニル、C<sub>2</sub>~4アルキニル、ハロC<sub>1</sub>~4アルキル、C<sub>1</sub>~4アルコキシ、ハロC<sub>1</sub>~4アルコキシ、C<sub>1</sub>~4アルキルアミノ、C<sub>3</sub>~6シクロアルキル、C<sub>2</sub>~5ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~10アリール、又はC<sub>1</sub>~5ヘテロアリールであり；

40

ここで、C<sub>1</sub>~4アルキル、C<sub>2</sub>~4アルケニル、C<sub>2</sub>~4アルキニル、ハロC<sub>1</sub>~4アルキル、C<sub>1</sub>~4アルコキシ、ハロC<sub>1</sub>~4アルコキシ、C<sub>1</sub>~4アルキルアミノ、C<sub>3</sub>~6シクロアルキル、C<sub>2</sub>~5ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~10アリール、及びC<sub>1</sub>~5ヘテロアリールの各々は、置換されていないか、又は独立して、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、オキソ(=O)、C<sub>1</sub>~4アルキル、C<sub>2</sub>~4アルケニル、C<sub>2</sub>~4アルキニル、ハロC<sub>1</sub>~4アルキル、C<sub>1</sub>~4アルコキシ、ハロC<sub>1</sub>~4アルコキシ、C<sub>1</sub>~4アルキルアミノ、C<sub>3</sub>~6シクロアルキル、C<sub>2</sub>~5ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~10アリール、及びC<sub>1</sub>~5ヘテロアリールから選択される1、2、3、又は4個の置換基で置換されている。

【0267】

いくつかの実施形態では、各 $R^1$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル、

50

ジフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシ、トリフルオロメトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、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、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、エポキシプロピル、アゼチジニル、フェニル、ピリジル、又はピリミジニルである。

【0268】

ここで、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ジフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、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、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、エポキシプロピル、アゼチジニル、フェニル、ピリジル、及びピリミジニルの各々は、置換されていないか、又は独立して、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、オキソ(=O)、メチル、エチル、プロピル、ブチル、C<sub>2</sub> - <sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub> - <sub>4</sub>アルキニル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、トリフルオロメトキシ、C<sub>1</sub> - <sub>3</sub>アルキルアミノ、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、C<sub>2</sub> - <sub>5</sub>ヘテロシクリル、フェニル、及びC<sub>1</sub> - <sub>5</sub>ヘテロアリールから選択される1、2、3、又は4個の置換基で置換されている。

10

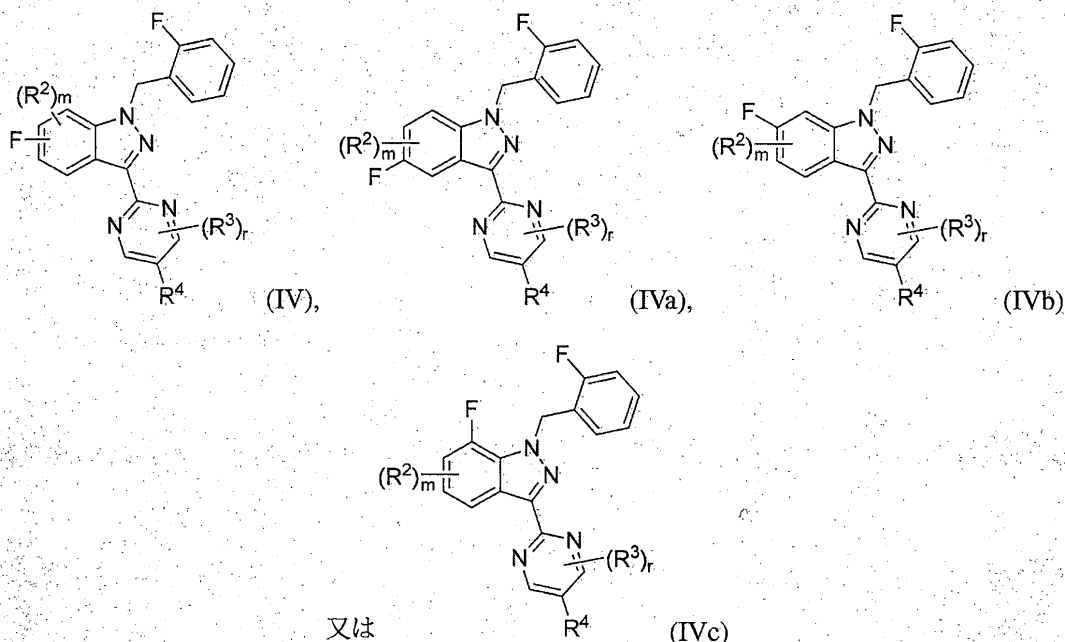
【0269】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、若しくは式(IVc)を有し、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、エステル、薬学的に許容される塩、若しくはプロドラッグであり、

20

【0270】

【化65】



30

40

【0271】

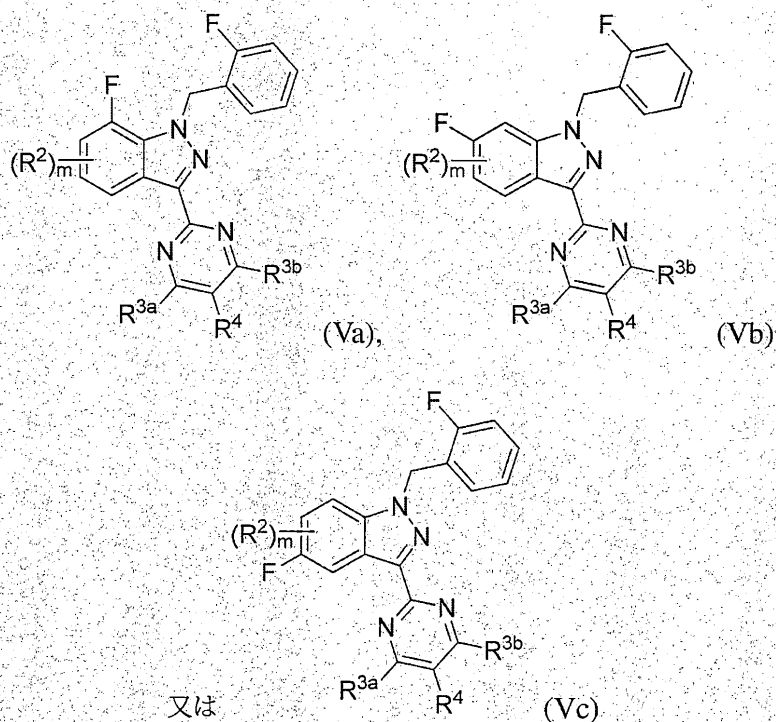
式中、各R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、m、及びrは、本明細書で定義された通りである。

【0272】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式(Va)、式(Vb)、若しくは式(Vc)を有し、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、エステル、薬学的に許容される塩、若しくはプロドラッグであり、

【0273】

## 【化 6 6】



10

20

## 【 0 2 7 4】

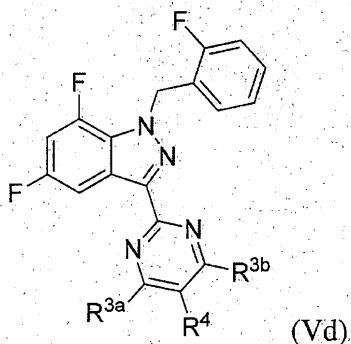
式中、各 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、及び $m$ は、本明細書で定義された通りである。

## 【 0 2 7 5】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式(Vd)を有し、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、エステル、薬学的に許容される塩、若しくはプロドラッグであり、

## 【 0 2 7 6】

## 【化 6 7】



30

40

## 【 0 2 7 7】

式中、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、及び $R^4$ は、本明細書で定義された通りである。

## 【 0 2 7 8】

いくつかの実施形態では、各 $R^2$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>2</sub>~6アルケニル、C<sub>2</sub>~6アルキニル、ハロC<sub>1</sub>~6アルキル、ハロC<sub>1</sub>~6アルコキシ、C<sub>1</sub>~6アルキルアミノ、ヒドロキシC<sub>1</sub>~6アルキル、シアノC<sub>1</sub>~6アルキル、アミノC<sub>1</sub>~6アルキル、ヒドロキシC<sub>1</sub>~6アルコキシ、アミノC<sub>1</sub>~6アルコキシ、アシル、スルホニル、又はC<sub>1</sub>~6アルコキシである。

## 【 0 2 7 9】

50

いくつかの実施形態では、各 $R^2$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~<sub>4</sub>アルキニル、ハロC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、ハロC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルアミノ、ヒドロキシC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、シアノC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、アミノC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシ、アミノC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシ、又はC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシである。

#### 【0280】

他の実施形態では、各 $R^2$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、シアノメチル、シアノエチル、アミノメチル、アミノエチル、ヒドロキシメトキシ、ヒドロキシエトキシ、アミノC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルコキシ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、又はブトキシである。

10

#### 【0281】

いくつかの実施形態では、各 $R^3$ 、 $R^{3a}$ 、及び $R^{3b}$ は、独立して、オキソ(=O)、H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、メルカプト、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~<sub>6</sub>アルキニル、ハロC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、-(CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>)<sub>j</sub>-C<sub>3</sub>~<sub>10</sub>シクロアルキル、-(CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>)<sub>j</sub>-C<sub>2</sub>~<sub>10</sub>ヘテロシクリル、-(CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>)<sub>j</sub>-C<sub>6</sub>~<sub>10</sub>アリーール、-(CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>)<sub>j</sub>-C<sub>1</sub>~<sub>9</sub>ヘテロアリーール、-N=NR<sup>5</sup>、-N=CR<sup>6e</sup>R<sup>6e</sup>、-(CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>)<sub>j</sub>NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>、-(CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>)<sub>j</sub>C(=O)(CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>)<sub>k</sub>NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>、-(CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>)<sub>j</sub>C(=O)(CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>)<sub>k</sub>OR<sup>9</sup>、-(CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>)<sub>j</sub>OR<sup>9</sup>、-(CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>)<sub>j</sub>S(=O)<sub>2</sub>(CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>)<sub>k</sub>OR<sup>9</sup>、-(CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>)<sub>j</sub>S(=O)<sub>2</sub>(CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>)<sub>k</sub>NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>、-(CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>)<sub>j</sub>N(R<sup>5</sup>)(CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>)<sub>p</sub>C(=O)(CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>)<sub>k</sub>OR<sup>9</sup>、-(CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>)<sub>j</sub>N(R<sup>5</sup>)C(=O)(CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>)<sub>k</sub>NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>、-(CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>)<sub>j</sub>N(R<sup>5</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>、-(CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>)<sub>j</sub>N(R<sup>5</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-(CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>)<sub>j</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-(CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>)<sub>j</sub>OS(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-(CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>)<sub>j</sub>OC(=O)(CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>)<sub>k</sub>OR<sup>9</sup>、-(CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>)<sub>j</sub>OC(=O)R<sup>8</sup>又は-(CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>)<sub>j</sub>C(=O)R<sup>8</sup>であり；各 $R^3$ 、 $R^{3a}$ 、及び $R^{3b}$ は、置換されていないか、又は独立して、1、2、3、又は4個のR<sup>x</sup>で置換されているか；又は、

20

任意の2個の隣接した $R^3$ は、それらが結びついている炭素原子と一緒に3~6員の炭素環式環、複素環式環、芳香環、若しくは複素芳香環を形成し、ここで、3~6員の炭素環式環、複素環式環、芳香環、及び複素芳香環の各々は、置換されていないか、又は独立して、1、2、3、若しくは4個のR<sup>z</sup>で置換されており；ここで、「3~6員の炭素環式環、複素環式環、芳香環、若しくは複素芳香環」は、3~6員の炭素環式環、3~6員の複素環式環、3~6員の芳香環、若しくは3~6員の複素芳香環を含み；更に、「3~6員の芳香環」は、6員の芳香環を含み、「3~6員の複素芳香環」は、5~6員の複素芳香環を含み；すなわち、任意の2個の隣接した $R^3$ が、それらが結びついている炭素原子と一緒に3~6員の炭素環式環、3~6員の複素環式環、6員の芳香環、又は5~6員の複素芳香環を形成してもよく、ここで、3~6員の炭素環式環、3~6員の複素環式環、6員の芳香環、及び5~6員の複素芳香環の各々は、置換されていないか、又は独立して、1、2、3、若しくは4個のR<sup>z</sup>で置換されており；

30

式中、各R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>6e</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>x</sup>、R<sup>z</sup>、j、k、及びpは、本明細書で定義された通りである。

#### 【0282】

いくつかの実施形態では、各 $R^3$ 、 $R^{3a}$ 、及び $R^{3b}$ は、独立して、オキソ(=O)、H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、メルカプト、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~<sub>4</sub>アルキニル、ハロC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>~<sub>5</sub>ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~<sub>10</sub>アリーール、C<sub>1</sub>~<sub>5</sub>ヘテロアリーール、-NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>、-C(=O)NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>、-C(=O)OR<sup>9</sup>、-OR<sup>9</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>、-N(R<sup>5</sup>)C(=O)(CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>)<sub>k</sub>OR<sup>9</sup>、-N(R<sup>5</sup>)C(=O)NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>、-N(R<sup>5</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>、-N(R<sup>5</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-OS(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-OC(=O)OR<sup>9</sup>、-OC(=O)R<sup>8</sup>又は-C(=O)R<sup>8</sup>であり；各 $R^3$ 、 $R^{3a}$ 、及び $R^{3b}$ は、置換されていないか、若しくは任意選択で、1、2、3、又は4個のR<sup>x</sup>で置換されているか；又は、

40

任意の2個の隣接した $R^3$ は、それらが結びついている炭素原子と一緒に3~6員の複素環式環若しくは複素芳香環を形成し、ここで、3~6員の複素環式環及び複素芳香環の各々は、置換されていないか、又は独立して、1、2、3、若しくは4個のR<sup>z</sup>で置換されてお

50

り;ここで、「3~6員の複素環式環若しくは複素芳香環」は、3~6員の複素環式環若しくは3~6員の複素芳香環を含み;更に、「3~6員の複素芳香環」は、5~6員の複素芳香環を含み;すなわち、任意の2個の隣接した $R^3$ が、それらが結びついている炭素原子と一緒になって3~6員の複素環式環若しくは5~6員の複素芳香環を形成することもあり、ここで、3~6員の複素環式環及び5~6員の複素芳香環の各々は、置換されていないか、又は独立して、1、2、3、若しくは4個の $R^z$ で置換されており;

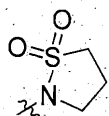
式中、各 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^5$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^x$ 、 $R^z$ 、及び $k$ は、本明細書で定義された通りである。

【0283】

いくつかの実施形態では、各 $R^3$ 、 $R^{3a}$ 、及び $R^{3b}$ は、独立して、オキソ(=O)、H、D、F、C1、Br、I、CN、 $NO_2$ 、メルカプト、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル、2,2-ジフルオロエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキソモルホリニル、チオモルホリニル、4,4-ジオキソチオモルホリニル、テトラヒドロフラニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、1,1-ジオキソイソチアゾリジニル(すなわち、

【0284】

【化68】

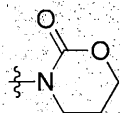


【0285】

)、オキソ-1,3-オキサジニル(すなわち、

【0286】

【化69】

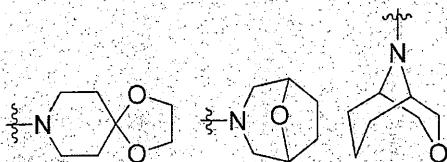


【0287】

)、

【0288】

【化70】



【0289】

、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、フリル、 $-NR^{5a}R^{5b}-C(=O)NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-C(=O)OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-S(=O)_2OR^9$ 、 $-S(=O)_2NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-N(R^5)C(=O)OR^9$ 、 $-N(R^5)C(=O)NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-N(R^5)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^5)S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-OS(=O)_2R^7$ 、 $-OC(=O)OR^9$ 、 $-OC(=O)R^8$ 又は $-C(=O)R^8$ であり;各 $R^3$ 、 $R^{3a}$ 、及び $R^{3b}$ は、置換されていないか、又は独立して、1、2、3、又は4個の $R^x$ で置換されているか;又は、

10

20

30

40

50

任意の2個の隣接した $R^3$ は、それらが結びついている炭素原子と一緒にあって3~6員の複素環式環若しくは複素芳香環を形成し、ここで、3~6員の複素環式環及び複素芳香環の各々は、置換されていないか、又は独立して、1、2、3、若しくは4個の $R^2$ で置換されており；ここで、「3~6員の複素環式環若しくは複素芳香環」は、3~6員の複素環式環若しくは3~6員の複素芳香環を含み；更に、「3~6員の複素芳香環」は、5~6員の複素芳香環を含み；すなわち、任意の2個の隣接した $R^3$ が、それらが結びついている炭素原子と一緒にあって3~6員の複素環式環若しくは5~6員の複素芳香環を形成することもあり、ここで、3~6員の複素環式環及び5~6員の複素芳香環の各々は、置換されていないか、又は独立して、1、2、3、若しくは4個の $R^2$ で置換されており；

式中、各 $R^5$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^x$ 、及び $R^z$ は、本明細書で定義された通りである

10

#### 【0290】

いくつかの実施形態では、各 $R^5$ 及び $R^{5e}$ は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ- $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 5$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル- $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 6$ -アルキル又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ -アルキルである。

#### 【0291】

いくつかの実施形態では、各 $R^5$ 及び $R^{5e}$ は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ- $C_1 \sim 4$ -アルキル、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 5$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル- $C_1 \sim 4$ -アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 4$ -アルキル又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ -アルキルである。

20

#### 【0292】

いくつかの実施形態では、各 $R^5$ 及び $R^{5e}$ は、独立して、H、D、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ- $C_1 \sim 4$ アルキルである。

#### 【0293】

いくつかの実施形態では、各 $R^5$ 及び $R^{5e}$ は、独立して、H、D、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、アミノメチル、シアノメチル、ジフルオロメチル、2,2-ジフルオロエチル、メトキシメチル、シクロプロピル、シクロプロボキシ、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、シクロプロパンメチル、ピペリジニルメチル、ベンジル、ピリジルメチル又はピリミジニルメチルである。

30

#### 【0294】

いくつかの実施形態では、各 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 及び $R^{5d}$ は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ- $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 5$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルカルボニル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリルカルボニル、 $C_6 \sim 10$ アリールカルボニル、 $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールカルボニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ -アルキルカルボニル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル- $C_1 \sim 6$ -アルキルカルボニル、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 6$ -アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 5$ ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ -アルキルカルボニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル- $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 6$ -アルキル又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ -アルキルであるか；又は、 $R^{5a}$ 及び $R^{5b}$ は、それらが結びついているN原子と一緒にあって3~10員の複素環式環若しくは3~10員の複素芳香環を形成するか；又は、 $R^{5c}$ 及び $R^{5d}$ は、それらが結びついているN原子と一緒にあって3~10員の複素環式環若しくは3~10員の複素芳香環を形成し；ここで、「3~10員の複素芳香環」は、5

40

50



～10員の複素芳香環を含む。

【0295】

いくつかの実施形態では、各 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、及び $R^{5d}$ は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ- $C_1 \sim 4$ -アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノカルボニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリーール、 $C_1 \sim 5$ ヘテロアリーール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルカルボニル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリルカルボニル、 $C_6 \sim 10$ アリーールカルボニル、 $C_1 \sim 5$ ヘテロアリーールカルボニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ -アルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル- $C_1 \sim 3$ -アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリーール- $C_1 \sim 3$ -アルキル又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリーール- $C_1 \sim 3$ -アルキルであるか；又は、 $R^{5a}$ 及び $R^{5b}$ は、それらが結びついているN原子と一緒になって3～6員の複素環式環若しくは3～6員の複素芳香環を形成するか；又は、 $R^{5c}$ 及び $R^{5d}$ は、それらが結びついているN原子と一緒になって3～6員の複素環式環若しくは3～6員の複素芳香環を形成し；ここで、「3～6員の複素芳香環」は、5～6員の複素芳香環を含む。

10

【0296】

他の実施形態では、各 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、及び $R^{5d}$ は、独立して、H、D、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル(2-ヒドロキシエチル及び1-ヒドロキシエチルを含む)、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 4$ アルキル、トリフルオロメトキシ、クロロエチル(2-クロロエチル及び1-クロロエチルを含む)、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2-クロロ-1-メチルエチル、メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロプロピルオキシカルボニル、テトラヒドロフリルカルボニル、テトラヒドロピラニルカルボニル、ピペリジニルカルボニル、ピペラジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル、テトラヒドロチオフェニルカルボニル、ピロリジニルカルボニル、フェニルカルボニル、ピリジニルカルボニル、ピリミジニルカルボニル、ピロリルカルボニル、イミダゾリルカルボニル、ピラゾリルカルボニル、チエニルカルボニル、フリルカルボニル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、テトラヒドロピラニルメチル、テトラヒドロピラニルエチル、テトラヒドロフラニルメチル、テトラヒドロフラニルエチル、フェニルメチル、フェニルエチル、ピリジニルメチル、ピラゾリルメチル、ピラゾリルエチル、ピリジニルエチル又は $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル- $C_1 \sim 3$ -アルキルであるか；又は、

20

30

$R^{5a}$ 及び $R^{5b}$ が、それらが結びついているN原子と一緒にアゼチジン、ピロリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、オキソイソチアゾリジン(ジオキソイソチアゾリジンなど)、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、チオモルホリン、1,3-オキサジナン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、若しくはトリアゾリルを形成するか；又は、

40

$R^{5c}$ 及び $R^{5d}$ が、それらが結びついているN原子と一緒にアゼチジン、ピロリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、オキソイソチアゾリジン(ジオキソイソチアゾリジンなど)、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、チオモルホリン、1,3-オキサジナン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、若しくはトリアゾリルを形成する。

【0297】

いくつかの実施形態では、各 $R^6$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{6c}$ 、 $R^{6d}$ 、及び $R^{6e}$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 6$ アル

50

キル、ハロC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、ハロC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ、アシル、スルホニル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>～<sub>5</sub>ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール又はC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>ヘテロアリールである。

【0298】

いくつかの実施形態では、各R<sup>6</sup>、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、R<sup>6c</sup>、R<sup>6d</sup>、及びR<sup>6e</sup>は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>4</sub>アルキニル、ヒドロキシC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、アミノC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、シアノC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、ハロC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシ、ハロC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルアミノ、アシル、スルホニル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>～<sub>5</sub>ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール又はC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>ヘテロアリールである。

10

【0299】

いくつかの実施形態では、各R<sup>6</sup>、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、R<sup>6c</sup>、R<sup>6d</sup>、及びR<sup>6e</sup>は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ヒドロキシC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、アミノC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、シアノC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル又はハロC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルである。

【0300】

いくつかの実施形態では、各R<sup>6</sup>、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、R<sup>6c</sup>、R<sup>6d</sup>、及びR<sup>6e</sup>は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、メチル、エチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、アミノメチル、アミノエチル、シアノメチル、シアノエチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、モノフルオロメチル、クロロエチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ又はジフルオロメトキシである。

20

【0301】

いくつかの実施形態では、各R<sup>7</sup>及びR<sup>7a</sup>は、独立して、H、D、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、ハロC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、ハロC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>～<sub>5</sub>ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール又はC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>ヘテロアリールである。

【0302】

いくつかの実施形態では、各R<sup>7</sup>及びR<sup>7a</sup>は、独立して、H、D、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>4</sub>アルキニル、ハロC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシ、ハロC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>～<sub>5</sub>ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール又はC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>ヘテロアリールである。

30

【0303】

いくつかの実施形態では、各R<sup>7</sup>及びR<sup>7a</sup>は、独立して、H、D、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、メチル、エチル、プロピル、ブチル又はトリフルオロメチルである。

【0304】

いくつかの実施形態では、各R<sup>8</sup>及びR<sup>8a</sup>は、独立して、H、D、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、ハロC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、ハロC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>～<sub>5</sub>ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール又はC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>ヘテロアリールである。

【0305】

いくつかの実施形態では、各R<sup>8</sup>及びR<sup>8a</sup>は、独立して、H、D、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>4</sub>アルキニル、ハロC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシ、ハロC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>～<sub>5</sub>ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール又はC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>ヘテロアリールである。

40

【0306】

いくつかの実施形態では、各R<sup>8</sup>及びR<sup>8a</sup>は、独立して、H、D、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル、クロロエチル、2,2-トリフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2-クロロ-1-メチルエチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、トリフルオロメトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、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、アゼチジニル、テトラヒ

50

ドロピラニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソチオモルホリニル、フェニル、ピロリル、チエニル、フリル、ピリジル又はピリミジニルである。

【0307】

いくつかの実施形態では、各 $R^9$ 及び $R^{9a}$ は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、アシル、スルホニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 5$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル- $C_1 \sim 6$ -アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 6$ -アルキル又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキルである。

【0308】

いくつかの実施形態では、各 $R^9$ 及び $R^{9a}$ は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、アシル、スルホニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 5$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ -アルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル- $C_1 \sim 3$ -アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ -アルキル又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ -アルキルである。

【0309】

いくつかの実施形態では、各 $R^9$ 及び $R^{9a}$ は、独立して、H、D、メチル、エチル、プロピル、ブチル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、トリフルオロメチル、クロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2-クロロ-1-メチルエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、フェニルメチル、フェニルエチル、ピリジルメチル、ピリジルエチル又は $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル- $C_1 \sim 3$ -アルキルである。

【0310】

いくつかの実施形態では、各 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、アシル、スルホニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールであるか；又は、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は一緒になってカルボニルを形成するか；又は、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、それらが結びついている炭素原子と一緒に3~8員の炭素環式環若しくは3~8員の複素環式環を形成する。

【0311】

いくつかの実施形態では、各 $R^x$ は、独立して、オキソ、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、アシル、スルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニルアミノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールである。

【0312】

いくつかの実施形態では、各 $R^x$ は、独立して、オキソ、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、アシル、スルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシカルボニルアミノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールである。

【0313】

いくつかの実施形態では、各 $R^x$ は、独立して、オキソ(=O)、H、D、F、Cl、Br、I、CN、

10

20

30

40

50

アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、メチル、エチル、プロピル、ブチル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 4$ アルキル、トリフルオロメチル、クロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2-クロロ-1-メチルエチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、トリフルオロメトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 3$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 3$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルスルホンアミノ、メトキシホルミルアミノ、 $C_2 \sim 3$ アルコキシカルボニルアミノ、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、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、フェニル又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールである。

#### 【0314】

いくつかの実施形態では、各 $R^y$ は、独立して、オキソ、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、アシル、スルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニルアミノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールである。

#### 【0315】

いくつかの実施形態では、各 $R^y$ は、独立して、オキソ、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、アシル、スルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシカルボニルアミノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールである。

#### 【0316】

いくつかの実施形態では、各 $R^y$ は、独立して、オキソ、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、メチル、エチル、プロピル、ブチル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 4$ アルキル、トリフルオロメチル、クロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2-クロロ-1-メチルエチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、トリフルオロメトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 3$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 3$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルスルホンアミノ、メトキシホルミルアミノ、 $C_2 \sim 3$ アルコキシカルボニルアミノ、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、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、フェニル又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールである。

#### 【0317】

いくつかの実施形態では、各 $R^z$ は、独立して、オキソ、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、アシル、スルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニルアミノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールである。

#### 【0318】

いくつかの実施形態では、各 $R^z$ は、独立して、オキソ、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、アシル、スルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボニルア

10

20

30

40

50

ミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシカルボニルアミノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールである。

【0319】

いくつかの実施形態では、各 $R^2$ は、独立して、オキソ、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、メチル、エチル、プロピル、ブチル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 4$ アルキル、トリフルオロメチル、クロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2-クロロ-1-メチルエチル、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、トリフルオロメトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 3$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 3$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルスルホンアミノ、メトキシホルミルアミノ、 $C_2 \sim 3$ アルコキシカルボニルアミノ、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、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、フェニル又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールである。

10

【0320】

いくつかの実施形態では、 $n$ は、0、1、2、3、又は4である。

【0321】

いくつかの実施形態では、 $m$ は、0、1、2、又は3である。

【0322】

いくつかの実施形態では、 $r$ は、0、1、2、3、4、5、又は6である。

20

【0323】

いくつかの実施形態では、各 $u$ 、 $j$ 、及び $g$ は、独立して、0、1、2、3、又は4である。

【0324】

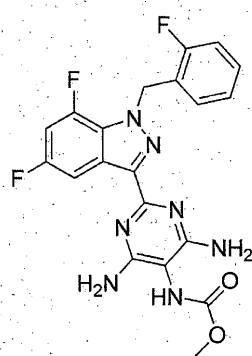
いくつかの実施形態では、各 $h$ 、 $i$ 、 $k$ 、及び $p$ は、独立して、0、1、2、3、又は4である。

【0325】

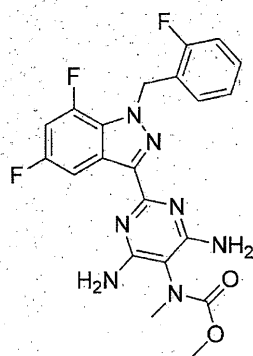
いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造のうちの1つを有し、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、エステル、薬学的に許容される塩、若しくはプロドラッグである。

【0326】

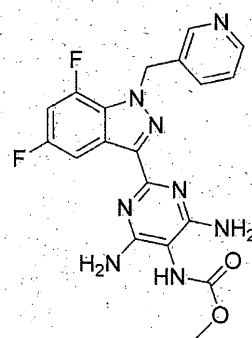
【化 7 1 A】



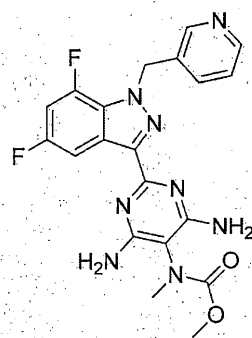
(1),



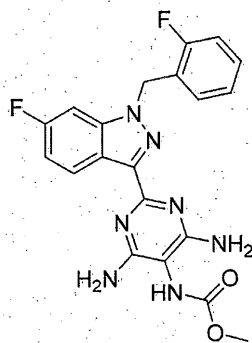
(2),



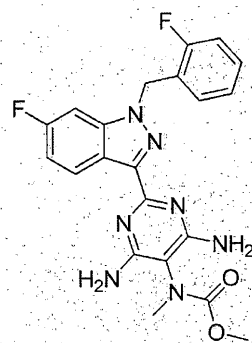
(3),



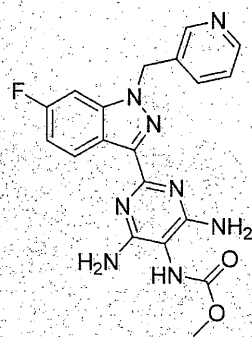
(4),



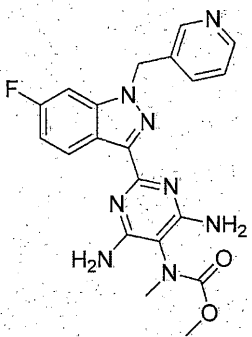
(5),



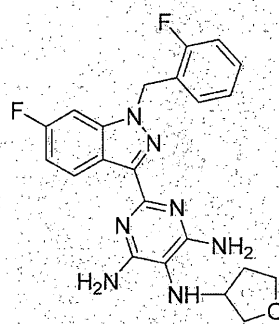
(6),



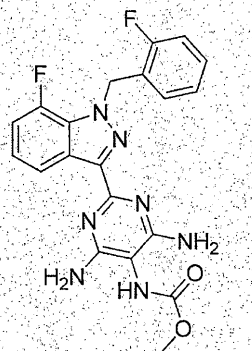
(7),



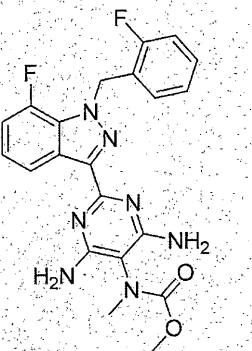
(8),



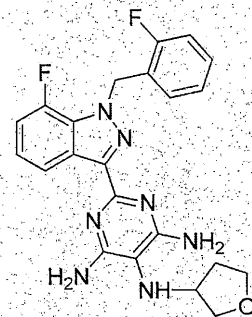
(9),



(10),



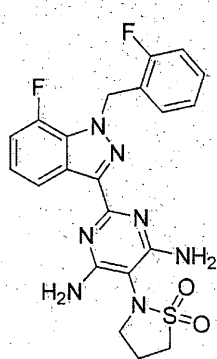
(11),



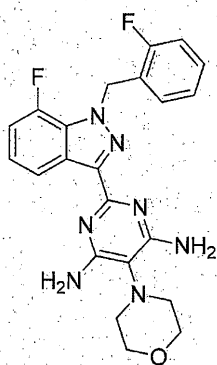
(12),

【 0 3 2 7 】

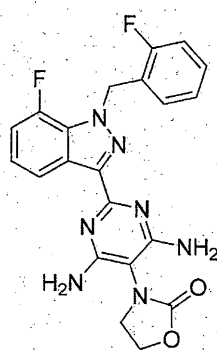
## 【化 7 1 B】



(13),

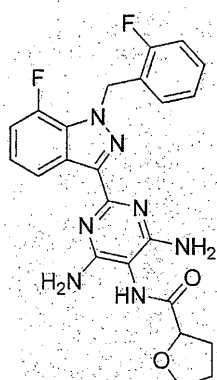


(14),

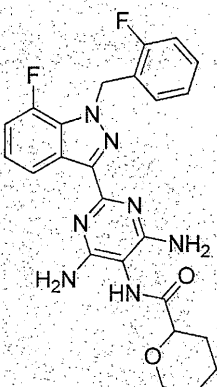


(15),

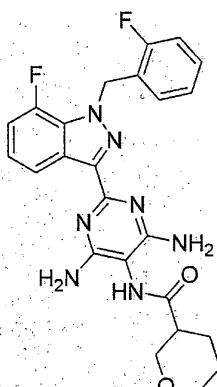
10



(16),

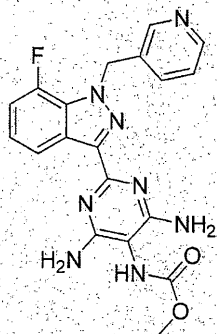


(17),

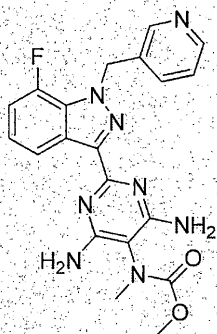


(18),

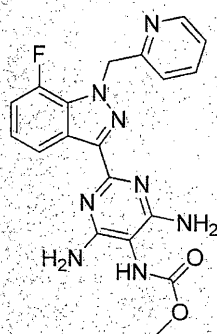
20



(19),

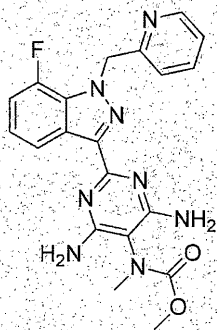


(20),

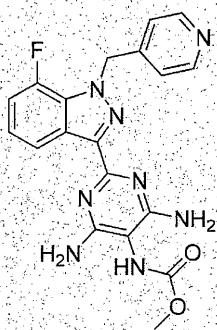


(21),

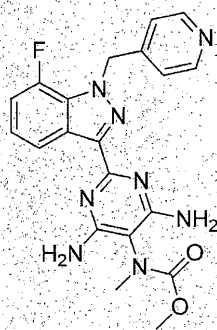
30



(22),



(23),

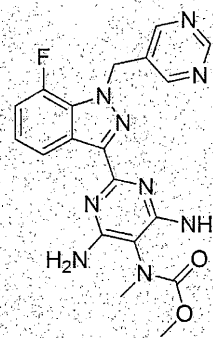
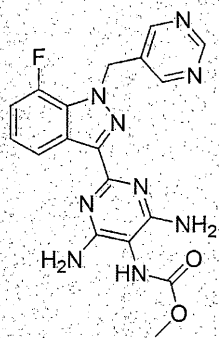
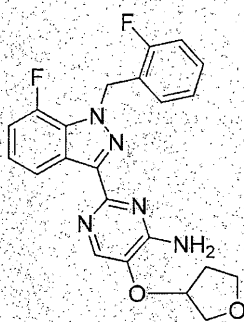
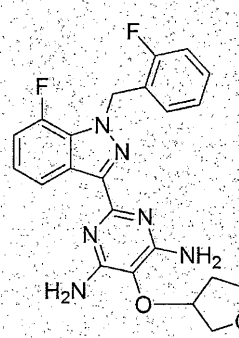
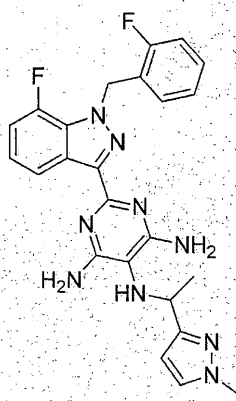
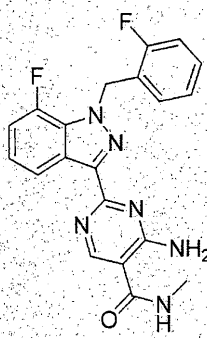
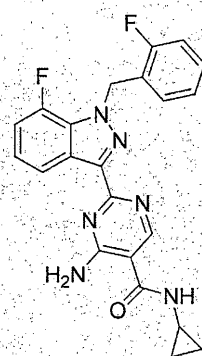
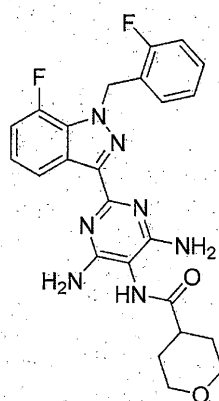
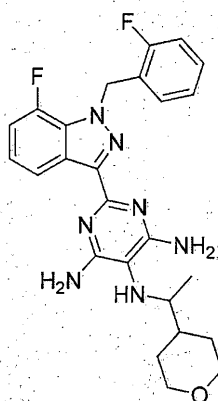
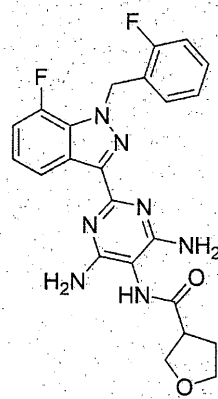
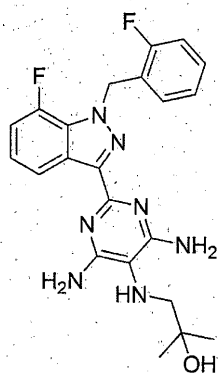
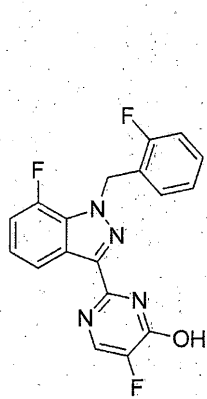


(24),

40

## 【 0 3 2 8 】

【化 7 1 C】



10

20

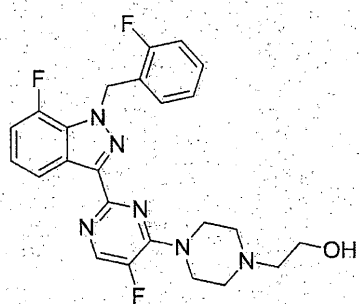
30

40

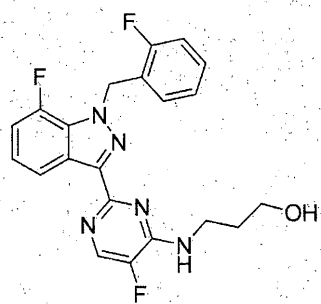
【 0 3 2 9 】



## 【化 7 1 D】

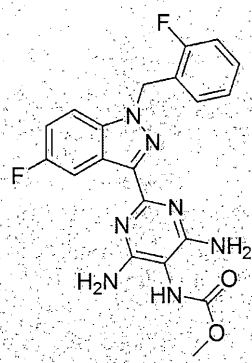


(37),

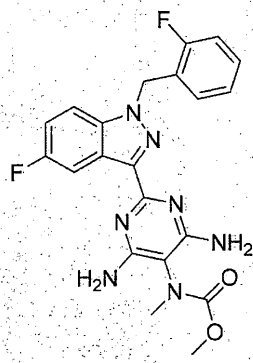


(38),

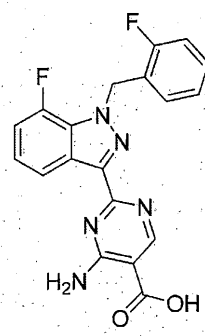
10



(39),

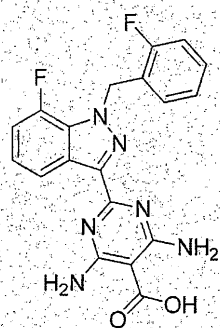


(40),

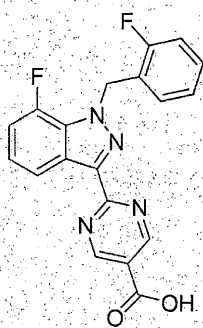


(41),

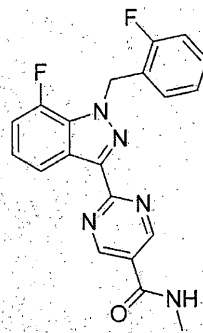
20



(42),

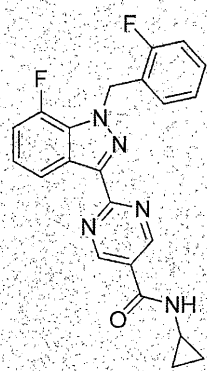


(43),

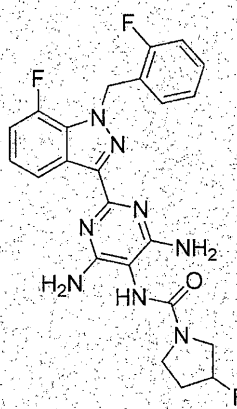


(44),

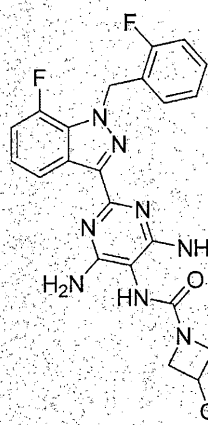
30



(45),



(46),

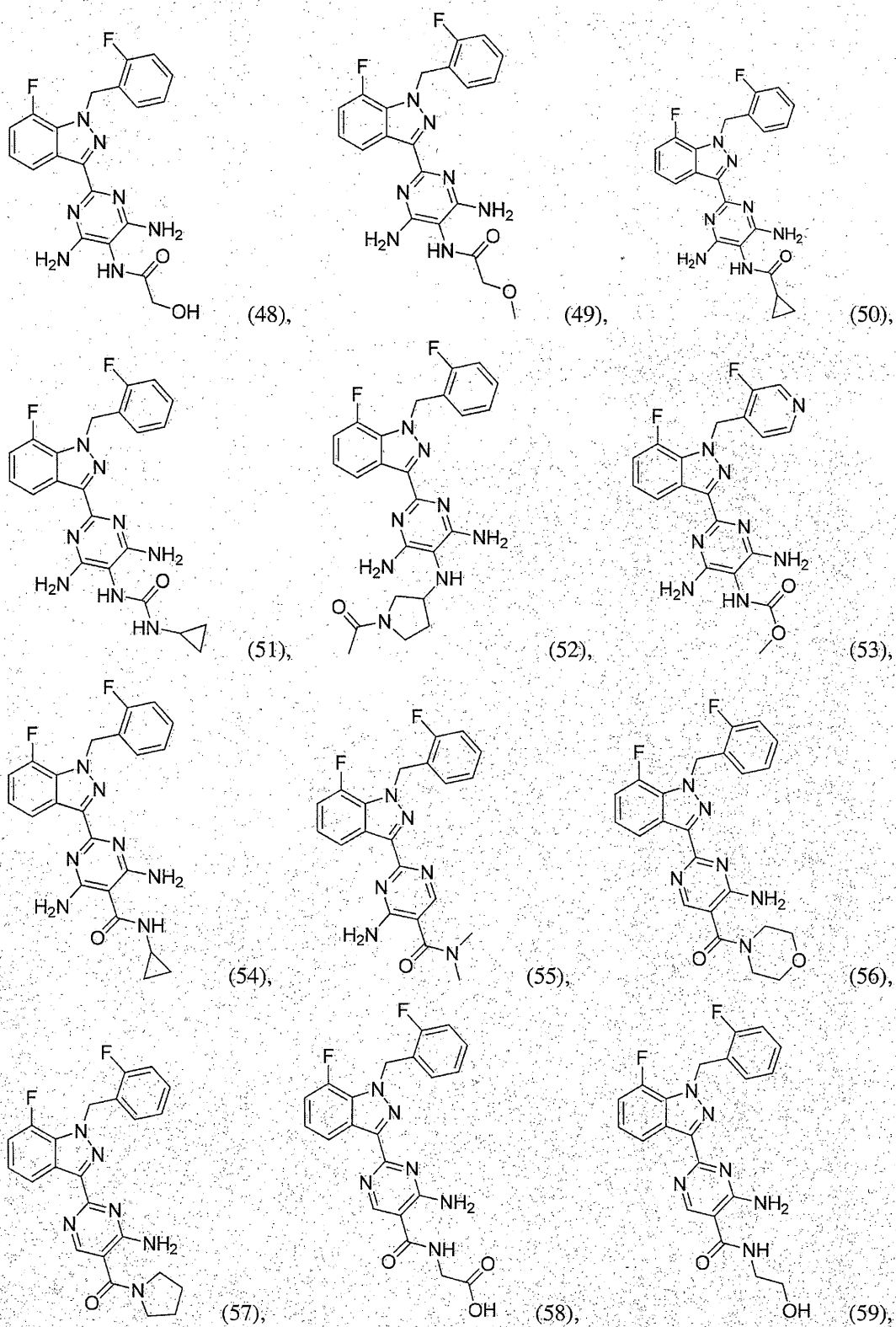


(47),

40

## 【 0 3 3 0 】

## 【化 7 1 E】



10

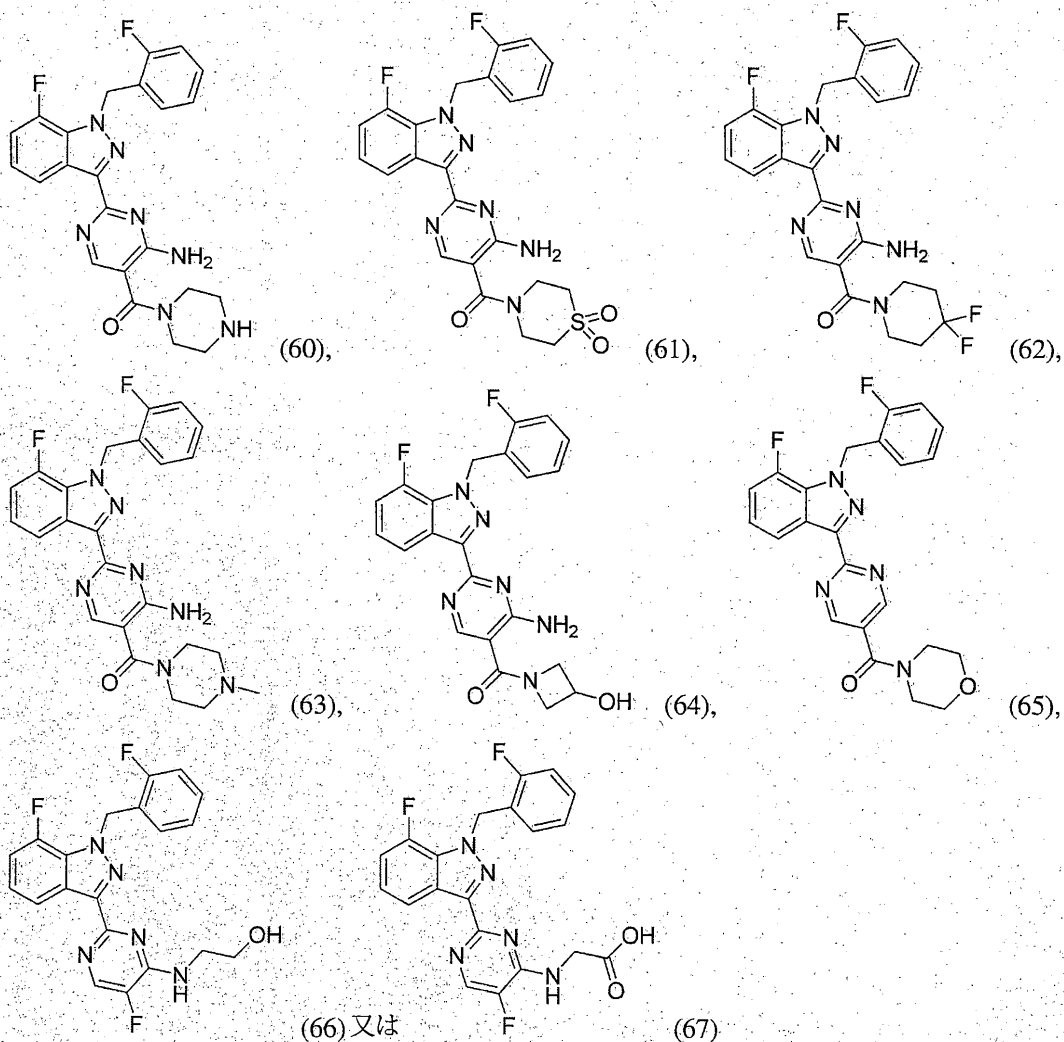
20

30

40

## 【 0 3 3 1 】

## 【化 7 1 F】



10

20

30

## 【0332】

別の態様では、本明細書に開示される化合物のうちのいずれか1つを含む医薬組成物が、本明細書で提供される。

## 【0333】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、薬学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤、アジュバント、及びビヒクルのうちの少なくとも1つを更に含む。

