

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7037558号
(P7037558)

(45)発行日 令和4年3月16日(2022.3.16)

(24)登録日 令和4年3月8日(2022.3.8)

(51)国際特許分類

C 0 7 D 213/74 (2006.01)	F I	C 0 7 D 213/74
A 6 1 P 9/00 (2006.01)		A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/10 (2006.01)		A 6 1 P 9/10 103
A 6 1 P 9/04 (2006.01)		A 6 1 P 9/04
C 0 7 D 401/06 (2006.01)		A 6 1 P 9/10

請求項の数 14 (全192頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-520078(P2019-520078)
 (86)(22)出願日 平成29年10月12日(2017.10.12)
 (65)公表番号 特表2019-532072(P2019-532072
 A)
 (43)公表日 令和1年11月7日(2019.11.7)
 (86)国際出願番号 PCT/US2017/056265
 (87)国際公開番号 WO2018/071622
 (87)国際公開日 平成30年4月19日(2018.4.19)
 審査請求日 令和2年9月23日(2020.9.23)
 (31)優先権主張番号 62/408,272
 (32)優先日 平成28年10月14日(2016.10.14)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)

(73)特許権者 391015708
 ブリストル -マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 B R I S T O L - M Y E R S S Q U I
 B B C O M P A N Y
 アメリカ合衆国08543ニュージャー
 ジー州 プリンストン、ルート206ア
 ンド・プロビンス・ライン・ロード
 (74)代理人 100145403
 弁理士 山尾 憲人
 (74)代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (74)代理人 100162684
 弁理士 吳 英燦
 (74)代理人 100162695

最終頁に続く

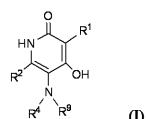
(54)【発明の名称】 3 - スルホニル - 5 - アミノピリジン - 2 , 4 - ジオール A P J アゴニスト

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I) :

【化1】



[式中、

R¹は独立して、

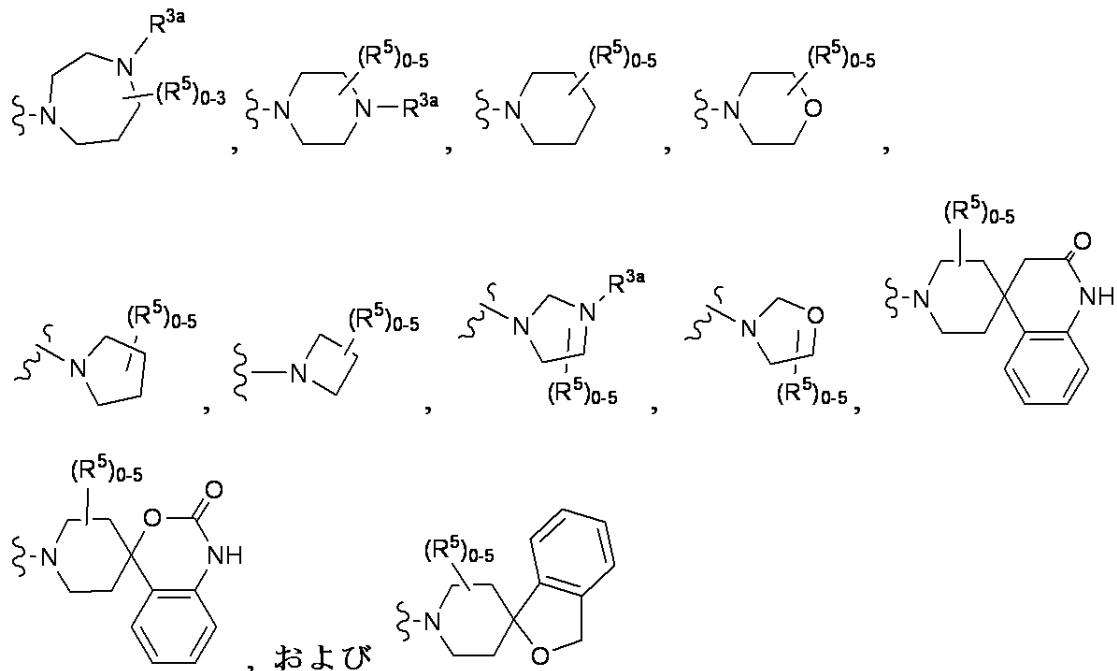
【化2】



から選択され；

環Aは独立して、

【化 3】



10

20

から選択され；

環 B は独立して、アリール、および炭素原子と、N、NR_{3a}、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルから選択され、かつ、それぞれは1～3個のR₃および1～2個のR₅で置換され；但し、R₃およびR₅は、いずれもHでなく；

R₂は独立して、0～3個のR_eで置換されたC₁～5アルキル；0～3個のR_eで置換されたC₂～5アルケニル、0～3個のR_eで置換されたアリール、0～3個のR_eで置換されたヘテロシクリル、および0～3個のR_eで置換されたC₃～6シクロアルキルから選択され；但し、R₂がC₁～5アルキルである場合、ピリジン環に結合したもの以外の炭素原子は、O、N、およびSによって置換されていてもよく；

R₃は独立して、H、F、C₁、Br、0～3個のR_eで置換されたC₁～5アルキル、0～3個のR_eで置換されたC₂～5アルケニル、-(CH₂)_nOR_b、-(CH₂)_nNR_aR_a、-(CH₂)_nCN、-(CH₂)_nC(=O)R_b、-(CH₂)_nC(=O)OR_b、-(CH₂)_nC(=O)NR_aR_a、-(CH₂)_nNHC(=O)R_b、-(CH₂)_nNHC(=O)NR_aR_a、-(CH₂)_nNHC(=O)OR_b、-(CH₂)_nNHS(O)pNR_aR_a、-(CH₂)_nNHS(O)pR_c、-(CH₂)_nS(O)pR_c、-(CH₂)_nS(O)pNR_aR_a、-(CH₂)_nOC(=O)NR_aR_aから選択され；

R_{3a}は独立して、H、0～3個のR_eで置換されたC₁～5アルキル、-S(O)pR_c、-C(=O)R_b、-C(=O)NR_aR_a、-C(=O)OR_b、-S(O)pNR_aR_a、R₆、-S(O)pR₆、-C(=O)R₆、-C(=O)NR_aR₆、-C(=O)OR₆、および-S(O)pNR_aR₆から選択され；

R₄は独立して、H、0～3個のR_eで置換されたC₁～5アルキル、0～3個のR_eで置換されたC₂～5アルケニル、0～3個のR_eで置換された-(CH₂)_n-C₃～6カルボシクリル、および0～3個のR_eで置換された-(CH₂)_n-ヘテロシクリルから選択され；

R₅は独立して、H、R₆、-OR₆、-S(O)pR₆、-C(=O)R₆、-C(=O)OR₆、-NR_aR₆、-C(=O)NR_aR₆、-NR_aC(=O)R₆、-NR_aC(=O)OR₆、-OC(=O)NR_aR₆、-S(O)pNR_aR₆、-NR_aS(O)pNR_aR₆、および-NR_aS(O)pR₆であり；

R₆は独立して、-(CR₇R₇)_n-アリール、-(CR₇R₇)_n-C₃～6シクロアル

30

40

50

キル、および - (C R 7 R 7) n - ヘテロアリールから選択され、かつ、それぞれは 1 ~ 6 個の R 8 で置換され；

R 7 は独立して、H、C 1 ~ 4 アルキル、および 0 ~ 3 個の R e で置換された - (C H 2) n - C 3 - 1 2 カルボシクリルから選択され；

R 8 は独立して、H、F、C 1、Br、- (C H 2) n C N、- (C H 2) n O R b、- (C H 2) n C (= O) R b、- (C H 2) n C (= O) O R b、- (C H 2) n C (= O) N R a R a、- (C H 2) n N R a R a、- (C H 2) n N R a C (= O) R b、- (C H 2) n N R a C (= O) O R b、- (C H 2) n N R a C (= O) N R a R a、- (C H 2) n O C (= O) N R a R a、- (C H 2) n S (O) p R c、- (C H 2) n S (O) p N R a R a、- (C H 2) n N R a S (O) p N R a R a、- (C H 2) n N R a S (O) p R c、0 ~ 3 個の R e で置換された C 1 ~ 4 アルキル、0 ~ 3 個の R e で置換された - (C H 2) n - C 3 - 6 カルボシクリル、および 0 ~ 3 個の R e で置換された - (C H 2) n - ヘテロシクリルから選択され；

R 9 は独立して、C 3 - 6 シクロアルキル、C 3 - 6 シクロアルケニル、アリール、二環式カルボシクリル、6員ヘテロアリール、二環式ヘテロシクリルから選択され、かつ、それぞれは 1 ~ 6 個の R 1 0 で置換され；

R 1 0 は独立して、H、F、C 1、Br、N O 2、- (C H 2) n O R b、- (C H 2) n S (O) p R c、- (C H 2) n C (= O) R b、- (C H 2) n N R a R a、- (C H 2) n C N、- (C H 2) n C (= O) N R a R a、- (C H 2) n N R a C (= O) R b、- (C H 2) n N R a C (= O) O R b、- (C H 2) n O C (= O) N R a R a、- (C H 2) n C (= O) O R b、- (C H 2) n S (O) p N R a R a、- (C H 2) n N R a S (O) p N R a R a、- (C H 2) n N R a S (O) p R c、0 ~ 3 個の R e で置換された C 1 ~ 4 アルキル、0 ~ 3 個の R e で置換された - (C H 2) n - C 3 - 6 カルボシクリル、および 0 ~ 3 個の R e で置換された - (C H 2) n - ヘテロシクリルから選択され；

R a は独立して、H、0 ~ 5 個の R e で置換された C 1 - 6 アルキル、0 ~ 5 個の R e で置換された C 2 - 6 アルケニル、0 ~ 5 個の R e で置換された C 2 - 6 アルキニル、0 ~ 5 個の R e で置換された - (C H 2) n - C 3 - 1 0 カルボシクリル、0 ~ 5 個の R e で置換された - (C H 2) n - ヘテロシクリルから選択され；あるいは、R a および R a は、それらが共に結合した窒素原子と一緒にになって、0 ~ 5 個の R e で置換されたヘテロ環式環を形成し；

R b は独立して、H、0 ~ 5 個の R e で置換された C 1 - 6 アルキル、0 ~ 5 個の R e で置換された C 2 - 6 アルケニル、0 ~ 5 個の R e で置換された C 2 - 6 アルキニル、0 ~ 5 個の R e で置換された - (C H 2) n - C 3 - 1 0 カルボシクリル、および 0 ~ 5 個の R e で置換された - (C H 2) n - ヘテロシクリルから選択され；

R c は独立して、0 ~ 5 個の R e で置換された C 1 - 6 アルキル、0 ~ 5 個の R e で置換された C 2 - 6 アルケニル、0 ~ 5 個の R e で置換された C 2 - 6 アルキニル、C 3 - 6 カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され；

R d は独立して、H、および 0 ~ 5 個の R e で置換された C 1 - 4 アルキルから選択され；

R e は独立して、0 ~ 5 個の R f で置換された C 1 - 6 アルキル、C 2 - 6 アルケニル、C 2 - 6 アルキニル、- (C H 2) n - C 3 - 6 シクロアルキル、- (C H 2) n - C 4 - 6 ヘテロシクリル、- (C H 2) n - アリール、- (C H 2) n - ヘテロアリール、F、C 1、Br、C N、N O 2、= O、C O 2 H、- (C H 2) n O R f、S (O) p R f、C (= O) N R f R f、N R f C (= O) R f、S (O) p N R f R f、N R f S (O) p R f、N R f C (= O) O R f、O C (= O) N R f R f および - (C H 2) n N R f R f から選択され；

R f は独立して、H、F、C 1、Br、C N、O H、(適宜、F、C 1、Br および O H で置換された)C 1 - 5 アルキル、C 3 - 6 シクロアルキル、およびフェニルから選択されるか、あるいは、R f および R f は、それらが共に結合する窒素原子と一緒にになって、適宜、C 1 - 4 アルキルで置換されていてもよいヘテロ環式環を形成し；

n は独立して、0、1、2、3、および 4 から選択され；

p は独立して、0、1、および 2 から選択される。]

で示される化合物、またはその立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異

10

20

30

40

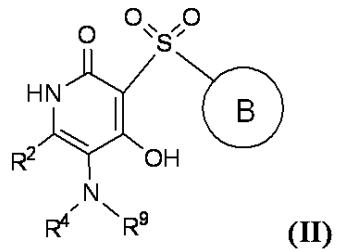
50

性体、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

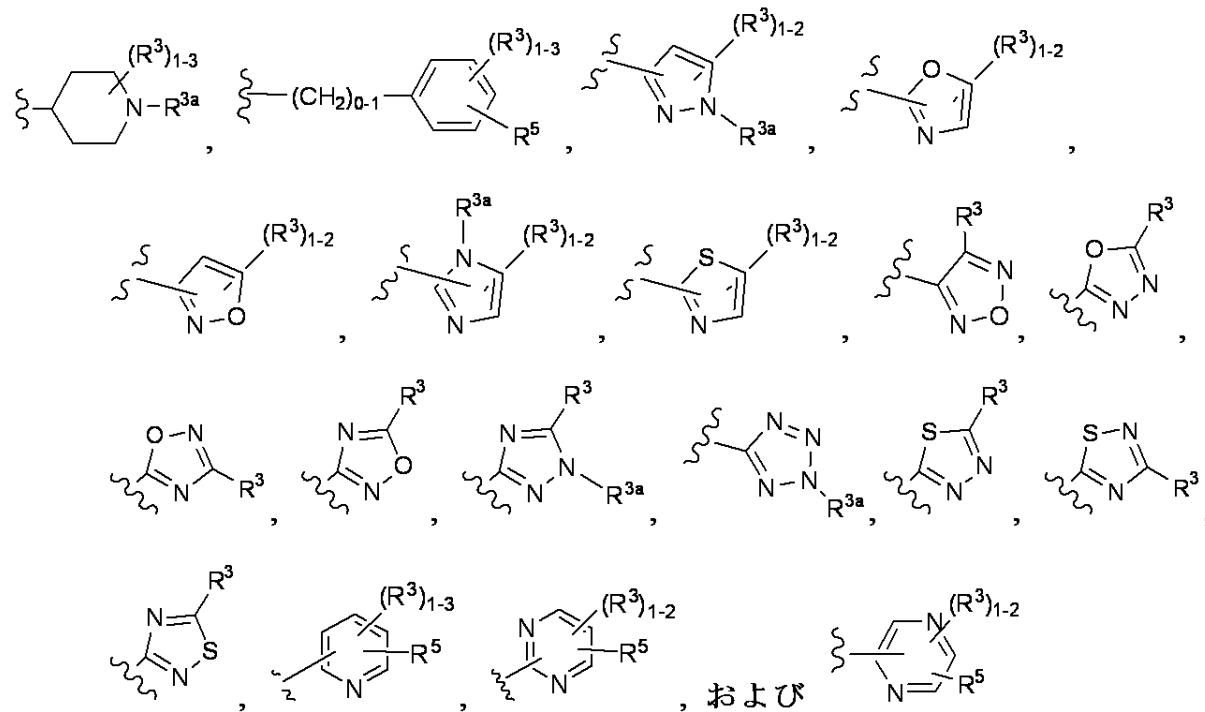
式(I I)：

【化 4】



[式中、
環 B は独立して、
【化 5】

【化 5】



から選択され；

R₂は独立して、0～3個のR^eで置換されたC₁～5アルキル；C₂～5アルケニル、0～3個のR^eで置換されたアリール、0～3個のR^eで置換されたヘテロシクリル、およびC₃～6シクロアルキルから選択され；但し、R₂がC₁～5アルキルである場合、ピリジン環に結合したもの以外の炭素原子は、O、N、およびSで置換されていてもよく；R₃は独立して、H、F、C₁、Br、0～3個のR^eで置換されたC₁～5アルキル、C₂～4アルケニル；-OR^b、-NR^aR^a、-CN、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^aR^a、-NH₂C(=O)R^b、-NH₂C(=O)NR^aR^a、-NH₂C(=O)OR^b、-NHS(O)pR^c、-S(O)pR^c、-S(O)pNR^aR^a、-OC(=O)NR^aR^aから選択され；

R₃aは独立して、H、0～3個のR_eで置換されたC₁～5アルキル、-C(=O)R_b、-C(=O)NR_aR_a、-C(=O)OR_b、R₆、-S(O)_pR₆、-C(=O)R₆、-C(=O)NR_aR₆、-C(=O)OR₆、および-S(O)_pNR_aR₆から選択され；

R^4 は独立して、H、および0～3個の R^e で置換された $C_1 - C_5$ アルキルから選択され、

R^5 は独立して、 H 、 R^6 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)OR^6$

6、-NR^aR⁶、-C(=O)NR^aR⁶、-NR^aC(=O)R⁶、-NR^aC(=O)OR⁶、-OC(=O)NR^aR⁶、-S(O)pNR^aR⁶、-NR^aS(O)pNR^aR⁶、および-NR^aS(O)pR⁶から選択され；

R⁶は独立して、-(CR⁷R⁷)_n-アリール、-(CR⁷R⁷)_n-C₃-6シクロアルキル、および-(CR⁷R⁷)_n-ヘテロアリールから選択され、かつ、それぞれは1~4個のR⁸で置換され；

R⁷は独立して、H、およびC₁-4アルキルから選択され；

R⁸は独立して、H、F、Cl、Br、-(CH₂)_nOR^b、-(CH₂)_nC(=O)R^b、-(CH₂)_nC(=O)OR^b、-(CH₂)_nNR^aR^a、CN、-(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a、-NHC(=O)OR^b、0~3個のR^eで置換されたC₁-4アルキル、0~3個のR^eで置換された(CH₂)_n-C₃-6カルボシクリル、および0~3個のR^eで置換された-(CH₂)_n-ヘテロシクリルから選択され；

R⁹は独立して、C₃-6シクロアルキル、C₃-6シクロアルケニル、およびアリールから選択され、かつ、それぞれは1~6個のR¹⁰で置換され；

R¹⁰は独立して、H、F、Cl、Br、-OR^b、CN、0~3個のR^eで置換されたC₁-4アルキル、0~3個のR^eで置換されたC₃-6シクロアルキルから選択され；

R^aは独立して、H、0~5個のR^eで置換されたC₁-6アルキル、0~5個のR^eで置換された-(CH₂)_n-C₃-10カルボシクリル、および0~5個のR^eで置換された-(CH₂)_n-ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、R^aおよびR^aは、それらが共に結合する窒素原子と一緒にになって、0~5個のR^eで置換されたヘテロ環式環を形成し；

R^bは独立して、H、0~5個のR^eで置換されたC₁-6アルキル、0~5個のR^eで置換されたC₂-6アルケニル、0~5個のR^eで置換されたC₂-6アルキニル、0~5個のR^eで置換された-(CH₂)_n-C₃-10カルボシクリル、および0~5個のR^eで置換された-(CH₂)_n-ヘテロシクリルから選択され；

R^eは独立して、0~5個のR^fで置換されたC₁-6アルキル、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、-(CH₂)_n-C₃-6シクロアルキル、-(CH₂)_n-C₄-6ヘテロシクリル、-(CH₂)_n-アリール、-(CH₂)_n-ヘテロアリール、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、CO₂H、-(CH₂)_nOR^f、S(O)pR^f、C(=O)NR^f、NR^fC(=O)R^f、S(O)pNR^fR^f、NR^fS(O)pR^f、NR^fC(=O)OR^f、OC(=O)NR^fR^fおよび-(CH₂)_nNR^fR^fから選択され；