## 【0334】

一態様では、疾患を処置及び/又は予防するための医薬の製造における本発明の化合物又は医薬組成物の使用であって、疾患は、心不全、狭心症、高血圧症、肺高血圧症、虚血、血管障害、腎障害、血栓塞栓障害、男性性機能不全、全身性強皮症、鎌状赤血球性貧血、噴門アカラシア、線維性障害、及び/又は動脈硬化症を含む使用が、本明細書で提供される。

40

## 【0335】

別の態様では、医薬の製造における、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤としての、本発明の化合物又は医薬組成物の使用が、本明細書で提供される。

## 【0336】

sGC媒介疾患、及び本明細書に記載されるそれらの疾患を治療するための医薬の製造における、本明細書に開示される化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩の使用も、本明細書で提供される。治療上有効な量の、本発明の任意の式により表される化合物、並びに少なくとも1つの薬学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤、アジュバント、及びビヒ

50

クルを含む医薬組成物も、本明細書で提供される。

【0337】

一態様では、患者の疾患を処置及び/又は予防する方法であって、治療上有効な量の本発明の化合物又は医薬組成物を患者に投与する工程を含み、疾患は、心不全、狭心症、高血圧症、肺高血圧症、虚血、血管障害、腎障害、血栓塞栓障害、男性性機能不全、全身性強皮症、鎌状赤血球性貧血、噴門アカラシア、線維性障害、及び/又は動脈硬化症を含む方法が、本明細書で提供される。

【0338】

別の態様では、本発明は、可溶性グアニル酸シクラーゼを刺激及び/又は活性化する方法であって、生体を、有効量の本発明の化合物又は医薬組成物に接触させる(インビボ又はインビトロを含む)工程を含む方法に関する。

10

【0339】

一態様では、心不全、狭心症、高血圧症、肺高血圧症、虚血、血管障害、腎障害、血栓塞栓障害、男性性機能不全、全身性強皮症、鎌状赤血球性貧血、噴門アカラシア、線維性障害、及び/又は動脈硬化症を含む疾患の処置及び/又は予防における使用のための本発明の化合物又は医薬組成物が、本明細書で提供される。

【0340】

別の態様では、本発明は、可溶性グアニル酸シクラーゼの刺激及び/又は活性化における使用のための化合物又は医薬組成物に関する。

【0341】

20

本発明は、患者のsGC媒介疾患又はこれらの状態に対する易罹患性を処置する又は軽減する方法であって、治療上有効な量の本発明の化合物を患者に投与する工程を含む方法も包含する。

【0342】

別途明示されていない限り、本発明の化合物の、全ての水和物、溶媒和物、及び薬学的に許容される塩は、本発明の範囲内にある。

【0343】

具体的には、塩は、薬学的に許容される塩である。句「薬学的に許容される」は、物質又は組成物は、配合物を含む他の原料及び/又はそれで処置される哺乳動物と、化学的及び/又は毒物学的に適合するに違いないことに言及する。

30

【0344】

本明細書に開示される化合物はまた、必ずしも化合物の薬学的に許容される塩ではないが、本発明の化合物を調製及び/若しくは精製するため、並びに/又は本発明の化合物のエナンチオマーを分離するための中間体として有益でありうる塩も含む。

【0345】

本発明の化合物の塩は、当技術分野において利用可能な任意の適切な方法、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等などの無機酸、又は酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、及びサリチル酸;グルクロン酸及びガラクトン酸などのピラノシジル酸;クエン酸及び酒石酸などの-ヒドロキシ酸;アスパラギン酸及びグルタミン酸などのアミノ酸;安息香酸及びケイ皮酸などの芳香族酸;p-トルエンスルホン酸、エタンスルホン酸等などのスルホン酸などの有機酸を用いる、遊離塩基の処理により調製されてもよい。

40

【0346】

本発明の化合物の生物学的活性は、従来公知の任意の方法を使用することにより評価できる。適切なアッセイ方法は、当技術分野において公知である。例えば、本発明の化合物のsGC活性化活性、薬物動態学的活性、及び/又は肝ミクロソーム安定性等は、適切な従来の方式により分析できる。本発明により提供される検出法は、単に例として示され、本発明を制限することはない。本発明の化合物は、本明細書で提供された検出法のうちの少なくとも1つで活性である。例えば、本発明の化合物は、組換えグアニル酸シクラーゼレポーター細胞株に対する活性化の効果を有する。例えば、本発明の化合物は、CHO-K1-ラッ

50

トsGCモノクローナル細胞株の活性を効果的に活性化でき、すなわち、本発明の化合物は、良好な(godd)sGC活性化活性を有する。別の例に関して、本発明の化合物は、インビボでのより良好な薬物動態学的特性を有し、より良好な吸収及び曝露レベルを有し、及びより高いバイオアベイラビリティを有する。

【0347】

本発明の化合物の医薬組成物、並びに調製、投与、及び使用

別の態様によれば、本発明の医薬組成物の特徴は、本発明に記載されるフッ素置換されたインダゾール化合物、本発明に表記される化合物、又は実施例1～実施例63の化合物、及び薬学的に許容される担体、アジュバント、又は賦形剤を含む。本発明の組成物の化合物の量は、患者のsGC関連障害を治療又は軽減するのに効果的である。

10

【0348】

上記したように、本明細書に開示される薬学的に許容される組成物は、薬学的に許容される担体、アジュバント、又は賦形剤を更に含み、これは、本明細書で使用される場合、所望の特定の投薬形態に適するような、任意の全ての溶媒、希釈剤又は他の液体ビヒクル、分散体又は懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘又は乳化剤、防腐剤、固体結合剤、滑沢剤等を含む。両方がそれら全体を参照することにより本明細書に組み込まれる以下の文献：In Remington: The Science and Practice of Pharmacy、21版、2005年、D.B. Troy 編、Lippincott Williams& Wilkins社、Philadelphia、及びEncyclopedia of Pharmaceutical Technology、J. Swarbrick及びJ. C. Boylan編、1988-1999年、Marcel Dekker社、New Yorkに記載されているように、薬学的に許容される組成物を配合するのに使用される

20

【0349】

薬学的に許容される担体として機能することができる物質のいくつかの非限定的な例は、イオン交換体；アルミニウム；ステアリン酸アルミニウム；レシチン；ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質；リン酸塩などの緩衝物質；グリシン；ソルビン酸；ソルビン酸カリウム；飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物；水；硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、及び亜鉛塩などの塩類又は電解質類；コロイドシリカ；三ケイ酸マグネシウム；ポリビニルピロリドン；ポリアクリレート；ワックス；ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー；羊毛脂；ラクトース、グルコース、及びスクロースなどの糖類；コーンスターチ及びジャガイモデンプンなどのデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロースなどのセルロース及びその誘導体；トラガント末；麦芽；ゼラチン；タルク；ココアバター及び坐剤用ワックスなどの賦形剤；ピーナッツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブオイル、トウモロコシ油、及び大豆油などの油；プロピレングリコール及びポリエチレングリコールなどのグリコール類；オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルなどのエステル類；寒天；水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；発熱物質を含まない水；等張生理食塩水；リンガー溶液；エチルアルコール；及びリン酸緩衝液、並びにラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムなどの他の非毒性の適合性滑沢剤、並びに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味料、香味料、及び芳香剤、防腐剤、及び酸化防止剤を含む。

30

40

【0350】

本発明の医薬組成物は、直接、又は適切な担体若しくは賦形剤と共に医薬組成物若しくは薬物の形態で投与でき、これは当技術分野において公知である。本発明の治療方法は、それを必要とする対象に本発明の効果的な化合物を投与する工程を含んでもよい。いくつかの実施形態では、対象は、哺乳動物の対象であり、いくつかの好ましい実施形態では、個体は、ヒトの対象である。

【0351】

50

本発明の化合物、医薬組成物又は医薬の有効量は、慣例の実験により容易に決定できる。最も効果的で便利な投与経路及び最も適切な配合物も、慣例の実験により決定できる。

#### 【0352】

本発明の化合物の薬学的投薬形態は、即時放出、徐放性、持続性、又は標的薬物送達システムの形態で提供できる。例えば、一般的に使用される投薬形態は、溶液及び懸濁液、(マイクロ)エマルジョン、軟膏、ゲル及びパッチ、リボソーム、錠剤、糖剤、ソフト又はハードシェルカプセル剤、坐薬、腔坐剤(ovules)、インプラント、非晶質又は結晶性粉末、エアゾール、並びに凍結乾燥された配合物を含む。用いる投与経路に応じて、例えば、注射器及び針、吸入器、ポンプ、注射ペン、塗布器、又は特別なフラスコなどの特別な機器が、薬物を適用又は投与するために必要となることもある。薬学的投薬形態は、しばしば、薬物、賦形剤、及び容器/閉止システムからなる。1つ又は複数の賦形剤は、非活性成分とも称され、薬物の製造、安定性、投与、及び安全性を改善する、又は容易にするために本発明の化合物に添加でき、所望の薬物放出プロファイルを達成するための手段を提供できる。したがって、薬物に添加される賦形剤のタイプは、例えば、薬物の物理的及び化学的性質、投与経路、並びに製造手順などの様々な要素に基づきうる。薬学的に許容される賦形剤は、当技術分野において利用可能であり、様々な薬局方に表記されたものを含む。(例えば、米国薬局方(USP)、日本薬局方(JP)、ヨーロッパ薬局方(EP)及び、英国薬局方(BP);アメリカ食品薬品局([www.fda.gov](http://www.fda.gov))、医薬品評価研究センター(CEDR)、刊行物、例えば、Inactive Ingredient Guide(1996); Ash及びAsh編(2002年)、Handbook of Pharmaceutical Additives、Synapse Information Resources, Inc.社、Endicott N.Y.;等を参照)

10

20

#### 【0353】

本発明の化合物の薬学的投薬形態は、例えば、従来の、混合、篩い分け、溶解、融解、造粒、糖剤製造、成形、懸濁、押出成形、噴霧乾燥、研和、乳化、(ナノ/マイクロ)カプセル化、エントラッピング、又は凍結乾燥のプロセスなどの、当技術分野において周知の方法のいずれかにより製造されてもよい。上述の通り、本発明の組成物は、薬学的使用のための調製物への活性分子の加工を容易にする、1つ又は複数の生理学的に容認可能な非活性成分を含むことができる。

#### 【0354】

適切な配合物は、所望の投与経路に依存する。静脈内注射に関しては、例えば、組成物は、必要であれば、例えば、配合物のpHを調整するためのリン酸塩、ヒスチジン、又はクエン酸塩、及び例えば、塩化ナトリウム又はデキストロースなどの等張化剤を含む、生理学的に適合性の緩衝液を使用して、水溶液に配合されてもよい。経粘膜投与又は鼻腔投与に関しては、半固体物質、液体配合物、又はパッチが好ましいこともあり、場合によっては、透過促進剤を含む。そのような浸透剤は、一般に本技術分野で公知である。経口投与に関しては、化合物は、液体又は固体の投薬形態で、及び即刻放出又は徐放性/持続性の配合物として配合できる。対象により経口摂取に適切な投薬形態は錠剤、ピル、糖剤、ハード及びソフトシェルカプセル剤、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液、並びにエマルジョンを含む。化合物はまた、例えば、カカオバター又は他のグリセリドなどの従来の坐薬基剤を含有する、坐薬又は保持浣腸剤などの直腸組成物に配合されてもよい。

30

40

#### 【0355】

固体の経口投薬形態は、賦形剤を使用して得ることができ、これは充填剤、崩壊剤、結合剤(乾燥及び湿潤)、溶解遅延剤、滑沢剤、滑剤、抗付着剤(antiadherants)、カチオン性交換樹脂、湿潤剤、酸化防止剤、防腐剤、着色剤、及び香味剤を含んでもよい。これらの賦形剤は、合成した物又は天然源であってもよい。そのような賦形剤の例は、セルロース誘導体、クエン酸、リン酸ニカルシウム、ゼラチン、炭酸マグネシウム、マグネシウム/ラウリル硫酸ナトリウム、マンニトール、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ケイ酸塩、二酸化ケイ素、安息香酸ナトリウム、ソルビトール、デンプン、ステアリン酸、又はそれらの塩、糖類(すなわち、デキストロース、スクロース、ラクトース等)、滑石、トラガカント粘液、植物油(水素化された)、及びワックスを含む。エタノール及

50

び水は、造粒助剤として機能することもある。特定の例では、例えば、味マスキングフィルム(taste-masking film)、抗胃酸フィルム、又は放出抑制フィルムを備えた錠剤のコーティングが望ましい。着色剤、糖、及び有機溶剤又は水と組み合わせた天然及び合成ポリマーは、錠剤をコーティングするためにしばしば使用され、それにより糖剤がもたらされる。カプセル剤が錠剤以上に好ましい場合、薬物粉末、懸濁液、又はそれらの溶液は、適合性のハード又はソフトシェルカプセル剤中で送達できる。

#### 【0356】

一実施形態では、本発明の化合物は、皮膚用パッチ、半固体又は液体の配合物、例えば、ゲル、(マイクロ)エマルジョン、軟膏、溶液、(ナノ/マイクロ)懸濁液、又は発泡体などを介して、局所投与できる。皮膚及びその下の組織への薬物の浸透は、例えば、透過促進剤を使用して;水、有機溶剤、ワックス、油、合成及び天然ポリマー、界面活性剤、乳化剤を含む、脂肪親和性、親水性、及び両親媒性の賦形剤を適切に選択及び組み合わせて;pH調整によって;並びに、錯化剤の使用で調節できる。イオン導入などの他の技術は、本発明の化合物の皮膚浸透を調節するために使用されてもよい。経皮又は局所投与は、例えば、全身曝露が最小な局所的な送達が望ましい状況において好ましいであろう。

10

#### 【0357】

吸入による投与又は鼻への投与のために、本発明にかかる使用のための化合物は、通常、推進剤、例えば、メタン及びエタンに由来するハロゲン化炭素、二酸化炭素、又は他の任意の適切なガスを使用して、加圧バック又は噴霧器から、溶液、懸濁液、エマルジョン、又は半固体のエアゾールの形態で、都合よく送達される。局所用のエアゾールに関しては、ブタン、イソブテン、及びペンタンなどの炭化水素が有用である。加圧したエアゾールの場合には、適切な投薬単位が、測定された量を送達するためにバルブを提供することによって決定されてもよい。吸入器又は注入器において使用するための、例えばゼラチンのカプセル剤及び薬包は、配合されてもよい。これらは、典型的には、化合物の粉末混合物、及びラクトース又はデンプンなどの適切な粉末基材を含む。

20

#### 【0358】

注射による非経口投与のために配合された組成物は、通常は滅菌されており、例えば、アンプル、注射器、注射ペンの単位投薬形態、又は複数投与容器で提示されてもよく、後者は通常、防腐剤を含む。組成物は、油性又は水性ビヒクル中で、懸濁液、溶液、又はエマルジョンなどの形態をとってもよく、緩衝液、等張化剤、粘度増強剤、界面活性剤、懸濁及び分散剤、酸化防止剤、生体適合性ポリマー、キレート剤、及び防腐剤などの配合剤を含んでもよい。注射部位に応じて、ビヒクルは、水、合成油若しくは植物油、及び/又は有機共溶媒を含んでもよい。特定の例では、凍結乾燥された生成物又は濃縮液などで、非経口的配合物は、投与前に再構成又は希釈されるであろう。徐放性又は持続性の本発明の化合物を提供するデポ配合物は、ナノ/マイクロ粒子、又はナノ/マイクロ若しくは非微粒子の結晶の注入可能な懸濁液を含んでもよい。ポリ(乳酸)、ポリ(グリコール酸)などのポリマー、又はそれらのコポリマーは、当技術分野において周知の他のものに加えて、徐放性/持続性のマトリックスとして機能することができる。他のデポ送達システムは、切開を必要とするインプラント及びポンプの形態で提示されることもある。

30

#### 【0359】

本発明の化合物のための静脈内注射に適切な担体は、当技術分野において周知であり、イオン化合物を形成するための、例えば水酸化ナトリウムなどの塩基;等張化剤としてのスクロース又は塩化ナトリウム;及び、緩衝液、例えば、リン酸塩又はヒスチジンを含有する緩衝液を含有する水性溶液を含む。例えば、ポリエチレングリコールなどの共溶媒が添加されてもよい。これらの水性系は、本発明の化合物を溶解するのに効果的であり、全身投与の際の毒性が低くなる。溶液系の成分の割合は、溶解性及び毒性の特性を損なわせることなく、相当変化させることができる。更に、成分のアイデンティティは、異なってもよい。例えば、ポリエチレングリコール又は他の共溶媒のように、ポリソルベート又はポロキサマーなどの低毒性界面活性剤を使用してもよく、ポリビニルピロリドンなどの生体適合性ポリマーを添加してもよく、並びに他の糖及びポリオールをデキストロー

40

50

スの代わりに用いてもよい。

【0360】

本発明にかかる化合物は、全身的に及び/又は局所的に作用することもある。それらは、例えば、経口経路、非経口経路、肺内経路、鼻腔経路、舌下経路、舌側経路、口腔内経路、直腸経路、経皮経路、経皮経路、結膜経路、耳内経路による適切な様式で、又はインプラント又はステントとして投与できる。本発明の化合物は、経口的又は非経口的に投与されることが好ましい。

【0361】

経口投与に適切な投与形態は、従来技術に従って作用し、本発明にかかる化合物を、急速に及び/又は加減された様式で放出させ、本発明にかかる化合物を、結晶及び/若しくは非晶質形態、並びに/又は溶解形態で含有するものであり、例えば、錠剤(非コーティング錠、若しくは例えば、本発明にかかる化合物の放出を制御する、耐胃液性、若しくは遅溶解性、若しくは不溶性のコーティングを備える、コーティング錠)、口腔内で急速に崩壊する錠剤若しくはフィルム/ウェハ、フィルム/凍結乾燥物若しくはカプセル剤(例えば、ハード若しくはソフトゼラチンカプセル剤)、糖衣錠、顆粒剤、ペレット剤、散剤、乳剤、懸濁剤、エアゾール剤、又は液剤である。

10

【0362】

非経口投与は、吸収工程(例えば、静脈内、動脈内、心臓内、脊髄内、若しくは腰椎内)を回避できるか、又は吸収(例えば、筋肉内、皮下、皮内、経皮的、若しくは腹腔内)を含むことができる。非経口投与に適切な投与形態は、溶液、懸濁液、エマルジョン、凍結乾燥物、又は滅菌した粉末の形態で、注射及び注入するための調製物を含む。

20

【0363】

他の投与経路に関して、適切な例は、吸入可能な医薬形態(粉末吸入器、噴霧器を含む)、点鼻剤、液剤又は噴霧剤、錠剤、舌投与、舌下投与、口腔内投与のためのフィルム/ウェハ若しくはカプセル剤、坐剤、耳又は眼用調製物、腔用カプセル剤、水性懸濁剤(ローション、振盪混合物)、脂肪親和性懸濁剤、軟膏剤、クリーム剤、経皮吸収治療システム(例えば、パッチ)、ミルチ(milch)、ペースト、泡状物質、散布粉末、インプラント、又はステントである。

【0364】

本発明の治療的に有効な化合物は、完全な混合物の約0.1~99.5質量%、好ましくは約0.5~95質量%の濃度で、上に詳述された医薬品中に存在するべきである。

30

【0365】

上で詳述された医薬調製物はまた、本発明の化合物とは別に、他の医薬品有効成分を含有してもよい。

【0366】

治療的に有効な投与量は、当技術分野において周知の様々な方法を初めに使用して推定できる。動物試験において使用される初回投与量は、細胞培養アッセイで確立された有効濃度に基づくこともある。ヒト対象に適切な投薬量範囲は、例えば、動物試験及び細胞培養アッセイから得られたデータを使用して測定できる。特定の実施形態では、本発明の化合物は、経口投与のための薬剤として調製できる。経口投与の場合には、本発明の化合物の投薬量は、約0.01~100mg/kg(ここで、kgは、対象の体重を表す)である。いくつかの実施形態では、医薬の投薬量は、約0.01から20mg/kgまで(ここで、kgは対象の体重を表す)、又は任意選択で、約0.01から10mg/kgまで(ここで、kgは対象の体重を表す)、又は任意選択で、約0.01から5.0mg/kgまで(ここで、kgは対象の体重を表す)である。特定の実施形態では、本発明の化合物は、約0.001~1mg/kgの有効投与量、好ましくは約0.01~0.5mg/kg(ここで、kgは対象の体重を表す)で非経口投与される。

40

【0367】

経口投与のために一般的に使用される医薬のための投与計画は、1週当たり3回、1週当たり2回、1週当たり1回、1日3回、1日2回、又は1日1回である。特定の実施形態では、本発明の化合物は、24時間当たり約0.001~約50、好ましくは0.001~10mg/kg体重の合計量

50



で、活性成分として投与される。所望の結果を得るために、複数の単回投与形態で投与することは任意選択で可能である。単回投与は、約0.001～約30、特に0.001～3mg/kg体重の量の本発明の化合物を含むことができることが好ましい。

#### 【0368】

医薬(例えば、本発明の化合物)の有効量、又は治療上有効な量、又は投与量は、対象における病徴を改善するか、対象の生存を延長する医薬又は化合物の量を指す。そのような分子の毒性及び治療有効性は、例えば、LD50(50%の集団に対する致死量)及びED50(50%の集団に対する治療的に有効な投与量)を測定することにより、細胞培養の標準の薬学的手順又は実験動物により測定できる。毒性の治療効果に対する用量比は、治療指数であり、比LD50/ED50として表現できる。高い治療指数を示す薬剤が好ましい。

10

#### 【0369】

有効量又は治療上有効な量は、研究者、獣医、医師、又は他の臨床医により求められる、組織、系、動物、又はヒトの生物学的又は医学的反応を誘発させるであろう化合物又は医薬組成物の量である。投薬量は、特に、毒性がほぼ又は全くないED50を含む血中濃度の範囲内にある。投与量は、使用された投薬形態及び/又は利用された投与経路に依存して、この範囲内で変動することもある。正確な配合、投与経路、投薬量、及び投薬間隔は、対象の状態の詳細の観点から、当技術分野において公知の方法に従って選択されるべきである。

#### 【0370】

投薬の量及び間隔は、所望の効果を達成するのに十分な、活性部分の血漿レベル;すなわち、最小有効濃度(MEC)を提供するために、個々に調節されてもよい。MECは各化合物に対して変化するであろうが、例えば、インビトロのデータ及び動物実験から推定できる。MECを達成するのに必要な投薬量は、個々の特性及び投与の経路に依存する。局所投与又は選択的摂取の場合では、薬物の有効な局所濃度は、血漿濃度と関連がないこともある。

20

#### 【0371】

投与された化合物又は組成物の量は、処置されている対象の、性別、年齢、及び体重、罹患の重症度、投与の様式、並びに処方する医師の判断を含む、様々な要因に依存することもある。

#### 【0372】

本発明の組成物は、望ましい場合、活性成分を含有する1つ又は複数の単位投薬形態を含むバック又はディスペンサー装置中に存在することもある。そのようなバック又は装置は、例えば、プリスターバックなどの金属若しくはプラスチックホイル;又は、バイアル中などのガラス及びゴム栓を含んでもよい。バック又はディスペンサー装置は、投与に関する説明が添付されてもよい。適合性の薬学的な担体において調剤された、本発明の化合物を含む組成物はまた、調製され、適切な容器に入れられ、適応症の状態の処置のためにラベリングされてもよい。

30

#### 【0373】

本発明にかかる化合物は、それ自体で、又は必要とされる場合他の活性化合物と組み合わせて利用できる。本発明は更に、特に前述の疾患を処置及び/又は予防するための、本発明にかかる化合物のうちの少なくとも1つ、並びに1つ又は複数のさらなる活性化合物を含む医薬を提供する。

40

#### 【0374】

本発明にかかる化合物は、可溶性グアニル酸シクラーゼの刺激剤として作用し、例えば、それらの薬物動態学的及び薬力学的挙動、並びに/又はそれらの投与量活性関係、並びに/又はそれらの安全プロファイルなどの、例えばそれらのインビボの特性などに対する、従来技術から知られている化合物と比較して同一か改善された治療プロファイルを有する。したがって、それらは、ヒト及び動物の疾患を処置及び/又は予防するのに適切である。

#### 【0375】

本発明にかかる化合物は、血管弛緩、血小板凝集の阻害、及び血圧の減少をもたらし、

50

並びに冠血流の増加ももたらす。これらの効果は、可溶性グアニル酸シクラーゼの直接的な刺激、及び細胞内cGMPの増加を介して媒介される。更に、本発明にかかる化合物は、例えば、EDRF(内皮由来弛緩因子)、NOドナー、プロトポルフィリンIX、アラキドン酸、又はフェニルヒドラジン誘導体などの、cGMP濃度を増大させる物質の効果を増強する。

【0376】

本発明にかかる化合物は、心臓血管、肺、血栓塞栓症、並びに線維性症障害の処置及び/又は予防に適切である。

【0377】

したがって、本発明にかかる化合物は、心血管障害、例えば、高血圧症、急性及び慢性心不全、冠動脈性心疾患、安定及び不安定狭心症、末梢及び心血管障害、不整脈、心房性及び心室性不整脈等、並びに伝導障害、例えば、第1~3度房室ブロック(第1~3度ABブロック)、上室性頻脈性不整脈、心房細動、心房粗動、心室細動、心室粗動、心室性頻脈性不整脈、トルサードポアント頻脈、心房性及び心室性期外収縮、房室接合部期外収縮、洞不全症候群、失神、房室結節性リエントリー性頻脈、ウルフ-パーキンソン-ホワイト症候群の、急性冠症候群(ACS)、自己免疫性心臓障害(心膜炎、心内膜炎、弁膜炎(valvulitis)、大動脈炎、心筋症)、心原性ショック、敗血症性ショック、及びアナフィラキシーショックなどのショック、動脈瘤、ボクサー心筋症(心室期外収縮(PVC))の処置及び/又は予防のために、心筋虚血、心筋梗塞、発作、心肥大、一過性及び虚血発作、妊娠高血圧腎症、炎症性心血管障害、冠動脈及び末梢血管の痙攣などの血栓塞栓障害及び虚血、浮腫形成、例えば、心不全、末梢循環障害、再灌流傷害、動脈及び静脈性の血栓症、ミクロアルブミン尿症、心筋不全症、内皮障害(endothelial dysfunction)により引き起こされた肺水腫、脳浮腫、腎性浮腫、又は浮腫等の処置及び/又は予防のために、例えば、血栓溶解治療、経皮的血管形成術(PTA)、経管冠状動脈形成術(PTCA)、心臓移植及びバイパス手術後の再狭窄(restenoses)、並びに微小血管及び大血管性の損傷(血管炎)、フィブリノゲン及び低密度リポタンパク質(LDL)のレベルの増加、及びプラスミノゲン活性化因子阻害剤1(PAI-1)の濃度の増加を予防するために、更には勃起機能不全及び女性性機能不全の処置及び/又は予防のために、医薬中に使用できる。

【0378】

本発明の文脈において、心不全という用語は、急性非代償性心不全、右心不全、左心不全、全体的不全(global failure)、虚血性心筋症、拡張型心筋症、肥大型心筋症、特発性心筋症、先天性心疾患、心臓弁の欠陥、心臓弁の欠陥に関連する心不全、僧帽弁狭窄症、僧帽弁閉鎖不全症、大動脈弁狭窄症、大動脈弁閉鎖不全症、三尖弁狭窄症、三尖弁閉鎖不全症、肺動脈弁狭窄、肺動脈弁閉鎖不全、複合型心臓弁欠陥、心筋の炎症(心筋炎)、慢性心筋炎、急性心筋炎、ウイルス性心筋炎、糖尿病性心不全、アルコール性心筋症、心貯溜障害、並びに拡張期及び収縮期心不全などの、より特異型又は関連型の疾患も含む。

【0379】

加えて、本発明にかかる化合物は、動脈硬化症、脂質代謝の障害、低リポタンパク血症、脂質異常症、高トリグリセリド血症、高脂血症、高コレステロール血症、無リポタンパク血症(abetalipoproteinaemias)、シトステロール血症、黄色腫症、タンジール病、脂肪過多症、肥満症、並びに/又は複合型脂質異常症及びメタボリックシンドロームの処置及び/又は予防にも使用できる。

【0380】

本発明にかかる化合物は、加えて、一次及び二次レイノー現象の、微小循環障害、跛行、末梢及び自律神経ニューロパチー、糖尿病性細小血管症、糖尿病網膜症、四肢の糖尿病性潰瘍、壊疽、クレスト症候群、エリテマトーデス、爪真菌症、リウマチ障害の処置及び/又は予防のために、並びに創傷治癒の促進のために使用できる。

【0381】

本発明にかかる化合物は更に、泌尿器系障害、例えば、良性の前立腺症候群(BPS)、良性の前立腺肥大(BPH)、良性の前立腺腫脹(BPE)、膀胱下尿道閉塞(BOO)、下部尿路症候群(LUTS、ネコの泌尿器系症候群(FUS)を含む)、神経原性過活動膀胱(OAB)及び(IC)を含む泌

10

20

30

40

50

尿生殖器系の障害など、失禁(UI)、例えば、混合型尿失禁、切迫性尿失禁、腹圧性尿失禁又は溢流性尿失禁(MUI、UUI、SUI、OUI)など、骨盤痛、雄性及び雌性の泌尿生殖器系の臓器の良性及び悪性障害を処置するのに適切である。

#### 【0382】

本発明にかかる化合物は更に、腎障害、特に、急性及び慢性腎機能不全及び、急性及び慢性腎不全の処置及び/又は予防に適切である。本発明の文脈では、腎不全という用語は、その急性及び慢性兆候の両方、並びに腎臓の低灌流、透析中の低血圧症、閉塞性尿路疾患、糸球体症、糸球体腎炎、急性糸球体腎炎、糸球体硬化症、尿細管間質疾患などの基礎若しくは関連腎疾患、原発性及び先天的な腎疾患、腎炎などの腎障害性疾患、腎移植拒絶反応及び免疫複合体誘発性腎疾患、毒性物質により誘発される腎障害、造影剤誘発性腎障害などの免疫学的腎疾患、糖尿病及び非糖尿病性腎障害、腎盂腎炎、腎嚢胞、腎硬化症、高血圧性腎硬化症、及びネフローゼ症候群、例えば、クレアチニン及び/若しくは水排出の異常な低減、尿素、窒素、カリウム、及び/若しくはクレアチニンが異常に上昇した血液濃度、腎臓酵素、例えばグルタミルシンテターゼの活性の変化、尿浸透圧若しくは尿量の変化、マイクロアルブミン尿及びマクロアルブミン尿の増大、糸球体及び細動脈の病変、尿細管拡張、高リン酸塩血症、及び/又は透析の必要性によって診断的に特徴づけられる疾患を含む。本発明は、腎不全、例えば肺水腫、心不全、尿毒症、貧血、電解質障害(例えば高カルシウム血症(hypercalcaemia)、低ナトリウム血症)、並びに骨及び炭水化物代謝の障害の後遺症を処置及び/又は予防するための、本発明にかかる化合物の使用も含む。

10

20

#### 【0383】

更に、本発明にかかる化合物は、喘息障害、肺動脈高血圧症(PAH)、並びに左心疾患、HIV、鎌状赤血球貧血、血栓塞栓症(CTEPH)、サルコイドーシス(sarkoidosis)、COPD又は肺線維症に関連する肺高血圧症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、急性肺傷害(ALI)、 $\alpha$ -1-アンチトリプシン欠損症(AATD)、肺線維症、肺気腫症(例えば、たばこの煙により誘発された肺気腫症)、及び嚢胞性線維症(CF)を含む肺高血圧症(PH)の他の形態の処置及び/又は予防にも適切である。

#### 【0384】

本発明に記載される化合物はまた、NO/cGMPシステムの障害が特徴である中枢神経系疾患を制御するための活性化化合物を表す。それらは、特に、軽度認知障害、加齢関連学習及び記憶障害、加齢関連記憶喪失、血管性認知症、頭部外傷、発作、発作の後に生じる認知症(ポスト発作認知症)、外傷後頭部損傷、全般的な集中力障害、学習及び記憶障害を伴う子供の集中力障害、アルツハイマー病、レーヴィ小体認知症、ピック症候群を含む前頭葉の変性を伴う認知症、パーキンソン病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症を伴う認知症、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ハンチントン病、脱髄、多発性硬化症、視床変性、クロイツフェルト-ヤコブ認知症、HIV認知症、認知症又はコルサコフ症候群を伴う統合失調症などの状態/疾患/症候群に伴って発生するものなどの、認知障害後の認知、集中、学習、又は記憶を改善するのに特に適切である。それらは、不安、緊張、及び落ち込みなどの状態、CNS関連の性機能障害、及び睡眠障害などの中枢神経系疾患の処置及び/又は予防、並びに食物、刺激物、及び嗜癖性物質の摂取の病的障害の制御にも適切である。

30

40

#### 【0385】

更に、本発明にかかる化合物は、脳血流を制御するのに更に適切で、このように片頭痛を制御するための有能な薬剤を表す。それらは、更に、発作、脳虚血、及び頭蓋脳損傷などの脳梗塞(脳卒中)の後遺症の予防及び制御にも適切である。本発明にかかる化合物は、同様に、疼痛及び耳鳴症の状態を制御するために利用できる。

#### 【0386】

加えて、本発明にかかる化合物は、抗炎症作用を有しており、したがって、敗血症(SIRS)、多臓器不全(MODS、MOF)、腎臓の炎症性障害、慢性小腸炎(IBD、クローン病、UC)、膵炎、腹膜炎、リウマチ障害、炎症性皮膚病、及び炎症性眼疾患を処置及び/又は予防するための抗炎症剤として利用できる。

50

## 【0387】

更に、本発明にかかる化合物は、自己免疫疾患を処置及び/又は予防するためにも使用できる。

## 【0388】

本発明にかかる化合物は、更に、例えば、肺、心臓、腎臓、骨髄、及び特に肝臓などの内臓の線維性障害、並びに皮膚的線維症及び線維性眼障害の処置及び/又は予防に適切である。本発明の文脈では、線維性障害という用語は、特に以下の用語を含む：肝線維症、肝硬変、肺線維症、心内膜心筋線維症、腎障害、糸球体腎炎、介在性腎線維症、糖尿病、骨髄線維症、及び同様の線維性障害から生じる線維性損傷、強皮症(全身性強皮症としても公知)、モルフェア、ケロイド、肥厚性瘢痕(外科手術後も)、母斑、糖尿病網膜症、増殖性硝子体網膜症、並びに結合組織の障害(例えば、サルコイドーシス)。

10

## 【0389】

本発明にかかる化合物は更に、例えば緑内障の手術の結果としての、手術後の瘢痕を制御するのに適切である。本発明にかかる化合物は、老化及び角質化した皮膚にも美容的に使用できる。

## 【0390】

更に、本発明にかかる化合物は、肝炎、腫瘍、骨粗鬆症、緑内障、及び胃不全麻痺の処置及び/又は予防に適切である。

## 【0391】

更に、本発明の化合物は、胃腸疾患、例えば、胃腸炎、胃腸癌、胃腸障害等；及び食道運動障害の処置及び/又は予防に適切である。胃腸障害は、例えば、過敏性腸症候群(IBS)、非潰瘍性消化不良、慢性偽性腸閉塞、機能性消化不良、偽性結腸閉塞、十二指腸液逆流、胃食道逆流性疾患(GERD)、腸閉塞症の炎症(例えば、術後イレウス)、胃不全麻痺、胸やけ(胃腸管の高い酸度)、便秘(例えば、オピオイド、変形性関節症の薬物、骨粗鬆症の薬物などの薬物の使用に関連付けられる便秘；手術後の便秘；神経学的障害に関連付けられる便秘)を含む。食道運動障害は、例えば、噴門アカラシア(噴門痙攣症としても公知)、びまん性食道痙攣、及びくるみ割り食道を含む。

20

## 【0392】

本発明は更に、障害、特に上記された障害を処置及び/又は予防するための、本発明にかかる化合物の使用を提供する。

30

## 【0393】

本発明は更に、心不全、狭心症、高血圧症、肺高血圧症、虚血、血管障害、腎不全、血栓塞栓障害、男性性機能不全、全身性強皮症、鎌状赤血球性貧血、線維性障害、及び/又は動脈硬化症を処置及び/又は予防するための、本発明にかかる化合物の使用を提供する。

## 【0394】

本発明は更に、障害、特に上記された障害を処置及び/又は予防するための医薬の製造における、本発明にかかる化合物の使用を提供する。

## 【0395】

本発明は更に、心不全、狭心症、高血圧症、肺高血圧症、虚血、血管障害、腎不全、血栓塞栓障害、男性性機能不全、全身性強皮症、鎌状赤血球性貧血、線維性障害、及び/又は動脈硬化症を処置及び/又は予防するための、本発明にかかる医薬の製造における化合物の使用を提供する。

40

## 【0396】

本発明は更に、有効量の少なくとも1つの本発明の化合物を用いて、障害、特に上記された障害を処置及び/又は予防する方法を提供する。

## 【0397】

本発明は更に、以下の障害：心不全、狭心症、高血圧症、肺高血圧症、虚血、血管障害、腎不全、血栓塞栓障害、男性性機能不全、全身性強皮症、鎌状赤血球性貧血、線維性障害、及び/又は動脈硬化症を処置及び/又は予防する方法を提供する。

50

## 【0398】

本発明にかかる化合物は、単独、又は、必要であれば他の活性化合物と組み合わせて利用できる。本発明は更に、特に前述の障害を処置及び/又は予防するための、本発明にかかる化合物のうちの少なくとも1つ、及び1つ又は複数のさらなる活性化合物を含む医薬を提供する。適切な活性化合物の組み合わせの好ましい例は：

(1) 有機硝酸塩、及びNOドナー、例えば、ニトロプルシドナトリウム、ニトログリセリン、一硝酸イソソルビド、二硝酸イソソルビド、モルシドミン又はSIN-1、及び吸入NO；

(2) 例えば、ホスホジエステラーゼ(PDE)1、2、及び/又は5阻害剤、特に、シルденаフィル、バルデナフィル、及びタダラフィルなどのPDE5阻害剤などの環状グアノシンーリン酸(cGMP)の分解を阻害する化合物；

(3) 例えば及び好ましくは、血小板凝集阻害剤、抗凝固剤、又は線維素溶解促進性物質の群からの、抗血栓効果を有する薬剤；

(4) 例えば及び好ましくは、カルシウムアンタゴニスト、アンジオテンシンAIIアンタゴニスト、ACE阻害剤、エンドセリンアンタゴニスト、レニン阻害剤、受容体遮断剤、受容体遮断剤、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、及び利尿剤の群からの血圧低下活性化合物；

(5) 例えば及び好ましくは、例として及び好ましくはHMG-CoA還元酵素阻害剤若しくはスクアレン合成阻害剤などの甲状腺受容体アゴニスト及びコレステロール合成阻害剤、ACAT阻害剤、CETP阻害剤、MTP阻害剤、PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 、及び/若しくはPPAR $\alpha$ アゴニスト、コレステロール吸収阻害剤、リパーゼ阻害剤、高分子胆汁酸吸着剤、胆汁酸再吸着阻害剤、並びにリポタンパク(a)アンタゴニストの群からの脂質代謝改変活性化合物；並びに/又は、

(6) 例えば及び好ましくは、血小板凝集阻害剤、抗凝固剤、又は線維素溶解促進性物質の群からの、抗血栓効果を有する薬剤を含む。

## 【0399】

本発明の好ましい実施形態では、本発明にかかる化合物は、例として及び好ましくは、アスピリン、クロピドグレル、チクロピジン(ticlopidin)、リパーロキサバン、又はジピリダモールなどの血小板凝集阻害剤と組み合わせて投与される。

## 【0400】

本発明の好ましい実施形態では、本発明にかかる化合物は、例として及び好ましくは、キシメラガトラン、ダビガトラン、メラガトラン、ビバリルジン、又はクレキサランなどのトロンビン阻害剤と組み合わせて投与される。

## 【0401】

本発明の好ましい実施形態では、本発明にかかる化合物は、例として及び好ましくは、チロフィバン又はアブシキシマブなどの、GPIIb/IIIaアンタゴニストと組み合わせて投与される。

## 【0402】

本発明の好ましい実施形態では、本発明にかかる化合物は、例として及び好ましくは、リパーロキサバン(BAY 59-7939)、DU-176b、アピキサバン、オタミキサバン、フィデキサバン、ラザキサバン、フォンダパリヌクス、イドラパリヌクス、PMD-3112、YM-150、KFA-1982、EMD-503982、MCM-17、MLN-1021、DX 9065a、DPC 906、JTV 803、SSR-126512、又はSSR-128428などの第Xa因子阻害剤と組み合わせて投与される。