R^fは独立して、H、F、Cl、Br、CN、OH、(適宜、F、Cl、BrおよびOHで置換されていてもよい)C₁-5アルキル、C₃-6シクロアルキル、およびフェニルから選択され；

nは独立して、0、1、2、および3から選択され；

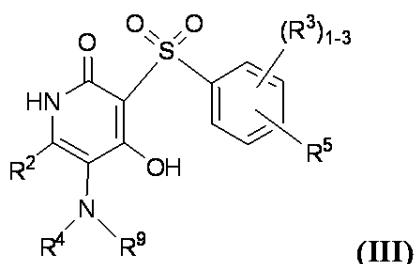
pは独立して、0、1、および2から選択される。]

を有する、請求項1に記載の化合物、またはその立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項3】

式(I I I)：

【化6】



10

20

30

40

[式中、

R²は独立して、0～3個のR^eで置換されたC₁～5アルキル；C₂～5アルケニル、0～3個のR^eで置換されたアリール、0～3個のR^eで置換された5～6員ヘテロシクリル、C₃～6シクロアルキル、-(CH₂)₁～4OC₁～5アルキル、および-(CH₂)₁～3OC₃～6シクロアルキルから選択され；

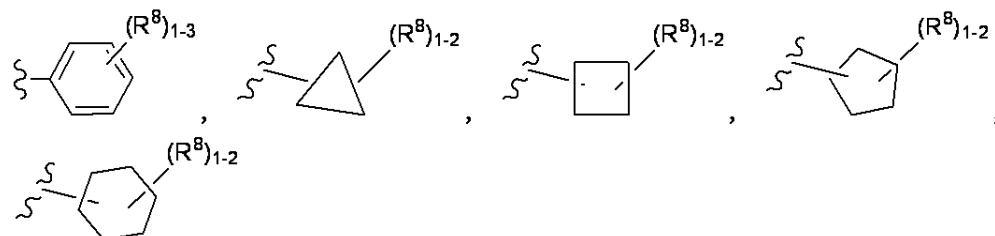
R³は独立して、H、F、Cl、およびBrから選択され；

R⁴は独立して、H、および0～3個のR^eで置換されたC₁～5アルキルから選択され；

R⁵は独立して、H、R⁶、-C(=O)R⁶、-NR^aR⁶、-C(=O)NR^aR⁶、および-NHC(=O)R⁶から選択され；

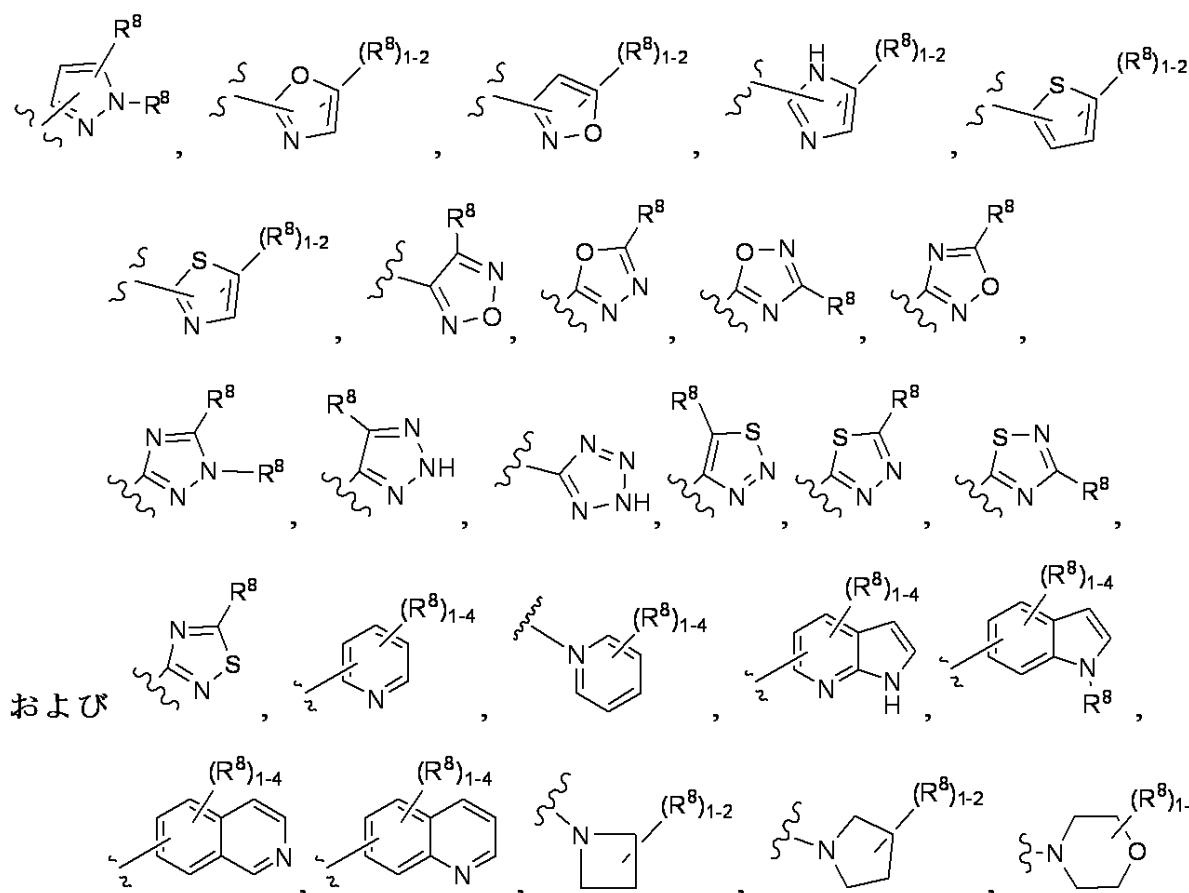
R⁶は独立して、

【化7】



から選択されるカルボシクリル、並びに、

【化8】



から選択されるヘテロシクリルから選択され；

R⁸は独立して、H、F、Cl、Br、-(CH₂)_nOR^b、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-NR^aR^a、CN、-C(=O)NR^aR^a、-NHC(=O)OR^b、0～3個のR^eで置換されたC₁～4アルキル、0～3個のR^eで置換された-(CH₂)_n-C₃～6カルボシクリル、および0～3個のR^eで置換された-(CH₂)_n-ヘテロシクリル

10

20

30

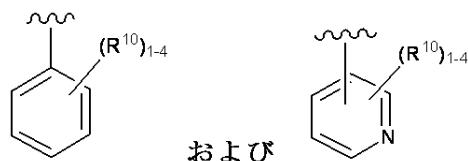
40

50

から選択され；

R⁹は独立して、

【化9】



および

から選択され；

R¹⁰は独立して、H、F、C1、CN、C1-4アルキル、およびOC1-4アルキル
から選択され；

R^aは独立して、H、0~5個のR^eで置換されたC1-6アルキル、0~5個のR^eで置換された-(CH₂)_n-C₃-10カルボシクリル、および0~5個のR^eで置換された-(CH₂)_n-ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、R^aおよびR^aは、それらが共に結合する窒素原子と一緒にになって、0~5個のR^eで置換されたヘテロ環式環を形成し；

R^bは独立して、H、0~5個のR^eで置換されたC1-6アルキル、0~5個のR^eで置換されたC₂-6アルケニル、0~5個のR^eで置換されたC₂-6アルキニル、0~5個のR^eで置換された-(CH₂)_n-C₃-10カルボシクリル、および0~5個のR^eで置換された-(CH₂)_n-ヘテロシクリルから選択され；

R^eは独立して、0~5個のR^fで置換されたC1-6アルキル、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、-(CH₂)_n-C₃-6シクロアルキル、-(CH₂)_n-C₄-6ヘテロシクリル、-(CH₂)_n-アリール、-(CH₂)_n-ヘテロアリール、F、C1、Br、CN、NO₂、=O、CO₂H、-(CH₂)_nOR^f、S(O)_pR^f、C(=O)NR^f、NR^fC(=O)R^f、S(O)_pNR^fR^f、NR^fS(O)_pR^f、NR^fC(=O)OR^f、OC(=O)NR^fR^fおよび-(CH₂)_nNR^fR^fから選択され；

R^fは独立して、H、F、C1、Br、CN、OH、(適宜、F、C1、BrおよびOHで置換されていてもよい)C1-5アルキル、C₃-6シクロアルキル、およびフェニルから選択され；

nは独立して、0、1、2、および3から選択され；

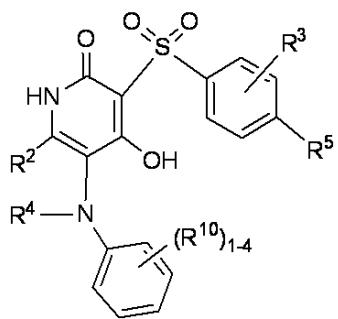
pは独立して、0、1、および2から選択される。】

を有する、請求項2に記載の化合物、またはその立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項4】

式(I V)：

【化10】



(IV)