## 【0403】

本発明の好ましい実施形態では、本発明にかかる化合物は、ヘパリン、又は低分子量(LMW)ヘパリン誘導体と組み合わせて投与される。

## 【0404】

本発明の好ましい実施形態では、本発明にかかる化合物は、例として及び好ましくは、クマリンなどのビタミンKアンタゴニストと組み合わせて投与される。

## 【0405】

本発明の好ましい実施形態では、本発明にかかる化合物は、例として及び好ましくは、ニフェジピン、アムロジピン、ベラパミル、又はジルチアゼムなどのカルシウムアンタゴニストと組み合わせて投与される。

【0406】

本発明の好ましい実施形態では、本発明にかかる化合物は、 $\alpha_1$ -1受容体遮断剤(例えばブラゾシン)と組み合わせて投与される。

【0407】

本発明の好ましい実施形態では、本発明にかかる化合物は、例として及び好ましくは、プロプラノロール、アテノロール、チモロール、ピンドロール、アルプレノロール、オクスプレノロール、ペンブトロール、ブブラノロール、メチブラノロール、ナドロール、メ  
10  
ピンドロール、カラザロール、ソタロール、メトプロロール、ベタキソロール、セリプロ  
ロール、ビソプロロール、カルテオロール、エスモロール、ラベタロール、カルベジロー  
ル、アダプロロール、ランジオロール、ネビボロール、エパノロール、又はブシンドロー  
ルなどの 受容体遮断剤と組み合わせて投与される。

【0408】

本発明の好ましい実施形態では、本発明にかかる化合物は、例として及び好ましくは、ロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、又はエムブサルタンなどのアンジオテンシンIIアンタゴニストと組み合わせて投与される。

【0409】

本発明の好ましい実施形態では、本発明にかかる化合物は、例として及び好ましくは、  
20  
エナラプリル、カプトプリル、リシノプリル、ラミプリル、デラプリル、ホシノプリル、  
キノプリル、ペリンドプリル、又はトランドプリルなどのACE阻害剤と組み合わせて投与  
される。

【0410】

本発明の好ましい実施形態では、本発明にかかる化合物は、例として及び好ましくは、ボセンタン、ダルセンタン、アンブリセンタン、又はシタキセンタンなどのエンドセリンアンタゴニストと組み合わせて投与される。

【0411】

本発明の好ましい実施形態では、本発明にかかる化合物は、例えば好ましくは、アリス  
30  
キレン、SPP-600又はSPP-800などのレニン阻害剤と組み合わせて投与される。

【0412】

本発明の好ましい実施形態では、本発明にかかる化合物は、例えば好ましくは、スピロ  
ノラクトン又はエブレレノンなどのミネラルコルチコイド受容体アンタゴニストと組み合  
わせて投与される。

【0413】

本発明の好ましい実施形態では、本発明にかかる化合物は、例えば、フロセミド、トラ  
セミド、ブメタニド、及びピレタニドなどのループ利尿剤と、例えば、アミロライド及び  
トリウムテレンなどのカリウム保持性利尿薬と、例えば、スピロノラクトン、カンレノ酸  
カリウム、及びエブレレノンなどのアルドステロン拮抗薬と、更に例えば、ヒドロクロロ  
40  
チアジド、クロルタリドン、キシパミド、及びインダパミドなどのチアジド利尿薬と組み  
合わせて投与される。

【0414】

本発明の好ましい実施形態では、本発明にかかる化合物は、例として及び好ましくは、  
ダルセトラピブ、BAY 60-5521、アナセトラピブ、又はCETPワクチン(CETi-1)などのCETP  
阻害剤と組み合わせて投与される。

【0415】

本発明の好ましい実施形態では、本発明にかかる化合物は、例として及び好ましくは、  
D-チロキシン、3,5,3'-トリヨードサイロニン(T3)、CGS 23425、又はアキシチロム(CGS 2  
6214)などの甲状腺受容体アゴニストと組み合わせて投与される。

【0416】

10

20

30

40

50

本発明の好ましい実施形態では、本発明にかかる化合物は、例として及び好ましくは、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、又はピタバスタチンなどの、スタチンのクラスからのHMG-CoA還元酵素阻害剤と組み合わせて投与される。

【0417】

本発明の好ましい実施形態では、本発明にかかる化合物は、例として及び好ましくは、BMS-188494又はTAK-475などのスクアレン合成阻害剤と組み合わせて投与される。

【0418】

本発明の好ましい実施形態では、本発明にかかる化合物は、例として及び好ましくは、アバシミベ、メリナミド、パクチミベ、エフルシミベ、又はSMP-797などのACAT阻害剤と組み合わせて投与される。

10

【0419】

本発明の好ましい実施形態では、本発明にかかる化合物は、例として及び好ましくは、インプリタピド、BMS-201038、R-103757、又はJTT-130などのMTP阻害剤と組み合わせて投与される。

【0420】

本発明の好ましい実施形態では、本発明にかかる化合物は、例として及び好ましくは、ピオグリタゾン又はロシグリタゾンなどのPPAR アゴニストと組み合わせて投与される。

【0421】

本発明の好ましい実施形態では、本発明にかかる化合物は、例えば好ましくは、GW 501 516又はBAY 68-5042などのPPAR アゴニストと組み合わせて投与される。

20

【0422】

本発明の好ましい実施形態では、本発明にかかる化合物は、例として及び好ましくは、エゼチミブ、チクエシド、又はパマクエシドなどのコレステロール吸収阻害剤と組み合わせて投与される。

【0423】

本発明の好ましい実施形態では、本発明にかかる化合物は、リパーゼ阻害剤と組み合わせて投与され、好ましい例はオルリスタットである。

【0424】

本発明の好ましい実施形態では、本発明にかかる化合物は、例として及び好ましくは、コレスチラミン、コレスチポール、コレソルバム、コレスタゲル、又はコレスチミドなどの高分子胆汁酸吸着剤と組み合わせて投与される。

30

【0425】

本発明の好ましい実施形態では、本発明にかかる化合物は、例として及び好ましくは、ASBT(=IBAT)阻害剤、例えば、AZD-7806、S-8921、AK-105、BARI-1741、SC-435、又はSC-635などの胆汁酸再吸着阻害剤と組み合わせて投与される。

【0426】

本発明の好ましい実施形態では、本発明にかかる化合物は、例として及び好ましくは、ゲムカベンカルシウム(CI-1027)又はニコチン酸などのリポタンパク質(a)アンタゴニストと組み合わせて投与される。

40

【0427】

一般的な合成手順

本発明では、化合物の化学名が対応する構造に一致しない場合、化合物は対応する構造により特徴づけられる。

【0428】

一般的に、本明細書に開示される化合物は、本明細書に記載された方法により調製されてもよく、ここで、置換基は、更に注記されていない限り、上の式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(II)、式(IIa)、式(IIb)、式(IIc)、式(IId)、式(III)、式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(IVc)、式(Va)、式(Vb)、式(Vc)、又は式(Vd)に対して定義された通りである。以下の非限定的なスキーム及び例は、本発明を更に例示するために提示される。

50

## 【 0 4 2 9 】

当業者は、記載された化学反応が、本明細書に開示される多数の他の化合物を調製するのに容易に適合でき、及び本明細書に開示される化合物を調製するための代替的方法が、本明細書に開示される範囲内にあると見なされることを理解するであろう。例えば、例示されていない本発明にかかる化合物の合成は、例えば、干渉基(interfering group)を適切に保護することによる、記載されたもの以外の当技術分野において公知の他の適切な試薬を利用することによる、及び/又は反応条件の慣例の修正を行うことによる、当業者に明白な修正により成功裡に実施されてもよい。代わりに、本明細書に開示されるか、又は当技術分野において公知である他の反応物は、本明細書に開示される他の化合物の調製に対する適用性を有すると認識されるであろう。

10

## 【 0 4 3 0 】

以下に記載される例では、別途指示がない限り、全ての温度は、セルシウス度で記載される。試薬は、Aldrich Chemical Company社、Arco Chemical社、及びAlfa Chemical社などの商業供給業者から購入し、別途指示がない限り更に精製することなく使用した。共通溶媒は、Shantou XiLong Chemical Factory社、Guangdong Guanghua Reagent Chemical Factory Co. Ltd.社、Guangzhou Reagent Chemical Factory社、Tianjin YuYu Fine Chemical Ltd.社、Qingdao Tenglong Reagent Chemical Ltd.社、及びQingdao Ocean Chemical Factory社などの商業供給業者から購入した。

## 【 0 4 3 1 】

無水THF、ジオキサン、トルエン、及びエチルエーテルは、ナトリウムで溶媒を還流することにより得た。無水の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 及び $\text{CHCl}_3$ は、 $\text{CaH}_2$ で溶媒を還流することにより得た。EtOAc、PE、ヘキサン、N,N-ジメチルアセトアミド、及びN,N-ジメチルホルムアミドは、使用前に無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で処理した。

20

## 【 0 4 3 2 】

以下に記載される反応は、窒素又はアルゴンの正圧下、又は無水溶媒中で乾燥管(別途明示されていない限り)を用いて一般的に行い、ゴムセプタムを、典型的には注射器を介して基質及び試薬を導入するために、反応フラスコに取り付けた。ガラス容器を、オープン乾燥及び/又は熱乾燥した。

## 【 0 4 3 3 】

カラムクロマトグラフィーを、シリカゲルカラムを使用して実施した。シリカゲル(300~400メッシュ)を、Qingdao Ocean Chemical Factory社から購入した。 $^1\text{H}$  NMR分解能質量スペクトルは、溶媒として $\text{CDCl}_3$ 、 $\text{DMSO}-d_6$ 、 $\text{CD}_3\text{OD}$ 、又はアセトン- $d_6$ (ppmで報告)を使用し、標準試料としてTMS(0ppm)又はクロロホルム(7.25ppm)を使用して、Bruker Avance 400 MHz分光計又はBruker Avance III HD 600分光計により記録した。ピークの多重度を報告する場合、以下の略語を使用する:s(一重線)、d(二重線)、t(三重線)、m(多重線)、q(四重線)、br(幅広線)、dd(二重線の二重線)、dt(三重線の二重線)、dq(四重線の二重線)、ddd(二重線の二重線の二重線)、ddt(三重線の二重線の二重線)、dddd(二重線の二重線の二重線の二重線)。結合定数は、与えられる場合、ヘルツ(Hz)で報告した。

30

## 【 0 4 3 4 】

低分解能質量スペクトル(MS)データは、G1312Aバイナリポンプ及びG1316A TCCを備えた、Agilent 6320シリーズLC-MS分光計により測定した(カラムは、30 で操作した)。G1329Aオートサンプラー及びG1315B DAD検出器を分析に適用し、ESI源を、LC-MS分光計に使用した。

40

## 【 0 4 3 5 】

低分解能質量スペクトル(MS)データは、G1311Aクォータナリポンプ及びG1316A TCCを備えた、Agilent 6120シリーズLC-MS分光計で測定した(カラムは30 で操作した)。G1329Aオートサンプラー及びG1315B DAD検出器を分析に適用し、ESI源を、LC-MS分光計に使用した。

## 【 0 4 3 6 】

両方のLC-MS分光計には、Agilent Zorbax SB-C18、 $2.1 \times 30\text{mm}$ 、 $5 \mu\text{m}$ カラムを備えた。

50



試料濃度は、注入量により決定した。流量は、0.6mL/分であった。HPLCピークは、210nm及び254nmのUV-Vis波長で記録した。移動相は、アセトニトリル中の0.1%ギ酸(相A)、及び超純水中の0.1%ギ酸(相B)であった。Table 1(表1)にグラジエント溶離条件を示した:

【 0 4 3 7 】

【 表 1 】

表1: 低分解能質量スペクトル分析での移動相のグラジエント条件

時間(分)	A (CH <sub>3</sub> CN, 0.1% HCOOH)	B (H <sub>2</sub> O, 0.1% HCOOH)
0 - 3	5 - 100	95 - 0
3 - 6	100	0
6 - 6.1	100 - 5	0 - 95
6.1 - 8	5	95

10

【 0 4 3 8 】

以下の略語を、明細書全体にわたって使用する:

20

CDCl<sub>3</sub> クロロホルム-d

DMSO-d<sub>6</sub> ジメチルスルホキシド-d<sub>6</sub>

DMSO ジメチルスルホキシド

g グラム

mg ミリグラム

mol モル

mmol ミリモル

h 時間(hour、hours)

min 分(minute、minutes)

mL ミリリットル

30

μL マイクロリットル

rt 室温

【 0 4 3 9 】

以下の反応スキームは、本明細書に開示される化合物を調製するための工程を記載する。ここで、別段の指定がない限り、L<sup>1</sup>は、F、Cl、Br、I、又は他の適切な脱離基であり; L<sup>2</sup>は、H、又はCl、Br等などの脱離基であり; L<sup>3</sup>は、Cl、Br等などの脱離基であり; 各L、C1、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5c</sup>、R<sup>5d</sup>、R<sup>5e</sup>、R<sup>8a</sup>、m、及びnは、本明細書に定義された通りである。

【 0 4 4 0 】

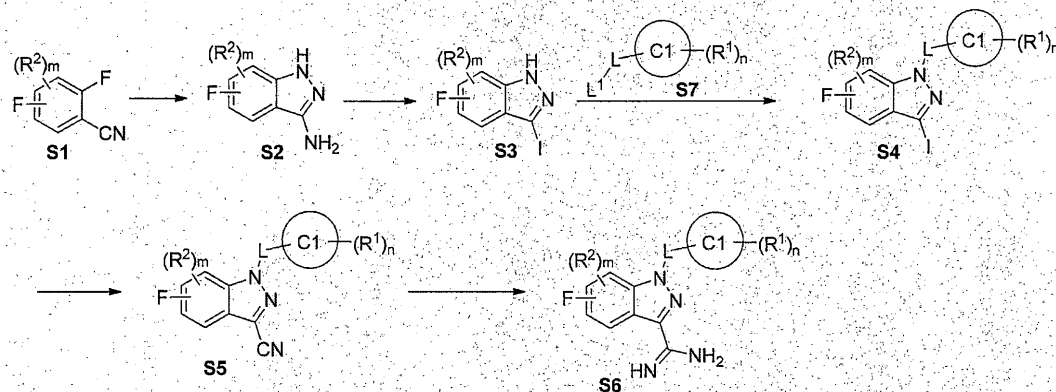
スキーム

【 0 4 4 1 】

40

## 【化 7 2】

スキーム1



10

## 【 0 4 4 2】

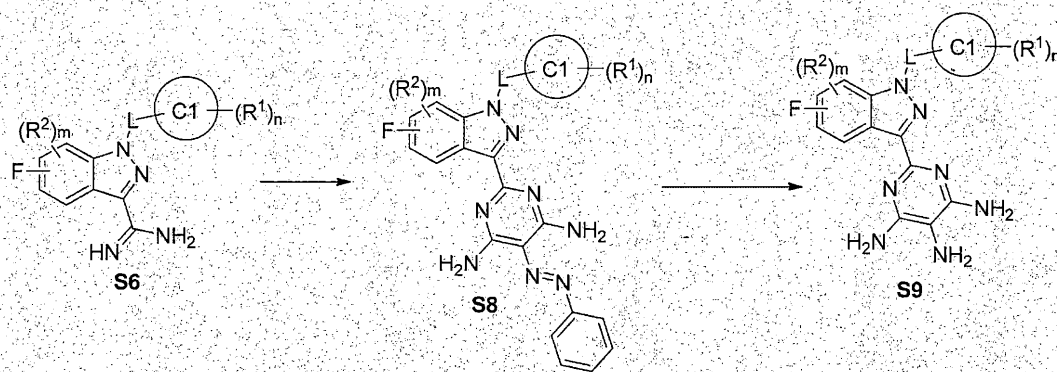
化合物S6は、スキーム1で例示されたプロセスにより調製でき、反応プロセスは、以下の通りである：化合物S1は、ヒドラジン水和物と反応して化合物S2を生じることができ；化合物S2は、適切な試薬（ボロントリフルオリドジエチルエーテラート及び亜硝酸イソアミルなど）とジアゾ反応させることができ、その後、生成物は、ヨウ素含有試薬（ヨウ化ナトリウム等）と反応して、化合物S3を生じることができ；化合物S3は化合物S7と置換反応させて化合物S4を生じることができ、その後、化合物S4は、シアノ化反応させてシアノ置換インダゾール誘導体S5を生じることができ；最後に、化合物S5は、適切な試薬の存在下で付加反応させて、ホルムアミジン誘導体S6を生じることができる。

20

## 【 0 4 4 3】

## 【化 7 3】

スキーム2



30

## 【 0 4 4 4】

化合物S9は、スキーム2で例示されたプロセスにより調製でき、反応プロセスは、以下の通りである：

## 【 0 4 4 5】

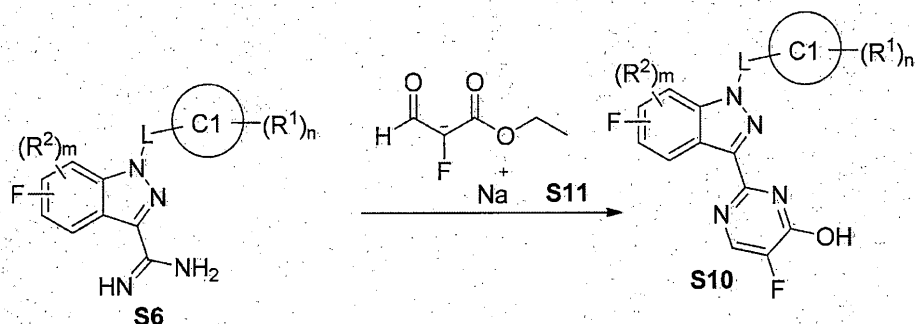
化合物S6は、ベンゼンアゾマロノニトリルと反応して化合物S8を生じることができ；その後、化合物S8は、金属パラジウム触媒の存在下で水素化還元して、化合物S9を生じることができる。

40

## 【 0 4 4 6】

## 【化 7 4】

スキーム3



10

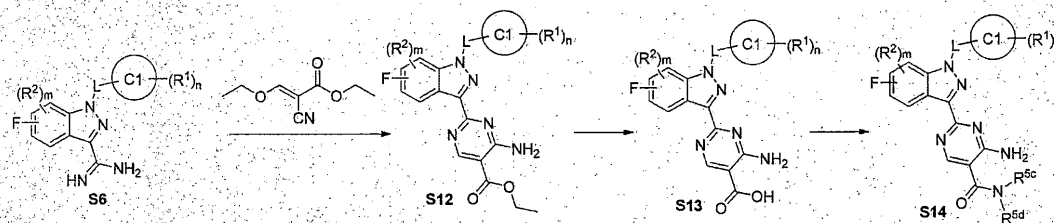
## 【0 4 4 7】

化合物**S10**は、スキーム3で例示されたプロセスにより調製でき、反応プロセスは、以下の通りである：化合物**S6**は、化合物**S11**と反応して化合物**S10**を生じることができる。

## 【0 4 4 8】

## 【化 7 5】

スキーム4



20

## 【0 4 4 9】

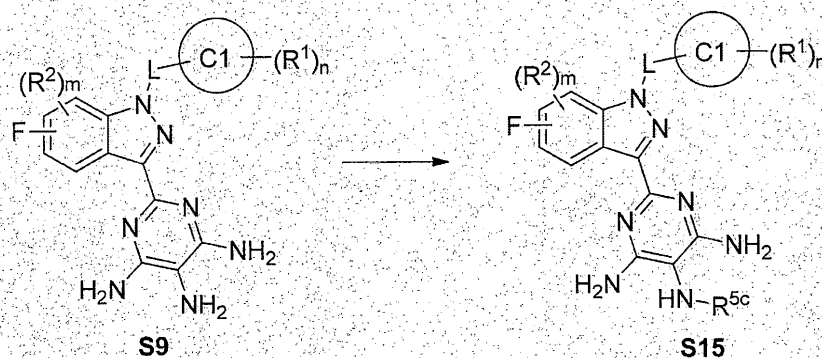
化合物**S14**は、スキーム4で例示されたプロセスにより調製でき、反応プロセスは、以下の通りである：化合物**S6**は、エチル(エトキシメチレン)シアノアセレートと直接(directly)反応して、化合物**S12**を生じることができ、その後、化合物**S12**は、塩基(水酸化ナトリウムなど)の存在下で加水分解させて化合物**S13**を生じることができ、その後、化合物**S13**は、化合物 $NHR^{5c}R^{5d}$ で、縮合剤の存在下で縮合反応させて化合物**S14**を生じることができる。

30

## 【0 4 5 0】

## 【化 7 6】

スキーム5



40

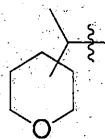
## 【0 4 5 1】

50

化合物S15は、スキーム5で例示されたプロセスにより調製でき、反応プロセスは、以下の通りである：化合物S9は、適切な試薬と反応して化合物S15を生じることができる。例えば、 $R^{5e}$ がテトラヒドロピラニルエチル(

【0452】

【化77】



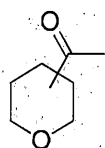
10

【0453】

)である場合、化合物S15は、化合物S9を、酢酸及びシアノ水素化ホウ素ナトリウムの存在下で、テトラヒドロピラニルエタノン(

【0454】

【化78】



20

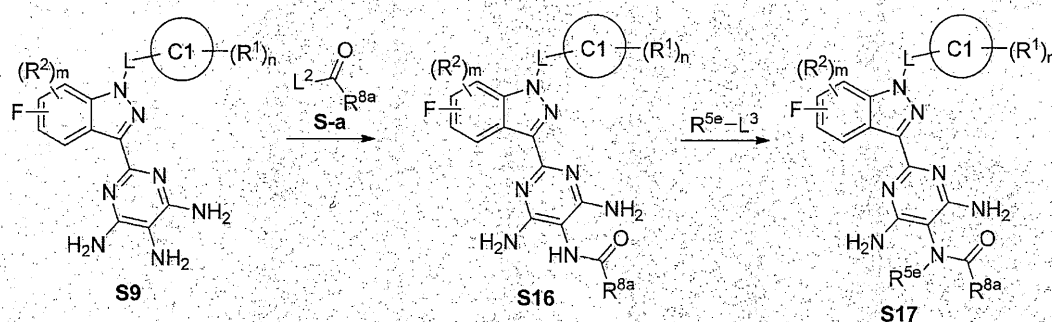
【0455】

)と反応させることにより生じることができる。

【0456】

【化79】

スキーム6



30

【0457】

化合物S16及び化合物S17は、スキーム6で例示されたプロセスにより調製でき、反応プロセスは、以下の通りである：化合物S9は、化合物S-aと、適切な試薬(縮合試薬又は基材)の存在下で縮合反応させて、化合物S16を生じることができ、その後、化合物S16は、化合物 $R^{5e}-L^3$ と反応して、化合物S17を生じることができる。本明細書に開示される以下の例は、本発明を更に説明するために提示される。しかしながら、これらの例は、本発明の範囲を制限するために使用されるべきでない。

40

【実施例】

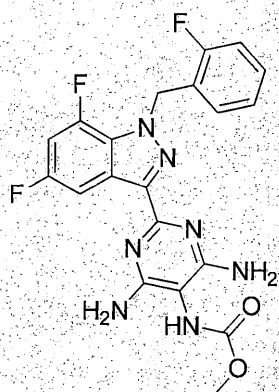
【0458】

(実施例1：メチル=(4,6-ジアミノ-2-(5,7-ジフルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート)

【0459】

50

## 【化 8 0】



10

## 【 0 4 6 0】

## 工程1: 5,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-アミン

2,3,5-トリフルオロベンズニトリル(14.0g、89.1mmol)をn-ブタノール(200mL)に溶解し、その後、ヒドラジン水和物(75mL、1540mmol)を窒素保護下で添加した。添加後、混合物を、150℃まで加熱し、終夜還流した。反応が完了した後、反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、水(100mL×3)及び飽和ブライン(50mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=2/1)で精製して、表題の化合物を黄色の固体(9.8g、65%)として得た。

20

MS(ESI, pos. ion) m/z:170.1(M+1)。

## 【 0 4 6 1】

## 工程2: 5,7-ジフルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール

5,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-アミン(10.0g、59.1mmol)を、無水テトラヒドロフラン(100mL)に溶解し、その後、ボロントリフルオリドジエチルエーテラート(15.0mL、118mmol)を、氷浴条件下でゆっくり滴下した。添加後、その後、反応フラスコを、-10℃下に置き、テトラヒドロフラン(35mL)中の亜硝酸イソアミル(10.3mL、76.7mmol)の溶液を、ゆっくり滴下した。添加後、反応混合物を30分間撹拌した。エチルエーテル(200mL)を添加して生成物を沈殿させ、混合物を吸引濾過して黒茶色の固体を得た。その後、固体を、アセトン(250mL)に溶解し、ヨウ化ナトリウム(11.5g、76.7mmol)を、氷浴条件下で添加し、生じた混合物を、室温で30分間撹拌した。反応混合物を、EtOAc(250mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、水(250mL×2)及び飽和ブライン(150mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮して、表題の化合物を、黒色の油状物(16.5g、99.7%)として得た。

30

## 【 0 4 6 2】

## 工程3: 5,7-ジフルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-3-ヨード-1H-インダゾール

5,7-ジフルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール(16.5g、58.9mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(100mL)に溶解し、その後、1-(プロモメチル)-2-フルオロベンゼン(12.3g、64.8mmol)及び炭酸セシウム(21.1g、64.8mmol)を添加した。混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を、EtOAc(200mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、水(150mL×3)及び飽和ブライン(100mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮して、表題の化合物を、褐色の油状物(22.9g、99.9%)として得た。

40

MS(ESI, pos. ion) m/z:389.25(M+1)。

## 【 0 4 6 3】

## 工程4: 5,7-ジフルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-カルボニトリル

5,7-ジフルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-3-ヨード-1H-インダゾール(22.9g、59.0mmol)を、ジメチルスルホキシド(300mL)に溶解し、その後、シアン化第一銅(5.81g、64.9mmol)を添加した。混合物を、150℃まで加熱し、3時間撹拌(stirred)した。混合物を室温ま

50

で冷却し、反応混合物を、強アンモニア水(100ml)と水(500mL)との混合物へと注ぎ、その後、生じた混合物を、石油エーテルと酢酸エチルとの混合溶媒(v/v=10/1、200mL×3)で抽出した。有機層を合わせ、水(100mL×3)及び飽和ブライン(100mL×2)で順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、溶媒を除去した。残留物を、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(v/v)=1/100)で精製して、黄色の固体(3.2g、19.0%)を得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:288.3(M+1)。

【0464】

工程5: 5,7-ジフルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-カルボキシミド

メタノール(150mL)中のナトリウムメトキシド(0.60g、10.0mmol)の溶液に、5,7-ジフルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-カルボニトリル(3.20g、11.0mmol)を添加した。混合物を、室温で2時間撹拌した。その後、混合物に、塩化アンモニウム(0.72g、13.0mmol)及び氷酢酸(2.5mL、130mmol)を添加した。反応混合物を、75℃まで加熱し、4時間還流した。添加後、混合物を、室温に冷却し、真空中で濃縮して、溶媒を除去した。残留物に、水(150ml)及び酢酸エチル(150ml)を添加し、その後、混合物に、水酸化ナトリウム水溶液(2mol/L)を添加して、pH10に調節した。反応混合物を、室温で1時間撹拌した。混合物を分液して有機層(orgainc layer)を得、水層を酢酸エチル(200mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(100mL×2)及び飽和ブライン(100mL×2)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、黄色の固体(2.7g、80.0%)を得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:305.3(M+1)。

【0465】

工程6: 2-(5,7-ジフルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)-5-(フェニルジアゼニル)ピリミジン-4,6-ジアミン

5,7-ジフルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-カルボキシミドアミド(2.6g、8.5mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(50mL)に溶解し、その後、トリエチルアミン(1.5mL、11mmol)を、混合物へと添加した。生じた混合物を、85℃まで加熱し、混合物に、N,N-ジメチルホルムアミド(50mL)中のベンゼンアゾマロノニトリル(1.8g、11mmol)の溶液を添加した。添加後、混合物を、100℃まで加熱し、4時間撹拌した。その後、反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物に、水(300mL)を添加し、生じた混合物を室温で1時間撹拌して、固体を沈殿させた。その後、混合物を、ブフナー漏斗によって吸引濾過した。濾過ケーキを、水(50mL×2)及びメタノール(50mL×2)で洗浄して、黄色の固体(4.0g、98.0%)を得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:475.4(M+1)。

【0466】

工程7: 2-(5,7-ジフルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン

2-(5,7-ジフルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)-5-(フェニルジアゼニル)ピリミジン-4,6-ジアミン(4.0g、8.4mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(100mL)に溶解し、その後、10%Pd/C(1.0g)を添加した。生じた混合物を、水素雰囲気(atmosphere)で、室温で終夜撹拌した。反応混合物を、セライトパッドを介して濾過し、濾過ケーキを、酢酸エチル(30mL×3)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮して溶媒を除去し、残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、黄色の固体(1.2g、37.0%)を得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:386.05(M+1)。

【0467】

工程8: メチル(4,6-ジアミノ-2-(5,7-ジフルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート

2-(5,7-ジフルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン(200mg、0.52mmol)を、ジクロロメタン(30ml)に溶解し、その後、ピリジン

(0.1mL、1mmol)及びクロロギ酸メチル(0.1mL、1.0mmol)を、氷浴条件下で滴下した。添加後、反応混合物を、2時間攪拌し続けた。反応混合物を真空で濃縮して溶媒を除去し、残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、淡黄色の固体(46mg、19.1%)を得た。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 444.0 (M+1);

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm) 8.38 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 8.00及び7.70 (2 br s, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7.18 (m, 1H), 7.14 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.99 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 6.20 (s, 4H), 5.82 (s, 2H), 3.63 (s, 3H).

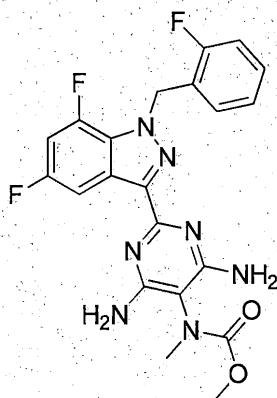
【0468】

(実施例2:メチル(4,6-ジアミノ-2-(5,7-ジフルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)(メチル)カルバメート)

10

【0469】

【化81】



20

【0470】

メチル(4,6-ジアミノ-2-(5,7-ジフルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート(550mg、1.24mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(30mL)に溶解した。その後、60%水素化ナトリウム(75mg、1.88mmol)を、0 で添加し、混合物を、この温度で20分間維持して、攪拌し、その後、ヨードメタン(85  $\mu$ L、1.37mmol)を、混合物へと添加した。生じた混合物を、30分間攪拌し続け、その後、室温で1時間攪拌した。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)でクエンチし、生じた混合物を、酢酸エチル(50mL  $\times$  2)で抽出した。合わせた有機層を、水(40mL)及び飽和ブライン(40mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空で濃縮して溶媒を除去し、残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=1/2)により精製して、白色の固体(260mg、45.8%)を得た。

30

MS (ESI, pos.ion) m/z: 458.2 (M+1);

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm) 8.37 (dd,  $J$  = 9.2, 1.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 2H), 7.29 - 7.18 (m, 1H), 7.13 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 6.42 (s, 4H), 5.82 (s, 2H), 3.66及び3.54 (2 s, 3H), 3.01 (s, 3H).

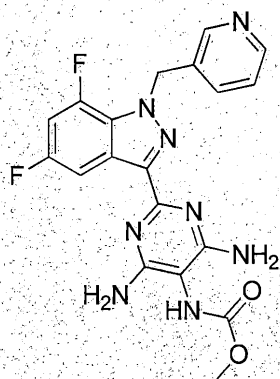
40

【0471】

(実施例3:メチル(4,6-ジアミノ-2-(5,7-ジフルオロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート)

【0472】

## 【化 8 2】



10

## 【0473】

工程1: 5,7-ジフルオロ-3-ヨード-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール

5,7-ジフルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール(3.0g、10.7mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(150ml)に溶解しその後、3-(プロモメチル)ピリジン臭化水素酸塩(3.0g、12.0mmol)及び炭酸セシウム(7.3g、22.0mmol)を添加した。混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を、エチルエーテル(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(50mL)及び飽和ブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過(filterd)した。濾液を真空で濃縮して、黄色の固体(3.50g、88.0%)を得た。

20

MS(ESI, pos.ion) m/z:372.1(M+1)。

## 【0474】

工程2: 5,7-ジフルオロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-3-カルボニトリル

シアニ化第一銅(845mg、9.44mmol)を、窒素保護下で、ジメチルスルホキシド(20ml)に溶解した。混合物を、150℃まで加熱し、ジメチルスルホキシド(25ml)中の5,7-ジフルオロ-3-ヨード-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール(3.50g、9.43mmol)の溶液(solution)を滴下した。添加後、混合物を、150℃で2.5時間撹拌し続けた(continued)。反応混合物を室温まで冷却し、水酸化アンモニウム(15mL)及び水(30mL)でクエンチした。混合物を、10分間撹拌し、その後、酢酸エチル(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(50mL)及び飽和ブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空で濃縮して溶媒を除去し、残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=2/1)により精製して、白色の固体(1.23g、48.3%)を得た。

30

MS(ESI, pos.ion) m/z:271.2(M+1)。

## 【0475】

工程3: 5,7-ジフルオロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-3-カルボキシミドアミド

100mL二口フラスコに、ナトリウムメトキシド(250mg、4.63mmol)を添加し、その後、混合物に、メタノール(25ml)、及び5,7-ジフルオロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-3-カルボニトリル(1.03g、3.81mmol)を添加した。混合物を、室温で2時間撹拌し、その後、塩化アンモニウム(265mg、4.95mmol)及び氷酢酸(0.90mL、16mmol)を添加した。結果として生じた混合物を、一晚還流させた。混合物を、室温まで冷却し、回転蒸発により濃縮して溶媒を除去した。反応混合物に、水(100ml)及び酢酸エチル(20ml)を添加しその後、混合物に、水酸化ナトリウム水溶液(2mol/L)を添加して、pH10に調節した。反応混合物を、室温で10分間撹拌した。反応混合物を、エチルエーテル(50L×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(20mL×2)及び飽和ブライン(40mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空で濃縮して、黄色の固体(1.0g、91.0%)を得た。

40

MS(ESI, pos.ion) m/z:288.2(M+1)。

## 【0476】

工程4: 2-(5,7-ジフルオロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)-5-(フ

50



エニルジアゼニル)ピリミジン-4,6-ジアミン

5,7-ジフルオロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-3-カルボキシミドアミド(1.0g、3.5mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(50mL)に溶解し、その後、トリエチルアミン(0.80mL、5.8mmol)を、混合物へと添加した。生じた混合物を、窒素保護下で85℃まで加熱し、混合物に、ベンゼンアゾマロニトリル(900mg、5.30mmol)を添加した。添加後、混合物を、100℃まで加熱し、5時間撹拌した。混合物を、室温まで冷却し、更に精製することなく、次の群で直接使用した。

MS(ESI, pos.ion) m/z:458.1(M+1)。

【0477】

工程5:2-(5,7-ジフルオロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン

10

前工程の反応混合物に、10%Pd/C(100mg)を添加した。生じた混合物を、水素雰囲気、室温で終夜撹拌した。反応混合物を、セライトパッドを介して濾過し、濾過ケーキを、メタノール(20mL×2)で洗浄し、その後、濾液を採取した。合わせた濾液を真空で濃縮して溶媒を除去した。残留物を、ジクロロメタン/メタノール(v/v)=15/1で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、茶色の固体(902mg、97.4%)を得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:369.1(M+1)。

【0478】

工程6:メチル(4,6-ジアミノ-2-(5,7-ジフルオロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート

20

2-(5,7-ジフルオロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン(900mg、2.44mmol)を、ジクロロメタン(15mL)に溶解し、その後、ピリジン(10mL、124mmol)及びクロロギ酸メチル(0.60mL、7.8mmol)を、0℃で滴下した。添加後、反応混合物を、0℃で2時間撹拌し続け、その後、室温で一晩撹拌した。反応混合物を真空で濃縮して溶媒を除去した。残留物を、ジクロロメタン/メタノール(v/v)=8/1で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色の固体(620mg、59.5%)を得た。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 427.3 (M+1);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 8.39 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.05及び7.72 (2br s, 1H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.27 (m, 2H), 6.25 (s, 4H), 5.82 (s, 2H), 3.63 (s, 3H).

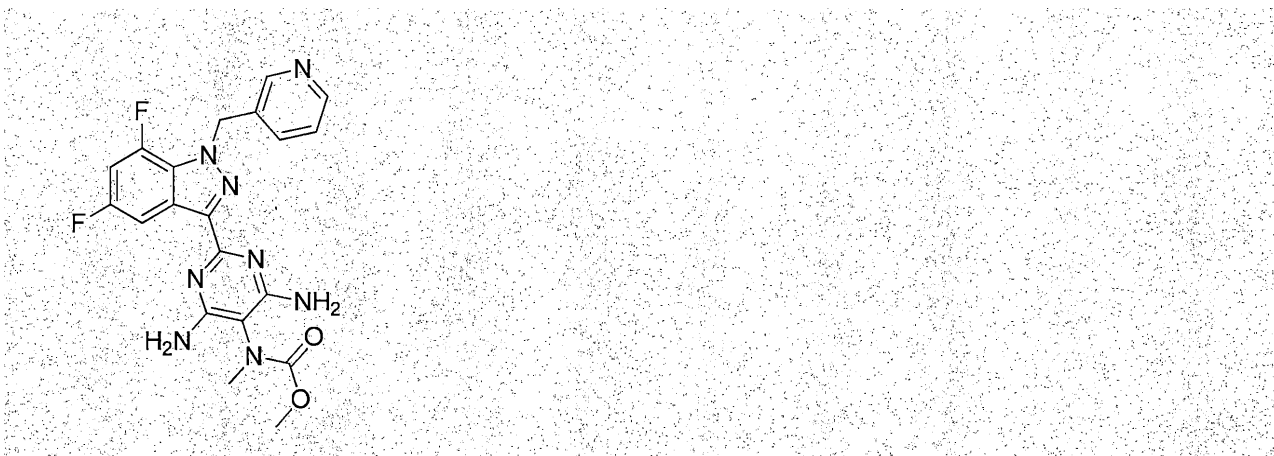
30

【0479】

(実施例4:メチル(4,6-ジアミノ-2-(5,7-ジフルオロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)(メチル)カルバメート)

【0480】

【化83】



40

【0481】

メチル(4,6-ジアミノ-2-(5,7-ジフルオロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール

50

ル-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート(180mg、0.422mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(20ml)に溶解した。その後、60%水素化ナトリウム(30mg、0.75mmol)を、0℃で添加し、混合物を、この温度で20分間攪拌し、その後、ヨードメタン(55μL、0.88mmol)を、混合物へと添加した。生じた混合物を、0℃で30分間攪拌し続け、その後、室温で1時間攪拌した。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液(20ml)でクエンチし、生じた混合物を、酢酸エチル(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(40mL)及び飽和ブライン(40mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。反応混合物を濾過し、濾液を真空で濃縮して溶媒を除去した。残留物を、ジクロロメタン/メタノール(v/v=10/1)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体(50mg、26.9%)を得た。

【0482】

MS (ESI, pos.ion) m/z: 441.1 (M+1);

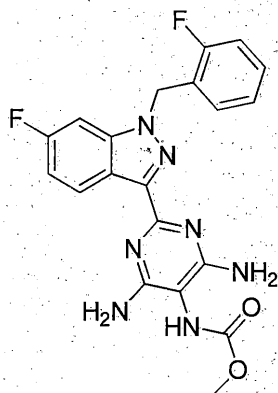
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.50 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 2H), 8.37 (dd, J = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 6.1, 1.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 2H), 6.41 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 5.80 (s, 2H), 3.66及び3.54 (2s, 3H), 3.01 (s, 3H).

【0483】

(実施例5:メチル(4,6-ジアミノ-2-(6-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート)

【0484】

【化84】



【0485】

工程1: 6-フルオロ-1H-インダゾール-3-アミン

2,4-ジフルオロベンズニトリル(10.00g、71.89mmol)を、500mLの二口フラスコへと添加し、その後、n-ブタノール(200mL)を添加した。その後、混合物に、ヒドラジン水和物(70.0mL、1443mmol)を窒素保護下で添加した。添加後、混合物を、150℃まで加熱し、17時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc(200mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、水(200mL×2)及び飽和ブライン(200mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=1/2)により精製して、表題の化合物を、黄色の液体(4.85g、44.7%)として得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:152.2(M+1)。

【0486】

工程2: 6-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール

6-フルオロ-1H-インダゾール-3-アミン(4.85g、32.1mmol)を、テトラヒドロフラン(50mL)に溶解し、その後、ボロントリフルオリドジエチルエーテラート(8.0mL、64.8mmol)を、氷浴条件下でゆっくり滴下した。添加後、その後、反応フラスコを、-10℃下に置き、その後、テトラヒドロフラン(20mL)中の亜硝酸イソamil(5.6mL、42.0mmol)の溶液を、ゆっくり滴下した。添加後、反応混合物を30分間攪拌した。エチルエーテル(100mL)を添加して固体生成物を沈殿させ、混合物を吸引濾過して黒茶色の固体を得た。その後、固体

を、アセトン(120mL)に溶解し、ヨウ化ナトリウム(6.25g、41.7mmol)を氷浴条件下で添加し、生じた混合物を、室温で30分間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル(100mL×3)で抽出し、合わせた有機層を水(200mL×2)及び飽和ブライン(150mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮して溶媒を除去して褐色を帯びた黒色の固体を得、この固体を、更に精製することなく次の工程で使用した。

MS(ESI, pos.ion) m/z:263.0(M+1)。

【0487】

工程3: 6-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-3-ヨード-1H-インダゾール

6-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール(500mg、1.91mmol)を、50mLフラスコへと添加し、その後、N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)、1-(ブromoメチル)-2-フルオロベンゼン(399mg、2.11mmol)、及び炭酸セシウム(688mg、2.11mmol)を添加した。混合物を、2時間室温で撹拌した。反応混合物を酢酸エチル(60mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、水(100mL×3)及び飽和ブライン(100mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空で濃縮して、表題の化合物を、褐色を帯びた黒色の油状物(0.706g、99.9%)として得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:371.0(M+1)。

【0488】

工程4: 6-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-カルボニトリル

6-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-3-ヨード-1H-インダゾール(1.5g、4.1mmol)を、50mLフラスコへと添加し、その後、ジメチルスルホキシド(20mL)及びシアン化第一銅(0.44g、4.9mmol)を、フラスコへと添加した。混合物を、150℃まで加熱し、3時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、反応混合物を、強アンモニア水(20mL)及び水(100mL)でクエンチし、その後、生じた混合物を、石油エーテルと酢酸エチルとの混合溶媒(v/v=10/1、50mL×3)で抽出した。有機層を合わせ、水(100mL×3)及び飽和ブライン(100mL×2)で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾液を、ロータリーエバポレーターで濃縮した。残留物を、石油エーテル/酢酸エチル(v/v=10/1)で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色の固体(589mg、54.0%)を得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:270.2(M+1)。

【0489】

工程5: 6-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-カルボキシミドアミド

メタノール(15mL)中のナトリウムメトキシド(122mg、2.26mmol)の溶液に、6-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-カルボニトリル(589mg、2.19mmol)を添加した。混合物を室温で2時間撹拌した。その後、混合物に、塩化アンモニウム(144mg、2.70mmol)及び氷酢酸(0.25mL、4.4mmol)を添加した。反応混合物を、75℃まで加熱し、4時間還流(refluxed)した。混合物を真空で濃縮して溶媒を除去した。残留物に、水(50mL)及び酢酸エチル(50mL)を添加し、その後、混合物に、水酸化ナトリウム水溶液(2mol/L)を添加して、pH10に調節した。反応混合物を、室温で20分間撹拌し、その後、分液して有機層を得た。水層を、酢酸エチル(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(100mL×2)及び飽和ブライン(100mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空で濃縮して、表題の化合物をオレンジ色の油状物(602mg、96.2%)として得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:287.2(M+1)。

【0490】

工程6: 2-(6-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)-5-(フェニルジアゼニル)ピリミジン-4,6-ジアミン

6-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-カルボキシミドアミド(602mg、2.10mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(2.5mL)に溶解し、その後、トリエチルアミン(0.35mL、2.5mmol)を、混合物へと添加した。生じた混合物を85℃まで加熱し、フラスコに、N,N-ジメチルホルムアミド(2.5mL)中のベンゼンアゾマロノニトリル(447.7mg、2.63mmol)の溶液をゆっくり滴下した。添加後、混合物を、100℃まで加熱し、4時間撹拌した。混合物を、室温まで冷却し、終夜撹拌した。混合物を、更に精製することなく、次の群で

直接使用した。

MS(ESI, pos.ion) m/z:457.3(M+1)。

【0491】

工程7: 2-(6-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン

前工程の反応混合物に、10%Pd/C(227mg)を添加した。生じた混合物を、水素雰囲気、室温で終夜撹拌した。反応混合物を、セライトパッドに通して濾過し、濾過ケーキを、酢酸エチル(60mL×3)で洗浄した。濾液を真空で濃縮して溶媒を除去し、残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、茶黒の泡状固体(0.717g、93.0%)を得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:368.2(M+1)。

【0492】

工程8: メチル(4,6-ジアミノ-2-(6-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート

2-(6-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン(700mg、1.91mmol)を、50mLフラスコへと添加し、その後、ピリジン(10mL、1mmol)及びクロロギ酸メチル(0.44mL、5.6mmol)を、氷浴条件下で滴下した。添加後、反応混合物を、氷浴条件下で10時間撹拌した。反応混合物に、酢酸エチル(100mL)を添加した。有機層を、水(100mL×2)及び飽和ブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=5/1)により精製して、表題の化合物を淡黄色の固体(0.758g、93.5%)として得た。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 426.2 (M+1);

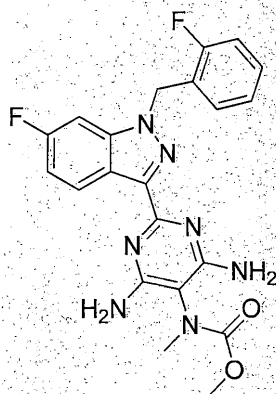
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.61 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.38 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 2H), 5.88 (s, 2H), 3.65 (s, 3H)。

【0493】

(実施例6: メチル(4,6-ジアミノ-2-(6-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)(メチル)カルバメート)

【0494】

【化85】



【0495】

メチル(4,6-ジアミノ-2-(6-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート(0.95g、2.2mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(15mL)に溶解した。その後、60%水素化ナトリウム(119mg、4.94mmol)及びヨードメタン(0.15mL、2.4mmol)を、氷浴条件下で添加し、混合物を、室温で3時間撹拌した。反応混合物を、ロータリーエバポレーターで直接濃縮し、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(酢

酸エチル)により精製して、表題の化合物を淡黄色の固体(0.385g、39.0%)として得た。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 440.2 (M+1);

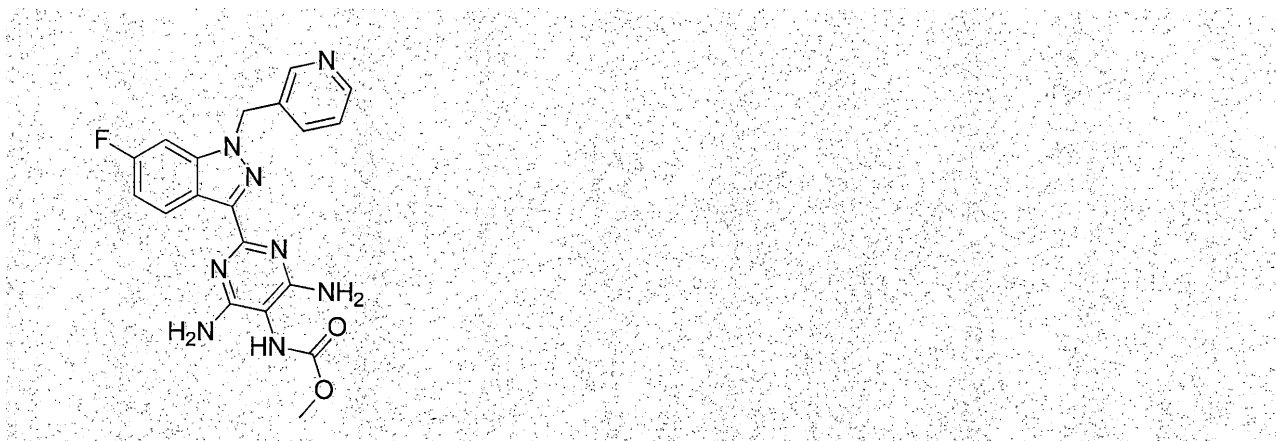
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.72 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 19.9, 7.5 Hz, 3H), 6.32 (br s, 4H), 5.73 (s, 2H), 3.65及び3.53 (2s, 3H), 3.00 (s, 3H).