[式中、

R²は独立して、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH(C₂H₅)₂、

10

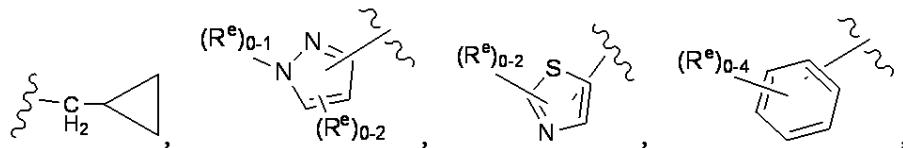
20

30

40

50

【化11】



- C H₂ O C H₃、- C H₂ O C H₂ C H₃、および- C H₂ O C H(C H₃)₂ から選択され；

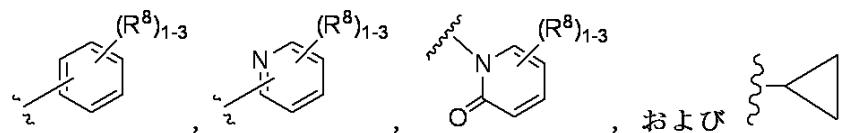
R₃ は独立して、H、F、C l、およびB r から選択され；

R₄ は独立して、- C H₃、- C H₂ C H₃、- C H₂ C H₂ C H₃、および- C H₂(C H₃)₂ から選択され；

R₅ はR₆ であり；

R₆ は独立して、

【化12】



から選択され；

R₈ は独立して、H、F、C l、B r、-(C H₂)₀₋₁O C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルおよび-C(=O)N(C₁₋₄アルキル)₂ から選択され；

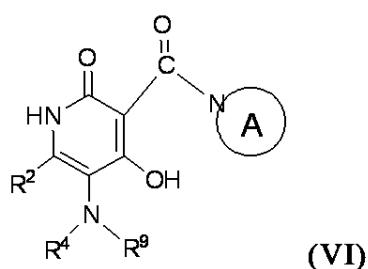
R₁₀ は独立して、H、F、C l、C N、- C H₃、- C H₂ C H₃、および- O M e から選択される。]

を有する、請求項3に記載の化合物、またはその立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項5】

式(VI)：

【化13】



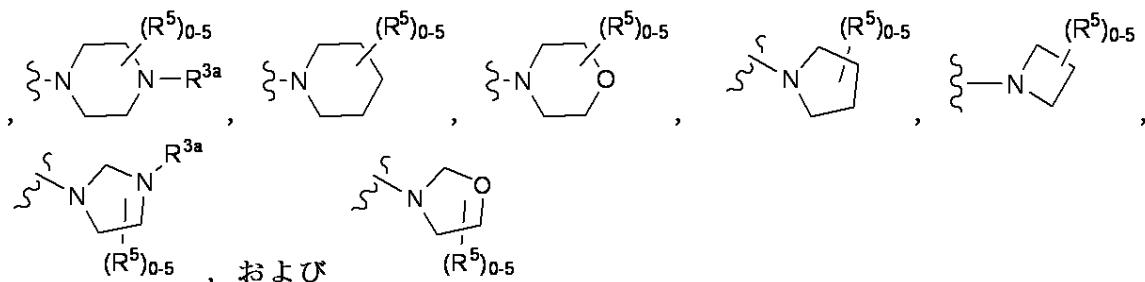
20

30

[式中、

環A は独立して、

【化14】



40

50

から選択され；

R²は独立して、0～3個のR^eで置換されたC₁～5アルキル；C₂～5アルケニル、0～3個のR^eで置換されたアリール、0～3個のR^eで置換されたヘテロシクリル、およびC₃～6シクロアルキルから選択され；但し、R²がC₁～5アルキルである場合、ピリジン環に結合したもの以外の炭素原子は、O、N、およびSで置き換えられていてもよく；

R^{3a}は独立して、H、0～3個のR^eで置換されたC₁～5アルキル、-C(=O)R^b、-C(=O)NR^aR^a、-C(=O)OR^b、R⁶、-S(O)pR⁶、-C(=O)R⁶、-C(=O)NR^aR⁶、-C(=O)OR⁶、および-S(O)pNR^aR⁶から選択され；

R⁴は独立して、H、および0～3個のR^eで置換されたC₁～5アルキルから選択され； 10

R⁵は独立して、H、R⁶、-OR⁶、-S(O)pR⁶、-C(=O)R⁶、-C(=O)OR⁶、-NR^aR⁶、-C(=O)NR^aR⁶、-NR^aC(=O)R⁶、-NR^aC(=O)OR⁶、-OC(=O)NR^aR⁶、-S(O)pNR^aR⁶、-NR^aS(O)pNR^aR⁶、および-NR^aS(O)pR⁶から選択され；

R⁶は独立して、-(CR₇R₇)_n-アリール、-(CR₇R₇)_n-C₃～6シクロアルキル、および-(CR₇R₇)_n-ヘテロアリールから選択され、かつ、それぞれは1～4個のR⁸で置換され；

R⁷は独立して、HおよびC₁～4アルキルから選択され；

R⁸は独立して、H、F、Cl、Br、-OR^b、-(CH₂)_nC(=O)R^b、-(CH₂)_nC(=O)OR^b、-(CH₂)_nNR^aR^a、CN、-(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a、-NH₂C(=O)OR^b、0～3個のR^eで置換されたC₁～4アルキル、0～3個のR^eで置換された-(CH₂)_n-C₃～6カルボシクリル、および0～3個のR^eで置換された-(CH₂)_n-ヘテロシクリルから選択され； 20

R⁹は独立して、C₃～6シクロアルキル、C₃～6シクロアルケニル、およびアリールから選択され、かつ、それぞれは1～3個のR¹⁰で置換され；

R¹⁰は独立して、H、F、Cl、Br、-OR^b、CN、0～3個のR^eで置換されたC₁～4アルキル、および0～3個のR^eで置換されたC₃～6シクロアルキルから選択され；

R^aは独立して、H、0～5個のR^eで置換されたC₁～6アルキル、0～5個のR^eで置換された-(CH₂)_n-C₃～10カルボシクリル、および0～5個のR^eで置換された-(CH₂)_n-ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、R^aおよびR^aは、それらが共に結合する窒素原子と一緒にになって、0～5個のR^eで置換されたヘテロ環式環を形成し； 30

R^bは独立して、H、0～5個のR^eで置換されたC₁～6アルキル、0～5個のR^eで置換されたC₂～6アルケニル、0～5個のR^eで置換されたC₂～6アルキニル、0～5個のR^eで置換された-(CH₂)_n-C₃～10カルボシクリル、および0～5個のR^eで置換された-(CH₂)_n-ヘテロシクリルから選択され；

R^eは独立して、0～5個のR^fで置換されたC₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、-(CH₂)_n-C₃～6シクロアルキル、-(CH₂)_n-C₄～6ヘテロシクリル、-(CH₂)_n-アリール、-(CH₂)_n-ヘテロアリール、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、CO₂H、-(CH₂)_nOR^f、S(O)pR^f、C(=O)NR^f、NR^fC(=O)R^f、S(O)pNR^fR^f、NR^fS(O)pR^f、NR^fC(=O)OR^f、OC(=O)NR^fR^fおよび-(CH₂)_nNR^fR^fから選択され； 40

R^fは独立して、H、F、Cl、Br、CN、OH、(適宜、F、Cl、BrおよびOHで置換されていてよい)C₁～5アルキル、C₃～6シクロアルキル、およびフェニルから選択され；

nは独立して、0、1、2、および3から選択され；

pは独立して、0、1、および2から選択される。]

を有する、請求項1に記載の化合物、またはその立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、もしくは薬学的に許容される塩。

10

20

30

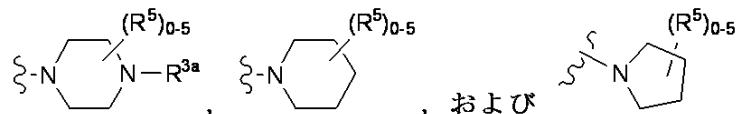
40

50

【請求項 6】

環 A が独立して、

【化 1 5】



から選択され；

R 2 が独立して、0 ~ 3 個の R e で置換された C 1 - 5 アルキル； C 2 - 5 アルケニル、
0 ~ 3 個の R e で置換されたアリール、0 ~ 3 個の R e で置換された 5 ~ 6 員ヘテロシク
リル、C 3 - 6 シクロアルキル、-(CH₂)_{1 - 4}O C 1 - 5 アルキル、および-(CH₂)
1 - 3 OC 3 - 6 シクロアルキルから選択され；

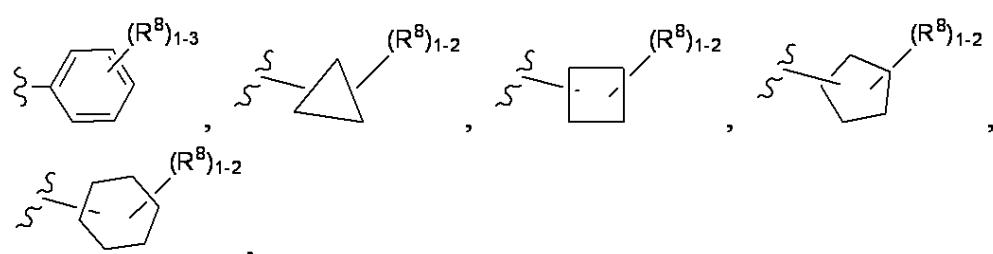
R 3 a が独立して、H、および 0 ~ 3 個の R e で置換された C 1 - 5 アルキルから選択さ
れ；

R 4 が独立して、H、および 0 ~ 3 個の R e で置換された C 1 - 5 アルキルから選択され；

R 5 が独立して、H および R 6 から選択され；

R 6 が独立して、

【化 1 6】



から選択されるカルボシクリル、並びに

10

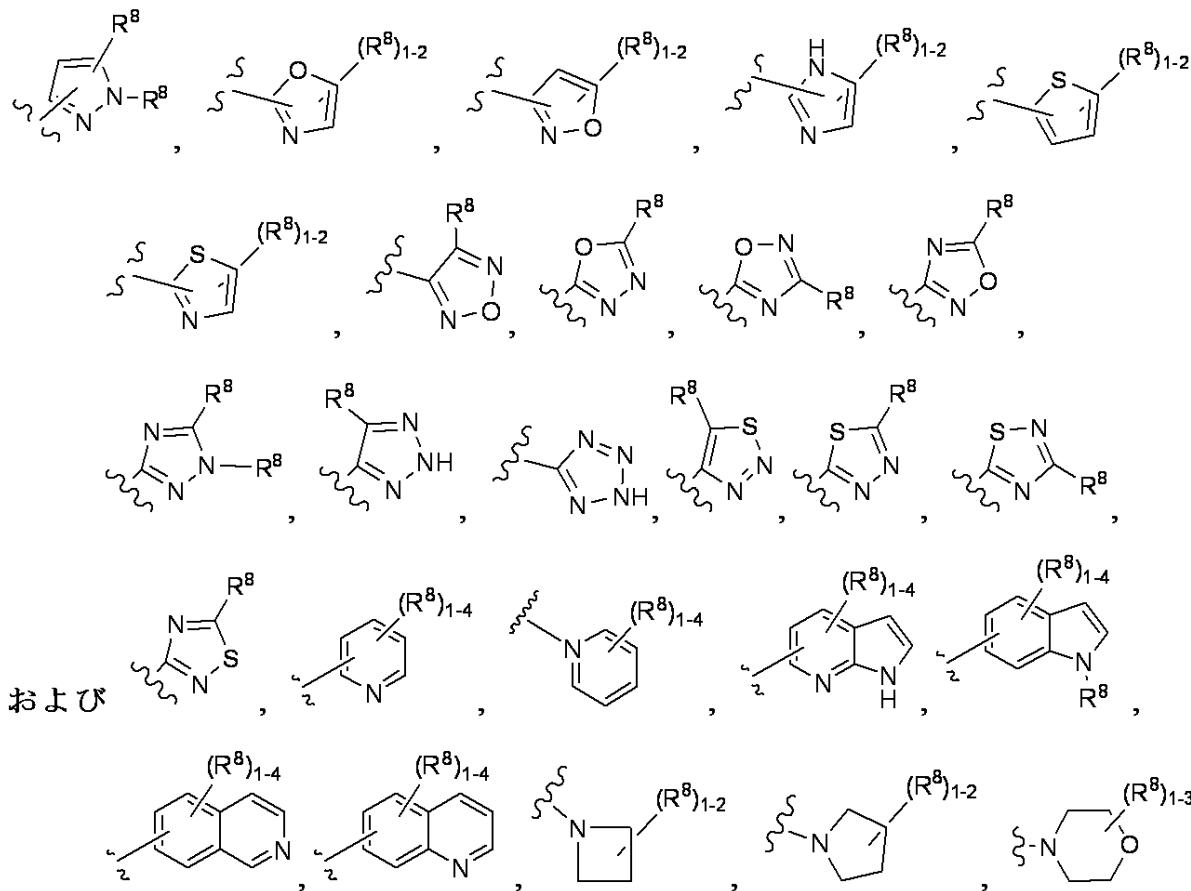
20

30

40

50

【化17】

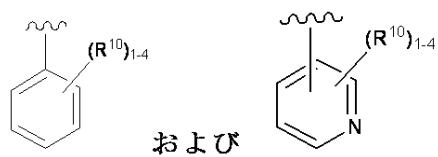


から選択されるヘテロシクリルから選択され；

R⁸が独立して、H、F、C1、Br、-OR^b、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-NR^aR^a、CN、-C(=O)NR^aR^a、-NH^cC(=O)OR^b、0～3個のR^eで置換されたC₁～4アルキル、0～3個のR^eで置換された-(CH₂)_n-C₃～6カルボシクリル、および0～3個のR^eで置換された-(CH₂)_n-ヘテロシクリルから選択され；

R⁹が独立して、

【化18】



から選択され；

R¹⁰が独立して、H、F、C1、CN、C₁～4アルキル、およびOC₁～4アルキルから選択され；

R^aが独立して、H、0～5個のR^eで置換されたC₁～6アルキル、0～5個のR^eで置換された-(CH₂)_n-C₃～10カルボシクリル、および0～5個のR^eで置換された-(CH₂)_n-ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、R^aおよびR^aが、それらが共に結合する窒素原子と一緒にになって、0～5個のR^eで置換されたヘテロ環式環を形成し；

R^bが独立して、H、0～5個のR^eで置換されたC₁～6アルキル、0～5個のR^eで置換されたC₂～6アルケニル、0～5個のR^eで置換されたC₂～6アルキニル、0～5個のR^eで置換された-(CH₂)_n-C₃～10カルボシクリル、および0～5個のR^e

で置換された $-(CH_2)_n$ - ヘテロシクリルから選択され；
 R^e が独立して、0 ~ 5 個の R^f で置換された $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $-(CH_2)_n - C_3 - 6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n - C_4 - 6$ ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_n -$ アリール、 $-(CH_2)_n -$ ヘテロアリール、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、CO₂H、 $-(CH_2)_n OR^f$ 、S(O)pR^f、C(=O)NR^f、NR^fC(=O)R^f、S(O)pNR^fR^f、NR^fS(O)pR^f、NR^fC(=O)OR^f、OC(=O)NR^fR^f および $-(CH_2)_n NR^f R^f$ から選択され；
 R^f が独立して、H、F、Cl、Br、CN、OH、(適宜、F、Cl、Br および OH で置換されていてもよい) $C_1 - 5$ アルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、およびフェニルから選択され；

10

n が独立して、0、1、2、および3 から選択され；

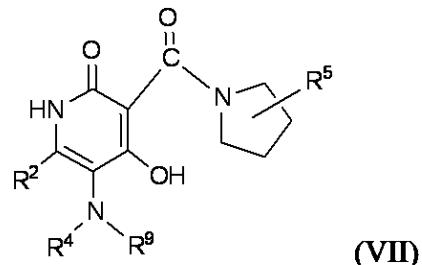
p が独立して、0、1、および2 から選択される、

請求項 5 に記載の化合物、またはその立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

式(VII)：

【化 19】



[式中、

R^2 は独立して、0 ~ 3 個の R^e で置換された $C_1 - 5$ アルキル； $C_2 - 5$ アルケニル、0 ~ 3 個の R^e で置換されたアリール、0 ~ 3 個の R^e で置換された 5 ~ 6 員ヘテロシクリル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_1 - 4 OC_1 - 5$ アルキル、および $-(CH_2)_1 - 3 OC_3 - 6$ シクロアルキルから選択され；

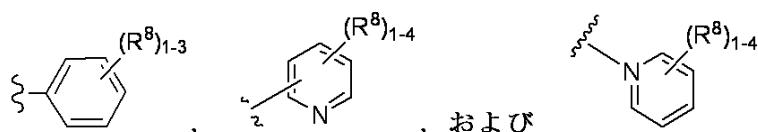
30

R^4 は独立して、H および $C_1 - 4$ アルキルから選択され；

R^5 は独立して、H および R^6 から選択され；

R^6 は独立して、

【化 20】



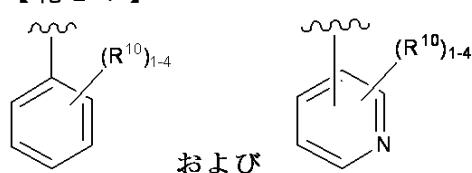
40

から選択され；

R^8 は独立して、H、F、Cl、Br、 $-(CH_2)_0 - 1 OC_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルキル、および $C(=O)N(C_1 - 4 \text{ アルキル})_2$ から選択され；

R^9 は独立して、

【化 21】



50

から選択され；

R₁₀ は独立して、H、F、C₁、CN、C₁ - 4 アルキル、およびOC₁ - 4 アルキルから選択され；

R_a は独立して、H、0 ~ 5 個のR_eで置換されたC₁ - 6 アルキル、0 ~ 5 個のR_eで置換された-(CH₂)_n-C₃-10 カルボシクリル、および0 ~ 5 個のR_eで置換された-(CH₂)_n-ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、R_a およびR_b は、それらが共に結合する窒素原子と一緒にになって、0 ~ 5 個のR_eで置換されたヘテロ環式環を形成し；

R_b は独立して、H、0 ~ 5 個のR_eで置換されたC₁ - 6 アルキル、C₃-10 カルボシクリル、および0 ~ 5 個のR_eで置換されたヘテロシクリルから選択され；

R_e は独立して、(適宜、F およびC₁で置換された)C₁ - 6 アルキル、OH、OCH₃、OCF₃、-(CH₂)_n-C₃-6 シクロアルキル、-(CH₂)_n-C₄-6 ヘテロシクリル、-(CH₂)_n-アリール、-(CH₂)_n-ヘテロアリール、F、C₁、Br、CN、NO₂、=O、およびCO₂Hから選択され；

n は独立して、0、1、2、および3 から選択される。]

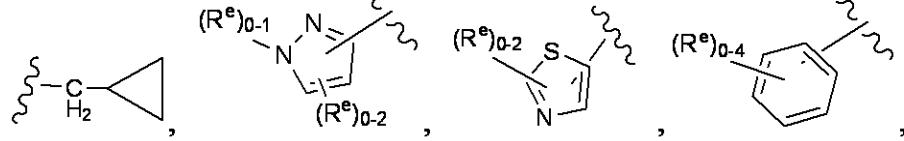
を有する、請求項6に記載の化合物、またはその立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項8】

R₂ が独立して、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂

CH(CH₃)₂、

【化22】



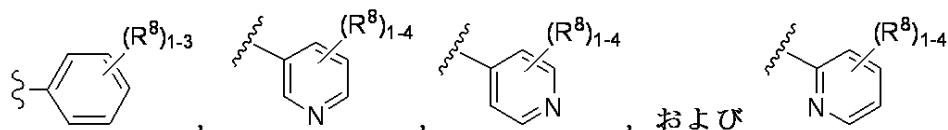
-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂CH₃、および-CH₂OCH(CH₃)₂ から選択され；

R₄ が独立して、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、および-CH₂(CH₃)₂ から選択され；