【0496】

(実施例7: メチル(4,6-ジアミノ-2-(6-フルオロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート)

【0497】

【化86】



10

20

【0498】

工程1: 6-フルオロ-3-ヨード-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール

250mL二口フラスコに、6-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール(7.51g、28.7mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(113mL)、炭酸セシウム(19.7g、60.5mmol)、及び3-(プロモメチル)ピリジン臭化水素酸塩(7.94g、31.4mmol)を添加した。混合物を、2時間室温で撹拌した。反応混合物を、氷水(500mL)へと注ぎ、生じた混合物を、酢酸エチル(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、水(200mL×2)及び飽和ブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を、ロータリーエバポレーターで濃縮して、黄色の

30

固体(7.07g、69.9%)を得た。

MS(ESI, pos. ion) m/z: 354.05(M+1)。

【0499】

工程2: 6-フルオロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-3-カルボニトリル

500mL二口フラスコに、6-フルオロ-3-ヨード-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール(7.07g、20.0mmol)、ジメチルスルホキシド(100mL)、及びシアン化第一銅(2.21g、24.7mmol)を添加した。混合物を、150℃まで加熱し、2時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水酸化アンモニウム(70mL)及び水(300mL)でクエンチした。混合物を、10分間撹拌し、その後、酢酸エチル(300mL×5)で抽出した。有機層を合わせ、真空で濃縮して溶媒を除去した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=10/1)で精製して、表題の化合物を黄色の固体(1.41g、27.9%)として得た。

40

MS(ESI, pos. ion) m/z: 253.20(M+1)。

【0500】

工程3: 6-フルオロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-3-カルボキシミドアミド

ナトリウムメトキシド(1.21g、22.4mmol)を、メタノール(50mL)へと添加し、その後、6-フルオロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-3-カルボニトリル(1.41g、5.59mmol)を添加した。混合物を、室温で3時間撹拌し、その後、塩化アンモニウム(360mg、6.73mmol)及び氷酢酸(1.3mL、23mmol)を添加した。結果として生じた混合物を、一晚還流させた。混合物を、室温まで冷却し、回転蒸発により濃縮して溶媒を除去した。反応混合物

50

に、水(30mL)及び酢酸エチル(30mL)を添加し、その後、混合物に、水酸化ナトリウム水溶液(2mol/L)を添加して、pH10に調節した。反応混合物を、EtOAc(50mL×3)で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を、ロータリーエバポレーターで濃縮して、茶色の固体(1.45g、96.3%)を得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:270.0(M+1)。

【0501】

工程4: 2-(6-フルオロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)-5-(フェニルジアゼニル)ピリミジン-4,6-ジアミン

6-フルオロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-3-カルボキシミドアミド(1.40g、5.20mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(20mL)に溶解し、その後、トリエチルアミン(1.1mL、7.9mmol)を、混合物へと添加した。生じた混合物を、窒素保護下で85℃まで加熱し、混合物に、ベンゼンアゾマロノニトリル(1.2g、7.1mmol)を添加した。添加後、混合物を、100℃まで加熱し、5時間撹拌した。混合物を室温まで加温し、水(20mL)を混合物へと添加した。生じた混合物を、室温で1時間撹拌した。その後、白色の固体が沈殿し、混合物を吸引濾過した。濾過ケーキを、水(50mL×2)及びエタノール(50mL×2)で洗浄し、その後、オーブンで乾燥させて、黄褐色の固体(1.10g、48.0%)を得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:440.1(M+1)。

【0502】

工程5: 2-(6-フルオロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン

2-(6-フルオロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)-5-(フェニルジアゼニル)ピリミジン-4,6-ジアミン(1.1g、2.5mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(30mL)に溶解し、その後、10%Pd/C(110mg)を添加した。生じた混合物を、水素雰囲気で、室温で終夜撹拌した。反応混合物を、セライトパッドを介して濾過し、濾過ケーキを、メタノール(30mL×3)で洗浄し、その後、濾液を採取し、真空で濃縮して茶色の固体(800mg、91.0%)を得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:351.2(M+1)。

【0503】

工程6: メチル(4,6-ジアミノ-2-(6-フルオロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート

2-(6-フルオロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン(500mg、1.43mmol)を、ジクロロメタン(5mL)に溶解し、その後、ピリジン(8mL、99.4mmol)及びクロロギ酸メチル(0.25mL、3.2mmol)を、0℃で滴下した。添加後、反応混合物を、0℃で2時間撹拌し続けた。多くの固体が反応混合物中に沈殿した。混合物を濾過し、得られた固体を、分取クロマトグラフィーにより精製して、白色の固体(165mg、28.3%)を得た。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 409.3 (M+1);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.88 - 8.58 (m, 3H), 8.34及び8.05 (2 br s, 1H), 8.03 - 7.45 (m, 7H), 7.34 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.66 (s, 3H)

【0504】

(実施例8: メチル(4,6-ジアミノ-2-(6-フルオロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)(メチル)カルバメート)

【0505】

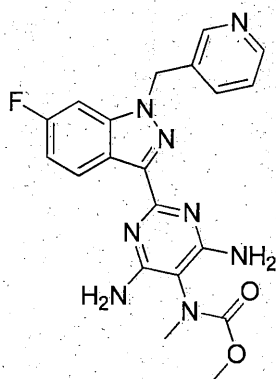
10

20

30

40

## 【化 8 7】



10

## 【 0 5 0 6】

メチル(4,6-ジアミノ-2-(6-フルオロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート(35mg、0.086mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(20mL)に溶解した。その後、60%水素化ナトリウム(6.0mg、0.15mmol)を0 で添加し、混合物を、この温度で20分間維持して、攪拌し、その後、ヨードメタン(8.0 $\mu$ L、0.13mmol)を、混合物へと添加した。生じた混合物を、0 で30分間攪拌し続け、その後、室温で1時間攪拌した。反応混合物に、飽和塩化アンモニウム水溶液(10mL)を添加して、反応をクエンチした。生じた混合物を真空で濃縮して溶媒を除去し、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=1/10)で精製して、表題の化合物を白色の固体(30.0g、82.9%)として得た。

20

MS (ESI, pos. ion) m/z: 423.3 (M+1);

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm) 8.73 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 24.6, 8.7 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 10.8 Hz, 4H), 5.80 (s, 2H), 3.66及び3.53 (2s, 3H), 3.01 (s, 3H).

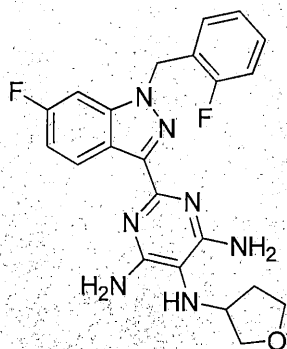
## 【 0 5 0 7】

(実施例9: 2-(6-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)-N<sup>5</sup>-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン)

30

## 【 0 5 0 8】

## 【化 8 8】



40

## 【 0 5 0 9】

50mL二口フラスコに、2-(6-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン(0.12g、0.33mmol)、ジヒドロフラン-3(2H)-オン(0.042g、0.49mmol)、及びメタノール(10mL)を添加した。その後、酢酸(0.16mL、2.8mmol)を、氷浴条件下で添加した。混合物を、室温で1時間攪拌し、その後、混合物に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.10g、1.6mmol)を添加した。その後、生じた混合物を、室温で終夜

50

撈拌した。反応混合物を真空で濃縮して溶媒を除去し、残留物に、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(50mL)を添加した。生じた混合物を、酢酸エチル(30mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(30mL)及び飽和ブライン(30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を、ロータリーエバポレーターで濃縮し、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=100/1)により精製して、淡黄色の固体(0.091g、64.0%)を得た。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 438.2 (M+1);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.72 (dd, J = 8.9, 5.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 9.8, 1.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 7.14 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14-7.06 (m, 2H), 6.07 (s, 4H), 5.72 (s, 2H), 3.93 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.63 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.81-1.75 (m, 1H);

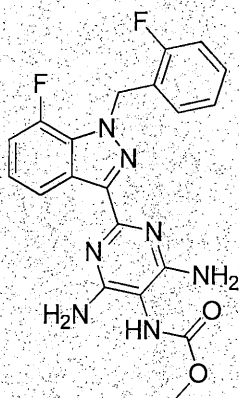
<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) -115.21 (s), -117.65 (s).

【0510】

(実施例10: メチル(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート)

【0511】

【化89】



【0512】

工程1: 7-フルオロ-1H-インダゾール-3-アミン

2,3-ジフルオロベンズニトリル(10.0g、71.9mmol)を、n-ブタノール(200mL)に溶解し、その後、ヒドラジン水和物(70.0mL、1440mmol)を、窒素保護下で滴下した。添加後、混合物を、150℃まで加熱し、10時間還流した。反応混合物を、室温まで冷却し、酢酸エチル(200mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、水(200mL×3)及び飽和ブライン(100mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空で濃縮して、表題の化合物を、黄色の固体(10.8g、99.4%)として得た。

MS(ESI, pos. ion) m/z:152.1(M+1)。

【0513】

工程2: 7-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール

7-フルオロ-1H-インダゾール-3-アミン(10.0g、66.2mmol)を、500mL反応フラスコ中に入れた無水テトラヒドロフラン(100mL)に溶解し、その後、ボロントリフルオリドジエチルエーテラート(16.8mL、133mmol)を、窒素保護下で、0℃でゆっくり滴下した。添加後、その後、反応フラスコを、-10℃下に置き、その後、テトラヒドロフラン(35mL)中の亜硝酸イソアミル(11.6mL、86.3mmol)の溶液を、ゆっくり滴下した。添加後、反応混合物を30分間撈拌した。エチルエーテル(200mL)を添加して、生成物を沈殿させ、混合物を吸引濾過して、黒茶色の固体を得た。その後、濾過ケーキを、アセトン(250mL)に溶解し、ヨウ化ナトリウム(13.0g、86.7mmol)を、氷浴条件下で添加し、生じた混合物を、室温で30分



間撈拌した。反応混合物を酢酸エチル(250mL×3)で抽出し、合わせた有機層を、水(250mL×2)及び飽和ブライン(150mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮して溶媒を除去し、褐色を帯びた黒色の固体を得、この固体を、更に精製することなく次の工程で使用した。

MS(ESI, pos.ion) m/z:262.9(M+1)。

【0514】

工程3: 7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-3-ヨード-1H-インダゾール

7-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール(17.4g、66.4mmol)を、250mL一口フラスコに入れたN,N-ジメチルホルムアミド(120mL)に溶解し、その後、1-(プロモメチル)-2-フルオロベンゼン(8.81mL、73.0mmol)及び炭酸セシウム(23.8g、73.0mmol)を添加した。混合物を、2時間室温で撈拌した。反応混合物を、EtOAc(200mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、水(150mL×3)及び飽和ブライン(100mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空で濃縮して、淡黄色の透明な油状物(11.0g、44.8%)として得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:370.9(M+1)。

【0515】

工程4: 7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-カルボニトリル

7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-3-ヨード-1H-インダゾール(11.0g、29.7mmol)を、500mLシングルフラスコに入れたジメチルスルホキシド(200mL)に溶解し、その後、シアニ化第一銅(3.00g、33.5mmol)を添加した。混合物を、150℃まで加熱し、窒素保護下で3時間撈拌した。混合物を室温まで冷却し、反応混合物を、強アンモニア水(100mL)及び水(500mL)の混合物へと注いで反応をクエンチし、その後、生じた混合物を、石油エーテルと酢酸エチルとの混合溶媒(v/v=1/10)で抽出した。有機層を合わせ、水(100mL×3)及び飽和ブライン(100mL×2)で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮して、茶色の固体(8.0g、99.9%)を得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:270.4(M+1)。

【0516】

工程5: 7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-カルボキシミドアミド

メタノール(150mL)中のナトリウムメトキシド(1.4g、26mmol)の溶液に、7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-カルボニトリル(7.0g、26mmol)を添加した。混合物を室温で2時間撈拌した。その後、混合物に、塩化アンモニウム(1.7g、32mmol)及び酢酸(3mL)を添加した。反応混合物を、75℃まで加熱し、5時間還流した。混合物を、室温に冷却し、真空内で濃縮して、溶媒を除去した。残留物に、水(150mL)及び酢酸エチル(150mL)を添加し、その後、混合物に、水酸化ナトリウム水溶液(2mol/L)を添加して、pH10に調節した。反応混合物を、室温で1時間撈拌した。混合物を、セライトパッドに通して濾過し、濾液を酢酸エチル(200mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(100mL×2)及び飽和ブライン(100mL×2)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮して、黄褐色の油状物(7.5g、100%)を得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:287.1(M+1)。

【0517】

工程6: 2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)-5-(フェニルジアゼニル)ピリミジン-4,6-ジアミン

7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-カルボキシミドアミド(6.8g、24mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(15mL)に溶解し、その後、トリエチルアミン(4.1mL、29mmol)を、混合物へと添加した。生じた混合物を85℃まで加熱し、混合物に、N,N-ジメチルホルムアミド(15mL)中のベンゼンアゾマロノニトリル(5.1g、30mmol)の溶液を添加した。添加後、混合物を、100℃まで加熱し、4時間撈拌し、その後、混合物を、室温で終夜撈拌した。反応混合物に、水(1.0L)を添加し、生じた混合物を、室温で1時間撈拌した。その後、混合物を、ブフナー漏斗によって吸引濾過した。濾過ケーキを、水(100mL×2)及びメタノール(50mL×2)で洗浄し、乾燥させて、黄色の固体(10.5g、96.0%)を得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:457(M+1)。

## 【 0 5 1 8 】

工程7: 2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン

2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)-5-(フェニルジアゼニル)ピリミジン-4,6-ジアミン(10.0g、21.9mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(200mL)に溶解し、その後、10%Pd/C(2.76g)を添加した。生じた混合物を、水素雰囲気、室温で終夜撹拌した。反応混合物を、セライトパッドに通して濾過し、濾液を真空で濃縮して溶媒を除去した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、黄色の固体(2.2g、27.0%)を得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:368.1(M+1)。

10

## 【 0 5 1 9 】

工程8: メチル(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート

2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン(500mg、1.36mmol)を、ジクロロメタン(30.0mL)に溶解し、その後、ピリジン(0.16mL、2.0mmol)及びクロロギ酸メチル(0.125mL、1.62mmol)を、0℃で滴下した。添加後、反応混合物を、1時間撹拌し続けた。生じた混合物を真空で濃縮して溶媒を除去し、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール(v/v)=1/1)により精製して、表題の化合物を淡黄色の固体(208mg、35.2%)として得た。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 426.1 (M+1);

20

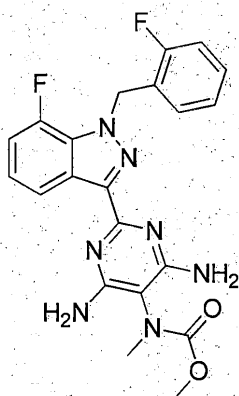
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01及び7.69 (2 br s, 1H), 7.35 (dd, J = 13.5, 6.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.07 (m, 4H), 6.96 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.17 (s, 4H), 5.84 (s, 2H), 3.63 (s, 3H)。

## 【 0 5 2 0 】

(実施例11: メチル(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)(メチル)カルバメート)

## 【 0 5 2 1 】

## 【 化 9 0 】



30

40

## 【 0 5 2 2 】

メチル(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート(0.10g、0.24mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)を、50mL二口フラスコへと添加した。その後、60%水素化ナトリウム(0.014g、0.35mmol)を、0℃で添加した。その後、混合物を、0℃で30分間撹拌した。ヨードメタン(0.018mL、0.29mmol)を、氷浴条件下で添加し、混合物を、室温で4時間撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、生じた混合物を、酢酸エチル(30mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(50mL)及び飽和ブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を、ロータリーエバポレーターで濃縮し、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=80/1、0.5%トリエチルアミン)により精製して、白

50

色の固体 (58mg、56.0%) を得た。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 440.0 (M+1);

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm) 8.55 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 13.2, 6.2$  Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.12 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.93 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 6.35 (s, 4H), 5.83及び3.66(2s, 3H), 3.66 (s, 0.8 5H), 3.54 (s, 2.15H), 3.01 (s, 3H);

$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm) -118.77 (d,  $J = 6.9$  Hz), -134.38 (d,  $J = 6.9$  Hz).

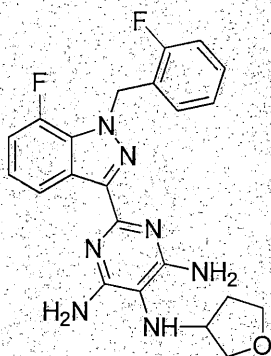
【 0 5 2 3 】

(実施例12: 2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)-N<sup>5</sup>-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン)

10

【 0 5 2 4 】

【 化 9 1 】



20

【 0 5 2 5 】

50mL二口フラスコに、2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン(0.12g、0.33mmol)、ジヒドロフラン-3(2H)-オン(0.042 g、0.49mmol)、及びメタノール(10.0mL)を添加した。その後、酢酸(0.19mL、3.3mmol)を、氷浴条件下で添加した。混合物を、室温で1時間攪拌し、その後、混合物に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.10g、1.6mmol)を添加した。その後、生じた混合物を、室温で終夜攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して溶媒を除去し、残留物に、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(40mL)を添加した。生じた混合物を、酢酸エチル(30mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(50mL)及び飽和ブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を、ロータリーエバポレーターで濃縮し、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=100/1)により精製して、淡黄色の固体(0.055g、38.0%)を得た。

30

MS (ESI, pos. ion) m/z: 438.2 (M+1);

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm) 8.55 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 13.5, 6.3$  Hz, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 6.96 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.09 (s, 4H), 5.82 (s, 2H), 3.94 (q,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.73 - 3.60 (m, 2H), 3.54 (dd,  $J = 8.7, 3.3$  Hz, 1H), 3.47 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 1.92 (t d,  $J = 14.6, 7.5$  Hz, 1H), 1.78 (ddd,  $J = 16.1, 7.5, 4.5$  Hz, 1H);

40

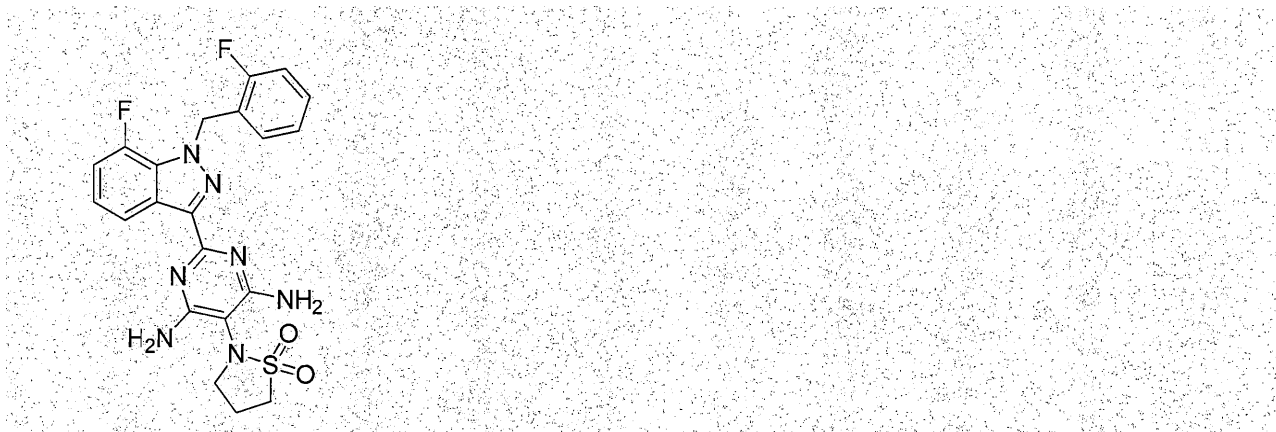
$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm) -118.76 (d,  $J = 7.1$  Hz), -134.44 (d,  $J = 7.1$  Hz).

【 0 5 2 6 】

(実施例13: 2-(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)イソチアゾリジン1,1-ジオキシド)

【 0 5 2 7 】

## 【化 9 2】



10

## 【0528】

工程1: 3-クロロ-N-(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)プロパン-1-スルホンアミド

50mL二口フラスコに、2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン(0.050g、0.14mmol)及びジクロロメタン(5mL)を添加した。その後、ピリジン(0.22mL、2.7mmol)及び3-クロロプロパン-1-スルホニルクロリド(0.020mL、0.16mmol)を、0 で添加した。混合物を、室温で終夜撹拌した。反応混合物に、ジクロロメタン(30mL)を添加し、生じた混合物を、水(30mL)及び飽和ブライン(30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を、ロータリーエバポレーターで濃縮し、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=60/1、0.5%トリエチルアミン)により精製して、淡黄色の固体(0.046g、67.0%)を得た。

20

MS(ESI, pos.ion) m/z:508.1(M+1)。

## 【0529】

工程2: 2-(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)イソチアゾリジン1,1-ジオキシド

50mL一口フラスコ(falsk)に、3-クロロ-N-(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)プロパン-1-スルホンアミド(0.11g、0.22mmol)、炭酸カリウム(0.060g、0.43mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(5.0mL)を添加した。混合物を、80 で終夜撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、混合物に水(30mL)を添加し、生じた混合物を、酢酸エチル(30mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(30mL)及び飽和ブライン(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を、ロータリーエバポレーターで濃縮し、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=80/1、0.5%トリエチルアミン)により精製して、淡黄色の固体(0.081g、79.0%)を得た。

30

MS (ESI, pos. ion) m/z: 472.2 (M+1);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 13.5, 5.9 Hz, 1H), 7.22 (ddt, J = 12.4, 7.8, 6.0 Hz, 3H), 7.13 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 4H), 5.84 (s, 2H), 3.49 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 2.50 - 2.41 (m, 2H);

40

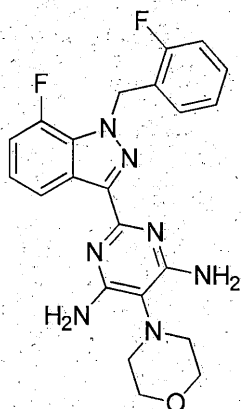
<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) -118.72 (d, J = 7.2 Hz), -134.13 (d, J = 7.2 Hz)。

## 【0530】

(実施例14: 2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)-5-モルホリノピリミジン-4,6-ジアミン)

## 【0531】

## 【化 9 3】



10

## 【0532】

## 工程1: 2-モルホリノマロノニトリル

モルホリン-4-カルバルデヒド(3.00g、26.1mmol)及びn-ヘプタン(30.0mL)を、100mLシングルフラスコへと添加し、その後、銅(II)トリフルオロメタンスルフォナート(0.94g、2.6mmol)及びトリメチルシリルシアニド(4.89mL、39.1mmol)を添加した。混合物を、窒素保護下で8時間かけて80℃まで加熱した。反応混合物を、室温まで冷却し、濃縮して溶媒を除去した。残留物に、酢酸エチル(80mL)を添加した。混合物を、水(80mL)及び飽和ブライン(80mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を、ロータリーエバポレーターで濃縮し、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=7/1)により精製して、白色の固体(1.82g、46.2%)を得た。

20

MS (ESI, neg. ion) m/z: 150.1 (M-1);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) 4.66 (s, 1H), 3.85 - 3.79 (m, 4H), 2.78 - 2.72 (m, 4H).

## 【0533】

## 工程2: 2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)-5-モルホリノピリミジン-4,6-ジアミン

30

50mL-口フラスコに、2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン(0.20g、0.54mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)、及びトリエチルアミン(0.11mL、0.79mmol)を添加した。混合物を80℃まで加熱し、その後、2-モルホリノマロノニトリル(0.12g、0.79mmol)を添加した。生じた混合物を100℃まで加熱し、終夜撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(80mL)で抽出した。合わせた有機層を、水(80mL)及び飽和ブライン(80mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を、ロータリーエバポレーターで濃縮し、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=200/1、0.5%トリエチルアミン)により精製して、白色の固体(16mg、7.0%)を得た。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 438.1(M+1);

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 13.5, 6.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 6.94 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.13 (s, 4H), 5.82 (s, 2H), 3.74 (s, 4H), 2.94 (s, 4H);

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) -118.76 (d, J = 7.0 Hz), -134.45 (d, J = 7.0 Hz).

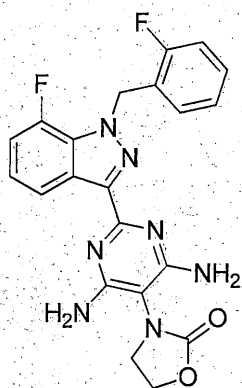
## 【0534】

## (実施例15: 3-(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)オキサゾリジン-2-オン)

## 【0535】

50

## 【化 9 4】



10

## 【 0 5 3 6】

工程1: 2-クロロエチル(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート

2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン(150mg、0.408mmol)を、ジクロロメタン(20mL)に溶解し、その後、ピリジン(0.10mL、1.2mmol)及び2-クロロエチルchloroformate(0.050mL、0.48mmol)を滴下した。反応混合物を、1時間撹拌し続けた。反応混合物を、ジクロロメタン(70mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(30mL)及び飽和ブライン(40mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮して、黄色の固体(175mg、90.5%)を得た。

20

MS(ESI, pos.ion) m/z:474.1(M+1)。

## 【 0 5 3 7】

工程2: 3-(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)オキサゾリジン-2-オン

2-クロロエチル(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート(175mg、0.369mmol)を、0 で、無水テトラヒドロフラン(10mL)に溶解した。その後、60%水素化ナトリウム(23mg、0.58mmol)を0 で添加し、混合物を、0 で2時間撹拌した。反応混合物を、塩化アンモニウム水溶液溶液(20mL)でクエンチし、酢酸エチル(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(20mL)及び飽和ブライン(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して溶媒を除去した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、白色の固体(21mg、13.0%)を得た。

30

MS (ESI, pos.ion) m/z: 438.1 (M+1);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 13.2, 6.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.09 (m, 4H), 6.96 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.61 (s, 4H), 5.84 (s, 2H), 4.43 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.71 - 3.63 (m, 2H)。

## 【 0 5 3 8】

(実施例16: N-(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)

40

## 【 0 5 3 9】

## 【化 9 5】



10

## 【0 5 4 0】

50mL二口フラスコに、2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン(0.10g、0.27mmol)、テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(0.035g、0.30mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)を添加した。その後、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオリン酸塩(0.12g、0.32mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.13mL、0.79mmol)を、0  
 で添加した。混合物を、氷浴条件下で6時間撹拌した。反応混合物を、水(30mL)へと注ぎ、生じた混合物を、酢酸エチル(30mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(50mL)及び飽和ブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を、ロータリーエバポレーターで濃縮し、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=80/1、0.5%トリエチルアミン)により精製して、白色の固体(0.081g、64.0%)を得た。

20

MS (ESI, pos. ion) m/z: 466.1 (M+1);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.70 (s, 1H), 8.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 14.0, 6.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.10 (m, 4H), 6.98 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.00 (s, 4H), 5.84 (s, 2H), 4.46 (dd, J = 7.9, 6.1 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 14.5, 7.0 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 13.7, 7.2 Hz, 1H), 2.22 - 2.03 (m, 2H), 1.98 - 1.79 (m, 2H);

30

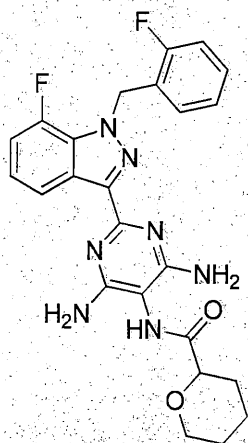
<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) -118.75 (d, J = 7.1 Hz), -134.30 (d, J = 7.2 Hz).

## 【0 5 4 1】

(実施例17: N-(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボキサミド)

## 【0 5 4 2】

## 【化 9 6】



10

## 【 0 5 4 3】

N,N-ジメチルホルムアミド(20mL)に、2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン(100mg、0.272mmol)及びテトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸(53mg、0.41mmol)を添加した。その後、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(155mg、0.408mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.20mL、1.2mmol)を添加した。混合物を、室温で終夜撹拌した。反応混合物を、エチルエーテル(50L×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(40mL)及び飽和ブライン(40mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空で濃縮して溶媒を除去し、残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=1/5)により精製して、黄色の固体(40mg、30.7%)を得た。

20

MS (ESI, pos.ion) m/z: 480.1 (M+1);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.57 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 13.6, 5.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.08 (m, 4H), 6.97 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.00 (s, 4H), 5.84 (s, 2H), 4.05 - 3.95 (m, 2H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 2H), 1.69 - 1.48 (m, 4H).

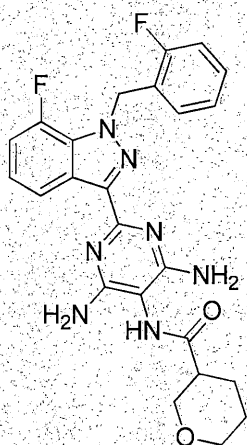
30

## 【 0 5 4 4】

(実施例18: N-(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルボキサミド)

## 【 0 5 4 5】

## 【化 9 7】



40

## 【 0 5 4 6】

N,N-ジメチルホルムアミド(20mL)に、2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-イン

50



ダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン(120mg、0.327mmol)及びテトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルボン酸(64mg、0.492mmol)を添加した。その後、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(187mg、0.492mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.22mL、1.3mmol)を添加した。混合物を、室温で終夜撹拌した。反応混合物を、エチルエーテル(50L×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(40mL)及び飽和ブライン(40mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空で濃縮して、溶媒を除去し、残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=1/5)により精製して、黄色の固体(49mg、31.3%)を得た。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 480.2 (M+1);

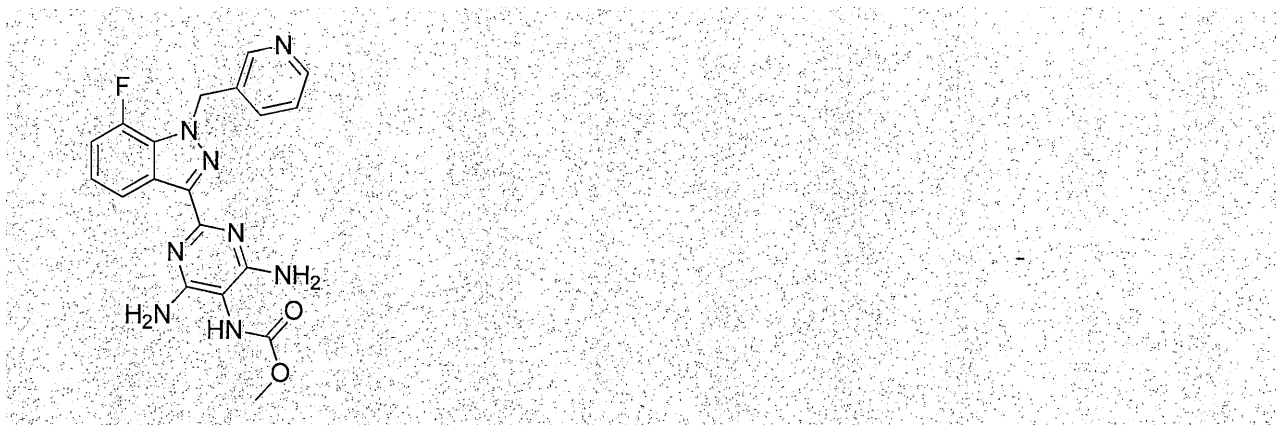
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.72 (s, 1H), 8.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.09 (m, 5H), 6.98 (s, 1H), 6.03 (s, 4H), 5.84 (s, 2H), 4.10 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.64 (dd, J = 51.2, 20.9 Hz, 4H), 1.40 (d, J = 6.3 Hz, 1H).

【0547】

(実施例19: メチル(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート)

【0548】

【化98】



【0549】

工程1: 7-フルオロ-3-ヨード-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール

7-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール(0.993g、3.79mmol)を、100mLフラスコへと添加し、その後、N,N-ジメチルホルムアミド(20mL)、3-(ブROMOMETHYL)ピリジン臭化水素酸塩(1.491g、5.72mmol)、及び炭酸セシウム(2.71g、8.32mmol)を添加した。混合物を、室温で3時間撹拌した。反応混合物を、EtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、水(200mL×3)及び飽和ブライン(200mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を、ロータリーエバポレーターで濃縮して、褐色を帯びた黒色の油状物(781mg、58.4%)を得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:354.0(M+1)。

【0550】

工程2: 7-フルオロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-3-カルボニトリル

フラスコに、7-フルオロ-3-ヨード-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール(5.76g、16.3mmol)を添加し、その後、ジメチルスルホキシド(80mL)及びシアン化第一銅(1.613g、18.01mmol)を添加した。混合物を、油浴条件下で150℃まで加熱し、4時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、反応混合物を、強アンモニア水(100mL)と水(500mL)との混合物へと注ぎ、その後、生じた混合物を、石油エーテルと酢酸エチルとの混合溶媒(v/v=10/1)で抽出した。有機層を合わせ、水(100mL×3)及び飽和ブライン(100mL×2)で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を、ロータリーエバポレーターで濃縮した。残留物を、石油エーテル/酢酸エチル(v/v=5/1)で溶出させるシリカゲルカラムクロマ

トグラフィーにより精製して、黄色の固体(1.36g、33.1%)を得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:253.2(M+1)。

【0551】

工程3: 7-フルオロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-3-カルボキシミドアミド

メタノール(20mL)中のナトリウムメトキシド(70mg、1.30mmol)の溶液に、7-フルオロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-3-カルボニトリル(303mg、1.20mmol)を添加した。混合物を、室温で2時間撹拌した。その後、混合物に、塩化アンモニウム(84g、1.56mmol)及び酢酸(0.14mL、2.4mmol)を添加した。反応混合物を、75 の油浴に入れ、4時間還流した。混合物を真空で蒸発させて溶媒を除去した。残留物に、水(100mL)及び酢酸エチル(50mL)を添加し、その後、混合物に、水酸化ナトリウム水溶液(2mol/L)を添加して、pH10に調節した。反応混合物を、室温で30分間撹拌した。反応混合物を分液(partitioned)し、水層を、EtOAc(30mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、水(100mL×2)及び飽和ブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を、ロータリーエバポレーターで濃縮して、溶媒を除去し、深茶色の油状物(248mg、76.8%)を得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:270.1(M+1)。

【0552】

工程4: 2-(7-フルオロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)-5-(フェニルジアゼニル)ピリミジン-4,6-ジアミン

7-フルオロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-3-カルボキシミドアミド(2.99g、11.1mmol)を、250mLフラスコに入れ、その後、N,N-ジメチルホルムアミド(40mL)及びトリエチルアミン(1.9mL、14.0mmol)を混合物へと添加した。生じた混合物を85 まで加熱し、フラスコに、N,N-ジメチルホルムアミド(40mL)中のベンゼンアゾマロノニトリル(2.54g、14.9mmol)の溶液をゆっくり滴下した。添加後、混合物を100 まで加熱し、4時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、終夜撹拌し、それを、更に精製することなく次の工程で使用した。

MS(ESI, pos.ion) m/z:440.1(M+1)。

【0553】

工程5: 2-(7-フルオロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン

前工程の反応混合物に、10%Pd/C(0.438g)を添加した。生じた混合物を、水素雰囲気(4.5MPa)で、室温で終夜撹拌した。反応混合物を、セライトパッドを介して濾過し、濾過ケーキを、酢酸エチル(60mL×3)で洗浄した。濾液を真空で濃縮して、溶媒を除去し、残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=10/1)により精製して、茶黒の泡状固体(687mg、51.0%)を得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:351.2(M+1)。

【0554】

工程6: メチル(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート

2-(7-フルオロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン(491mg、1.40mmol)を、50mLフラスコへと添加し、その後、ジクロロメタン(20mL)、ピリジン(0.17mL、2.1mmol)、及びクロロギ酸メチル(0.13mL、1.7mmol)を、氷浴条件下で滴下した。その後、反応混合物を、氷浴条件下で2時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタン(80mL×3)で抽出し、生じた混合物を、水(100mL×2)及び飽和ブライン(100mL)で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を、ロータリーエバポレーターで濃縮し、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=5/1)により精製して、黄色の固体(500mg、87.4%)を得た。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 409.2 (M+1);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.58 (s, 2H), 8.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.34及び8.05 (2 br s, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.53 - 7.32 (m

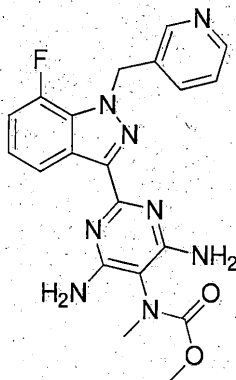
, 4H), 5.96 (s, 2H), 3.66 (s, 3H).

【 0 5 5 5 】

(実施例20: メチル(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)(メチル)カルバメート)

【 0 5 5 6 】

【 化 9 9 】



10

【 0 5 5 7 】

メチル(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート(302.6mg、0.7409mmol)を、50mLフラスコに入れ、その後、N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)を添加した。その後、60%水素化ナトリウム(45mg、1.1mmol)及びヨードメタン(50  $\mu$ L、0.80mmol)を、氷浴条件下で添加し、混合物を、室温で2時間撹拌した。反応混合物を、直接ロータリーエバポレーターで濃縮し、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=10/1)により精製して、表題の化合物を淡黄色の固体(210mg、67.1%)として得た。

20

MS (ESI, pos. ion) m/z: 423.2 (M+1);

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm) 8.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.54 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 12.0, 7.7 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 7.7, 4.6 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 10.3 Hz, 4H), 5.85 (s, 2H), 3.66及び3.53 (2 s, 3H), 3.01 (s, 3H).

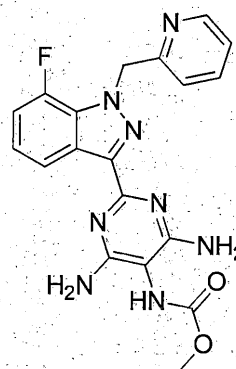
30

【 0 5 5 8 】

(実施例21: メチル(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート)

【 0 5 5 9 】

【 化 1 0 0 】



40

【 0 5 6 0 】

工程1: 7-フルオロ-3-ヨード-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-インダゾール

表題の化合物を、実施例19の工程1のプロセスに従って、N,N-ジメチルホルムアミド(15

50

0mL)に溶解された、7-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール(10.1g、38.5mmol)、2-(プロモメチル)ピリジン臭化水素酸塩(10.0g、39.5mmol)、及び炭酸セシウム(26.5g、81.3mmol)を使用することにより調製して、茶色の油状物(11.5g、84.5%)を得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:354.1(M+1)。

【0561】

工程2: 7-フルオロ-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-インダゾール-3-カルボニトリル

表題の化合物を、実施例19の工程2のプロセスに従って、ジメチルスルホキシド(45mL)に溶解された、7-フルオロ-3-ヨード-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-インダゾール(9.0g、25mmol)及びシアン化第一銅(2.3g、26mmol)を使用することにより調製して、粗生成物を得、これを、シリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=4/1)により精製して、表題の化合物を黄色の固体(500mg、7.8%)として得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:253.2(M+1)。

【0562】

工程3: 7-フルオロ-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-インダゾール-3-カルボキシミドアミド

表題の化合物を、実施例19の工程3のプロセスに従って、メタノール(60mL)に溶解された、7-フルオロ-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-インダゾール-3-カルボニトリル(700mg、2.78mmol)、ナトリウムメトキシド(225mg、4.16mmol)、塩化アンモニウム(225mg、4.21mmol)、及び氷酢酸(0.65mL、11mmol)を使用することにより調製して、黄色の固体(650mg、87.0%)を得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:270.2(M+1)。

【0563】

工程4: 2-(7-フルオロ-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)-5-(フェニルジアゼニル)ピリミジン-4,6-ジアミン

7-フルオロ-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-インダゾール-3-カルボキシミドアミド(650mg、2.41mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(50mL)に溶解し、その後、トリエチルアミン(0.50mL、3.6mmol)を、混合物へと添加した。生じた混合物を、窒素保護下で85℃まで加熱し、混合物に、ベンゼンアゾマロノニトリル(620mg、3.64mmol)を添加した。添加後、混合物を、100℃まで加熱し、5時間撹拌した。混合物を、更に精製することなく、次の群で直接使用した。

MS(ESI, pos.ion) m/z:440.1[M+1]<sup>+</sup>。

【0564】

工程5: 2-(7-フルオロ-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン

前工程の反応混合物に、10%Pd/C(300mg)を添加した。生じた混合物を、水素雰囲気下で、室温で2日間撹拌した。混合物を、セライトパッドを介して濾過し、濾過ケーキを、メタノールで洗浄した。濾液を採取し、真空中で濃縮して溶媒を除去した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=10/1)により精製して、表題の化合物を茶色の固体(410mg、51.0%)として得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:351.1(M+1)。

【0565】

工程6: メチル(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート

2-(7-フルオロ-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン(600mg、1.71mmol)を、ピリジン(10mL)に溶解し、その後、クロロギ酸メチル(0.6mL、8.0mmol)を、0℃で滴下した。反応混合物を、0℃で0.5時間撹拌し続け、その後、室温まで加熱し、終夜撹拌した。生じた混合物を真空中で濃縮して、溶媒を除去し、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(メタノール/ジクロロメタン(v/v)=1/15)により精製して、表題の化合物を淡黄色の固体(310mg、44.3%)として得た。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 409.2 (M+1);

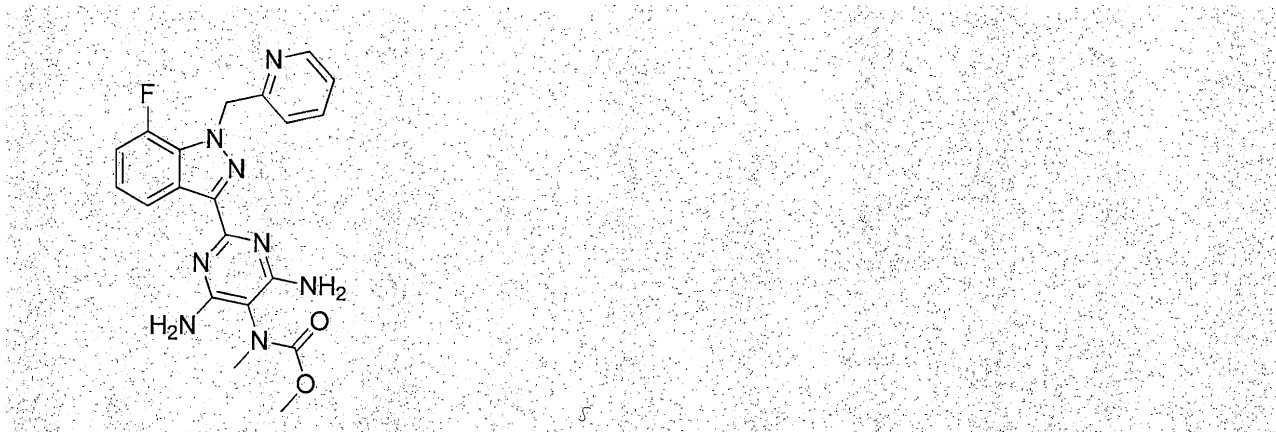
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) (ppm) 8.56 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.48 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.75 (dd,  $J = 10.9, 4.4$  Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.19 (dq,  $J = 12.4, 7.6$  Hz, 2H), 7.02 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.16 (s, 4H), 5.86 (s, 2H), 3.62 (s, 3H).

【 0 5 6 6 】

(実施例22: メチル(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)(メチル)カルバメート)

【 0 5 6 7 】

【 化 1 0 1 】



10

20

【 0 5 6 8 】

メチル(4,6-ジアミノ-2-(7-ジフルオロ-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート(350mg、0.857mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(20mL)に溶解した。その後、60%水素化ナトリウム(100mg、2.50mmol)を0 で添加し、混合物を、この温度で20分間攪拌し、その後、ヨードメタン(0.15mL、2.41mmol)を、混合物へと添加した。生じた混合物を、30分間攪拌し続け、その後、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を、エチルエーテル(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(40mL)及び飽和ブライン(40mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮して溶媒を除去した。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール(v/v)=15/1)により精製し、淡黄色の固体(120mg、33.2%)を得た。

30

MS (ESI, pos.ion)  $m/z$ : 423.1 ( $M+1$ );

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) (ppm) 8.56 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.48 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 7.74 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 1H), 7.25 - 7.11 (m, 2H), 6.99 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.35 (s, 4H), 5.86 (s, 2H), 3.66及び3.54 (2 s, 3H), 3.02 (s, 3H).

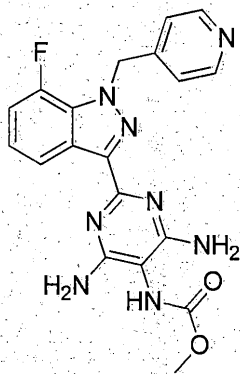
【 0 5 6 9 】

(実施例23: メチル(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート)

【 0 5 7 0 】

40

## 【化 1 0 2】



10

## 【 0 5 7 1】

## 工程1: 7-フルオロ-3-ヨード-1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-インダゾール

表題の化合物を、実施例19の工程1のプロセスに従って、N,N-ジメチルホルムアミド(150mL)に溶解された、7-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール(5.2g、20mmol)、4-(プロモメチル)ピリジン臭化水素酸塩(5.0g、20mmol)、及び炭酸セシウム(14g、42.97mmol)を使用することによって調製して、黄色の固体(6.0g、86.0%)を得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:354.1(M+1)。

20

## 【 0 5 7 2】

## 工程2: 7-フルオロ-1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-インダゾール-3-カルボニトリル

シアン化第一銅(1.50g、16.7mmol)を、ジメチルスルホキシド(20mL)に窒素保護下で溶解した。混合物を150℃まで加熱し、ジメチルスルホキシド(25mL)中の7-フルオロ-3-ヨード-1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-インダゾール(6.0g、17mmol)の溶液を滴下した。添加後、混合物を、150℃で2.5時間撹拌し続けた。反応混合物を、室温まで冷却し、水酸化アンモニウム(25mL)及び水(30mL)でクエンチした。混合物を、10分間撹拌し、その後、酢酸エチル(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(50mL)及び飽和ブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮して溶媒を除去した。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=2/1)により精製して、淡黄色の固体(1.71g、40.0%)を得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:253.2(M+1)。

30

## 【 0 5 7 3】

## 工程3: 7-フルオロ-1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-インダゾール-3-カルボキシミドアミド

表題の化合物を、実施例19の工程3のプロセスに従って、メタノール(100mL)に溶解された、7-フルオロ-1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-インダゾール-3-カルボニトリル(1.70g、6.70mmol)、ナトリウムメトキシド(550mg、10.2mmol)、塩化アンモニウム(540mg、10.1mmol)、及び氷酢酸(1.50mL、26.0mmol)を使用することにより調製して、黄色の固体(1.71g、94.0%)を得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:270.1(M+1)。

40

## 【 0 5 7 4】

## 工程4: 2-(7-フルオロ-1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)-5-(フェニルジアゼニル)ピリミジン-4,6-ジアミン

7-フルオロ-1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-インダゾール-3-カルボキシミドアミド(1.71g、6.35mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(50mL)に溶解し、その後、トリエチルアミン(1.32mL、9.50mmol)を、混合物へと添加した。生じた混合物を、窒素保護下で85℃まで加熱し、混合物に、ベンゼンアゾマロノニトリル(1.62g、9.52mmol)を添加した。添加後、混合物を、100℃まで加熱し、4時間撹拌した。反応を停止させ、反応混合物を、更に精製することなく、次の工程で直接使用した。

50

MS(ESI, pos.ion) m/z:440.3(M+1)。

【 0 5 7 5 】

工程5: 2-(7-フルオロ-1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン

前工程の反応混合物に、10%Pd/C(300mg)を添加した。生じた混合物を、水素雰囲気、室温で終夜撹拌した。反応混合物を、セライトパッドに通して濾過し、濾過ケーキを、メタノール(20mL)で洗浄した。濾液を採取し、真空で濃縮して溶媒を除去し、残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=10/1)により精製して、茶色の固体(1.01g、45.4%)を得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:351.1(M+1)。

【 0 5 7 6 】

工程6: メチル(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート

2-(7-フルオロ-1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン(1.0g、2.9mmol)を、ピリジン(10mL)に溶解し、その後、クロロギ酸メチル(1.0mL、13mmol)を、0 で滴下した。反応混合物を、0 で0.5時間撹拌し続け、その後、室温まで加温し、終夜撹拌した。反応混合物を真空で濃縮して溶媒を除去した。粗生成物を、ジクロロメタン/メタノール((v/v)=10/1)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、クリーム状の固体(220mg、19.0%)を得た。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 409.1 (M+1);

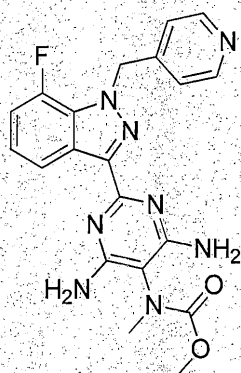
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 8.02及び7.70 (2 br s, 1H), 7.32 - 7.14 (m, 2H), 7.07 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 6.18 (s, 4H), 5.83 (s, 2H), 3.63 (s, 3H)。

【 0 5 7 7 】

(実施例24: メチル(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)(メチル)カルバメート)

【 0 5 7 8 】

【 化 1 0 3 】



【 0 5 7 9 】

表題の化合物を、実施例22のプロセスに従って、N,N-ジメチルホルムアミド(20.0mL)に溶解された、メチル(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート(650mg、1.59mmol)、60%水素化ナトリウム(160mg、4.00mmol)、及びヨードメタン(0.250mL、4.02mmol)を使用することにより調製して、白色の固体(120mg、17.9%)を得た。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 423.1 (M+1);

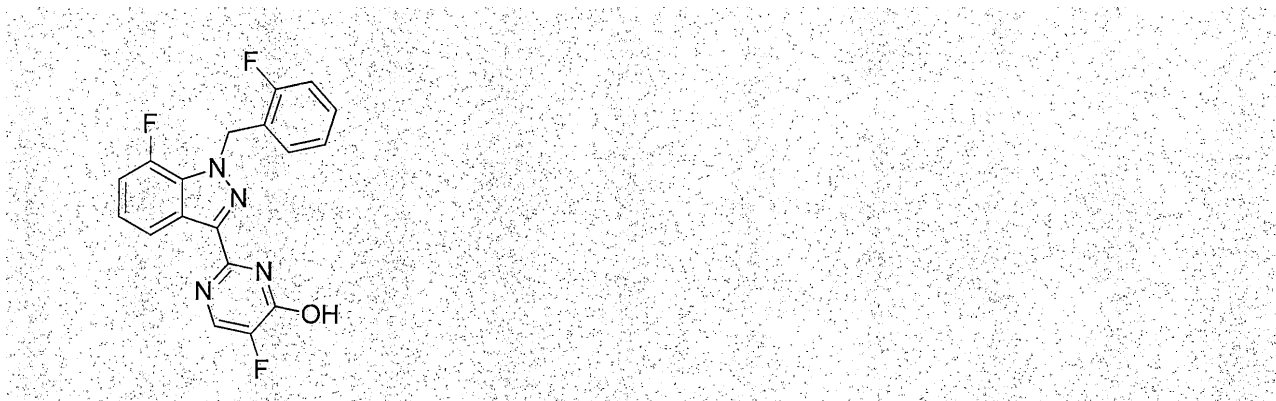
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.28 - 7.15 (m, 2H), 7.05 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 6.37 (s, 4H), 5.82 (s, 2H), 3.67及び3.55 (2 s, 3H), 3.02 (s, 3H)。

## 【 0 5 8 0 】

(実施例25: 5-フルオロ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4-オール)

## 【 0 5 8 1 】

## 【 化 1 0 4 】



10

## 【 0 5 8 2 】

工程1: 1-エトキシ-2-フルオロ-1,3-ジオキソプロパン-2-ナトリウム塩

60%水素化ナトリウム(1.08g、27.0mmol)を、100mLフラスコに入れ、その後、テトラヒドロフラン(20mL)及びエタノール(0.13mL)を、フラスコへと0 で添加した。その後、テ  
 トラヒドロフラン(15mL)中の、ギ酸エチル(2g、27.0mmol)及びエチル2-フルオロアセター  
 ト(2.62mL、27.0mmol)の溶液を滴下した。添加後、混合物を室温まで加温し、20時間攪拌  
 した。反応混合物を、ロータリーエバポレーターで濃縮して、黄色の固体(4.21g、100.0%  
 )を得た。

20

## 【 0 5 8 3 】

工程2: 5-フルオロ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピ  
 リミジン-4-オール

7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-カルボキシミドアミド(0.905  
 g、3.16mmol)、1-エトキシ-2-フルオロ-1,3-ジオキソプロパン-2-ナトリウム塩(1.225g、  
 7.85mmol)を、100mLフラスコに入れ、その後、エタノール(30mL)を、混合物へと添加した  
 。混合物を、加熱して還流し、終夜攪拌した。反応混合物を、室温まで冷却し、直接ロー  
 タリーエバポレーターで濃縮し、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテ  
 ル/酢酸エチル(v/v)=3/1)により精製して、表題の化合物を白色綿状固体(126mg、11.2%)  
 として得た。

30

MS (ESI, pos. ion) m/z: 357.2 (M+1);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.22 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7  
 .33 (dd, J = 21.4, 9.5 Hz, 3H), 7.22 (dd, J = 19.3, 10.2 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7  
 .2 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H).

## 【 0 5 8 4 】

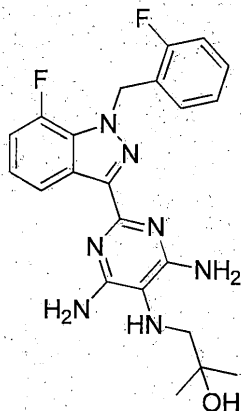
(実施例26: 1-((4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール  
 -3-イル)ピリミジン-5-イル)アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール)

40

## 【 0 5 8 5 】



## 【化 1 0 5】



10

## 【 0 5 8 6】

## 工程1: 2-ベンジルオキシ-2-メチルプロパナール

2-メチル-2-ベンジルオキシプロパン-1-オール(1.00g、5.55mmol)を、ジクロロメタン(30mL)へと添加し、その後、デス-マーチンペルヨージナン(3.53g、8.32mmol)を添加し、混合物を、室温で1.5時間撹拌した。反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(60mL)へと注いだ。混合物を分液し、水層をジクロロメタン(40mL)で抽出した。合わせた有機層を、水(60mL)及び飽和ブライン(60mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を、ロータリーエバポレーターで濃縮し、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=15/1)により精製して、無色の油状物(0.87g、88.0%)を得た。

20

## 【 0 5 8 7】

工程2: N<sup>5</sup>-(2-ベンジルオキシ-2-メチルプロピル)-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)-ピリミジン-4,5,6-トリアミン

メタノール20mLに、2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン(0.26g、0.71mmol)及び2-ベンジルオキシ-2-メチルプロパナール(0.15g、0.84mmol)を添加した。その後、酢酸(0.20mL、3.5mmol)を、0℃で添加した。混合物を、0℃で1時間撹拌し、その後、混合物に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.22g、3.5mmol)を添加した。その後、生じた混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を真空で濃縮して溶媒を除去し、残留物に、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(50mL)を添加した。生じた混合物を、酢酸エチル(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(60mL)及び飽和ブライン(60mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を、ロータリーエバポレーターで濃縮し、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=200/1、0.5%トリエチルアミン)により精製して、茶色の固体(0.26g、69.0%)を得た。

30

MS(ESI, pos.ion) m/z: 530.1(M+1)。

## 【 0 5 8 8】

## 工程3: 1-((4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール

N<sup>5</sup>-(2-ベンジルオキシ-2-メチルプロピル)-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)-ピリミジン-4,5,6-トリアミン(0.15g、0.28mmol)を、メタノール(20mL)に添加し、その後、10%Pd/C(0.20g)を添加した。混合物を、50℃まで加熱し、窒素保護下で終夜撹拌した。混合物を、室温まで冷却し、吸引濾過した。濾液を、ロータリーエバポレーターで濃縮し、残留物を、ジクロロメタン/メタノール(v/v=100/1、0.5%トリエチルアミン)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色の固体生成物(0.016g、13.0%)を得た。

40

MS (ESI, pos.ion) m/z: 440.1 (M+1);

50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) (ppm) 8.54 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 13.6, 5.8$  Hz, 1H), 7.23 (t,  $J = 10.1$  Hz, 2H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 6.97 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 6.16 (s, 4H), 5.81 (s, 2H), 4.69 (s, 1H), 3.20 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 2.67 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.16 (s, 6H);

$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) (ppm) -118.76 (d,  $J = 7.1$  Hz), -134.46 (d,  $J = 6.8$  Hz).

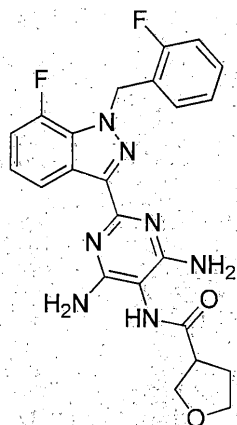
【0589】

(実施例27: N-(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)テトラヒドロフラン-3-カルボキサミド)

【0590】

10

【化106】



20

【0591】

N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に、2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン(0.10g、0.27mmol)及びテトラヒドロフラン-3-カルボン酸(0.035g、0.30mmol)を添加した。その後、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(0.12g、0.32mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.13mL、0.79mmol)を、0 で添加した。混合物を、0 で6時間撹拌した。反応混合物を、水(50mL)でクエンチし、生じた混合物を、酢酸エチル(30mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(50mL)及び飽和ブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を、ロータリーエバポレーターで濃縮し、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=100/1、0.5%トリエチルアミン)により精製して、白色の固体(0.046g、36.0%)を得た。

30

MS (ESI, pos.ion)  $m/z$ : 466.6 ( $M+1$ );

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) (ppm) 8.81 (s, 1H), 8.56 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 13.5, 6.3$  Hz, 1H), 7.30 - 7.08 (m, 4H), 6.98 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.16 (d,  $J = 59.0$  Hz, 4H), 5.84 (s, 2H), 3.95 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.85 - 3.73 (m, 2H), 3.69 (q,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 1H), 2.21 - 2.05 (m, 2H);

40

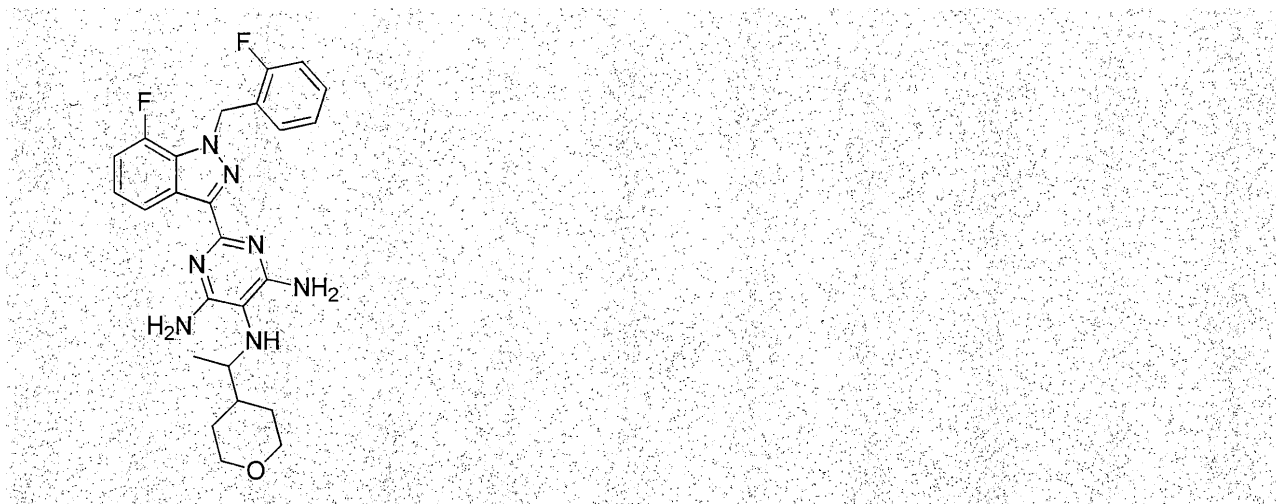
$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) (ppm) -118.72 (d,  $J = 7.1$  Hz), -134.24 (d,  $J = 7.1$  Hz).

【0592】

(実施例28: 2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)-N<sup>5</sup>-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン)

【0593】

## 【化 1 0 7】



10

## 【 0 5 9 4】

メタノール15mLに、2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン(0.20g、0.54mmol)及び1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタノン(0.10g、0.78mmol)を添加した。その後、酢酸(0.16mL、2.8mmol)を、0℃で添加した。混合物を、室温まで加熱し、1時間攪拌し、その後、0℃まで冷却し、混合物に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.17g、2.7mmol)を添加した。その後、生じた混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して溶媒を除去し、残留物に、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(40mL)を添加した。生じた混合物を、酢酸エチル(30mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(50mL)及び飽和ブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を、ロータリーエバポレーターで濃縮し、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=200/1、0.5%トリエチルアミン)により精製して、淡黄色の固体(0.11g、42.0%)を得た。

20

MS (ESI, pos.ion) m/z: 480.7 (M+1);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 6.97 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.90 (s, 4H), 5.81 (s, 2H), 3.96 - 3.85 (m, 2H), 3.31 - 3.21 (m, 3H), 2.89 - 2.76 (m, 1H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.72 - 1.64 (m, 1H), 1.64 - 1.51 (m, 1H), 1.40 - 1.26 (m, 2H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H);

30

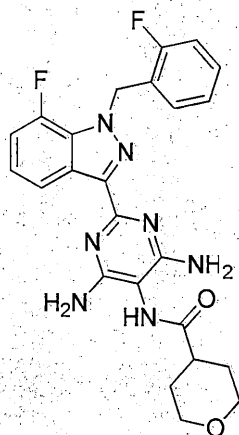
<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) -118.77 (d, J = 7.1 Hz), -134.46 (d, J = 7.1 Hz).

## 【 0 5 9 5】

(実施例29: N-(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド)

## 【 0 5 9 6】

## 【化 1 0 8】



10

## 【 0 5 9 7】

N,N-ジメチルホルムアミド(20mL)に、2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン(140mg、0.3811mmol)及びテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸(60mg、0.461mmol)を添加した。その後、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(217mg、0.571mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.25mL、1.5mmol)を添加した。混合物を、室温(room temperature)で終夜撹拌した。反応混合物を、エチルエーテル(50L×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(40mL)及び飽和ブライン(40mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮して溶媒を除去し、粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=1/5)により精製して、黄色の固体(101mg、55.28%)を得た。

20

MS (ESI, pos.ion) m/z: 480.1 (M+1);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.67 (s, 1H), 8.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 13.2, 6.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.10 (m, 4H), 6.98 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.02 (s, 4H), 5.84 (s, 2H), 3.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.31 (s, 4H), 2.63 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.77 - 1.59 (m, 2H).

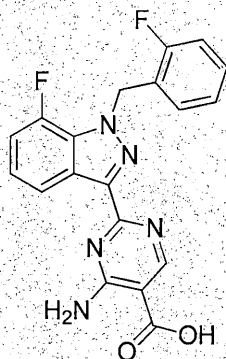
30

## 【 0 5 9 8】

(実施例30: 4-アミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボン酸)

## 【 0 5 9 9】

## 【化 1 0 9】



40

## 【 0 6 0 0】

工程1: エチル4-アミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボキシレート

7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-カルボキシミドアミド(1.80g

50

、6.29mmol)及びエチル(エトキシメチレン)シアノアセテート(1.06g、6.27mmol)を、エタノール(50mL)へと添加した。混合物を、加熱して還流し、終夜撹拌した。混合物を、室温まで冷却し、濃縮して溶媒を除去した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン、0.5%トリエチルアミン)で精製して、白色の固体生成物(0.72g、28.0%)を得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:410.0(M+1)。

【0601】

工程2: 4-アミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボン酸

100mLシングルフラスコに、エチル4-アミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボキシレート(0.75g、1.8mmol)、水(10mL)、メタノール(10mL)、及びテトラヒドロフラン(10mL)を添加し、その後、混合物に、水酸化ナトリウム(0.11g、2.8mmol)を添加した。生じた混合物を、終夜撹拌した。混合物を蒸発させて溶媒を除去し、残留物を水(150mL)へと添加した。混合物を、塩酸(2mol/L)でpH4に調節し、その後、吸引濾過した。濾過ケーキを水で洗浄し、濾過ケーキを真空中で濃縮して、淡黄色の固体(0.62g、89.0%)を得た。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 382.4 (M+1);

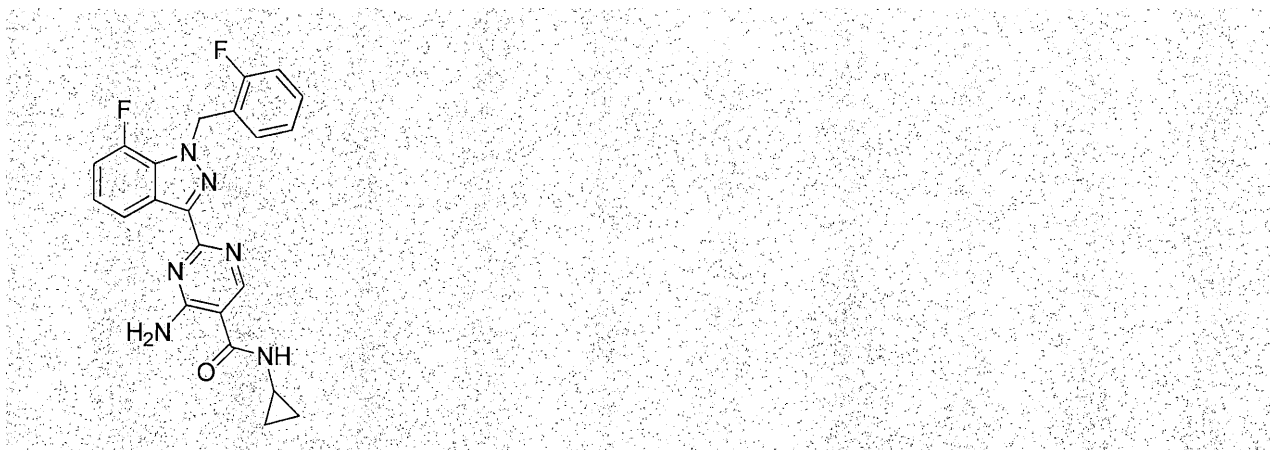
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.87 (s, 1H), 8.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.40 - 7.20 (m, 4H), 7.15 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.89 (s, 2H).

【0602】

(実施例31: 4-アミノ-N-シクロプロピル-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド)

【0603】

【化110】



【0604】

50mL一口フラスコに、4-アミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボン酸(0.10g、0.26mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)、及びシクロプロピルアミン(0.022mL、0.32mmol)を添加した。その後、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(0.12g、0.32mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.13mL、0.79mmol)を、0℃で添加した。混合物を室温に暖め、終夜撹拌した。反応混合物を、水(50mL)へと注ぎ、生じた混合物を、酢酸エチル(40mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(50mL)及び飽和ブライン(50mL)で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を、ロータリーエバポレーターで濃縮し、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/酢酸エチル(v/v)=10/1)により精製して、白色の固体(0.046g、42.0%)を得た。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 421.6 (M+1);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.73 (s, 1H), 8.60 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8

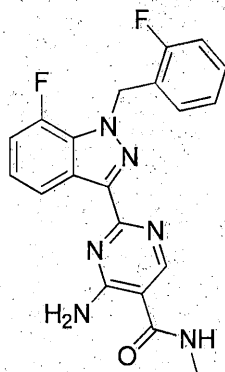
.49 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.40 - 7.20 (m, 4H), 7.15 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.04 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 2.79 - 2.87 (m, 1H), 0.77 - 0.67 (m, 2H), 0.65 - 0.52 (m, 2H).

【 0 6 0 5 】

(実施例32: 4-アミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-メチルピリミジン-5-カルボキサミド)

【 0 6 0 6 】

【 化 1 1 1 】



10

20

【 0 6 0 7 】

50mLシングルフラスコに、4-アミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボン酸(0.15g、0.39mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)、及びテトラヒドロフラン中のアミノメタンの溶液(0.24mL、0.48mmol、2mol/L)を添加した。その後、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(0.18g、0.47mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.19mL、1.2mmol)を、0 で添加した。混合物を室温に暖め、終夜撹拌した。反応混合物を、水(50mL)へと注ぎ、生じた混合物を、酢酸エチル(40mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(50mL)及び飽和ブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を、ロータリーエバポレーターで濃縮し、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/酢酸エチル(v/v)=10/1)により精製して、白色の固体(0.031g、20%)を得た。

30

MS (ESI, pos.ion)  $m/z$ : 395.5(M+1);

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm) 8.76 (s, 1H), 8.61 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 8.50 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.40 - 7.20 (m, 4H), 7.15 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.04 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 2.79 (d,  $J = 4.4$  Hz, 3H).

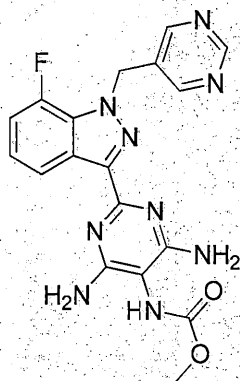
【 0 6 0 8 】

(実施例33: メチル(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(ピリミジン-5-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート)

【 0 6 0 9 】

40

## 【化 1 1 2】



10

## 【0 6 1 0】

## 工程1: 7-フルオロ-3-ヨード-1-(ピリミジン-5-イルメチル)-1H-インダゾール

7-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール(500mg、1.91mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(30mL)に溶解し、その後、5-(プロモメチル)ピリミジン臭化水素酸塩(490mg、1.93mmol)及び炭酸セシウム(1.55g、4.76mmol)を添加した。混合物を、室温で3時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル(90mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、水(40mL)及び飽和ブライン(40mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空で濃縮して、黄色の油状物(610mg、90.27%)を得た。

20

MS(ESI, pos.ion) m/z:355.4(M+1)。

## 【0 6 1 1】

## 工程2: 7-フルオロ-1-(ピリミジン-5-イルメチル)-1H-インダゾール-3-カルボニトリル

シアニ化第一銅(1.8g、20mmol)及び7-フルオロ-3-ヨード-1-(ピリミジン-5-イルメチル)-1H-インダゾール(5.8g、16mmol)を、窒素保護下で、ジメチルスルホキシド(120mL)に溶解した。混合物を、150℃で3時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水酸化アンモニウムでクエンチした。混合物を酢酸エチル(200mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、水(100mL)及び飽和ブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空で濃縮して、溶媒を除去し、粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=2/1)により精製して、白色の固体(3.61g、87.0%)を得た。

30

MS(ESI, pos.ion) m/z:254.4(M+1)。

## 【0 6 1 2】

## 工程3: 7-フルオロ-1-(ピリミジン-5-イルメチル)-1H-インダゾール-3-カルボキシミドアミド

50mL二口フラスコに、ナトリウムメトキシド(1.5g、28mmol)を添加し、その後、混合物に、メタノール(30mL)及び7-フルオロ-1-(ピリミジン-5-イルメチル)-1H-インダゾール-3-カルボニトリル(1.8g、7.1mmol)を添加した。その後、混合物に、塩化アンモニウム(460mg、8.600mmol)及び氷酢酸(1.6mL、28mmol)を添加した。反応混合物を、4時間還流した。混合物を、回転蒸発により蒸発させて溶媒を除去し、残留物に、水(120mL)を添加した。生じた混合物を、水酸化ナトリウム水溶液(2mol/L)で、pH10に調節した。反応混合物を酢酸エチル(150mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(50mL)及び飽和ブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空で濃縮して、淡黄色の固体(1.72g、90.0%)を得た。

40

MS(ESI, pos.ion) m/z:271.4(M+1)。

## 【0 6 1 3】

## 工程4: 2-(7-フルオロ-1-(ピリミジン-5-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)-5-(フェニルジアゼニル)ピリミジン-4,6-ジアミン

7-フルオロ-1-(ピリミジン-5-イルメチル)-1H-インダゾール-3-カルボキシミドアミド(

50

1.72g、6.36mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(80mL)に溶解し、その後、トリエチルアミン(3.1mL、22mmol)を、混合物へと添加した。生じた混合物を、窒素保護下で85℃まで加熱し、混合物に、ベンゼンアゾマロノニトリル(2.17g、12.8mmol)を添加した。混合物を100℃まで加熱し、5時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、更に精製することなく、次の工程で直接使用した。

MS(ESI, pos.ion) m/z:441.1(M+1)。

【0614】

工程5: 2-(7-フルオロ-1-(ピリミジン-5-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン

前工程の反応混合物に、10%Pd/C(250mg)を添加した。混合物を、水素雰囲気、室温で終夜撹拌した。混合物を、セライトパッドを介して濾過し、濾過ケーキを、メタノールで洗浄し、その後、濾液を採取した。濾液を真空で濃縮して溶媒を除去した。粗生成物を、ジクロロメタン/メタノール((v/v)=10/1)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、茶色の固体(1.35g、63%)を得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:352.5(M+1)。

【0615】

工程6: メチル(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(ピリミジン-5-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート

2-(7-フルオロ-1-(ピリミジン-5-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン(400mg、1.139mmol)を、ピリジン(3mL)に溶解し、その後、クロロギ酸メチル(200μL、2.588mmol)を、0℃で滴下した。反応混合物を、0℃で0.5時間撹拌し続け、その後、室温まで加熱し、4時間撹拌した。反応混合物に、酢酸エチル(5mL)を添加し、混合物を5分間撹拌し、その後、大量の固体が沈殿した。混合物を濾過し、その後、濾過ケーキを採取し、真空で濃縮して淡黄色の固体(340mg、72.94%)を得た。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 410.1 (M+1);

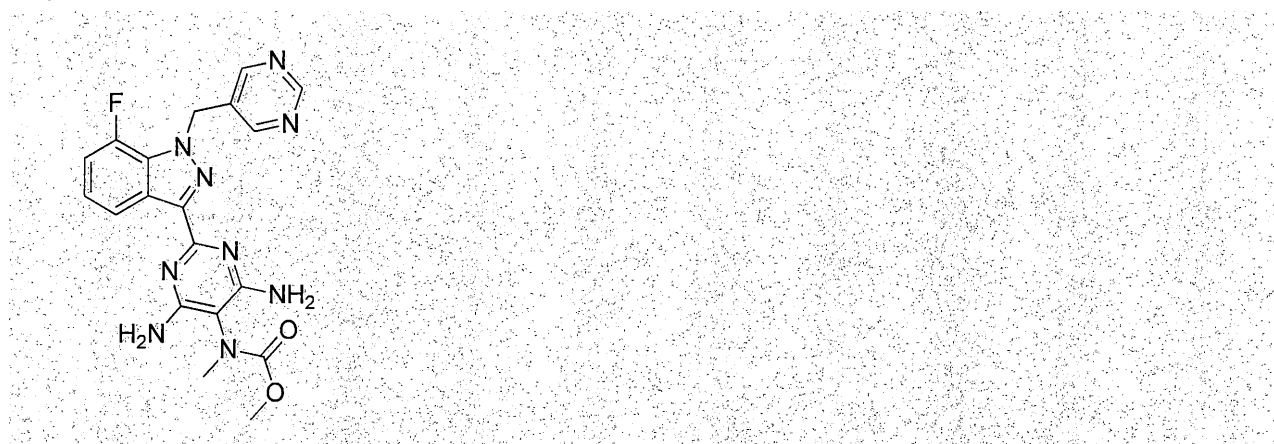
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 9.15 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.50 - 8.34 (m, 2H), 7.85 (s, 4H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 5.95 (s, 2H), 3.66 (s, 3H)。

【0616】

(実施例34: メチル(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(ピリミジン-5-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)(メチル)カルバメート)

【0617】

【化113】



【0618】

メチル(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(ピリミジン-5-イルメチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート(280mg、0.684mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解した。その後、60%水素化ナトリウム(55mg、1.375mmol)を0℃で添加し、混合物を、この温度で20分間維持して、撹拌し、その後、ヨードメタン(65μL、1.04mmol)を、混合物へと添加した。生じた混合物を、30分間撹拌し続け、その後、室温で1時間



撈拌した。反応混合物を酢酸エチル(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(40mL)及び飽和ブライン(40mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮して溶媒を除去した。粗生成物を、ジクロロメタン/メタノール((v/v)=15/1)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体(103mg、35.57%)を得た。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 424.5 (M+1);

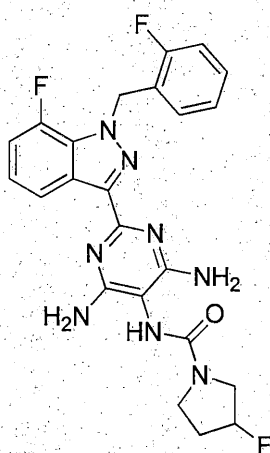
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 9.13 (s, 1H), 8.67 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 8.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 12.1, 7.7 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 6.36 (s, 4H), 5.85 (s, 2H), 3.66 and 3.54 (2 s, 3H), 3.01 (s, 3H).

【0619】

(実施例35: N-(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)-3-フルオロピロリジン-1-カルボキサミド)

【0620】

【化114】



【0621】

工程1: フェニル(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート

2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン(1.52g、4.14mmol)及びピリジン(3.3mL、41mmol)を、ジクロロメタン(30.00mL)に溶解し、その後、フェニルカルボノクロリド(0.78mL、6.2mmol)を、0℃で滴下した。添加後、反応混合物を、室温で終夜撈拌した。混合物に、ジクロロメタン(80mL)を添加し、生じた混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(100mL)、水(100mL)、及び飽和ブライン(100mL)で洗浄した。水層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させて、溶媒を除去し、黄色の固体(1.43g、70.9%)を得た。

【0622】

工程2: N-(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)-3-フルオロピロリジン-1-カルボキサミド

フェニル(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート(0.30g、0.62mmol)、3-フルオロピロリジン塩酸塩(0.15g、1.2mmol)、及びトリエチルアミン(0.86mL、6.2mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(15mL)へと添加した。混合物を、50℃で終夜撈拌した。反応混合物を、室温まで冷却し、水(50mL)へと注いだ。生じた混合物を、酢酸エチル(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(50mL)及び飽和ブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させて溶媒を除去し、残留物を、ジクロロメタン/メタノール(v/v=30/1、0.5%トリエチルアミン)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色の固体生成物(0.053g、18%)を得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:483.2(M+1)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm) 8.57 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J$  = 13.5, 6.1 Hz, 1H), 7.28 - 7.08 (m, 5H), 6.98 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 6.07 (s, 4H), 5.83 (s, 2H), 5.37 (d,  $J$  = 53.6 Hz, 1H), 3.78 - 3.46 (m, 4H), 2.22 - 1.94 (m, 2H);

$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm) -118.74 (d,  $J$  = 7.2 Hz), -134.32 (d,  $J$  = 7.2 Hz), -175.08 (s)。

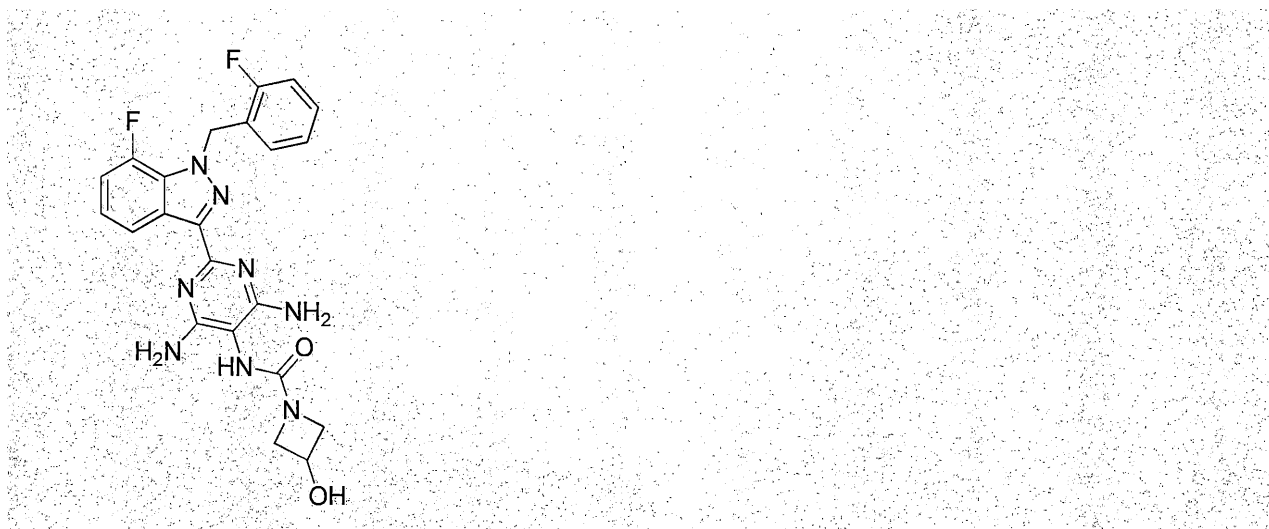
【 0 6 2 3 】

(実施例36: N-(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド)

10

【 0 6 2 4 】

【 化 1 1 5 】



20

【 0 6 2 5 】

フェニル(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート(0.30g、0.62mmol)、アゼチジン-3-オール塩酸塩(0.20g、1.8mmol)、及びトリエチルアミン(0.86mL、6.2mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(20mL)へと添加した。混合物を、50℃で終夜撹拌した。反応混合物を、室温まで冷却し、水(60mL)へと注いだ。生じた混合物を、酢酸エチル(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(60mL)及び飽和ブライン(60mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させて溶媒を除去し、残留物を、ジクロロメタン/メタノール((v/v)=10/1、0.5%トリエチルアミン)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色の固体生成物(0.052g、18%)を得た。

30

MS (ESI, pos.ion) m/z: 467.1(M+1);

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm) 8.56 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.08 (m, 4H), 6.97 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.04 (s, 4H), 5.83 (s, 2H), 5.55 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 4.12 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 3.77 - 3.70 (m, 2H)。

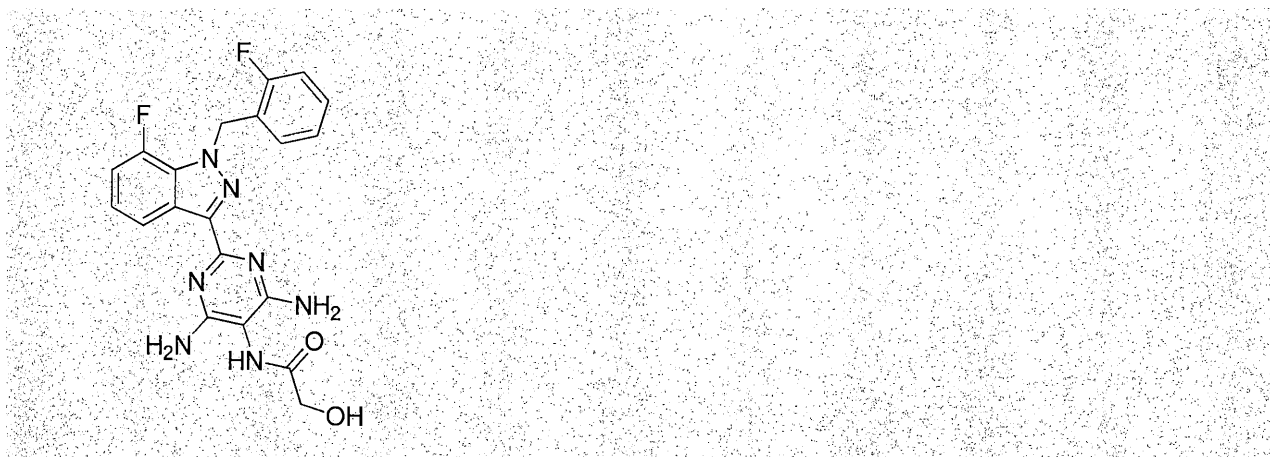
40

【 0 6 2 6 】

(実施例37: N-(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド)

【 0 6 2 7 】

## 【化 1 1 6】



10

## 【 0 6 2 8】

N,N-ジメチルホルムアミド(10.00mL)に、2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン(0.20g、0.54mmol)及び2-ヒドロキシ酢酸(0.05g、0.7mmol)を添加した。その後、トリエチルアミン(0.23mL、1.7mmol)及びO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(0.27g、0.71mmol)を添加した。混合物を、80℃まで加熱し、終夜撹拌した。反応混合物を、室温まで冷却し、水(60mL)へと注いだ。生じた混合物を、酢酸エチル(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(60mL)及び飽和ブライン(60mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させて溶媒を除去し、残留物を、ジクロロメタン/メタノール(v/v=40/1、0.5%トリエチルアミン)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体生成物(0.06g、30%)を得た。

20

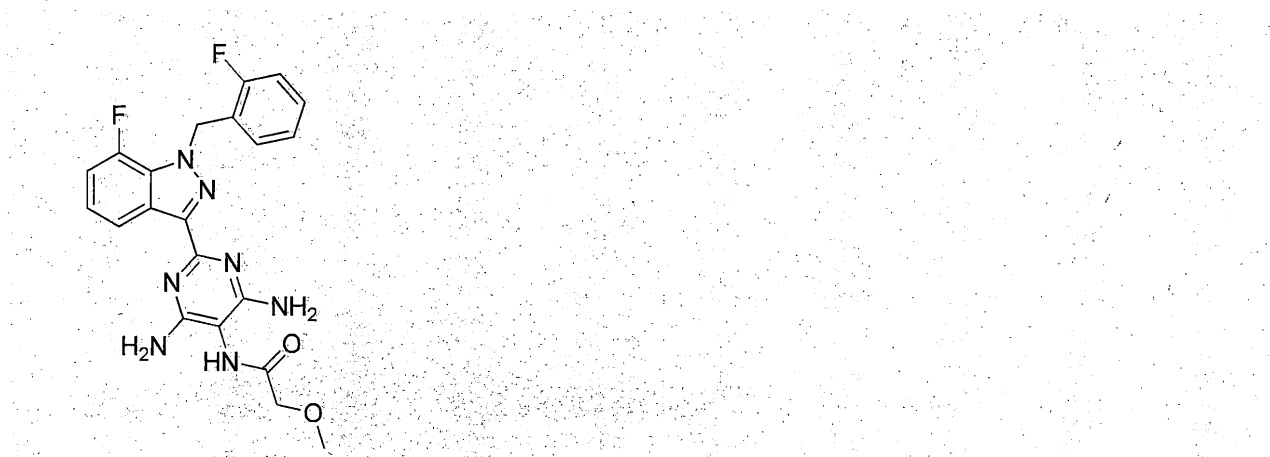
MS(ESI, positive) m/z:426.3(M+1)。

## 【 0 6 2 9】

(実施例38: N-(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)-2-メトキシアセトアミド)

## 【 0 6 3 0】

## 【化 1 1 7】



30

40

## 【 0 6 3 1】

2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン(0.20g、0.54mmol)及びピリジン(0.44mL、5.5mmol)を、ジクロロメタン(30.00mL)に溶解し、その後、2-メトキシアセチルクロリド(0.055mL、0.60mmol)を、0℃で滴下した。添加後、反応混合物を、室温で終夜撹拌した。反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液へと注ぎ、生じた混合物を、ジクロロメタン(40mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(50mL)及び飽和ブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させて溶媒を除去し、残留物を、ジクロロメタン/メタノール((v/v)=

50

60/1、0.5%トリエチルアミン)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体生成物(0.15g、63%)を得た。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 440.1(M+1);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.63 (s, 1H), 8.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.08 (m, 4H), 6.98 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.14 (s, 4H), 5.83 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.39 (s, 3H).