R₅ がR₆ であり；

R₆ が独立して、

【化23】

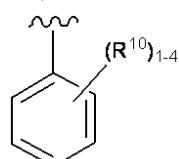


から選択され；

R₈ が独立して、H、F、C₁、およびBr から選択され；

R₉ が

【化24】



であり；

R₁₀ が独立して、H、F、C₁、CN、C₁ - 4 アルキル、およびOC₁ - 4 アルキル

10

20

30

40

50

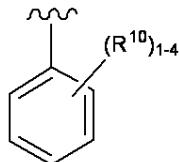
から選択される、

請求項 7 に記載の化合物、またはその立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

R 9 が

【化 2 5】



10

であり；

R 1 0 が独立して、H、F、C 1、CN、C 1 - 4 アルキル、およびOC 1 - 4 アルキルである、

請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

R 1 0 が独立して、H、F、C 1、CN、C 1 - 4 アルキル、およびOC 1 - 4 アルキルから選択される、

請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、もしくは薬学的に許容される塩。 20

【請求項 11】

化合物が、以下：

(S) - (6 - ブチル - 5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) (3 - フェニルピロリジン - 1 - イル) メタノン；

(S) - (6 - ブチル - 5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) (3 - フェニルピロリジン - 1 - イル) メタノン；

1 - (4 - ((6 - ブチル - 5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) スルホニル) フェニル) - 5 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン；

6 - ブチル - 3 - ((4 - シクロプロピルフェニル) スルホニル) - 5 - (エチル(フェニル)アミノ) ピリジン - 2 , 4 - ジオール； 30

3 - ((2 - ブチル - 5 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル) スルホニル) - 4 , 6 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) ベンゾニトリル；

(6 - ブチル - 5 - ((2 - フルオロフェニル) (メチル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) (3 - (3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) メタノン；

(S) - (6 - ブチル - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (メチル(フェニル)アミノ) ピリジン - 3 - イル) (3 - フェニルピロリジン - 1 - イル) メタノン；

(R) - (6 - ブチル - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (メチル(フェニル)アミノ) ピリジン - 3 - イル) (3 - フェニルピロリジン - 1 - イル) メタノン； 40

3 - ((4 - プロモフェニル) スルホニル) - 6 - ブチル - 5 - (メチル(フェニル)アミノ) ピリジン - 2 , 4 - ジオール；

6 - ブチル - 3 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル) スルホニル) - 5 - (メチル(フェニル)アミノ) ピリジン - 2 , 4 - ジオール

6 - ブチル - 3 - ((4 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル) スルホニル) - 5 - (メチル(フェニル)アミノ) ピリジン - 2 , 4 - ジオール；

6 - ブチル - 5 - (メチル(フェニル)アミノ) - 3 - ((4 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール；

6 - ブチル - 3 - ((4 - (6 - フルオロ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) フェニル) 50

スルホニル) - 5 - (メチル(フェニル)アミノ)ピリジン-2,4-ジオール;
6-ブチル-3-((4-シクロプロピルフェニル)スルホニル)-5-(メチル(フェニル)アミノ)ピリジン-2,4-ジオール;
6-ブチル-5-(メチル(フェニル)アミノ)-3-((4-(2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)ピリジン-2,4-ジオール;
1-(4-((6-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-5-(メチル(フェニル)アミノ)ピリジン-3-イル)スルホニル)フェニル)-5-クロロピリジン-2(1H)-オン;
6-ブチル-3-((4-(2-フルオロ-3-メチルピリジン-4-イル)フェニル)スルホニル)-5-(イソプロピル(フェニル)アミノ)ピリジン-2,4-ジオール;(R)-(6-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-5-(イソプロピル(フェニル)アミノ)ピリジン-3-イル)(3-フェニルピロリジン-1-イル)メタノン;
6-ブチル-5-(イソプロピル(フェニル)アミノ)-3-((4-(2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)ピリジン-2,4-ジオール;
6-ブチル-3-((4-(6-フルオロ-2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)-5-(イソプロピル(フェニル)アミノ)ピリジン-2,4-ジオール;
6-ブチル-5-(イソプロピル(フェニル)アミノ)-3-((4-(3-メチルピリジン-4-イル)フェニル)スルホニル)ピリジン-2,4-ジオール;
6-ブチル-3-((4-(2-フルオロ-3-メチルピリジン-4-イル)フェニル)スルホニル)-5-((3-メトキシフェニル)(メチル)アミノ)ピリジン-2,4-ジオール;
6-ブチル-3-((4-(6-フルオロ-2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)-5-((3-メトキシフェニル)(メチル)アミノ)ピリジン-2,4-ジオール;
6-ブチル-5-((3-メトキシフェニル)(メチル)アミノ)-3-((4-(3-メチルピリジン-4-イル)フェニル)スルホニル)ピリジン-2,4-ジオール;
6-ブチル-3-((4-(6-フルオロ-2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)-5-((4-メトキシフェニル)(メチル)アミノ)ピリジン-2,4-ジオール;
6-ブチル-5-((4-メトキシフェニル)(メチル)アミノ)-3-((4-(2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)ピリジン-2,4-ジオール;(S)-(6-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-5-((4-メトキシフェニル)(メチル)アミノ)ピリジン-3-イル)(3-フェニルピロリジン-1-イル)メタノン;
6-ブチル-5-((4-メトキシフェニル)(メチル)アミノ)-3-((4-(3-メチルピリジン-4-イル)フェニル)スルホニル)ピリジン-2,4-ジオール;
6-ブチル-3-((4-(2-フルオロ-3-メチルピリジン-4-イル)フェニル)スルホニル)-5-((4-メトキシフェニル)(メチル)アミノ)ピリジン-2,4-ジオール;
6-ブチル-5-((3-メトキシフェニル)(メチル)アミノ)-3-((4-(2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)ピリジン-2,4-ジオール;
6-ブチル-3-((4-(6-フルオロ-2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)-5-((3-メトキシフェニル)(メチル)アミノ)ピリジン-2,4-ジオール;
6-ブチル-5-((3-メトキシフェニル)(メチル)アミノ)-3-((4-(2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)ピリジン-2,4-ジオール;
6-ブチル-3-((4-(6-フルオロ-2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)-5-((4-メトキシフェニル)(メチル)アミノ)ピリジン-2,4-ジオール;
6-ブチル-5-((4-メトキシフェニル)(メチル)アミノ)-3-((4-(2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)ピリジン-2,4-ジオール;(S)-(6-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-5-((4-メトキシフェニル)(メチル)アミノ)ピリジン-3-イル)(3-フェニルピロリジン-1-イル)メタノン;

ロキシピリジン - 3 - イル) (3 - (3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) メタノン ;
 4 ' - ((6 - (シクロプロピルメチル) - 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N - メチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド ;
 4 ' - ((5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N - メチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド ;
 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ((4 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール ;
 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 3 - ((4 - (6 - フルオロ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) フェニル) スルホニル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール ;
 4 ' - ((5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N , N - ジメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド ;
 4 ' - ((6 - (シクロプロピルメチル) - 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N , N - ジメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド ;
 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 3 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル) スルホニル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール ;
 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ((4 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール ;
 4 ' - ((6 - プチル - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (メチル (フェニル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド ;
 (R) - (6 - プチル - 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) (3 - フェニルピロリジン - 1 - イル) メタノン ;
 (6 - プチル - 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) (3 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) メタノン ;
 (S) - (6 - プチル - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (フェニル (プロピル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) (3 - フェニルピロリジン - 1 - イル) メタノン ;
 (R) - (6 - プチル - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (フェニル (プロピル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) (3 - フェニルピロリジン - 1 - イル) メタノン ;
 (6 - プチル - 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) (3 - (5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) メタノン ;
 (6 - プチル - 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) (3 - (3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) メタノン ;
 (6 - プチル - 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) (3 - (5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) メタノン ;
 (6 - プチル - 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) (3 - (3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) メタノン ;
 (6 - プチル - 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) (4 - (2 , 3 - ジクロロベンジル) ピペラジン - 1 - イル) メタノン ;

10

20

30

40

50

(6 - ブチル - 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3
 - イル) (3 - (2 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) メタノン ;
 (6 - ブチル - 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3
 - イル) (3 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) メタノン ;
 3 - ((4 - プロモフェニル) スルホニル) - 6 - ブチル - 5 - (エチル (フェニル) ア
 ミノ) ピリジン - 2 , 4 - ジオール ;
 6 - ブチル - 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 3 - ((4 - (3 - メチルピリジン -
 4 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール ;
 6 - ブチル - 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 3 - ((4 - (2 - メチルピリジン -
 3 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール ;
 6 - ブチル - 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 3 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - メ
 チルピリジン - 4 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール ;
 6 - ブチル - 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 3 - ((4 - (2 - メトキシピリジン
 - 4 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール ;
 1 - (4 - ((6 - ブチル - 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ
 ピリジン - 3 - イル) スルホニル) フェニル) - 5 - クロロピリジン - 2 (1 H) - オン ;
 4 ' - ((6 - ブチル - 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジ
 ン - 3 - イル) スルホニル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボニトリル ;
 6 - ブチル - 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 3 - (フェニルスルホニル) ピリジン
 - 2 , 4 - ジオール ;
 4 ' - ((6 - ブチル - 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジ
 ン - 3 - イル) スルホニル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド ;
 6 - ブチル - 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 3 - ((4 - (6 - フルオロ - 2 - メ
 チルピリジン - 3 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール ;
 6 - ブチル - 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 3 - ((2 ' - (メトキシメチル) - [
 1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール ;
 3 - ([1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イルスルホニル) - 6 - ブチル - 5 - (エチル (フ
 エニル) アミノ) ピリジン - 2 , 4 - ジオール ;
 6 - ブチル - 5 - (メチル (m - トリル) アミノ) - 3 - ((4 - (3 - メチルピリジン
 - 4 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール ;
 6 - ブチル - 3 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル)
 スルホニル) - 5 - (メチル (m - トリル) アミノ) ピリジン - 2 , 4 - ジオール ;
 6 - ブチル - 3 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル)
 スルホニル) - 5 - (メチル (p - トリル) アミノ) ピリジン - 2 , 4 - ジオール ;
 3 - ((4 - プロモフェニル) スルホニル) - 6 - ブチル - 5 - (メチル (m - トリル)
 アミノ) ピリジン - 2 , 4 - ジオール ;
 6 - ブチル - 5 - (メチル (p - トリル) アミノ) - 3 - ((4 - (3 - メチルピリジン
 - 4 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール ;
 6 - ブチル - 3 - ((4 - (6 - フルオロ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) フェニル)
 スルホニル) - 5 - (メチル (m - トリル) アミノ) ピリジン - 2 , 4 - ジオール ;
 6 - ブチル - 5 - (メチル (m - トリル) アミノ) - 3 - ((4 - (2 - メチルピリジン
 - 3 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール ;
 6 - ブチル - 5 - (メチル (p - トリル) アミノ) - 3 - ((4 - (2 - メチルピリジン
 - 3 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール ;
 1 - (4 - ((6 - ブチル - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (メチル (p - トリル) アミノ
) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) フェニル) - 5 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オ
 ン ;
 1 - (4 - ((6 - ブチル - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (メチル (m - トリル) アミノ
) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) フェニル) - 5 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オ
 ン ;

10

20

30

40

50

6 - プチル - 5 - ((2 - フルオロフェニル) (メチル) アミノ) - 3 - ((4 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール ;

6 - プチル - 3 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル) スルホニル) - 5 - ((2 - フルオロフェニル) (メチル) アミノ) ピリジン - 2 , 4 - ジオール ;

(3 - (3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) (5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 6 - (m - トリル) ピリジン - 3 - イル) メタノン ;

3 - ((4 - プロモフェニル) スルホニル) - 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 6 - (m - トリル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール ;

(3 - (3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) (5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 6 - (m - トリル) ピリジン - 3 - イル) メタノン ;

6 - プチル - 5 - ((3 , 5 - ジメチルフェニル) (エチル) アミノ) - 3 - ((4 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール ;
3 - ((4 - プロモフェニル) スルホニル) - 6 - プチル - 5 - ((3 , 5 - ジメチルフェニル) (エチル) アミノ) ピリジン - 2 , 4 - ジオール ;

6 - プチル - 5 - ((3 , 5 - ジメチルフェニル) (エチル) アミノ) - 3 - ((4 - (6 - フルオロ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール ;

6 - プチル - 5 - ((3 , 5 - ジメチルフェニル) (エチル) アミノ) - 3 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール ;

4 ' - ((6 - プチル - 5 - ((3 - シアノフェニル) (メチル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N - メチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド ;

4 ' - ((6 - プチル - 5 - ((3 - シアノフェニル) (メチル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) スルホニル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド ;

4 ' - ((6 - プチル - 5 - ((3 - シアノフェニル) (メチル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N , N - ジメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド ;

4 ' - ((6 - プチル - 5 - ((3 , 5 - ジメチルフェニル) (エチル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N , N - ジメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド ;

4 ' - ((5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 6 - (m - トリル) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N , N - ジメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド ;

4 ' - ((6 - プチル - 5 - ((3 , 5 - ジメチルフェニル) (エチル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) スルホニル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド ;

4 ' - ((5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 6 - (m - トリル) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド ;

4 ' - ((6 - (シクロプロピルメチル) - 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) スルホニル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド ;

4 ' - ((5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 6 - (1 - メチル

10

20

30

40

50

4' - ((2,4-ジヒドロキシ-5-(イソプロピル(フェニル)アミノ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル) - [1,1'-ビフェニル] - 2 - カルボキサミド；
 3 - ((2-ブチル-4,6-ジヒドロキシ-5-((4-(3-メチルピリジン-4-イル)フェニル)スルホニル)ピリジン-3-イル)(エチル)アミノ)ベンゾニトリル；
 4' - ((6-ブチル-5-((2-フルオロフェニル)(メチル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシピリジン-3-イル)スルホニル) - N,N-ジメチル - [1,1'-ビフェニル] - 2 - カルボキサミド；
 3 - ((2-ブチル-5-((4-(2-フルオロ-3-メチルピリジン-4-イル)フェニル)スルホニル) - 4,6-ジヒドロキシピリジン-3-イル)(エチル)アミノ)ベンゾニトリル；
 4' - ((6-ブチル-5-((2-フルオロフェニル)(メチル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシピリジン-3-イル)スルホニル) - [1,1'-ビフェニル] - 2 - カルボキサミド；
 3 - ((2-ブチル-4,6-ジヒドロキシ-5-((4-(2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)ピリジン-3-イル)(エチル)アミノ)ベンゾニトリル；
 4' - ((6-ブチル-5-((2-フルオロフェニル)(メチル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシピリジン-3-イル)スルホニル) - N-メチル - [1,1'-ビフェニル] - 2 - カルボキサミド；
 3 - ((2-ブチル-5-((4-(6-フルオロ-2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)スルホニル) - 4,6-ジヒドロキシピリジン-3-イル)(エチル)アミノ)ベンゾニトリル；
 4' - ((6-ブチル-5-((3-シアノフェニル)(エチル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシピリジン-3-イル)スルホニル) - [1,1'-ビフェニル] - 2 - カルボキサミド；
 4' - ((6-ブチル-5-((3,5-ジメチルフェニル)(エチル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシピリジン-3-イル)スルホニル) - N-メチル - [1,1'-ビフェニル] - 2 - カルボキサミド；
 6 - ブチル-5-((3,5-ジメチルフェニル)(エチル)アミノ) - 3 - ((4-(2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)ピリジン-2,4-ジオール；
 4' - ((6-ブチル-5-((3-シアノフェニル)(エチル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシピリジン-3-イル)スルホニル) - N-メチル - [1,1'-ビフェニル] - 2 - カルボキサミド；
 4' - ((6-ブチル-5-((3-シアノフェニル)(エチル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシピリジン-3-イル)スルホニル) - N,N-ジメチル - [1,1'-ビフェニル] - 2 - カルボキサミド；
 5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 3 - ((4-(3-メチルピリジン-4-イル)フェニル)スルホニル) - 6 - (2-メチルチアゾール-5-イル)ピリジン-2,4-ジオール；
 4' - ((5-(エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシ-6-(2-メチルチアゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル) - N-メチル - [1,1'-ビフェニル] - 3 - カルボキサミド；
 N-シクロプロピル-4' - ((5-(エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシ-6-(2-メチルチアゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル) - [1,1'-ビフェニル] - 2 - カルボキサミド；
 5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 3 - ((4-(6-フルオロ-2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)スルホニル) - 6 - (2-メチルチアゾール-5-イル)ピリジン-2,4-ジオール；
 5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 3 - ((4-(2-フルオロ-3-メチルピリジン-4-イル)フェニル)スルホニル) - 6 - (2-メチルチアゾール-5-イル)ピリジ
 10
 20
 30
 40
 50

ン - 2 , 4 - ジオール ;
 4 ' - ((5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 6 - (2 - メチル
 チアゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N - メチル - [1 , 1 ' - ビ
 フェニル] - 2 - カルボキサミド ;
 6 - ブチル - 3 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル)
 スルホニル) - 5 - (メチル (o - トリル) アミノ) ピリジン - 2 , 4 - ジオール ;
 6 - ブチル - 5 - (メチル (o - トリル) アミノ) - 3 - ((4 - (2 - メチルピリジン
 - 3 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール ;
 4 ' - ((6 - ブチル - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (メチル (o - トリル) アミノ) ピリ
 ジン - 3 - イル) スルホニル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド ;
 4 ' - ((6 - ブチル - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (メチル (o - トリル) アミノ) ピリ
 ジン - 3 - イル) スルホニル) - N , N - ジメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カル
 ボキサミド ;
 6 - ブチル - 3 - ((4 - (6 - フルオロ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) フェニル)
 スルホニル) - 5 - (メチル (o - トリル) アミノ) ピリジン - 2 , 4 - ジオール ;
 6 - ブチル - 5 - (メチル (o - トリル) アミノ) - 3 - ((4 - (3 - メチルピリジン
 - 4 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール ;
 4 ' - ((6 - ブチル - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (メチル (o - トリル) アミノ) ピリ
 ジン - 3 - イル) スルホニル) - N - メチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサ
 ミド ;
 4 ' - ((6 - ブチル - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (メチル (o - トリル) アミノ) ピリ
 ジン - 3 - イル) スルホニル) - N - シクロプロピル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサ
 ミド ;
 4 ' - ((5 - ((3 - シアノフェニル) (エチル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 6
 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N
 , N - ジメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド ;
 3 - (エチル (5 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル)
 スルホニル) - 4 , 6 - ジヒドロキシ - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イ
 ル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ベンゾニトリル ;
 3 - ((4 , 6 - ジヒドロキシ - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5
 - ((4 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 3 - イ
 ル) (エチル) アミノ) ベンゾニトリル ;
 3 - (エチル (5 - ((4 - (6 - フルオロ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) フェニル)
 スルホニル) - 4 , 6 - ジヒドロキシ - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イ
 ル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ベンゾニトリル ;
 4 ' - ((5 - ((3 - シアノフェニル) (エチル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 6
 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N
 - メチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド ;
 4 ' - ((5 - ((3 - シアノフェニル) (エチル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 6
 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 3
 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド ;
 4 ' - ((5 - ((3 - シアノフェニル) (エチル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 6
 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - [
 1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド ;
 3 - ((4 , 6 - ジヒドロキシ - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5
 - ((4 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 3 - イ
 ル) (エチル) アミノ) ベンゾニトリル ;
 4 ' - ((5 - ((3 - シアノフェニル) (エチル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 6
 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N
 - シクロプロピル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド ;
 10
 20
 30
 40
 50