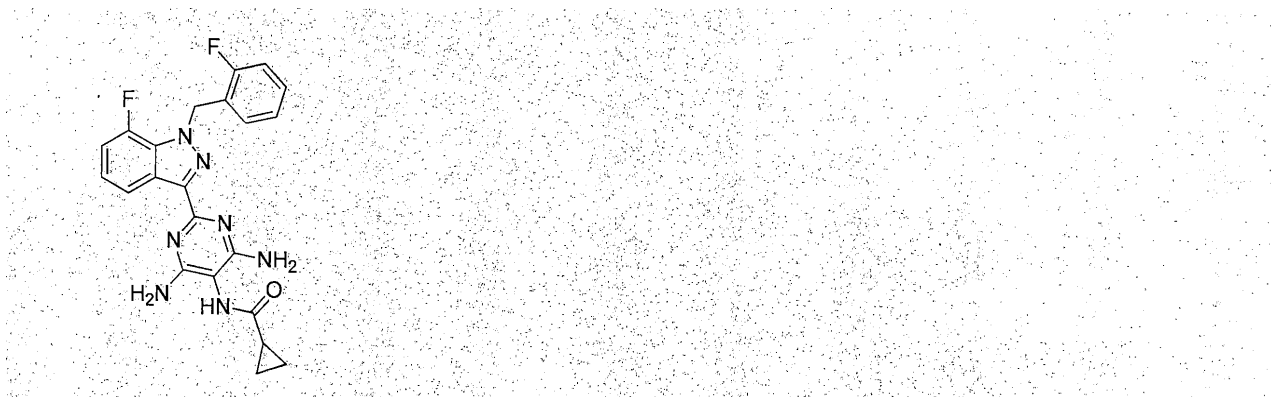
【0632】

(実施例39: N-(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド)

【0633】

10

【化118】



20

【0634】

2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン(0.35g、0.95mmol)及びピリジン(1.5mL、19mmol)を、ジクロロメタン(25mL)に溶解し、その後、シクロプロパンカルボニルクロリド(0.26mL、2.9mmol)を、0℃で滴下した。添加後、反応混合物を室温で5時間撹拌した。混合物に、ジクロロメタン(30mL)を添加し、生じた混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(50mL)、水(50mL)、及び飽和ブライン(50mL)で洗浄した。有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させて溶媒を除去し、残留物を、ジクロロメタン/メタノール(v/v=30/1、0.5%トリエチルアミン)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色の固体生成物(0.15g、36%)を得た。

30

MS (ESI, pos.ion) m/z: 436.1(M+1);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 9.02 (s, 1H), 8.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 1H), 7.29 - 7.09 (m, 4H), 6.98 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.01 (s, 4H), 5.83 (s, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 1H), 0.86 - 0.72 (m, 4H).

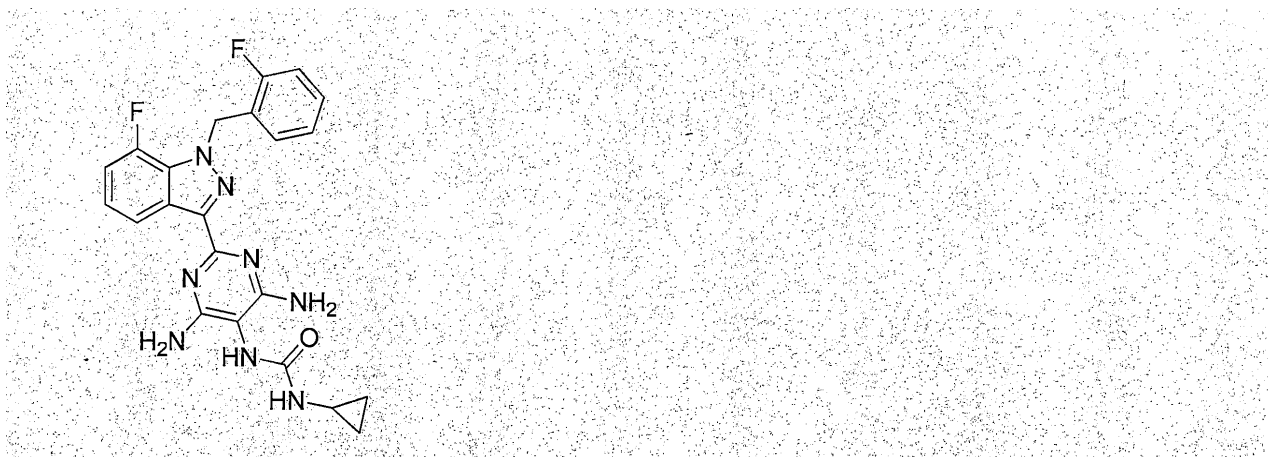
【0635】

(実施例40: 1-シクロプロピル-3-(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)尿素)

【0636】

40

## 【化 1 1 9】



10

## 【 0 6 3 7】

フェニル(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート(0.20g、0.41mmol)、シクロプロピルアミン(0.15g、2.6mmol)、及びトリエチルアミン(0.86mL、6.2mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(15mL)へと添加した。混合物を、50℃で3時間撹拌した。反応混合物を、室温まで冷却し、水(50mL)へと注いだ。生じた混合物を、酢酸エチル(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(50mL)及び飽和ブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させて溶媒を除去し、残留物を、ジクロロメタン/メタノール(v/v=50/1、0.5%トリエチルアミン)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色の固体生成物(0.032g、17%)を得た。

20

MS (ESI, pos. ion) m/z: 451.3 (M+1);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.28 - 7.09 (m, 4H), 7.02 - 6.92 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.00 (s, 4H), 5.83 (s, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 0.64 - 0.55 (m, 2H), 0.50 - 0.44 (m, 2H).

## 【 0 6 3 8】

(実施例41: 1-(3-((4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)エテノン)

30

## 【 0 6 3 9】

## 【化 1 2 0】



40

## 【 0 6 4 0】

メタノール20mLに、2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン(0.20g、0.54mmol)、1-アセチルピロリジン-3-オン(0.10g、0.79mmol)、及び酢酸(0.16mL、2.8mmol)を添加した。混合物を室温で1時間撹拌し、その後、混合物に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.17g、2.7mmol)を添加した。その後、

50

生じた混合物を、室温で終夜撹拌した。混合物を蒸発させて溶媒を除去し、その後、残留物に、酢酸エチル(60mL)を添加し、生じた混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(60mL)、水(60mL)、及び飽和ブライン(60mL)で洗浄した。水層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させて溶媒を除去し、残留物を、ジクロロメタン/メタノール(v/v=100/1、0.5%トリエチルアミン)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色の固体生成物(0.082g、31%)を得た。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 479.2 (M+1);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.13 (m, 2H), 7.11 - 7.01 (m, 2H), 6.95 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.15 (d, J = 11.5 Hz, 4H), 4.03 - 3.36 (m, 6H), 2.17 - 1.94 (m, 5H)

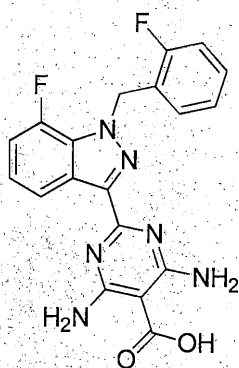
10

【 0 6 4 1 】

(実施例42: 4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボン酸)

【 0 6 4 2 】

【 化 1 2 1 】



20

【 0 6 4 3 】

工程1: エチル4,6-ジヒドロキシ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボキシレート

30

7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-カルボキシミドアミド(2.00g、6.99mmol)及びトリエチルメタントリカルボキシレート(2.43g、10.48mmol)を、エタノール(30mL)へと添加した。混合物を、加熱して還流し、終夜撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濾過し、濾過ケーキを真空中で乾燥させて、白色の固体(2.23g、75%)を得た。MS(ESI, pos.ion) m/z:427.6(M+1)。

【 0 6 4 4 】

工程2: エチル4,6-ジクロロ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボキシレート

エチル4,6-ジヒドロキシ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボキシレート(2.00g、4.69mmol)を、オキシ塩化リン(10mL)へと添加した。混合物を、加熱して還流し、終夜撹拌した。反応混合物を蒸発させて溶媒を除去し、残留物に、ジクロロメタン(100mL)を添加し、生じた混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(60mL)、水(60mL)、及び飽和ブライン(60mL)で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させて溶媒を除去し、残留物を、ジクロロメタン/酢酸エチル((v/v)=100)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色の固体生成物(1.37g、63%)を得た。

40

【 0 6 4 5 】

工程3: エチル4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボキシレート

エチル4,6-ジクロロ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル

50

)ピリミジン-5-カルボキシレート(1.00g、2.96mmol)を、メタノール(20mL、7mol/L)中のアンモニア溶液へと添加し、その後、混合物を、閉じた反応容器において、60 で24時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、濾過し、その後、濾過ケーキを、水(30mL)及びメタノール(30mL)で洗浄し、真空中で乾燥させ、淡黄色の固体(1.01g、81%)を得た。

【0646】

工程4: 4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボン酸

メタノール(15mL)、水(8mL)、及びテトラヒドロフラン(15mL)の混合溶媒に、エチル4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボキシレート(0.51g、1.2mmol)を添加して、その後、混合物に、水酸化ナトリウムの固体(0.10g、2.5mmol)を添加した。生じた混合物を、室温で終夜撹拌した。溶媒を除去し、残留物に、水(100mL)を添加した。混合物を、塩酸(1mol/L)でpH5に調節し、濾過した。濾過ケーキを、真空中で濃縮して乾燥させ、その後、酢酸エチル(50mL)で粉末化して、淡黄色の固体(0.32g、67%)を得た。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 397.2 (M+1);

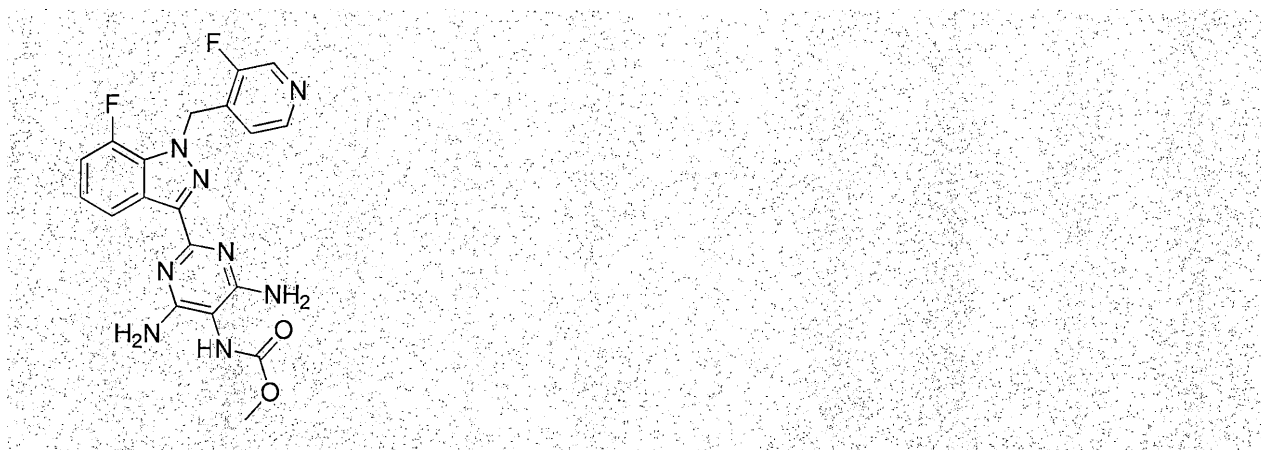
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (s, 4H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 3H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H).

【0647】

(実施例43: メチル(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-((3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート)

【0648】

【化122】



【0649】

工程1: 4-(プロモメチル)-3-フルオロピリジン臭化水素酸塩

(3-フルオロピリジン-4-イル)メタノール(500mg、3.933mmol)を、0 でクロロホルム(20mL)に溶解(dissolved)し、その後、三臭化リン(0.37mL、3.9mmol)を、滴下した。添加後、反応混合物を、室温で終夜撹拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキをクロロホルムで洗浄した。濾過ケーキを真空中で乾燥させ、粗生成物を黄色の固体(927mg、86.97%)として与え、固体を、更に精製することなく次の工程で使用した。

MS(ESI, pos.ion) m/z:190.2(M+1)。

【0650】

工程2: 7-フルオロ-1-((3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-3-ヨード-1H-インダゾール

7-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール(870mg、3.32mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(60mL)に溶解し、その後、4-(プロモメチル)-3-フルオロピリジン臭化水素酸塩(927mg、3.421mmol)及び炭酸セシウム(2.72g、8.35mmol)を添加した。混合物を、室温で2時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(50mL)及び飽和ブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空

で濃縮して、茶色の油状物(940mg、76.29%)を得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:371.9(M+1)。

【0651】

工程3: 7-フルオロ-1-((3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-1H-インダゾール-3-カルボニトリル

シアン化第一銅(250mg、2.791mmol)及び7-フルオロ-1-((3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-3-ヨード-1H-インダゾール(940mg、2.533mmol)を、窒素保護下で、ジメチルスルホキシド(80mL)に溶解した。混合物を、150℃で3.5時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水酸化アンモニウムでクエンチした。反応混合物を、エチルエーテル(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(60mL)及び飽和ブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮して溶媒を除去し、残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル(v/v)=4/1)により精製して、白色の固体(255mg、37.26%)を得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:271.4(M+1)。

【0652】

工程4: 7-フルオロ-1-((3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-1H-インダゾール-3-カルボキシミドアミド

250mL二口フラスコに、ナトリウムメトキシド(3.26g、60.3mmol)を添加し、その後、混合物に、メタノール(110mL)及び7-フルオロ-1-((3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-1H-インダゾール-3-カルボニトリル(4.08g、15.1mmol)を添加し、混合物を、室温で2時間撹拌した。その後、混合物に、塩化アンモニウム(1.05g、19.6mmol)及び氷酢酸(3.5mL、61mmol)を添加した。反応混合物を、終夜還流した。混合物を室温まで冷却し、回転蒸発により濃縮して溶媒を除去した。残留物に、水(120mL)を添加した。生じた混合物を、水酸化ナトリウム水溶液(2mol/L)で、pH10に調節した。混合物を濾過し、濾過ケーキを、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、灰白色の固体(4.24g、97.7%)を得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:288.1(M+1)。

【0653】

工程5: 2-(7-フルオロ-1-((3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-1H-インダゾール-3-イル)-5-(フェニルジアゼニル)ピリミジン-4,6-ジアミン

7-フルオロ-1-((3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-1H-インダゾール-3-カルボキシミドアミド(2.0g、7.0mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(80mL)に溶解し、その後、トリエチルアミン(3.5mL、25mmol)を、混合物へと添加した。生じた混合物を、窒素保護下で85℃まで加熱し、混合物に、ベンゼンアゾマロノニトリル(2.4g、14mmol)を添加した。添加後、混合物を、100℃まで加熱し、5時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、更に精製することなく、次の工程で直接使用した。

MS(ESI, pos.ion) m/z:458.1(M+1)。

【0654】

工程6: 2-(7-フルオロ-1-((3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン

前工程の反応混合物に、10%Pd/C(250mg)を添加した。混合物を、水素雰囲気、室温で終夜撹拌した。混合物を、セライトパッドを介して濾過し、濾過ケーキを、メタノールで洗浄し、その後、濾液を採取し、真空中で濃縮して溶媒を除去した。粗生成物を、ジクロロメタン/メタノール(v/v=10/1)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、茶色の固体(1.15g、46%)を得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:369.5(M+1)。

【0655】

工程7: メチル(4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-((3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート

2-(7-フルオロ-1-((3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン(400mg、1.09mmol)を、ピリジン(5mL、62.1mmol)に溶解し、



その後、クロロギ酸メチル(0.25mL、3.20mmol)を、0 で滴下した。反応混合物を、0 で0.5時間攪拌し続け、その後、室温まで加熱し、3時間攪拌した。生じた混合物を真空で濃縮して、溶媒を除去し、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(メタノール/酢酸エチル(v/v)=1/15)により精製して、表題の化合物を白色の固体(150mg、32.39%)として得た。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 427.6 (M+1);

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm) 8.63 (s, 1H), 8.45 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.36 and 8.06 (2 br s, 2H) 7.80 (s, 4H), 7.41 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.66 (s, 3H).

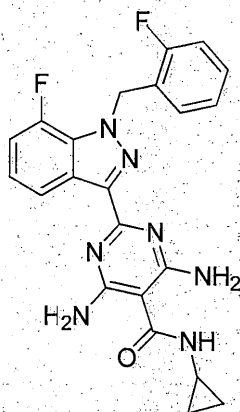
【0656】

(実施例44: 4,6-ジアミノ-N-シクロプロピル-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド)

10

【0657】

【化123】



20

【0658】

N,N-ジメチルホルムアミド(8mL)に、4,6-ジアミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-酢酸(0.060g、0.15mmol)及びシクロプロピルアミン(0.026mL、0.38mmol)を添加した。その後、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(0.086g、0.23mmol)及びトリエチルアミン(0.063mL、0.45mmol)を、0 で添加した。添加後、混合物を、50 で終夜攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、混合物に水(50mL)を添加し、生じた混合物を、酢酸エチル(40mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(50mL)及び飽和ブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を、ロータリーエバポレーターで濃縮し、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=100/1)により精製して、淡黄色の固体(0.020g、30%)を得た。

30

MS (ESI, pos.ion) m/z: 436.1(M+1);

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm) 8.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 13.7, 6.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.09 (m, 4H), 6.98 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.65 (s, 4H), 5.84 (s, 2H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 0.66 - 0.58 (m, 4H).

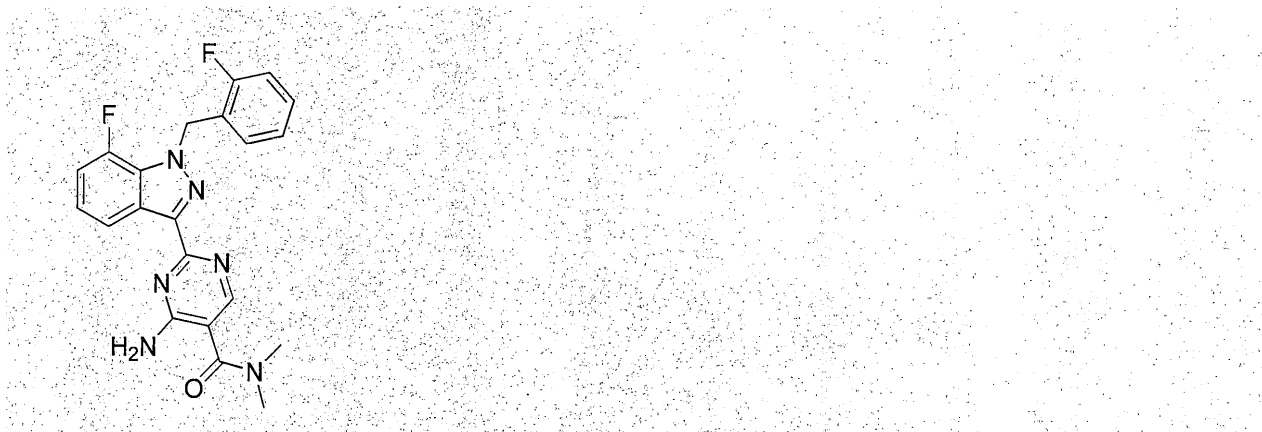
40

【0659】

(実施例45: 4-アミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)-N,N-ジメチルピリミジン-5-カルボキサミド)

【0660】

## 【化 1 2 4】



10

## 【0 6 6 1】

N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に、4-アミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボン酸(0.10g、0.26mmol)、及びテトラヒドロフラン中のジメチルアミンの溶液(0.26mL、0.52mmol、2mol/L)を添加した。その後、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(0.12g、0.32mmol)及びトリエチルアミン(0.11mL、0.79mmol)を、0 で添加した。添加後、混合物を、室温で終夜撹拌した。反応混合物に、水(50mL)を添加した。生じた混合物を、酢酸エチル(40mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(50mL)及び飽和ブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を、ロータリーエバポレーターで濃縮し、残留物を、ジクロロメタン/メタノール(v/v=100/1)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体生成物(0.078g、73%)を得た。

20

MS (ESI, pos.ion) m/z: 409.2 (M+1);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.41 - 7.11 (m, 7H), 7.06 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 2.98 (s, 6H).

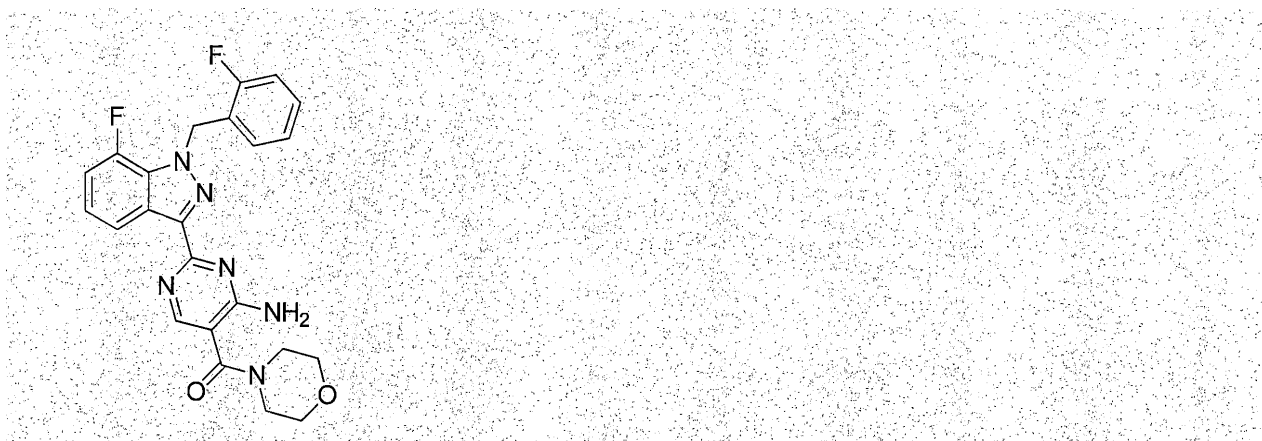
## 【0 6 6 2】

(実施例46: (4-アミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)(モルホリノ)メタノン)

30

## 【0 6 6 3】

## 【化 1 2 5】



40

## 【0 6 6 4】

N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に、4-アミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボン酸(0.10g、0.26mmol)及びモルホリン(0.027mL、0.31mmol)を添加した。その後、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(0.12g、0.32mmol)及びトリエチル

50

アミン(0.11mL、0.79mmol)を、0 で添加した。添加後、混合物を、室温で終夜撹拌した。反応混合物に、水(50mL)を添加して、反応をクエンチした。生じた混合物を、酢酸エチル(30mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(50mL)及び飽和ブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を、ロータリーエバポレーターで濃縮し、残留物を、ジクロロメタン/メタノール(v/v=50/1)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体生成物(0.11g、93%)を得た。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 451.1 (M+1);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.45 - 7.18 (m, 6H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 3.68 - 3.58 (m, 4H), 3.56 - 3.46 (m, 4H).

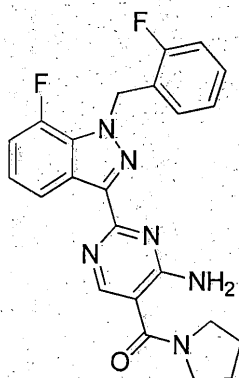
10

【0665】

(実施例47: (4-アミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン)

【0666】

【化126】



20

【0667】

N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に、4-アミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボン酸(0.10g、0.26mmol)及びピロリジン(0.026mL、0.32mmol)を添加した。その後、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(0.12g、0.32mmol)及びトリエチルアミン(0.11mL、0.79mmol)を、0 で添加した。添加後、混合物を、室温で終夜撹拌した。反応混合物に、水(50mL)を添加して、反応をクエンチした。生じた混合物を、酢酸エチル(30mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(50mL)及び飽和ブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を、ロータリーエバポレーターで濃縮し、残留物を、ジクロロメタン/酢酸エチル((v/v)=200/1、0.5%トリエチルアミン)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体生成物(0.026g、23%)を得た。

30

MS (ESI, pos.ion) m/z: 435.3 (M+1);

40

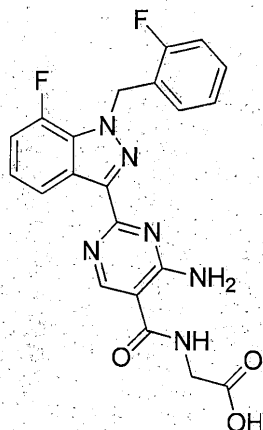
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.45 - 7.17 (m, 6H), 7.14 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 3.50 - 3.45 (m, 4H), 1.92 - 1.76 (m, 4H).

【0668】

(実施例48: 2-(4-アミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボキシアミド)酢酸)

【0669】

## 【化 1 2 7】



10

## 【 0 6 7 0】

工程1: ベンジル2-(4-アミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボキシアミド)アセテート

N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に、4-アミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボン酸(0.050g、0.13mmol)及びベンジルグリシネート塩酸塩(0.11g、0.55mmol)を添加した。その後、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(0.075g、0.20mmol)及びトリエチルアミン(0.18mL、1.3mmol)を添加した。添加後、混合物を、室温で終夜撹拌した。反応混合物を、水に注いだ。生じた混合物を、酢酸エチル(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(30mL)及び飽和ブライン(30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させて溶媒を除去し、残留物を、ジクロロメタン/メタノール((v/v)=200/1、0.5%トリエチルアミン)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体(0.065g、94%)を得た。

20

MS(ESI, pos.ion) m/z:529.2(M+1)。

## 【 0 6 7 1】

工程2: 2-(4-アミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボキシアミド)酢酸

30

ベンジル2-(4-アミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボキシアミド)アセテート(0.065g、0.12mmol)及び10%Pd/C(0.050g)を、メタノール(10mL)へと添加し、混合物を、水素雰囲気、室温で終夜反応させた。混合物を濾過した。濾液を蒸発させて溶媒を除去し、残留物を、ジクロロメタン/メタノール(v/v=10/1、0.5%トリエチルアミン)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体(0.035g、65%)を得た。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 439.1 (M+1);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.99 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.51 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.40 - 7.19 (m, 4H), 7.15 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 3.92 (d, J = 5.6 Hz, 2H).

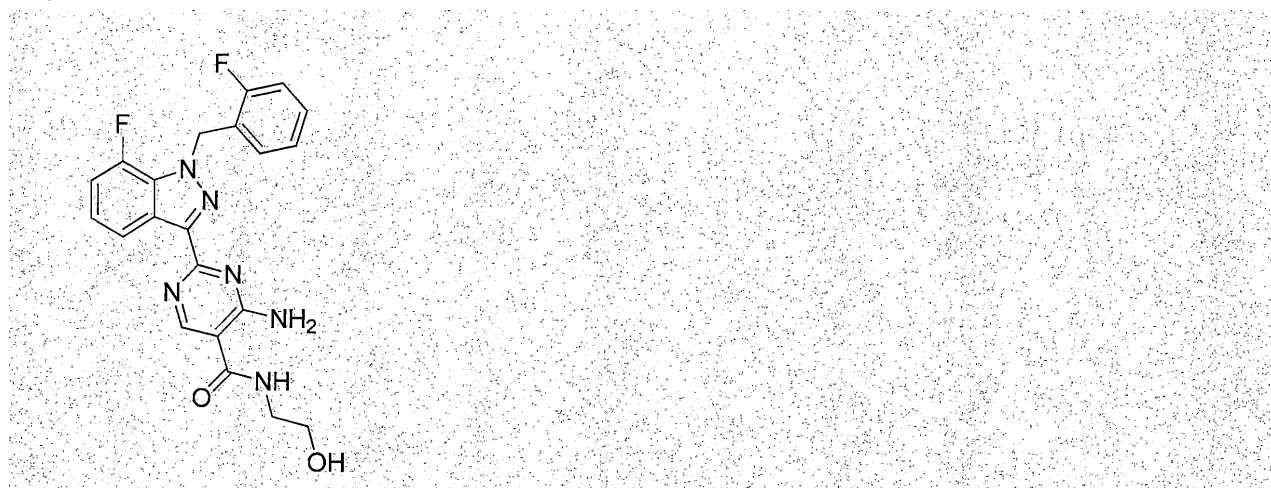
40

## 【 0 6 7 2】

(実施例49: 4-アミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-カルボキサミド)

## 【 0 6 7 3】

## 【化 1 2 8】



10

## 【 0 6 7 4】

工程1: 4-アミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボニルクロリド

4-アミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボン酸(0.10g、0.26mmol)及び塩化チオニル(2mL)を、ジクロロメタン(10mL)へと添加し、その後、混合物を終夜還流した。混合物を蒸発させて、溶媒を除去して、淡黄色の固体(0.10g、95%)を得た。

20

## 【 0 6 7 5】

工程2: 4-アミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ピリミジン-5-カルボキサミド

エタノールアミン(0.076g、1.2mmol)及びトリエチルアミン(0.10mL、0.72mmol)を、ジクロロメタン(10mL)へと添加した。その後、ジクロロメタン(10mL)中の4-アミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボニルクロリド(0.10g、0.25mmol)の溶液を、氷浴条件下で添加した。添加後、混合物を室温まで加熱し、4時間攪拌した。反応混合物を、水へと注ぎ、生じた混合物を、ジクロロメタン(30mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(50mL)及び飽和ブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。混合物を濾過した。濾液を蒸発させて溶媒を除去し、残留物を、ジクロロメタン/メタノール((v/v)=100/1、0.5%トリエチルアミン)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体(0.085g、80%)を得た。

30

MS (ESI, pos.ion) m/z: 425.1 (M+1);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.81 (s, 1H), 8.63 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.41 - 7.21 (m, 4H), 7.15 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.77 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.54 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.38 - 3.32 (m, 2H).

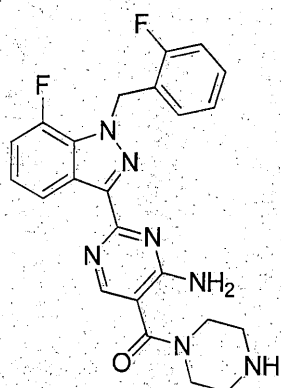
## 【 0 6 7 6】

(実施例50: (4-アミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)(ピペラジン-1-イル)メタノン)

40

## 【 0 6 7 7】

## 【化 1 2 9】



10

## 【 0 6 7 8】

N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に、4-アミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボン酸(0.080g、0.21mmol)及びピペラジン(0.090g、1.0mmol)を添加した。その後、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(0.15g、0.39mmol)を添加した。添加後、混合物を、室温で終夜撹拌した。反応混合物を、水(50mL)へと注いだ。生じた混合物を、酢酸エチル(30mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(50mL)及び飽和ブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させて溶媒を除去し、残留物を、ジクロロメタン/メタノール(v/v=50/1、0.5%トリエチルアミン)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体(0.079g、84%)を得た。

20

MS (ESI, positive) m/z: 450.1 (M+1);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.44 - 6.98 (m, 8H), 5.87 (s, 2H), 3.56 - 3.35 (m, 5H), 2.78 - 2.64 (m, 4H).

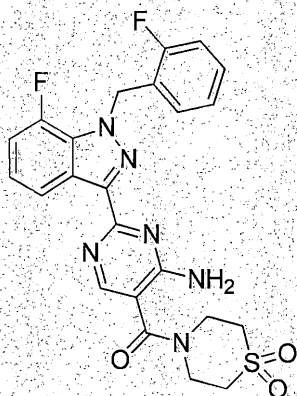
## 【 0 6 7 9】

(実施例51: (4-アミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)メタノン)

30

## 【 0 6 8 0】

## 【化 1 3 0】



40

## 【 0 6 8 1】

N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に、4-アミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボン酸(0.10g、0.26mmol)及びチオモルホリン1,1-ジオキシド(0.046g、0.34mmol)を添加した。その後、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(0.12g、0.32mmol)及びトリエチルアミン(0.11mL、0.79mmol)を添加した。添加後、混合物を、室温で

50

終夜撹拌した。反応混合物に、酢酸エチル(60mL)を添加し、混合物を、水(60mL)及び飽和ブライン(60mL)へと注いだ。有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させて溶媒を除去し、残留物を、ジクロロメタン/メタノール((v/v)=100/1、0.5%トリエチルアミン)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体(0.096g、73%)を得た。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 499.0 (M+1);

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm) 8.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 - 6.97 (m, 8H), 5.87 (s, 2H), 3.89 (s, 4H), 3.29 (s, 4H).

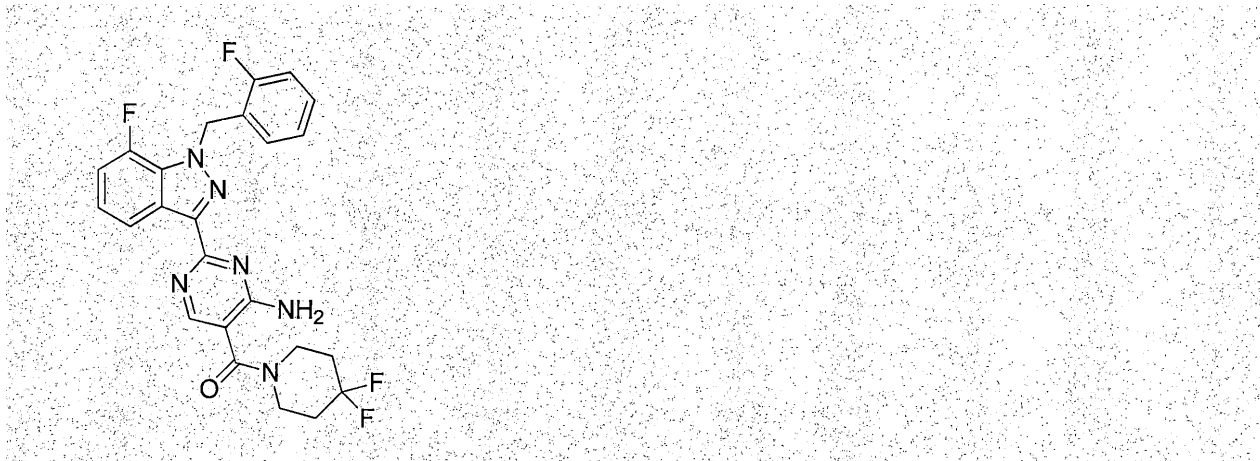
【0682】

(実施例52: (4-アミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン)

10

【0683】

【化131】



20

【0684】

N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に、4-アミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボン酸(0.10g、0.26mmol)及び4,4-ジフルオロピペリジン塩酸塩(0.050g、0.32mmol)を添加した。その後、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(0.12g、0.32mmol)及びトリエチルアミン(0.15mL、1.1mmol)を、氷浴条件下で添加した。添加後、混合物を、室温で終夜撹拌した。反応混合物に、酢酸エチル(60mL)を添加し、混合物を、水(60mL)及び飽和ブライン(60mL)で洗浄した。有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させて溶媒を除去し、残留物を、ジクロロメタン/メタノール(v/v=200/1、0.5%トリエチルアミン)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体(0.11g、87%)を得た。

30

MS (ESI, pos.ion) m/z: 485.3 (M+1);

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm) 8.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.46 - 6.97 (m, 8H), 5.87 (s, 2H), 3.68 - 3.52 (m, 4H), 2.16 - 2.00 (m, 4H);

$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ ) (ppm) -95.93 (s), -118.61 (d, J = 7.5 Hz), -133.67 (d, J = 7.5 Hz).

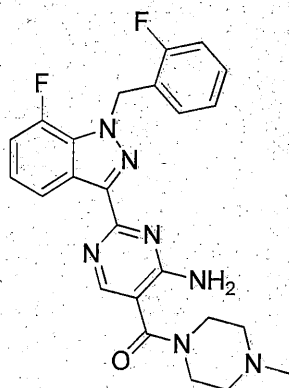
40

【0685】

(実施例53: (4-アミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン)

【0686】

## 【化 1 3 2】



10

## 【 0 6 8 7 】

N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に、4-アミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボン酸(0.10g、0.26mmol)及び1-メチルピペラジン(0.038mL、0.34mmol)を添加した。その後、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(0.12g、0.32mmol)及びトリエチルアミン(0.11mL、0.79mmol)を、氷浴条件下で添加した。添加後、混合物を、室温で終夜撹拌した。反応混合物に、酢酸エチル(60mL)を添加し、混合物を、水(60mL)及び飽和ブライン(60mL)で順に洗浄した。有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させて溶媒を除去し、残留物を、ジクロロメタン/メタノール(v/v=100/1、0.5%トリエチルアミン)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体(0.086g、71%)を得た。

20

MS (ESI, pos.ion) m/z: 464.1(M+1);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.60 - 6.90 (m, 8H), 5.87 (s, 2H), 3.50 (s, 4H), 2.35 (s, 4H), 2.20 (s, 3H).

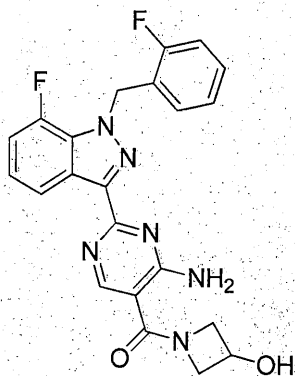
## 【 0 6 8 8 】

(実施例54: (4-アミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メタノン)

30

## 【 0 6 8 9 】

## 【化 1 3 3】



40

## 【 0 6 9 0 】

N,N-ジメチルホルムアミド(6mL)に、4-アミノ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボン酸(0.050g、0.13mmol)及びアゼチジン-3-オール塩酸塩(0.029g、0.26mmol)を添加した。その後、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(0.075g、0.20mmol)及びトリエチルアミン(0.091mL、0.65mmol)を添加した。混合物を、室温で終夜撹拌した

50



。反応混合物を、水に注いだ。生じた混合物を、酢酸エチル(30mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(50mL)及び飽和ブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させて溶媒を除去し、残留物を、ジクロロメタン/メタノール(v/v=30/1)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体(0.017g、30%)を得た。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 437.3 (M+1);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.53 - 8.46 (m, 2H), 7.79 (s, 2H), 7.42 - 7.20 (m, 4H), 7.15 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.80 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.61 - 4.46 (m, 2H), 4.38 - 4.22 (m, 1H), 4.19 - 4.00 (m, 1H), 3.92 - 3.73 (m, 1H).

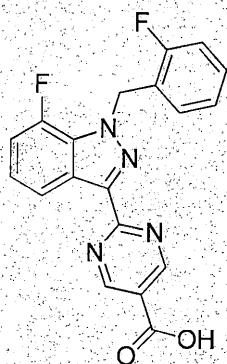
10

【0691】

(実施例55: 2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボン酸)

【0692】

【化134】



20

【0693】

工程1: エチル2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボキシレート

30

7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-カルボキシミドアミド(1.20g、4.19mmol)及びエチル2-ホルミル-3-オキソプロパノアート(0.73g、5.1mmol)を、エタノール(30mL)へと添加した。混合物を加熱して還流し、6時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、蒸発させて溶媒を除去し、残留物を、石油エーテル/酢酸エチル(v/v=10/1)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色の固体生成物(0.65g、39%)を得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:395.2(M+1)。

【0694】

工程2: 2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボン酸

40

水(10mL)、テトラヒドロフラン(10mL)、及びメタノール(10mL)の混合溶媒に、エチル2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボキシレート(0.71g、1.8mmol)を添加し、その後、混合物に、水酸化ナトリウムの固体(0.11g、2.8mmol)を添加した。生じた混合物を、室温で3時間撹拌した。混合物を蒸発させて溶媒を除去し、残留物に、水(100mL)を添加した。混合物を、ジクロロメタン(60mL)で洗浄し、水層を、塩酸(1mol/L)でpH4に調節し、その後、吸引濾過した。濾過ケーキを水で洗浄し、濾過ケーキを真空中で乾燥させて、淡黄色の固体(0.43g、65%)を得た。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 367.2 (M+1);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 9.28 (s, 2H), 8.43 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.28 (m, 3H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.21 - 7.08 (m, 2H), 5.93 (s, 2H).

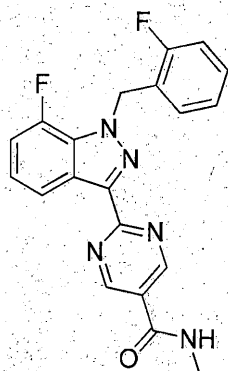
50

## 【 0 6 9 5 】

(実施例56: 2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド)

## 【 0 6 9 6 】

## 【 化 1 3 5 】



10

## 【 0 6 9 7 】

工程1: 2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボニルクロリド

20

2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボン酸(0.10g、0.27mmol)を、ジクロロメタン(10mL)へと添加し、その後、一滴のN,N-ジメチルホルムアミド、及びオキサリルクロリド(0.33mL)を、0℃で添加し、その後、混合物を、室温で終夜撹拌した。混合物を蒸発させて、溶媒を除去し、淡黄色の固体(0.11g、100%)を得た。

## 【 0 6 9 8 】

工程2: 2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)-N-メチルピリミジン-5-カルボキサミド

30

テトラヒドロフラン中のメチルアミンの溶液(0.34mL、0.68mmol、2mol/L)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.17mL、1.0mmol)を、ジクロロメタン(10mL)へと添加した。その後、ジクロロメタン(10mL)中の2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボニルクロリド(0.13g、0.34mmol)の溶液を、0℃で添加した。添加後、混合物を室温まで加熱し、終夜撹拌した。混合物に、ジクロロメタン(100mL)を添加し、生じた混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(80mL)、水(80mL)、及び飽和ブライン(80mL)で洗浄した。水層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させて溶媒を除去し、残留物を、ジクロロメタン/メタノール((v/v)=200/1、0.5%トリエチルアミン)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色の固体生成物(0.075g、59%)を得た。

MS (ESI, pos.ion) m/z: 380.1 (M+1);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 9.29 (s, 2H), 8.86 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 3H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 2.86 (d, J = 4.5 Hz, 3H).

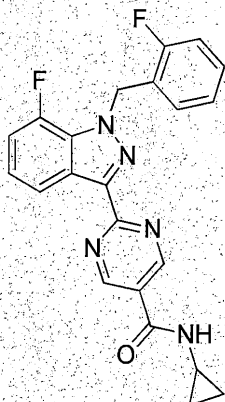
40

## 【 0 6 9 9 】

(実施例57: N-シクロプロピル-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド)

## 【 0 7 0 0 】

## 【化 1 3 6】



10

## 【 0 7 0 1】

シクロプロピルアミン(0.040g、0.70mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.14mL、0.85mmol)を、ジクロロメタン(10mL)へと添加した。その後、ジクロロメタン(10mL)中の2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボニルクロリド(0.11g、0.29mmol)の溶液を、0 で添加した。添加後、混合物を室温まで加熱し、終夜撹拌した。反応混合物に、ジクロロメタン(100mL)を添加し、生じた混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(80mL)、水(80mL)、及び飽和ブライン(80mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を、ロータリーエバポレーターで濃縮し、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=200/1、0.5%トリエチルアミン)により精製して、淡黄色の固体(0.065g、56%)を得た。

20

MS (ESI, pos. ion) m/z: 406.2 (M+1);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 9.26 (s, 2H), 8.86 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.45 - 8.37 (m, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 3H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 0.80 - 0.73 (m, 2H), 0.67 - 0.60 (m, 2H).

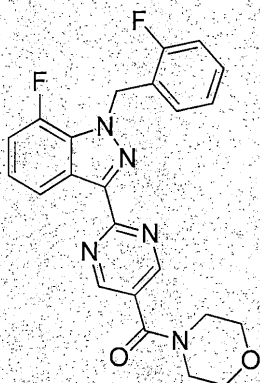
## 【 0 7 0 2】

(実施例58: (2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)(モルホリノ)メタノン)

30

## 【 0 7 0 3】

## 【化 1 3 7】



40

## 【 0 7 0 4】

N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に、2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-カルボン酸(0.10g、0.27mmol)及びモルホリン(0.036g、0.41mmol)を添加した。その後、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(0.16g、0.42mmol)を添加した。混合物を、室温で終夜撹拌した。反応混合物を、水(50mL)へと注いだ。生じた混合物を、酢酸エチル

50

(30mL × 2)で抽出した。合わせた有機層を、水(40mL)及び飽和ブライン(40mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム混合物で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させて溶媒を除去し、残留物を、ジクロロメタン/メタノール(v/v=100/1、0.5%トリエチルアミン)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体(0.076g、64%)を得た。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 436.2 (M+1);

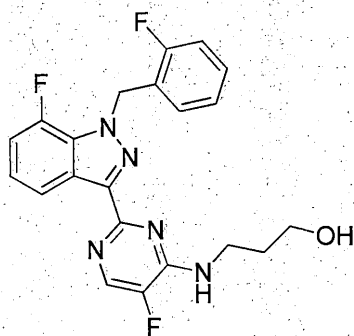
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 9.03 (s, 2H), 8.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.20 (m, 4H), 7.21 - 7.10 (m, 2H), 5.92 (s, 2H), 3.77 - 3.42 (m, 8H).

【0705】

(実施例59: 3-((5-フルオロ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロパン-1-オール)

【0706】

【化138】



【0707】

工程1: 3-(4-クロロ-5-フルオロピリミジン-2-イル)-7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール

5-フルオロ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4-オール(1.21g、6.99mmol)を、オキシ塩化リン(30mL)へと添加した。混合物を加熱して還流し、3時間攪拌した。反応混合物を蒸発させて溶媒を除去し、残留物に、氷水(60mL)を添加した。生じた混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でpH7に調節し、その後、ジクロロメタン(60mL × 2)で抽出した。合わせた有機層を、水(80mL)及び飽和ブライン(80mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。混合物を濾過した。濾液を蒸発させて溶媒を除去し、残留物を、ジクロロメタンで溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体(1.03g、80.9%)を得た。

MS(ESI, pos. ion) m/z: 375.0(M+1)。

【0708】

工程2: 3-((5-フルオロ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロパン-1-オール

3-(4-クロロ-5-フルオロピリミジン-2-イル)-7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール(0.20g、0.53mmol)、3-アミノプロパン-1-オール(0.20mL、2.6mmol)、及びトリエチルアミン(0.22mL、1.6mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)へと添加した。混合物を、100℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(80mL)を添加した。混合物を、水(80mL)及び飽和ブライン(80mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を、ロータリーエバポレーターで濃縮し、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール(v/v)=60/1、0.5%トリエチルアミン)により精製して、白色の固体(0.13g、59%)を得た。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 414.2 (M+1);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 13.6, 5.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 3H), 7.14 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.60 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 13.0, 6.6 Hz, 2H), 3.54 (dd, J = 11.5, 6.0

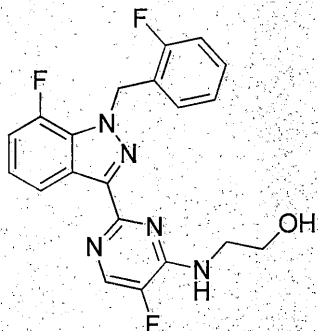
Hz, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 2H).

【0709】

(実施例60: 2-((5-フルオロ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)エタノール)

【0710】

【化139】



10

【0711】

3-(4-クロロ-5-フルオロピリミジン-2-イル)-7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール(0.20g、0.53mmol)、2-アミノエタノール(0.089mL、1.6mmol)、及びトリエチルアミン(0.21mL、1.6mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(20mL)へと添加した。混合物を、80℃で3時間撹拌した。反応混合物を、室温まで冷却し、水(50mL)へと注いだ。生じた混合物を、酢酸エチル(40mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(60mL)及び飽和ブライン(60mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させて溶媒を除去し、残留物を、ジクロロメタン/メタノール(v/v=100/1、0.5%トリエチルアミン)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色の固体生成物(0.11g、52%)を得た。

20

MS (ESI, pos. ion) m/z: 400.10 (M+1);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.41 - 7.19 (m, 4H), 7.14 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.86 (s, 1H), 3.63 (dd, J = 11.0, 6.3 Hz, 4 H);

30

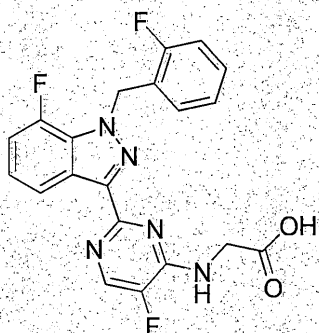
<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) -118.65 (d, J = 7.8 Hz), -133.75 (d, J = 7.9 Hz), -155.49 (s).

【0712】

(実施例61: 2-((5-フルオロ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)酢酸)

【0713】

【化140】



40

【0714】

工程1: ベンジル2-((5-フルオロ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール

50

ール-3-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)アセテート

3-(4-クロロ-5-フルオロピリミジン-2-イル)-7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール(0.15g、0.40mmol)、ベンジル2-アミノアセテート塩酸塩(0.12g、0.60mmol)、及びトリエチルアミン(0.16mL、1.2mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)へと添加した。混合物を、60 で終夜撹拌した。反応混合物を、室温まで冷却し、水(50mL)へと注いだ。生じた混合物を、酢酸エチル(40mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(60mL)及び飽和ブライン(60mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させて溶媒を除去し、残留物を、ジクロロメタン/メタノール((v/v)=200/1、0.5%トリエチルアミン)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色の固体生成物(0.12g、60%)を得た。

10

MS(ESI, pos.ion) m/z:504.3(M+1)。

【0715】

工程2: 2-((5-フルオロ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)酢酸

ベンジル2-((5-フルオロ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)アセテート(0.11g、0.22mmol)及び10%Pd/C(0.10g)を、メタノール(10mL)へと添加し、混合物を、水素雰囲気、終夜反応させた。混合物を濾過した。濾液を蒸発させて溶媒を除去し、残留物を、ジクロロメタン/メタノール(v/v=50/1、0.5%トリエチルアミン)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体(0.005g、6%)を得た。

20

MS (ESI, pos.ion) m/z: 414.2 (M+1);

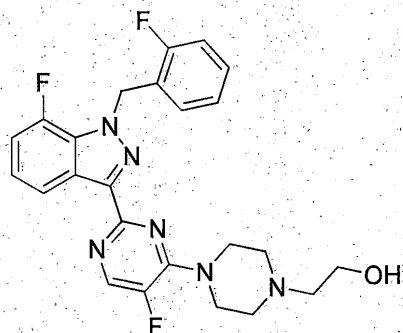
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 3H), 7.13 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 3.96 (s, 2H)。

【0716】

(実施例62: 2-(4-(5-フルオロ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノール)

【0717】

【化141】



30

【0718】

工程1: 7-フルオロ-3-(5-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール

3-(4-クロロ-5-フルオロピリミジン-2-イル)-7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール(0.20g、0.53mmol)、ピペラジン(0.14g、1.6mmol)、及びトリエチルアミン(0.21mL、1.6mmol)は、N,N-ジメチルホルムアミド(20mL)へと添加した。混合物を、80 で3時間撹拌した。反応混合物を、室温まで冷却し、水(50mL)へと注いだ。生じた混合物を、酢酸エチル(40mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(60mL)及び飽和ブライン(60mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させて溶媒を除去し、残留物を、ジクロロメタン/メタノール(v/v=100/1、0.5%トリエチルアミン)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色の固体生成物(0.21g、93%)を得

50

た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:425.3(M+1)。

【0719】

工程2: 2-(4-(5-フルオロ-2-(7-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノール

アセトニトリル(10mL)に、7-フルオロ-3-(5-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール(0.25g、0.59mmol)、2-ブロモエタノール(0.063mL、0.89mmol)、及び炭酸セシウム(0.38g、1.2mmol)を添加し、その後、混合物を8時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、水(60mL)を添加した。生じた混合物を、酢酸エチル(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(60mL)及び飽和ブライン(60mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を、ロータリーエバポレーターで濃縮し、残留物を、ジクロロメタン/メタノール((v/v)=100/1、0.5%トリエチルアミン)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体(0.12g、43%)を得た。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 469.1 (M+1);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.40 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.20 (m, 4H), 7.14 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.48 (t, 1H), 3.82 (t, 4H), 3.55 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 2.60 (t, 4H), 2.46 (t, J = 6.0 Hz, 2H);

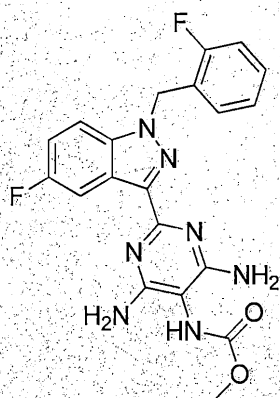
<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) -118.62 (d, J = 7.5 Hz), -133.58 (d, J = 7.5 Hz), -145.32 (s).

【0720】

(実施例63: メチル(4,6-ジアミノ-2-(5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート)

【0721】

【化142】



【0722】

工程1: 5-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール

5-フルオロ-1H-インダゾール(10.00g、73.46mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(80mL)へと添加し、その後、ヨウ素(28.0g、110mmol)及び水酸化カリウム(6.20g、110mmol)を添加した。添加後、混合物を、室温で1時間反応させた。反応混合物を、チオ硫酸ナトリウム水溶液(300mL、5%)へと注いだ。生じた混合物を、酢酸エチル(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(100mL)及び飽和ブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を、ロータリーエバポレーターで濃縮して、淡黄色の固体(18.3g、95.1%)を得た。

【0723】

工程2: 5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-3-ヨード-1H-インダゾール

5-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール(14.8g、56.5mmol)及び炭酸セシウム(20.2g、62

.0mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(60mL)に溶解し、その後、1-(プロモメチル)-2-フルオロベンゼン(7.15mL、59.3mmol)を添加した。添加後、混合物を、室温で1時間撹拌した。反応混合物を、水(100mL)へと注いだ。生じた混合物を、酢酸エチル(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(100mL)及び飽和ブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発して溶媒を除去し、粗生成物を、イソプロパノール(10mL/1g)から再結晶させた。混合物を濾過し、濾過ケーキを、60℃で、真空で乾燥させて、淡黄色の固体(13.3g、63.6%)を得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:371.1(M+1)。

#### 【0724】

工程3: 5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-カルボニトリル

10

5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-3-ヨード-1H-インダゾール(10.29g、27.80mmol)及びシアン化第一銅(2.71g、30.6mmol)を、ジメチルスルホキシド(60mL)へと添加した。添加後、混合物を150℃まで加熱し、終夜撹拌した。反応混合物に、酢酸エチル(80mL)を添加し、混合物を、水酸化アンモニウム/水(1/1、100mL×2)及び飽和ブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム(anhydrous sodium sulfate)で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させて、溶媒を除去し、淡黄色の固体(6.18g、82.6%)を得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:270.2(M+1)。

#### 【0725】

工程4: 5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-カルボキシミドアミド

20

メタノール(60mL)に、5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-カルボニトリル(6.10g、22.65mmol)、及びメタノール中のナトリウムメトキシドの溶液(6.80mL、33.98mmol、5mol/L)を添加した。混合物を、室温で終夜撹拌した。反応混合物に、酢酸(1.94mL、33.98mmol)及び塩化アンモニウム(1.82g、33.98mmol)を添加した。添加後、混合物を加熱して還流し、5時間反応させた。反応混合物を、室温まで冷却し、蒸発させて溶媒を除去した。残留物を、アセトン(20mL)で粉末化し、その後、混合物を濾過した。濾過ケーキを水へと添加し、混合物を、炭酸カリウムでpH10に調節した。生じた混合物を、酢酸エチル(80mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(100mL)及び飽和ブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させて、淡黄色の固体(4.21g、65.0%)を得た。

#### 【0726】

30

工程5: 2-(5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)-5-(フェニルジアゼニル)ピリミジン-4,6-ジアミン

5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-カルボキシミドアミド(3.14g、11.0mmol)及びベンゼンアゾマロノニトリル(2.24g、13.2mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(30.00mL)へと添加した。混合物を、100℃で終夜撹拌した。混合物を室温まで冷却し、反応混合物を、ロータリーエバポレーターで濃縮して、更に精製することなく次の工程で使用された粗生成物を得た。

MS(ESI, pos.ion) m/z:457.1(M+1)。

#### 【0727】

工程6: 2-(5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン

40

2-(5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)-5-(フェニルジアゼニル)ピリミジン-4,6-ジアミン(5.00g、11.0mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(30.00mL)に溶解し、その後、10%Pd/C(1.00g、9.40mmol)を添加した。添加後、生じた混合物を、水素雰囲気、60℃で24時間撹拌した。反応混合物を、水(100mL)へと注いだ。生じた混合物を、酢酸エチル(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層を、水(100mL)及び飽和ブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させて溶媒を除去し、残留物を、ジクロロメタン/メタノール(v/v=30/1、0.5%トリエチルアミン)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色の固体生成物(1.58g、39.3%)を得た。

50



MS(ESI, pos.ion) m/z:368.3(M+1)。

【 0 7 2 8 】

工程7: メチル(4,6-ジアミノ-2-(5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-5-イル)カルバメート

2-(5-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)ピリミジン-4,5,6-トリアミン(1.58g、4.30mmol)及びピリジン(3.46mL、43.0mmol)を、ジクロロメタン(30.0mL)に溶解し、その後、クロロギ酸メチル(0.50mL、6.5mmol)を、0 で滴下した。添加後、反応混合物を室温で24時間撹拌した。反応混合物を濾過し、ジクロロメタン(20mL)で洗浄した。濾過ケーキを、酢酸エチル(80mL)へと添加した。混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(80mL)及び飽和ブライン(80mL)で洗浄した。有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させて溶媒を除去し、残留物を、ジクロロメタン/メタノール((v/v)=30/1、0.5%トリエチルアミン)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色の固体生成物(1.21g、66.1%)を得た。

10

MS (ESI, pos.ion) m/z: 426.3 (M+1);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) 8.45 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 9.1, 4.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 7.13 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.20 (s, 4H), 5.80 (s, 2H), 3.62 (s, 3H)。

【 0 7 2 9 】

生体活性の検出

20

(実施例A: 組換えグアニル酸シクラーゼレポーター細胞株に対する本発明の化合物の効果)

CHO-K1細胞への可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)遺伝子のトランスフェクション、及び安定かつ高度に発現したsGCを含む細胞の選択:ラットsGC 1及びラットsGC 1遺伝子を合成し、その後、pcDNA3.1(+)-ラットsGC 1及びpcDNA3.1/Hygro(+)-ラットsGC 1プラスミドを構築し;そのプラスミドを、CHO-K1細胞へとコトランスフェクトし、CHO-K1-ラットsGCを安定して発現する陽性クローン細胞株を、Cisbio cGMP HTRFアッセイキットを使用して選択した。

【 0 7 3 0 】

CHO-K1-ラットsGCモノクローナル細胞株の化合物の活性を測定した:CHO-K1-ラットsGCモノクローナル細胞株を培養し、約70%~90%の融合の度合で試験操作に使用した。その細胞を、TrypLEの消化後に、完全培地に再懸濁し;その細胞を、384ウェル(低体積組織培養(tissue culture)処理)細胞培養プレートに、25µLの完全培地中7500/ウェルの播種密度で播種し、20時間、5%CO<sub>2</sub>雰囲気、37 でインキュベートし;試験化合物を、DMSOで溶解及び希釈して、10の濃度勾配(2X作業濃度)を与え;384ウェルの細胞培養プレートを、室温で反転させることにより3秒間遠心分離し(200g)、培地を除去し;各異なる濃度勾配の試験化合物、及び対応する試薬を、Cisbio cGMP HTRFアッセイキットの検出プロセスに従って、各細胞ウェルに添加した。そのデータを、Envision HTRF検出器で採取し、可溶性グアニル酸シクラーゼの活性化における各化合物のEC<sub>50</sub>値を算出した。

30

【 0 7 3 1 】

40

## 【表 2】

表2 組換えグアニル酸シクラーゼレポーター細胞株に対する、本発明の化合物の効果

実施例番号	EC <sub>50</sub> (μM)	実施例番号	EC <sub>50</sub> (μM)
実施例2	0.22	実施例34	0.81
実施例6	0.23	実施例42	0.76
実施例9	0.68	実施例44	0.34
実施例10	0.37	実施例45	0.16
実施例11	0.082	実施例46	0.20
実施例12	0.12	実施例47	0.12
実施例13	0.036	実施例49	0.27
実施例14	0.062	実施例51	0.42
実施例15	0.30	実施例52	0.11
実施例16	0.69	実施例53	0.39
実施例17	0.42	実施例54	0.14
実施例25	0.86	実施例56	0.34
実施例26	0.10	実施例57	0.079
実施例28	0.094	実施例59	0.058
実施例30	0.82	実施例60	0.120
実施例31	0.035	実施例62	0.075
実施例32	0.089		

## 【0732】

結論：

Table 2(表2)のデータから理解できるように、本発明の化合物は、CHO-K1-ラットsGCモノクローナル細胞株により発現されたsGCの活性を活性化することが好ましく、すなわち、本発明の化合物は、組換えグアニル酸シクラーゼに対する活性化効果を有する。

## 【0733】

(実施例B： 本発明の化合物の薬物動態学的活性)

試験化合物溶液の調製：試験化合物は、5%ジメチルスルホキシド、5%Solutol HS 15、及び90%生理食塩水と配合して溶液とし、この溶液を、経口及び静脈内投与のために使用した。

## 【0734】

190～250gの重量の雄SDラットを、2つの群に無作為に分け、各群は3匹のメンバーを有していた；一方の群には、静脈内注射により、1.0mg/kgの投与量で試験化合物を与え、他方の群には、経口的に、2.5又は5.0mg/kgの投与量で試験化合物を与えた。投薬後に、血液サンプルを、0.0833、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、7.0、及び24時間の時点で採取した。標準曲線を、適切な範囲の試料の濃度に基づいてプロットし、血漿試料中の試験化合物の濃度を、MRMモードの、AB SCIEX API4000 LC-MS/MSを使用することにより測定した。薬物動態学的パラメーターを、WinNonLin 6.3ソフトウェアによりノンコンパートメント法を使用して、薬物濃度-時間曲線に従い算出した。

## 【0735】

10

## 【表3】

表3 本発明の化合物の薬物動態学的データ

実施例 番号	投与 経路	投薬量 (mg/kg)	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	AUC <sub>last</sub> (時間* ng/ml)	T <sub>1/2</sub> (h)	Cl (ml/分 /kg)	V <sub>ss</sub> (l/kg)	F (%)
実施例 2	静脈	1	0.083	680	2020	3.7	6.16	1.88	138.6
	経口	5	2	1130	14000	3.61			
実施例 5	静脈	1	0.083	2820	10300	4.49	1.59	0.483	93.4
	経口	5	3.5	2690	39700	10.9			
実施例 6	静脈	1	0.083	1310	2700	1.57	6.18	1.07	135.3
	経口	5	1.33	2480	18300	2.98			
実施例 10	静脈	1	0.083	1500	7520	3.54	2.21	0.63	99.6
	経口	5	2	3070	37500	4.34			
実施例 11	静脈	1	0.083	834	1220	1.37	13.4	1.35	107.3
	経口	5	1.67	1080	6580	2.45			
実施例 13	静脈	1	0.083	778	921	0.916	90.5	6.38	109.8
	経口	5	1.67	1170	5010	1.57			
実施例 15	静脈	1	0.083	981	2060	5.56	7.91	2.03	86
	経口	5	3	768	8860	3.13			

20

30

## 【0736】

結論：

Table 3(表3)から理解できるように、本発明の化合物は、良好な曝露、より長い半減期、及びより高いバイオアベイラビリティ等などの、インビボでのより良好な薬物動態学的な特性を有する。

40

## 【0737】

(実施例C 本発明の化合物によるhERGカリウムチャネルの阻害)

## 1. 化合物溶液の調製：

各化合物を量り、DMSOに溶解し、一連の溶液(30、10、3.3、1.1、0.37mM)へとDMSOで希釈した。上の一連の溶液を、細胞外液で1000倍に希釈して、試験液を調製した(最終濃度は、それぞれ30、10、3.3、1.1、0.37  $\mu$ Mであった)。

## 【0738】

2. hERG K<sup>+</sup>チャネルを発現する、HEC293細胞の培養及び調製：

hERGカリウムチャネルを過剰発現したHEK293細胞を、37℃の5%CO<sub>2</sub>インキュベーターで培養し、その培養培地は、DMEM、15%ウシ胎仔血清、及び1%ペニシリン-ストレプトマイシン

50

ンを含有していた。細胞密度が培養プレートの80%に達した時、その細胞を、トリプシン/EDTAで消化し、遠心分離管に移し、3分間1000rpmで遠心分離機にかけ、その後、上澄みを廃棄し、細胞培養培地を添加した。その細胞を、優しく吹付け及びかき混ぜることにより一様に混合した。その後、その細胞を円形のカバーガラスへと滴下し、その細胞を付着させ、実験のために使用した。細胞密度は50%未満であり、その細胞を、使用する前に終夜インキュベートした。

【0739】

### 3. 電気生理学的手動パッチクランプシステムを用いて膜電流を記録する

スライディング(sliding)後の実験細胞を、倒立顕微鏡の台中に埋め込まれた細胞槽に移し、その細胞外液を、2.7mL/分の灌流量で灌流した。実験を、細胞ペレットを5分間安定化させた後に開始した。PATCHMASTER取得システムを、HEKA EPC-10パッチクランプ(HEKA Instruments Inc. 社、D-67466 Lambrecht、Pfalz、Germany)を使用して、記録する膜電流を増幅するために使用した。全ての実験は、室温(22~24℃)で行った。電極(BF150-110-10)を真っすぐに伸ばす、P-97微小電極引張装置(Sutter Instrument社、One Digital Drive、Novato、CA 94949)を、実験に使用した。電極の内径は1~1.5mmであり、内液で充填した後の入水抵抗は2~4MΩであった。

10

【0740】

hERGカリウムチャネルの電気生理学的刺激スキームは、以下の通りであった:初めに、電圧固定膜電位を-80mVで設定し、その細胞に+20mVの電圧刺激を2秒間与え、その後、hERGカリウムチャネルを活性化し、その後、5秒間で-50mVに再分極し、その後、外向きのテール電流を生成し、刺激頻度は15秒毎に一回とした。電流値は、テール電流のピーク値であった。

20

【0741】

全細胞記録モードを、実験においてチャネル電流を記録するために使用した。初めに(Fistly)、細胞外液を灌流させ(毎分およそ2mL)、そのデータを連続記録し、及び電流を一定に保った(電流減衰は5分で5%未満であった)。テール電流のピーク値は、制御電流値であった。その後、試験化合物を含有する細胞外液を灌流させ、そのデータを、hERG電流に対する化合物の阻害効果が定常状態に到達するまで連続記録し、この時点で、テール電流のピーク値は、投薬の後の電流値であった。定常状態に到達した後、細胞外液でフラッシングした後のhERG電流が、化合物を添加する前の大きさまで、又はその近くまで回復した場合、灌流を続けて、他の濃度又は化合物を試験し続けられた。30μMのQuinidineを、実験においてポジティブコントロールとして使用して、使用した細胞が正常であることを確認した。

30

【0742】

この試験では、化合物処置群の、対照群の最大電流値に対する最大電流値の比は、対照群及び化合物処置群の最大電流を測定することにより算出し、試験濃度でのhERGカリウムチャネルに対する試験化合物の阻害効果を評価した。

【0743】

【表4】

表4 本発明の化合物によるhERGカリウムチャネルの阻害

実施例番号	IC <sub>50</sub> (μM)
実施例5	> 30
実施例10	19.9

40

【0744】

50

結論：

本発明の化合物は、hERGカリウムチャネルに対する明白な阻害効果を有しない。

【0745】

「実施形態」、「いくつかの実施形態」、「一実施形態」、「別の例」、「例」、「特定の例」、又は「いくつかの実施例」に対する、この明細書の全体にわたる言及は、実施形態又は実施例と共に記載された特定の特徴、構造、物質、又は特性が、本開示の少なくとも1つの実施形態又は実施例に含まれていることを意味する。したがって、本明細書の全体にわたる様々な場所における、「いくつかの実施形態では」、「一実施形態では」、「実施形態では」、「別の例では」、「例では」、「特定の例では」、又は「いくつかの例では」などの句の出現は、本開示の同じ実施形態又は実施例を必ずしも参照しているわけではない。更に、特定の特徴、構造、材料又は特性は、1つ又は複数の実施形態又は実施例において、いかなる適切な様式で組み合わせてもよい。加えて、当業者は、本明細書の様々な実施形態若しくは例、又はそれらの特徴を、それらが互いに矛盾していない限り、統合し組み合わせることができる。

10

【0746】

説明的な実施形態を示し、記載してきたが、上記の実施形態は本開示を制限すると解釈してはならず、実施形態において、本開示の精神、原理及び範囲から逸脱することなく変更、代替、及び修正を行うことができることが当業者によって理解される。

【手続補正書】

【提出日】令和1年12月11日(2019.12.11)

【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

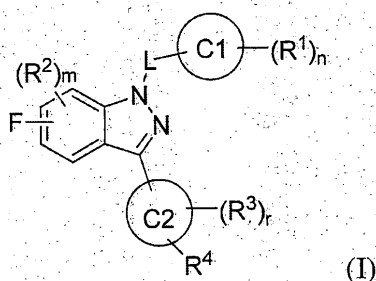
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)を有する化合物、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、エステル、薬学的に許容される塩、若しくはプロドラッグ

【化1】



[式中、

Lは、 $-(CR^aR^b)_t-$ 、 $-(CR^aR^b)_f-O-$ 、 $-(CR^aR^b)_f-S-$ 、 $-(CR^aR^b)_f-S(=O)-$ 、 $-(CR^aR^b)_f-S(=O)_2-$ 、 $-(CR^aR^b)_f-N(R^c)-$ 、 $-(CR^aR^b)_f-C(=O)N(R^c)-$ 、 $-C(=O)N(R^c)-(CR^aR^b)_f-$ 、又は $-(CR^aR^b)_f-C(=O)-$ であり；

tは、1、2、3、又は4であり；

各fは、独立して、0、1、2、3、又は4であり；

各 $R^a$ 及び $R^b$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_1-6$ アルキル、 $C_2-6$ アルケニル、 $C_2-6$ アルキニル、ハロ $C_1-6$ アルキル、 $C_1-6$ アルコキシ、 $C_1-6$ アルキルアミノ、ハロ $C_1-6$ アルコキシ、アシル、スルホニル、 $C_3-6$ シクロアルキル、 $C_2-5$ ヘテロシクリル、 $C_6-10$ アリール、若しくは $C_1-5$ ヘテロアリールであるか；又は、 $R^a$ 及び $R^b$ は一緒になってカルボニルを形成するか；又は、 $R^a$ 及び $R^b$ は、それら

が結びついている炭素原子と一緒にあって3~8員の炭素環式環若しくは3~8員の複素環式環を形成し;

各 $R^0$ は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールであり;

$C_1$ は、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 9$ ヘテロアリール、又は $C_2 \sim 9$ ヘテロシクリルであり;

$C_2$ は、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、 $C_2 \sim 9$ ヘテロシクリル、又は6~10員のヘテロアリールであり;

各 $R^1$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、アシル、スルホニル、 $-(CR^{10}R^{11})_u-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_u-C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $-(CR^{10}R^{11})_u-C_6 \sim 10$ アリール又は $-(CR^{10}R^{11})_u-C_1 \sim 5$ ヘテロアリールであり;ここで、前記アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、アシル、スルホニル、 $-(CR^{10}R^{11})_u-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-(CR^{10}R^{11})_u-C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $-(CR^{10}R^{11})_u-C_6 \sim 10$ アリール、及び $-(CR^{10}R^{11})_u-C_1 \sim 5$ ヘテロアリールの各々は、置換されていないか、又は独立して、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール及び $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールから選択される1、2、3、又は4個の置換基で置換されており;

各 $R^2$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルコキシ、アミノ $C_1 \sim 6$ アルコキシ、アシル、スルホニル又は $C_1 \sim 6$ アルコキシであり;

各 $R^3$ は、独立して、オキソ、H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、メルカプト、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(CR^{6a}R^{6b})_j-C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $-(CR^{6a}R^{6b})_j-C_2 \sim 10$ ヘテロシクリル、 $-(CR^{6a}R^{6b})_j-C_6 \sim 10$ アリール、 $-(CR^{6a}R^{6b})_j-C_1 \sim 9$ ヘテロアリール、 $-(CR^{6a}R^{6b})_jNR^{5a}R^{5b}$ 、 $-(CR^{6a}R^{6b})_jC(=O)(CR^{6a}R^{6b})_kNR^{5a}R^{5b}$ 、 $-(CR^{6a}R^{6b})_jC(=O)(CR^{6a}R^{6b})_kOR^9$ 、 $-(CR^{6a}R^{6b})_jOR^9$ 、 $-(CR^{6a}R^{6b})_jS(=O)_2(CR^{6a}R^{6b})_kOR^9$ 、 $-(CR^{6a}R^{6b})_jS(=O)_2(CR^{6a}R^{6b})_kNR^{5a}R^{5b}$ 、 $-(CR^{6a}R^{6b})_jN(R^5)(CR^{6a}R^{6b})_pC(=O)(CR^{6a}R^{6b})_kOR^9$ 、 $-(CR^{6a}R^{6b})_jN(R^5)C(=O)(CR^{6a}R^{6b})_kNR^{5a}R^{5b}$ 、 $-(CR^{6a}R^{6b})_jN(R^5)C(=O)R^8$ 、 $-(CR^{6a}R^{6b})_jN(R^5)S(=O)_2R^7$ 、 $-(CR^{6a}R^{6b})_jS(=O)_2R^7$ 、 $-(CR^{6a}R^{6b})_jOS(=O)_2R^7$ 、 $-(CR^{6a}R^{6b})_jOC(=O)(CR^{6a}R^{6b})_kOR^9$ 、 $-(CR^{6a}R^{6b})_jOC(=O)R^8$ 又は $-(CR^{6a}R^{6b})_jC(=O)R^8$ であり;各 $R^3$ は、置換されていないか、若しくは独立して、1、2、3、若しくは4個の $R^x$ で置換されているか;又は、

任意の2個の隣接した $R^3$ は、それらが結びついている炭素原子と一緒にあって3~6員の炭素環式環、複素環式環、芳香環、若しくは複素芳香環を形成し、ここで、3~6員の炭素環式環、複素環式環、芳香環、及び複素芳香環の各々は、置換されていないか、又は独立して、1、2、3、若しくは4個の $R^z$ で置換されており;

$R^4$ は、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、メルカプト、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(CR^{6c}R^{6d})_g-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-(CR^{6c}R^{6d})_g-C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $-(CR^{6c}R^{6d})_g-C_6 \sim 10$ アリール、 $-(CR^{6c}R^{6d})_g-C_1 \sim 5$ ヘテロアリール、 $-(CR^{6c}R^{6d})_gNR^{5c}R^{5d}$ 、 $-(CR^{6c}R^{6d})_gC(=O)(CR^{6c}R^{6d})_hNR^{5c}R^{5d}$ 、 $-(CR^{6c}R^{6d})_gC(=O)(CR^{6c}R^{6d})_hOR^{9a}$ 、 $-(CR^{6c}R^{6d})_gOR^{9a}$ 、 $-(CR^{6c}R^{6d})_gS(=O)_2(CR^{6c}R^{6d})_hOR^{9a}$ 、 $-(CR^{6c}R^{6d})_gS(=O)_2(CR^{6c}R^{6d})_hNR^{5c}R^{5d}$ 、 $-(CR^{6c}R^{6d})_gN(R^{5e})(CR^{6c}R^{6d})_iC(=O)(CR^{6c}R^{6d})_hOR^{9a}$ 、 $-(CR^{6c}R^{6d})_gN(R^{5e})C(=O)R^{8a}$ 、 $-(CR^{6c}R^{6d})_gN(R^{5e})C(=O)(CR^{6c}R^{6d})_hNR^{5c}R^{5d}$ 、 $-(CR^{6c}R^{6d})_gN(R^{5e})S(=O)_2R^{7a}$ 、 $-(CR^{6c}R^{6d})_gS(=O)_2R^{7a}$ 、 $-(CR^{6c}R^{6d})_gOS(=O)_2R^{7a}$ 、 $-(CR^{6c}R^{6d})_gOC(=O)(CR^{6c}R^{6d})_hOR^{9a}$ 、 $-(CR^{6c}R^{6d})_gOC(=O)R^{8a}$ 又は $-(CR^{6c}R^{6d})_gC(=O)R^{8a}$ であり; $R^4$ は、置換されていないか、又は1、

2、3、若しくは4個のR<sup>y</sup>で置換されており；

各R<sup>5</sup>及びR<sup>5e</sup>は、独立して、H、D、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、アミノC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、シアノC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、ハロC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>～<sub>5</sub>ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>ヘテロアリール、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>5</sub>ヘテロシクリル-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>-アルキル又はC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>ヘテロアリール-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>-アルキルであり；

各R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>5c</sup>、及びR<sup>5d</sup>は、独立して、H、D、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、ヒドロキシC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、アミノC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、シアノC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、ハロC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコシカルボニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルカルボニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノカルボニル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>～<sub>5</sub>ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>ヘテロアリール、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキルカルボニル、C<sub>2</sub>～<sub>5</sub>ヘテロシクリルカルボニル、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリールカルボニル、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>ヘテロアリールカルボニル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>5</sub>ヘテロシクリル-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>-アルキル又はC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>ヘテロアリール-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>-アルキルであるか；又は、R<sup>5a</sup>及びR<sup>5b</sup>は、それらが結びついているN原子と一緒に3～10員の複素環式環若しくは3～10員の複素芳香環を形成するか；又は、R<sup>5c</sup>及びR<sup>5d</sup>は、それらが結びついているN原子と一緒に3～10員の複素環式環若しくは3～10員の複素芳香環を形成し；

各R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、R<sup>6c</sup>、及びR<sup>6d</sup>は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、ヒドロキシC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、アミノC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、シアノC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、ハロC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、ハロC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ、アシル、スルホニル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>～<sub>5</sub>ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール又はC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>ヘテロアリールであり；

各R<sup>7</sup>及びR<sup>7a</sup>は、独立して、H、D、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、ハロC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、ハロC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>～<sub>5</sub>ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール又はC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>ヘテロアリールであり；

各R<sup>8</sup>及びR<sup>8a</sup>は、独立して、H、D、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、ハロC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、ハロC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>～<sub>5</sub>ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール又はC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>ヘテロアリールであり；

各R<sup>9</sup>及びR<sup>9a</sup>は、独立して、H、D、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、ハロC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、アシル、スルホニル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>～<sub>5</sub>ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール、C<sub>1</sub>～<sub>5</sub>ヘテロアリール、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>5</sub>ヘテロシクリル-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>-アルキル又はC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>ヘテロアリール-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルであり；

各R<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、ヒドロキシC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、アミノC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、シアノC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、ハロC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、ハロC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ、アシル、スルホニル、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>～<sub>5</sub>ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール又はC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>ヘテロアリールであるか；又は、R<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>は一緒に3～8員の炭素環式環若しくは3～8員の複素環式環を形成するか；又は、R<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>は、それらが結びついている炭素原子と一緒に3～8員の炭素環式環若しくは3～8員の複素環式環を形成し；

各R<sup>x</sup>は、独立して、オキソ、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル、ヒドロキシC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、アミノC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、シアノC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、ハロC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、ハロC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ、アシル、スルホニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルカルボニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルカルボニルアミノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコシカルボニルアミノ、C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>～<sub>5</sub>ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール又はC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>ヘテロアリールであり；

各 $R^Y$ は、独立して、オキソ、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、アシル、スルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニルアミノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールであり；

各 $R^Z$ は、独立して、オキソ、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、アシル、スルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニルアミノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールであり；

各n、u、j、g、h、i、k、及びpは、独立して、0、1、2、3、又は4であり；

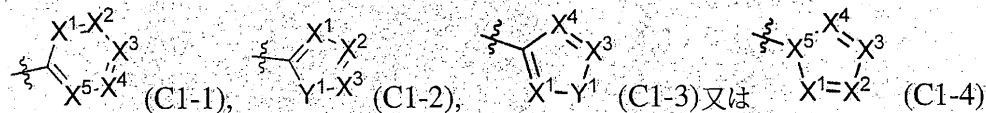
mは、0、1、2、又は3であり；

rは、0、1、2、3、4、5、又は6である]。

#### 【請求項2】

C1は、

#### 【化2】



であり；

式中、各 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、及び $X^5$ は、独立して、N又はCHであり；

各 $Y^1$ は、独立して、 $CH_2$ 、 $C(=O)$ 、NH、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、又はOであり；

式中、

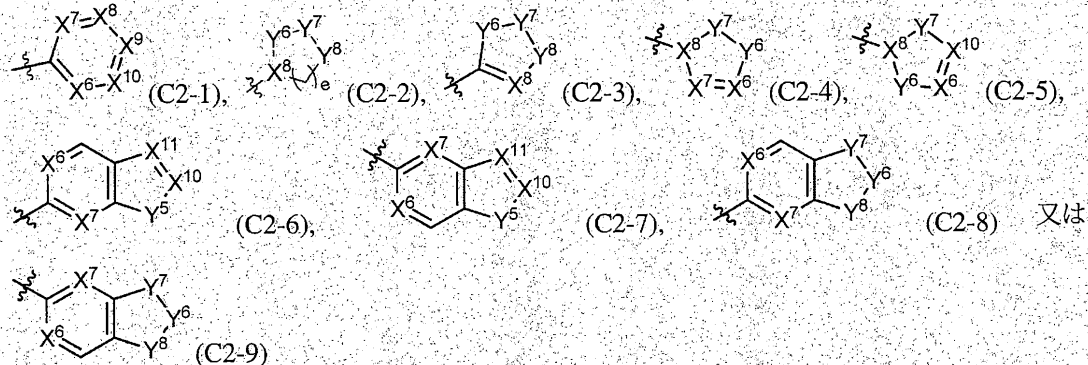
#### 【化3】



は、C1がLに結びつく結合であり；

C2は：

#### 【化4】



であり；

式中、 $X^6$ はNであり、 $X^7$ はN若しくはCHであるか、又は $X^6$ はN若しくはCHであり、 $X^7$ はNで



あり；

各 $X^8$ 、 $X^9$ 、 $X^{10}$ 、及び $X^{11}$ は、独立して、N又はCHであり；

各 $Y^6$ 、 $Y^7$ 、及び $Y^8$ は、独立して、 $CH_2$ 、 $C(=O)$ 、NH、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、又はOであり；

各 $Y^5$ は、独立して、 $CH_2$ 、NH、S、又はOであり；

eは、0、1、2、3、又は4であり；

式中、

【化5】

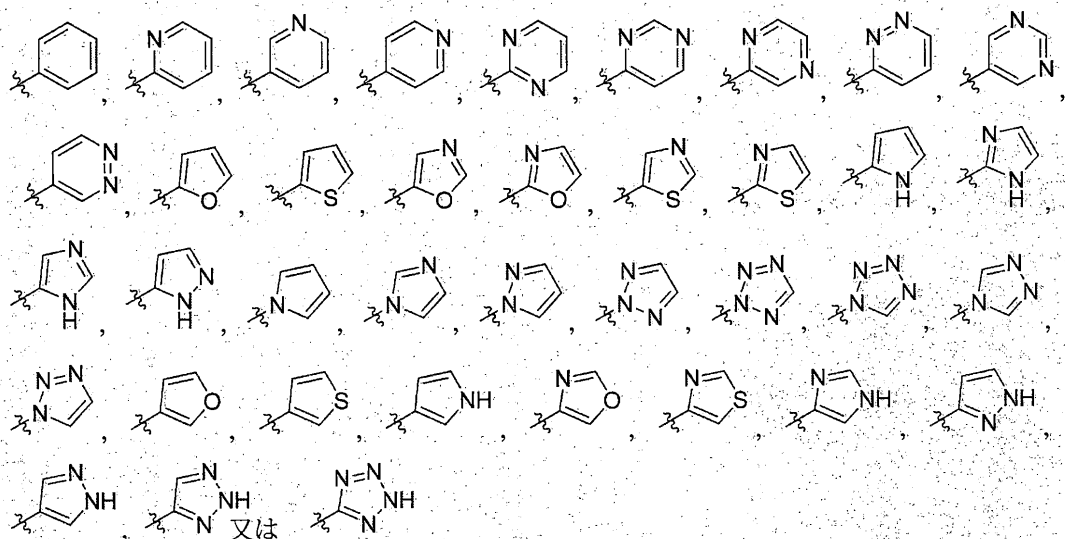


は、C2がインダゾールに結びつく結合である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

C1は、

【化6】



であり；式中、

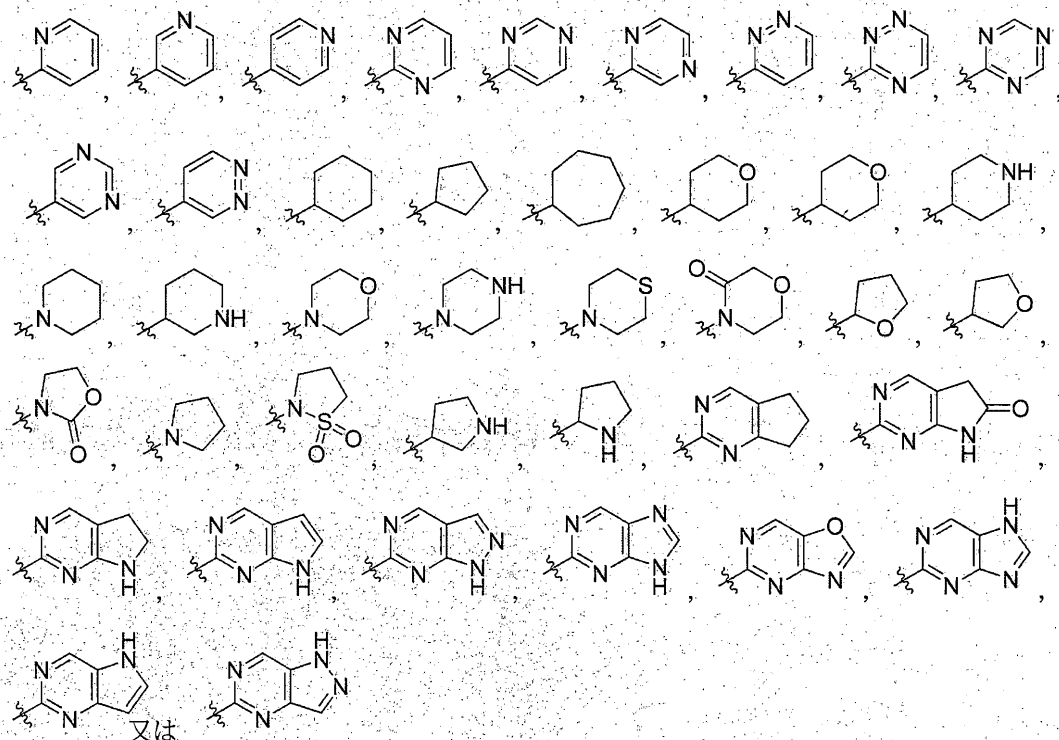
【化7】



は、C1がLに結びつく結合であり；

C2は、

## 【化 8】



であり;式中、

## 【化 9】

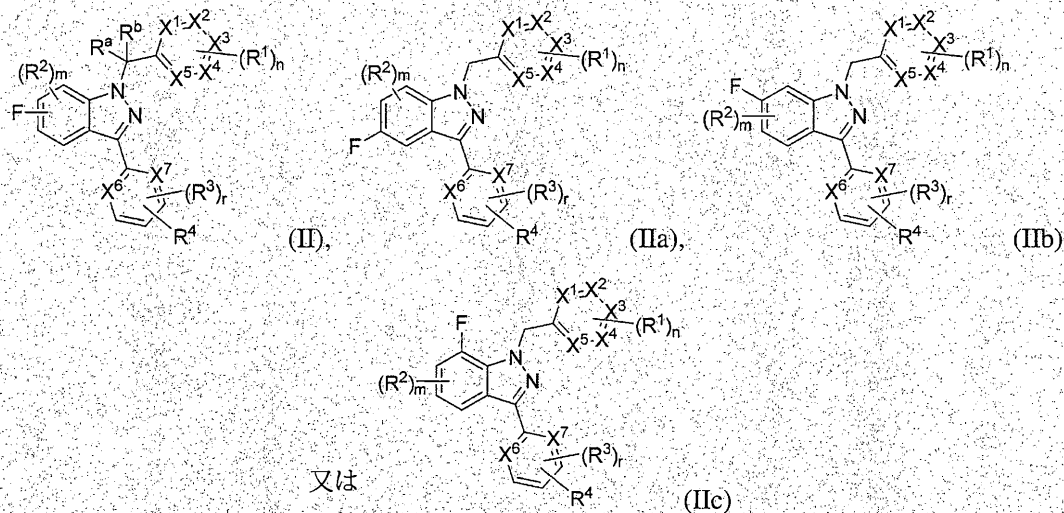


は、C2がインダゾールに結びつく結合である、請求項1又は2に記載の化合物。

## 【請求項 4】

式(II)、式(IIa)、式(IIb)、若しくは式(IIc)を有する、請求項1、2又は3に記載の化合物、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、エステル、薬学的に許容される塩、若しくはプロドラッグ

## 【化 10】



[式中、各 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、及び $X^5$ は、独立して、N又はCHであり; $X^6$ はNであり、 $X^7$ はN

若しくはCHであるか、又は $X^6$ はN若しくはCHであり、 $X^7$ はNである]。

【請求項 5】

各 $R^1$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールであり；

ここで、前記 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールの各々は、置換されていないか、又は独立して、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、オキソ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、ハロ $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールから選択される、1、2、3、又は4個の置換基で置換されているか；又は

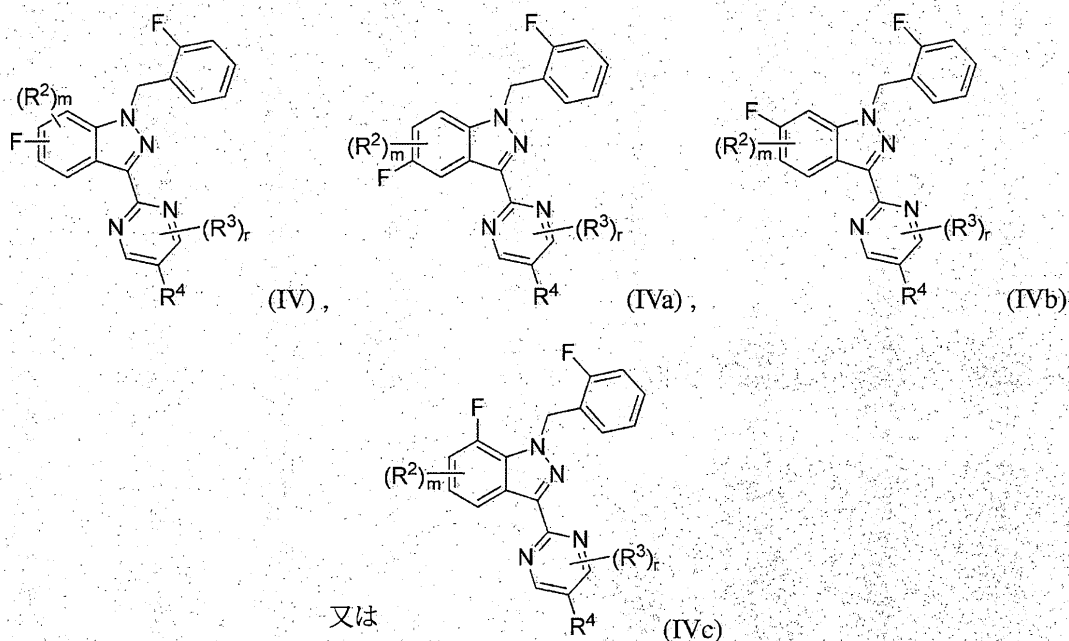
各 $R^1$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシ、トリフルオロメトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、エポキシプロピル、アゼチジニル、フェニル、ピリジニル、又はピリミジニルであり；

ここで、前記メチル、エチル、プロピル、ブチル、ジフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、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、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、エポキシプロピル、アゼチジニル、フェニル、ピリジニル、及びピリミジニルの各々は、置換されていないか、又は独立して、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、オキソ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、トリフルオロメトキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキルアミノ、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、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、フェニル、及び $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールから選択される、1、2、3、又は4個の置換基で置換されている、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、若しくは式(IVc)を有する、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、エステル、薬学的に許容される塩、若しくはプロドラッグ。

## 【化 1 1】



## 【請求項 7】

$R^4$ は、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、メルカプト、C<sub>1</sub>～4アルキル、C<sub>2</sub>～4アルケニル、C<sub>2</sub>～4アルキニル、ハロC<sub>1</sub>～4アルキル、C<sub>3</sub>～6シクロアルキル、C<sub>2</sub>～5ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～10アリール、C<sub>1</sub>～5ヘテロアリール、-NR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>、-C(=O)NR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>、-OR<sup>9a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>9a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>、-N(R<sup>5e</sup>)C(=O)(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>h</sub>OR<sup>9a</sup>、-N(R<sup>5e</sup>)C(=O)R<sup>8a</sup>、-N(R<sup>5e</sup>)C(=O)NR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>、-N(R<sup>5e</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>、-OS(=O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>、-OC(=O)OR<sup>9a</sup>、-OC(=O)R<sup>8a</sup>、又は-C(=O)R<sup>8a</sup>であり； $R^4$ は、置換されていないか、又は1、2、3、若しくは4個のR<sup>y</sup>で置換されている、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 8】

$R^4$ は、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、メルカプト、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ビニル、プロペニル、アリル、エチニル、プロピニル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、2,2-ジフルオロエチル、クロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2-クロロ-1-メチルエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラン、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、オキソモルホリニル、チオモルホリニル、4,4-ジオキソチオモルホリニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、1,1-ジオキソイソチアゾリジニル、オキソ-1,3-オキサジニルアルキル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、フリル、-NR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>、-C(=O)NR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>、-OR<sup>9a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>9a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>、-N(R<sup>5e</sup>)C(=O)(CR<sup>6c</sup>R<sup>6d</sup>)<sub>h</sub>OR<sup>9a</sup>、-N(R<sup>5e</sup>)C(=O)R<sup>8a</sup>、-N(R<sup>5e</sup>)C(=O)NR<sup>5c</sup>R<sup>5d</sup>、-N(R<sup>5e</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>、-OS(=O)<sub>2</sub>R<sup>7a</sup>、-OC(=O)OR<sup>9a</sup>、-OC(=O)R<sup>8a</sup>、又は-C(=O)R<sup>8a</sup>であり； $R^4$ は、置換されていないか、又は1、2、3、若しくは4個のR<sup>y</sup>で置換されている、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 9】

各R<sup>2</sup>は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、C<sub>1</sub>～4アルキル、C<sub>2</sub>～4アルケニル、C<sub>2</sub>～4アルキニル、ハロC<sub>1</sub>～4アルキル、ハロC<sub>1</sub>～4アルコキシ、C<sub>1</sub>～4アルキルアミノ、ヒドロキシC<sub>1</sub>～4アルキル、シアノC<sub>1</sub>～4アルキル、アミノC<sub>1</sub>～4アルキル、ヒドロキシC<sub>1</sub>～4アルコキシ、アミノC<sub>1</sub>～4アルコキシ、又はC<sub>1</sub>～4アルコキシであり；

各R<sup>3</sup>は、独立して、オキソ、H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、メルカプト、C<sub>1</sub>～4アルキ

ル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 5$ ヘテロアリール、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-C(=O)NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-C(=O)OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-S(=O)_2OR^9$ 、 $-S(=O)_2NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-N(R^5)C(=O)(CR^{6a}R^{6b})_kOR^9$ 、 $-N(R^5)C(=O)NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-N(R^5)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^5)S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-OS(=O)_2R^7$ 、 $-OC(=O)OR^9$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、又は $-C(=O)R^8$ であり；各 $R^3$ は、置換されていないか、又は1、2、3、若しくは4個の $R^x$ で置換されているか；又は、

任意の2個の隣接した $R^3$ は、それらが結びついている前記炭素原子と一緒に becoming 3～6員の複素環式環若しくは複素芳香環を形成し、ここで、3～6員の複素環式環及び複素芳香環の各々は、置換されていないか、又は独立して、1、2、3、若しくは4個の $R^z$ で置換されている、請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物。

#### 【請求項 10】

各 $R^2$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、シアノメチル、シアノエチル、アミノメチル、アミノエチル、ヒドロキシメトキシ、ヒドロキシエトキシ、アミノ $C_1 \sim 3$ アルコキシ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ又はブトキシであり；

各 $R^3$ は、独立して、オキソ、H、D、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、メルカプト、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル、2,2-ジフルオロエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキソモルホリニル、チオモルホリニル、4,4-ジオキソチオモルホリニル、テトラヒドロフラニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、1,1-ジオキソイソチアゾリジニル、オキソ-1,3-オキサジニル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、フリル、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-C(=O)NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-C(=O)OR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-S(=O)_2OR^9$ 、 $-S(=O)_2NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-N(R^5)C(=O)OR^9$ 、 $-N(R^5)C(=O)NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-N(R^5)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^5)S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-OS(=O)_2R^7$ 、 $-OC(=O)OR^9$ 、 $-OC(=O)R^8$ 又は $-C(=O)R^8$ であり；各 $R^3$ は、置換されていないか、若しくは独立して、1、2、3、若しくは4個の $R^x$ で置換されているか；又は、

任意の2個の隣接した $R^3$ は、それらが結びついている炭素原子と一緒に becoming 3～6員の複素環式環若しくは複素芳香環を形成し、ここで、3～6員の複素環式環及び複素芳香環の各々は、置換されていないか、又は独立して、1、2、3、若しくは4個の $R^z$ で置換されている、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物。

#### 【請求項 11】

各 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、及び $R^{5d}$ は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ- $C_1 \sim 4$ -アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミノカルボニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 5$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルカルボニル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリルカルボニル、 $C_6 \sim 10$ アリールカルボニル、 $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールカルボニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ -アルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル- $C_1 \sim 3$ -アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ -アルキル、又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ -アルキルであるか；又は、 $R^{5a}$ 及び $R^{5b}$ は、それらが結びついている前記N原子と一緒に becoming 3～6員の複素環式環若しくは3～6員の複素芳香環を形成するか；又は、 $R^{5c}$ 及び $R^{5d}$ は、それらが結びついている前記N原子と一緒に becoming 3～6員の複素環式環若しくは3～6員の複素芳香環を形成し；

各 $R^9$ 及び $R^{9a}$ は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、アシル、スルホニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 5$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ -アルキル、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル- $C_1 \sim 3$ -アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ -アルキル、又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ -アルキルである、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 1 2】

各 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、及び $R^{5d}$ は、独立して、H、D、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 4$ アルキル、トリフルオロメトキシ、クロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2-クロロ-1-メチルエチル、メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロプロピルオキシカルボニル、テトラヒドロフリルカルボニル、テトラヒドロピラニルカルボニル、ピペリジルカルボニル、ピペラジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル、テトラヒドロチオフェニルカルボニル、ピロリジニルカルボニル、フェニルカルボニル、ピリジルカルボニル、ピリミジニルカルボニル、ピロリルカルボニル、イミダゾリルカルボニル、ピラゾリルカルボニル、チエニルカルボニル、フリルカルボニル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、テトラヒドロピラニルメチル、テトラピラニルエチル、テトラヒドロフラニルメチル、テトラヒドロフラニルエチル、フェニルメチル、フェニルエチル、ピリジルメチル、ピラゾリルメチル、ピラゾリルエチル、ピリジルエチル又は $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル- $C_1 \sim 3$ -アルキルであるか；又は、 $R^{5a}$ 及び $R^{5b}$ は、それらが結びついている前記N原子と一緒にアゼチジン、ピロリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、チオモルホリン、1,3-オキサジナン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、若しくはトリアゾリルを形成するか；又は、 $R^{5c}$ 及び $R^{5d}$ は、それらが結びついている前記N原子と一緒にアゼチジン、ピロリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、チオモルホリン、1,3-オキサジ

ナン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、若しくはトリアゾリルを形成し；

各 $R^9$ 及び $R^{9a}$ は、独立して、H、D、メチル、エチル、プロピル、ブチル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、トリフルオロメチル、クロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2-クロロ-1-メチルエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、フェニルメチル、フェニルエチル、ピリジルメチル、ピリジルエチル又は $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル- $C_1 \sim 3$ -アルキルである、請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 1 3】

各 $R^8$ 及び $R^{8a}$ は、独立して、H、D、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル、クロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2-クロロ-1-メチルエチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、トリフルオロメトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、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、アゼチジニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソチオモルホリニル、フェニル、ピロリル、チエニル、フリル、ピリジル、又はピリミジニルであり；

各 $R^5$ 及び $R^{5e}$ は、独立して、H、D、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、又は $C_1 \sim 4$ アルコキシ- $C_1 \sim 4$ アルキルであり；

各 $R^{6a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{6c}$ 、及び $R^{6d}$ は、独立して、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキルである、請求項1から12のい

ずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

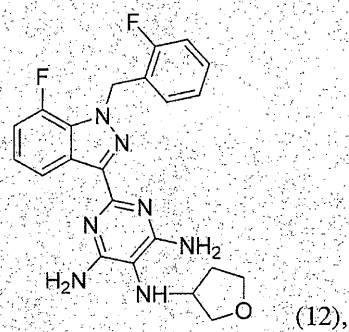
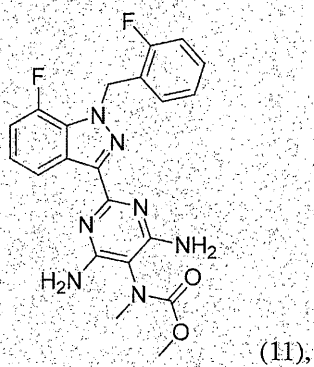
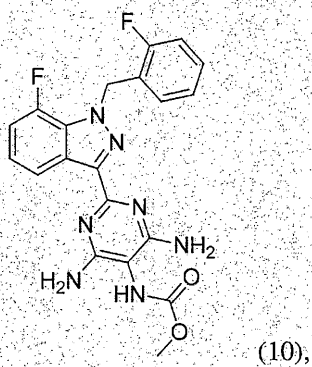
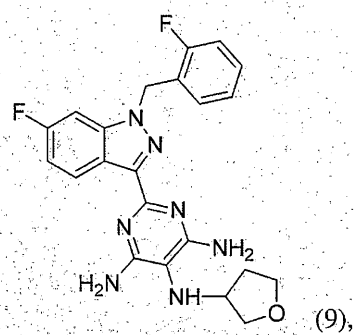
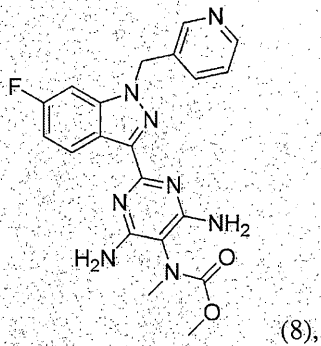
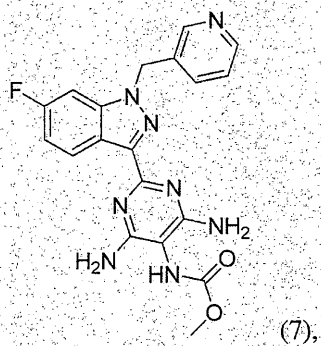
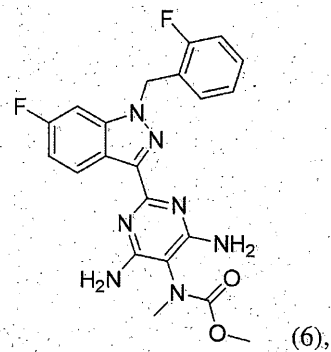
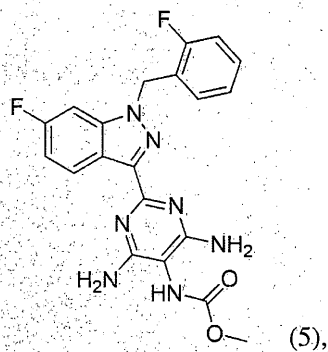
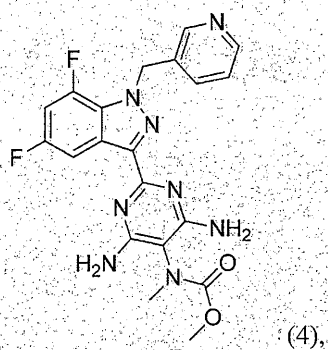
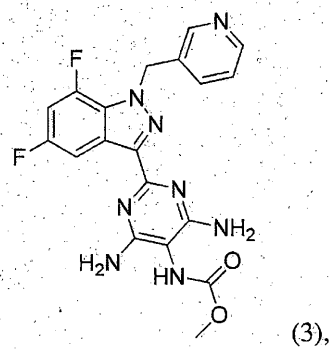
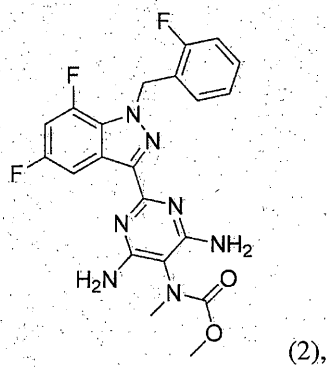
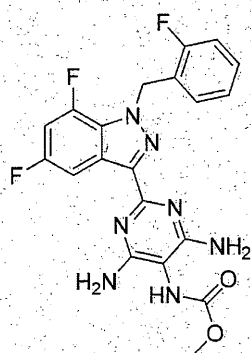
各 $R^x$ は、独立して、オキソ、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、メチル、エチル、プロピル、ブチル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 4$ アルキル、トリフルオロメチル、クロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2-クロロ-1-メチルエチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、トリフルオロメトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 3$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 3$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルスルホンアミノ、メトキシホルミルアミノ、 $C_2 \sim 3$ アルコキシカルボニルアミノ、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、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、フェニル又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールであり；

各 $R^y$ は、独立して、オキソ、H、D、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト、メチル、エチル、プロピル、ブチル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、アミノ $C_1 \sim 4$ アルキル、シアノ $C_1 \sim 4$ アルキル、トリフルオロメチル、クロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2-クロロ-1-メチルエチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、トリフルオロメトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 3$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 3$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルスルホンアミノ、メトキシホルミルアミノ、 $C_2 \sim 3$ アルコキシカルボニルアミノ、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、 $C_2 \sim 5$ ヘテロシクリル、フェニル又は $C_1 \sim 5$ ヘテロアリールである、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

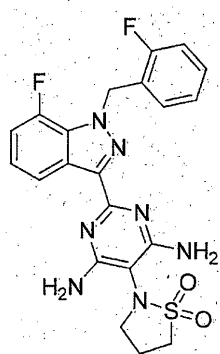
以下の構造のうちの1つを有する、請求項1から14のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、エステル、薬学的に許容される塩、若しくはプロドラッグ。

## 【化 1 2 A】

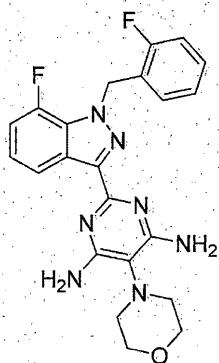




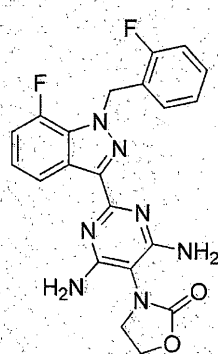
## 【化 1 2 B】



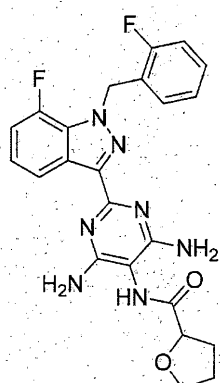
(13),



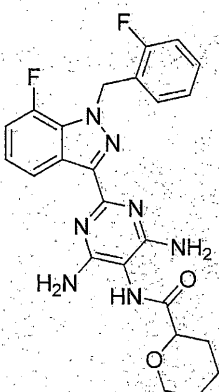
(14),



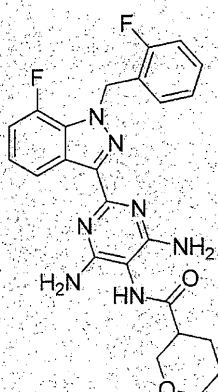
(15),



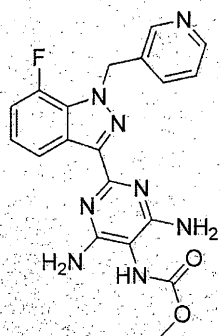
(16),



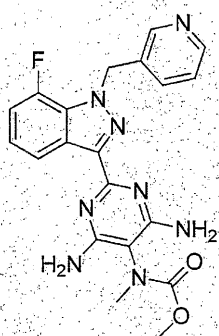
(17),



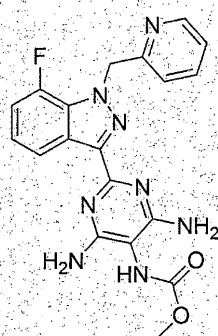
(18),



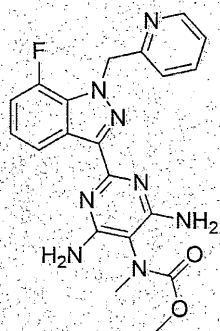
(19),



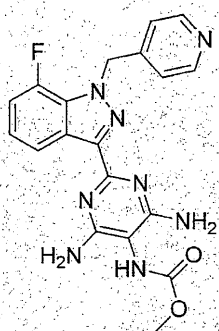
(20),



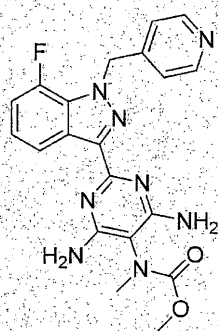
(21),



(22),

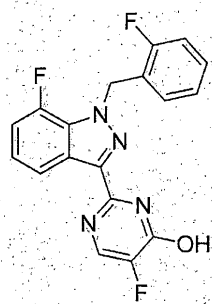


(23),

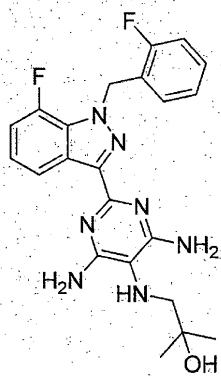


(24),

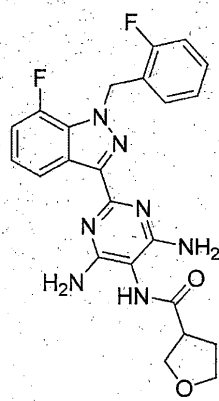
## 【化 1 2 C】



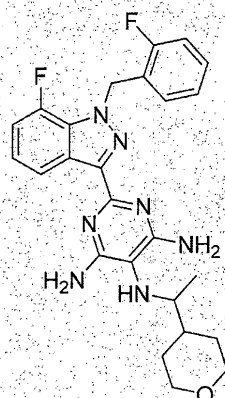
(25),



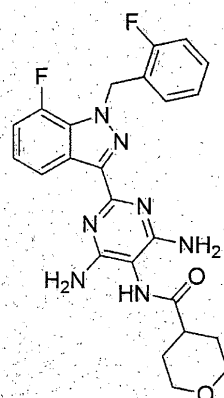
(26),



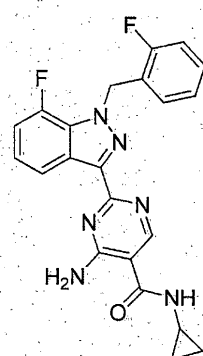
(27),



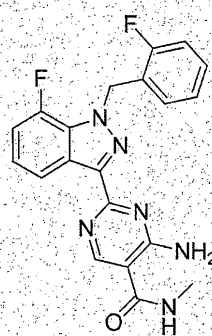
(28),



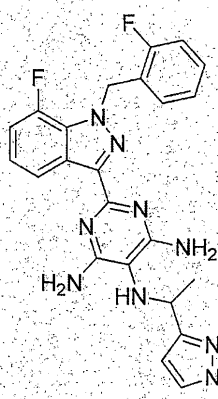
(29),



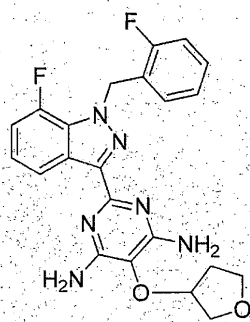
(30),



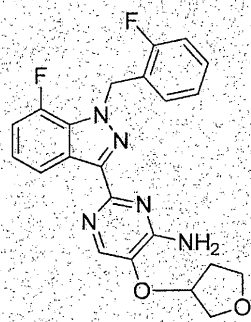
(31),



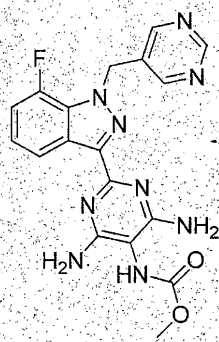
(32),



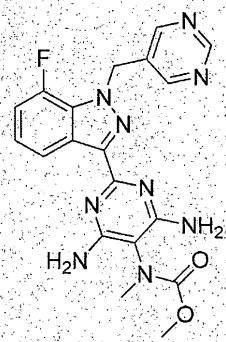
(33),



(34),

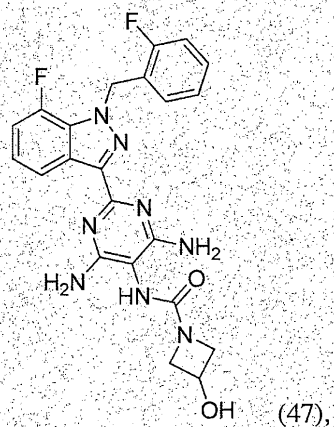
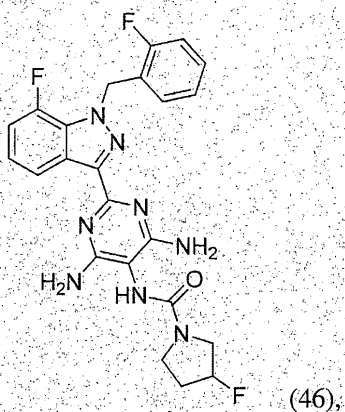
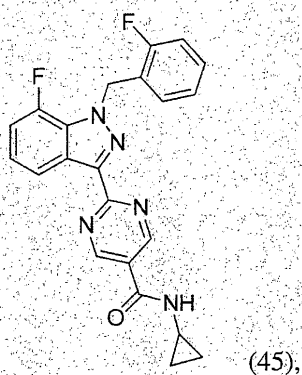
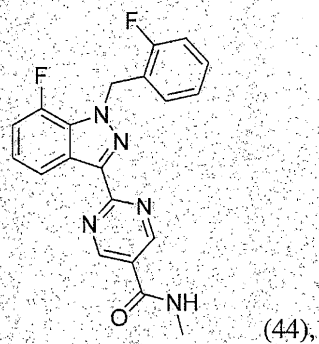
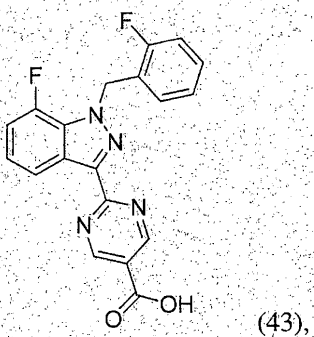
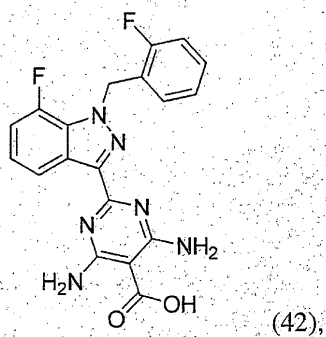
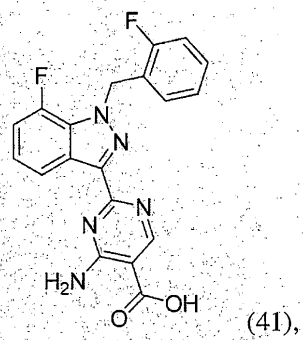
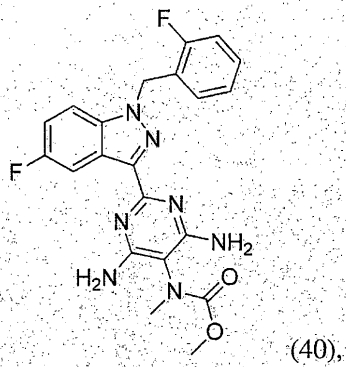
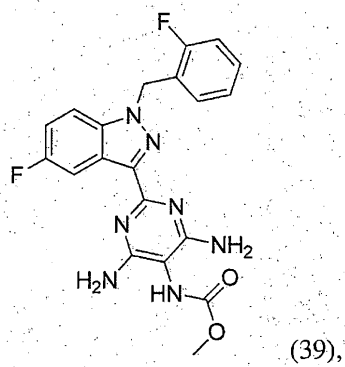
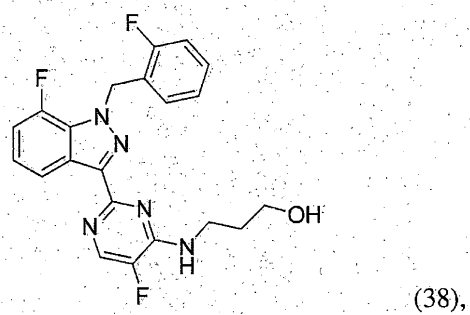
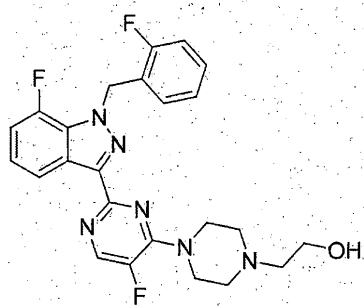


(35),

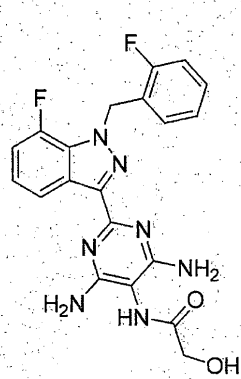


(36),

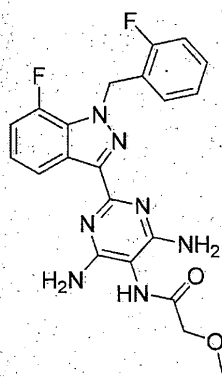
## 【化 1 2 D】



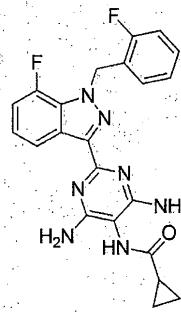
## 【化 1 2 E】



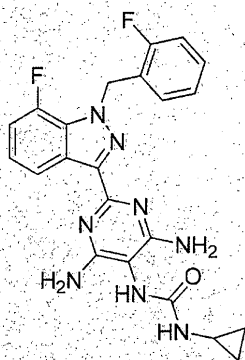
(48),



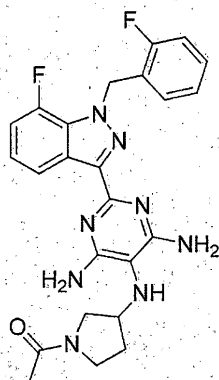
(49),



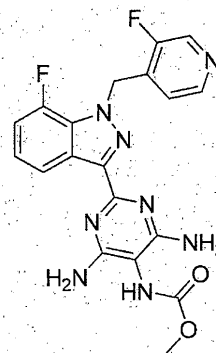
(50),



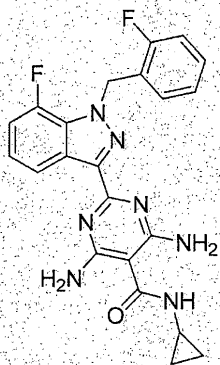
(51),



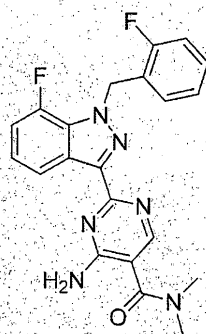
(52),



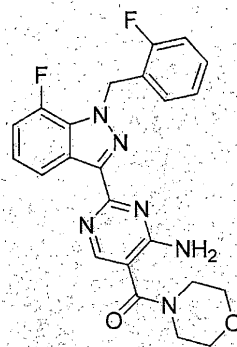
(53),



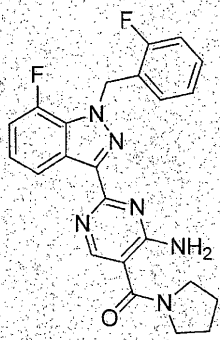
(54),



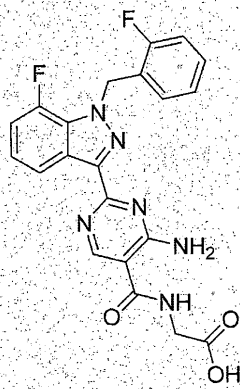
(55),



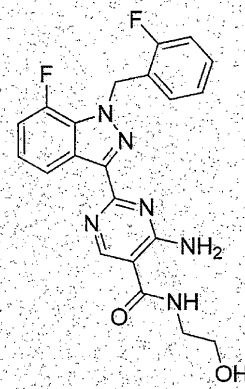
(56),



(57),

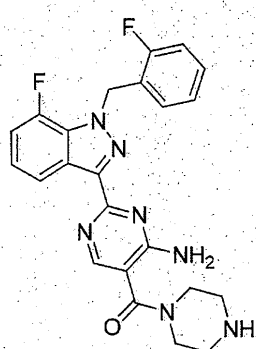


(58),

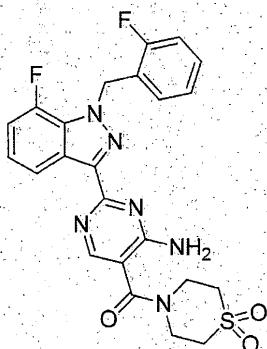


(59),

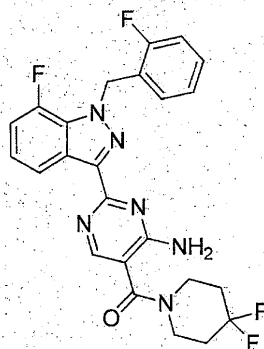
## 【化 1 2 F】



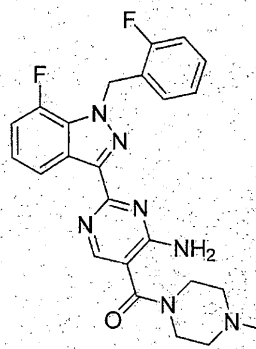
(60),



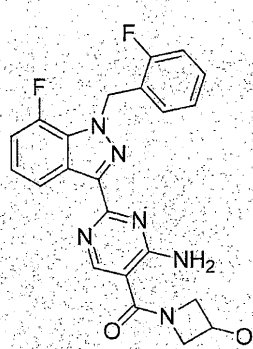
(61),



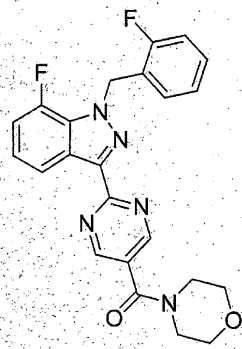
(62),



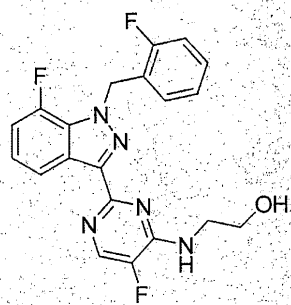
(63),



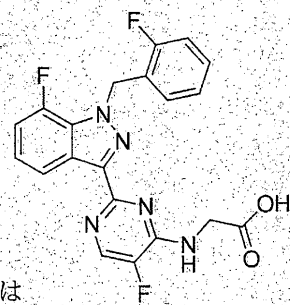
(64),



(65),



(66) 又は



(67)

## 【請求項 1 6】

請求項1から15のいずれか一項に記載の化合物を含む、医薬組成物であって、  
薬学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤、アジュバント、及びビヒクルのうちの少なくとも1つを更に含む、医薬組成物。

## 【請求項 1 7】

患者の疾患の処置及び/又は予防における使用のための、請求項1から15のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項16に記載の医薬組成物であって、前記疾患は、心不全、狭心症、高血圧症、肺高血圧症、虚血、血管障害、腎障害、血栓塞栓障害、男性性機能不全、全身性強皮症、鎌状赤血球性貧血、噴門アカラシア、線維性障害、及び/又は動脈硬化症を含む、化合物又は医薬組成物。

## 【請求項 1 8】

医薬の製造における使用のための、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤としての、請求項1から15のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項16に記載の医薬組成物。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/082522

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D 401/14(2006.01)i; C07D 401/04(2006.01)i; C07D 231/54(2006.01)i; A61K 31/416(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 401/-; C07D 231/-; A61K 31/-; A61P 9/-		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNPAT, CNKI, EPODOC, WPI, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN); SUNSHINE LAKE PHARMA, indazole, fluorine, pyrimidine, soluble guanylate cyclase, sGC, cardiovascular, vascular, heart, angina pectoris, hypertension, ischaemias, nephropathy, thromboembolic, systemic sclerosis, sickle cell anemia, achalasia, fibrotic, arteriosclerosis, structure search in STN		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 1692102 A (WYETH) 02 November 2005 (2005-11-02) see page 17, line 22 to page 4, line 10; page 26, lines 14-24; table 2, claim 12	1-9, 11-24, 26-33
X	CN 104853757 A (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 19 August 2015 (2015-08-19) see page 41, lines 34-36; pages 77, 140; abstract	1-9, 11-24, 26-27, 30-31
X	CN 104822377 A (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 05 August 2015 (2015-08-05) see page 27, lines 33-35; pages 44, 50-60; abstract	1-9, 11-24, 26-27, 30-31
X	CN 103748076 A (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 23 April 2014 (2014-04-23) see page 33, lines 28-30; pages 50-51, 69-80, 87-89; abstract	1-9, 11-24, 26-27, 30-31
X	CN 1512987 A (EISAI CO., LTD.) 14 July 2004 (2004-07-14) see page 19, lines 8-9; pages 242-243; abstract	1-9, 11-24, 26-27, 30-31
X	CA 2346698 A1 (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) 20 April 2000 (2000-04-20) see page 1, line 4 to page 15, line 10; page 54, line 10 to page 58, line 31; example 6; abstract	10, 25
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>28 June 2018</b>		Date of mailing of the international search report <b>13 July 2018</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>STATE INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE OF THE P.R.CHINA 6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088 China</b>		Authorized officer <b>YU, Yeping</b>
Facsimile No. <b>(86-10)62019451</b>		Telephone No. <b>86-(10)-53962332</b>

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/082522

**Box No. II** Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **32-33**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  - [1] The subject matter of claims 32-33 relates to a treatment method of the human or animal body, and therefore, according to the criteria set out in PCT Rule 39.1(iv), relates to subject matter for which an international search is not required.
  - [2] But the search has been carried out and based on the subject matter of the use in the manufacture of medicaments for treating the corresponding diseases.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2018/082522**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	1692102	A	02 November 2005	WO	2004031159	A1	15 April 2004
				EC	SP055704	A	06 July 2005
				US	2007225349	A1	27 September 2007
				NO	20051942	D0	20 April 2005
				AT	422202	T	15 February 2009
				BR	0314475	A	09 August 2005
				KR	20050053702	A	08 June 2005
				TW	200409759	A	16 June 2004
				JP	2006505544	A	16 February 2006
				JP	4459813	B2	28 April 2010
				CN	101054364	A	17 October 2007
				RU	2005109387	A	20 January 2006
				AU	2003276940	A1	23 April 2004
				EP	1542976	B1	04 February 2009
				DK	1542976	T3	11 May 2009
				NO	20051942	A	14 June 2005
				CR	7769	A	12 August 2005
				US	2004167127	A1	26 August 2004
				AR	041378	A1	11 May 2005
				ZA	200502462	B	27 September 2006
				CA	2499736	A1	15 April 2004
				CN	1321984	C	20 June 2007
				ZA	200502462	A	27 September 2006
				MX	PA05003275	A	12 September 2005
				DE	60326077	D1	19 March 2009
				US	7241791	B2	10 July 2007
				EP	1542976	A1	22 June 2005
				ES	2319519	T3	08 May 2009
CN	104853757	A	19 August 2015	IN	1156DEN2015	A	26 June 2015
				US	2015218096	A1	06 August 2015
				WO	2014028589	A3	08 May 2014
				AU	2013302725	A1	05 March 2015
				KR	20150042266	A	20 April 2015
				US	2018022701	A1	25 January 2018
				CA	2881688	A1	20 February 2014
				MX	2015001941	A	14 August 2015
				WO	2014026327	A1	20 February 2014
				EP	2884981	A2	24 June 2015
				EP	2884981	A4	23 March 2016
				US	9745265	B2	29 August 2017
				JP	2015526441	A	10 September 2015
CN	104822377	A	05 August 2015	RU	2015108894	A	10 October 2016
				WO	2014028589	A2	20 February 2014
				CA	2881693	A1	20 February 2014
				KR	20150041659	A	16 April 2015
				WO	2014026329	A1	20 February 2014
				WO	2014028591	A3	17 April 2014
				AU	2013302727	A1	05 March 2015
CN	104822377	A	05 August 2015	JP	2015526442	A	10 September 2015
				EP	2884977	A2	24 June 2015

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2018/082522**

Patent document cited in search report				Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
						RU	2015108935	A	10 October 2016
						EP	2884977	A4	11 May 2016
						US	9556168	B2	31 January 2017
						US	2015210687	A1	30 July 2015
						EP	2884977	B1	11 October 2017
						WO	2014028591	A2	20 February 2014
CN	103748076	A	23 April 2014			US	2017340610	A1	30 November 2017
						US	9603838	B2	28 March 2017
						EP	2683693	B1	05 April 2017
						US	9884043	B2	06 February 2018
						JP	5934721	B2	15 June 2016
						WO	2012106995	A1	16 August 2012
						MX	2013009149	A	17 February 2014
						AU	2012214029	A8	17 October 2013
						BR	112013020352	A2	08 August 2017
						EP	2683693	A1	15 January 2014
						KR	20140044791	A	15 April 2014
						JP	2014509316	A	17 April 2014
						EP	2683693	A4	08 October 2014
						EP	2487159	A1	15 August 2012
						AU	2012214029	A1	29 August 2013
						US	2014038942	A1	06 February 2014
						RU	2013141528	A	20 March 2015
						CA	2828059	A1	16 August 2012
						US	9095583	B2	04 August 2015
						US	2015297566	A1	22 October 2015
CN	1512987	A	14 July 2004			US	2009203691	A1	13 August 2009
						EP	1380576	B1	25 November 2009
						CN	1300116	C	14 February 2007
						DE	60234510	D1	07 January 2010
						US	6982274	B2	03 January 2006
						KR	20040007497	A	24 January 2004
						AU	2002255263	B2	14 December 2006
						US	7541376	B2	02 June 2009
						AT	449763	T	15 December 2009
						EP	1380576	A1	14 January 2004
						WO	02083648	A1	24 October 2002
						JP	4535680	B2	01 September 2010
						US	2004127538	A1	01 July 2004
						JP	WO2002083648	A1	05 August 2004
						US	2005282880	A1	22 December 2005
						EP	1380576	A4	16 February 2005
						US	7776890	B2	17 August 2010
						CA	2440842	A1	24 October 2002
CA	2346698	A1	20 April 2000			EP	1119566	A1	01 August 2001
						JP	2002527435	A	27 August 2002
						AU	6330099	A	01 May 2000
						DE	19846514	A1	20 April 2000
						WO	0021954	A1	20 April 2000

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード ( 参考 )
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 9/08 (2006.01)	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 7/06 (2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/04	C S P
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	C 0 7 D 403/14	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
	A 6 1 K 31/496	
	A 6 1 K 31/541	

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(71)出願人 519213713

ノース・アンド・サウス・ブラザー・ファーマシー・インベストメント・カンパニー・リミテッド  
中華人民共和国、ホンコン、ワンチャイ、ロックハート・ロード 1 6 0 - 1 7 4、ユエ・シウ・ビルディング、フォーティーンスフロア、ルーム 1

(74)代理人 100108453

弁理士 村山 靖彦

(74)代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(74)代理人 100133400

弁理士 阿部 達彦

(72)発明者 インリン・ズオ

中華人民共和国・5 2 3 8 7 1・グアンドン・ドングアン・チャン・アン・タウン・シャン・シャ  
・ジェン・アン・ロード・ナンバー・3 6 8・ドンギャングアン・ハイ・テク・パーク

(72)発明者 シャオジュン・ワン

中華人民共和国・5 2 3 8 7 1・グアンドン・ドングアン・チャン・アン・タウン・シャン・シャ  
・ジェン・アン・ロード・ナンバー・3 6 8・ドンギャングアン・ハイ・テク・パーク

(72)発明者 チュアンウェン・ヤン

中華人民共和国・5 2 3 8 7 1・グアンドン・ドングアン・チャン・アン・タウン・シャン・シャ  
・ジェン・アン・ロード・ナンバー・3 6 8・ドンギャングアン・ハイ・テク・パーク

- (72)発明者 ジアンチェン・ワン  
中華人民共和国・５２３８７１・グアンドン・ドングアン・チャン・アン・タウン・シャン・シャ  
・ジェン・アン・ロード・ナンバー・３６８・ドンギャングアン・ハイ・テク・パーク
- (72)発明者 シェンティアン・カオ  
中華人民共和国・５２３８７１・グアンドン・ドングアン・チャン・アン・タウン・シャン・シャ  
・ジェン・アン・ロード・ナンバー・３６８・ドンギャングアン・ハイ・テク・パーク
- (72)発明者 ファンユアン・ウ  
中華人民共和国・５２３８７１・グアンドン・ドングアン・チャン・アン・タウン・シャン・シャ  
・ジェン・アン・ロード・ナンバー・３６８・ドンギャングアン・ハイ・テク・パーク
- (72)発明者 インジュン・ジャン  
中華人民共和国・５２３８７１・グアンドン・ドングアン・チャン・アン・タウン・シャン・シャ  
・ジェン・アン・ロード・ナンバー・３６８・ドンギャングアン・ハイ・テク・パーク
- (72)発明者 ジークフリート・ゴールドマン  
中華人民共和国・５２３８７１・グアンドン・ドングアン・チャン・アン・タウン・シャン・シャ  
・ジェン・アン・ロード・ナンバー・３６８・ドンギャングアン・ハイ・テク・パーク

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 BB03 BB04 BB09 CC29 CC52 CC61  
CC75 CC78 DD02 DD03 DD10 DD22 DD29 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 BC50 BC73 BC88 GA02 GA07 GA08  
GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA39 ZA40 ZA42  
ZA45 ZA54 ZA55 ZA66 ZA81 ZA89 ZB21 ZC19