(3 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) (5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) メタノン;

(3 - (3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) (5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) メタノン;

(3 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) (5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) メタノン;

(3 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) (5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) メタノン;

(5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) (3 - (2 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) メタノン;

(3 - (5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) (5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) メタノン;

(5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) (3 - (2 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) メタノン;

(3 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) (5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) メタノン; および

(3 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (イソプロピル(フェニル)アミノ) - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) メタノン

から選択される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

薬学的に許容可能な担体、および請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項 13】

心血管疾患の治療に用いるための、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記心血管疾患が、冠動脈疾患、脳卒中、心不全、収縮期心不全、拡張期心不全、糖尿病性心不全、駆出率が保たれた心不全、心筋症、心筋梗塞、左室機能不全、心筋梗塞後の左室機能不全、心肥大、心筋リモデリング、梗塞後または心臓手術後の心筋リモデリング、および心臓弁膜症である、請求項 13 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、35 U.S.C. § 119(e) に基づき、米国仮特許出願第 62 / 408272 号 (2016年10月14日出願) の優先権を付与されるものであり、その全体が本明細書に援用される。

【0002】

本発明は、APJ アゴニストである、新規な 3 - スルホニル - 5 - アミノピリジン - 2 , 4 - ジオール化合物およびそのアナログ、それらを含有する組成物、並びに、例えば、心不全、アテローム性動脈硬化症、虚血性心疾患および関連症状を治療または予防するため

10

20

30

40

50

のそれらの使用方法を提供する。

【背景技術】

【0003】

心不全（HF）および関連する合併症は、先進国において大きな健康負荷を構成し、合衆国だけで患者数は推定して5,700,000人である（Roger, V.L.ら、*Circulation*, 125(1) : e2 - e220 (2012)）。ここ20年でかなりの進歩があったにも拘わらず、予後は極めて悪い今まで、診断から5年以内の生存率は約50%に過ぎない（Roger, V.L.ら、*JAMA*, 292(3) : 344 - 350 (2004)）。生存率が悪いことに加えて、生活の質の低下および再入院は、治療の新規な選択肢を開発することについて明らかな満たされていない医学的ニーズを構成する。

10

【0004】

HFは、体内の器官の代謝要求に適合するのに十分な量の血液および酸素を心臓が供給できないことを特徴とする臨床的症候群である。HFに付随する主な徴候として、肺水腫による息切れ、疲労、運動に対する耐性の減少および下肢の浮腫が挙げられる。HFの病因は危険因子および潜在的原因が多数関連しており極めて複雑である。

【0005】

とりわけHFの主な原因は、冠動脈疾患および心虚血、急性心筋梗塞、内因性心筋症、および慢性管理不良高血圧である。HFは、急性的（心筋梗塞後の機能障害）であるか、あるいは長期に及ぶ不適応な心臓組織改造、肥大および心機能不全（例えば、管理不良の長期に及ぶ高血圧による）を特徴とする慢性的症状として、そのいずれかで発症しうる。診断基準および心室機能不全の型に従って、HFは2つの大きな群、「駆出率低下」を伴うHF（HF r EF）または「駆出率保持」を伴うHF（HF p EF）に分類される。両方の型は同じような徴候および症候で関連付けられるが、心室機能不全の型において異なる（Borlaug, B.A.ら、*Eur. Heart J.*, 32(6) : 670 - 679 (2011)）。

20

【0006】

APJ受容体（APLNR）とその内因性ペプチドリガンドのアペリンとが、心血管機能の重要なモジュレータとして、およびHFにおける治療的介入のための候補物質であるとして関連付けられた（総括として、Japp, A.G.ら、*Biochem. Pharmacol.*, 75(10) : 1882 - 1892 (2008) を参照のこと）。

30

【0007】

前臨床疾患モデルおよびヒト心不全患者からの証拠を蓄積することによって、アペリンおよびAPJのアゴニズムがHFのセッティングに有益であると関連付けられた。アペリンまたはAPJ遺伝子を欠くマウスは筋細胞収縮性を損傷した（Charo, D.N.ら、Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 297(5) : H1904 - H1913 (2009)）。アペリンノックアウト（KO）マウスは、加齢と共に進行性心機能不全を発症し、横大動脈狭窄（TAC）のモデルにおいてHFにより罹患しやすい（Kuba, K.ら、Circ. Res., 101(4) : e32 - 42 (2007)）。慢性HFにおける機能障害は、心臓に長期にわたって負担をかけた結果であり、不適応な心臓改造と関連付けられ、最終的には心仕事量の減少をもたらす、心肥大、炎症および間質性線維化の拡大により明らかとなる。

40

【0008】

アペリンの急性投与は、標準状況下にあるげっ歯動物にて、また心不全のモデルにおいても心拍出量を増大させる（Berry, M.F.、*Circulation*, 110(11 Suppl. 1) : II 187 - II 193 (2004)）。心拍出量の増大は、直接的に心筋収縮能が増加した結果であり、動脈床および静脈床における末梢血管抵抗を下げる（Ashley, E.A.、*Cardiovasc. Res.*, 65(1) : 73 - 82 (2005)）。血管抵抗の減少は心臓での前負荷および後負荷の低下をもたらし、かくして作業負荷はさらに小さくなる（Cheng, X.ら、*Eur. J. Pharmacol.*, 470(3) : 171 - 175 (2003)）。げっ歯動物の実験と同様に、健康なヒト対象および心不全のある患者へのアペリンの急性注入は、末梢動脈および冠動脈における心拍出量の増大および血管拡張応答の増大と同様の血液動態応答をもたらす（Japp, A.G.ら、*Circulation*, 121(16) : 1818 - 1827 (2010)）。

50

【 0 0 0 9 】

アペリンの変力作用の根底にある作用は十分には理解されていないが、心拍数の増加を欠くため、臨床的に使用される 1 - アドレナリン作動薬（ドブタミン）と異なるのは明らかである。アペリンの血管拡張作用は、主として、内皮一酸化窒素合成酵素経路が介在する（Tatemoto, K., Regul. Pept., 99 (2-3) : 87 - 92 (2001)）。アペリンは低酸素条件下で誘導され、血管形成を促進し、虚血 - 再灌流モデルにおいて梗塞の大きさを制限することが明らかにされた（Simpkin, J.C., Basic Res. Cardiol., 102 (6) : 518-528 (2007)）。

【 0 0 1 0 】

アペリンの急性投与を評価する上記の実験に加えて、いくつかの実験は、アンジオテンシンⅠⅠモデル、TACモデルおよびラット Dahl 塩感受性モデルを含む、HF の多数の慢性げっ歯動物モデルにてアペリンの長期投与の有益な効果を明確に示した（Siddiquee, K.ら、J. Hypertens., 29 (4) : 724-731 (2011) ; Scimia, M.C.ら、Nature, 488 (7411) : 394-398 (2012) ; Koguchi, W.ら、Circ. J., 76 (1) : 137-144 (2012)）。これらの実験において、アペリンの長期注入は心肥大および心筋線維化を減少させ、心仕事量の改善と関連付けられた。

10

【 0 0 1 1 】

遺伝的証拠もまた、APJ 遺伝子の多型性がHF のより遅い進行と関連付けられることを明らかにしている（Sarzani, R.ら、J. Card. Fail., 13 (7) : 521-529 (2007)）。大事なことは、APJ およびアペリンの発現はHF の進行で減少され得るか、またはかなり異なるが、アペリンの心血管血行力学的效果は、HF を発症し、標準的な治療を受けている患者で維持される（Japp, A.G.ら、Circulation, 121 (16) : 1818-1827 (2010)）。

20

【 0 0 1 2 】

要約すれば、APJ 受容体のアゴニズムがHF において心臓保護の役割を果たし、HF 患者に対して有益である可能性のあることを示すのに十分な量の証拠がある。アペリンの循環系におけるその極めて短い半減期はその治療的有用性を制限し、結果として、内因性APJ アゴニストのアペリンの有益な効果を維持または強化しながら、改善された薬物動態特性およびシグナル伝達特性を有するAPJ 受容体アゴニストに対する要求がある。

30

【発明の概要】**【 0 0 1 3 】**

本発明は、APJ アゴニストとして有用な3 - スルホニル - 5 - アミノピリジン - 2 , 4 - ジオール化合物、およびそのアナログを提供し、その立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、または溶媒和物を含む。

【 0 0 1 4 】

本発明はまた、本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を製造するための方法および中間体を提供する。

【 0 0 1 5 】

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

40

【 0 0 1 6 】

本発明の化合物は、心不全、冠動脈疾患、心筋症、糖尿病、および関連する症状、例えば、限定されないが、急性冠症候群、心筋虚血、高血圧、肺高血圧、冠血管攣縮、脳血管攣縮、虚血 / 再灌流障害、アンギナ、腎疾患、代謝症候群およびインシリソノリ耐性などのAPJ と関連付けられる複数の疾患または障害の治療および / または予防にて使用されてもよい。

【 0 0 1 7 】

本発明の化合物は治療にて用いられてもよい。

【 0 0 1 8 】

50

本発明の化合物は、A P Jと関連付けられる多数の疾患または障害の治療および／または予防のための医薬を製造のために使用されてもよい。

【0019】

本発明の化合物は、単独で、本発明の他の化合物と併用して、あるいは1つ以上の他の薬剤と併用して使用され得る。

【0020】

本発明の他の特性および利点は以下の詳細な記載および特許請求の範囲より明らかであろう。

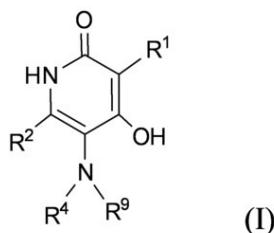
【発明を実施するための形態】

【0021】

I. 本発明の化合物

第1の局面において、本開示は、とりわけ、式(I)：

【化1】



10

20

【式中、

R¹は独立して、

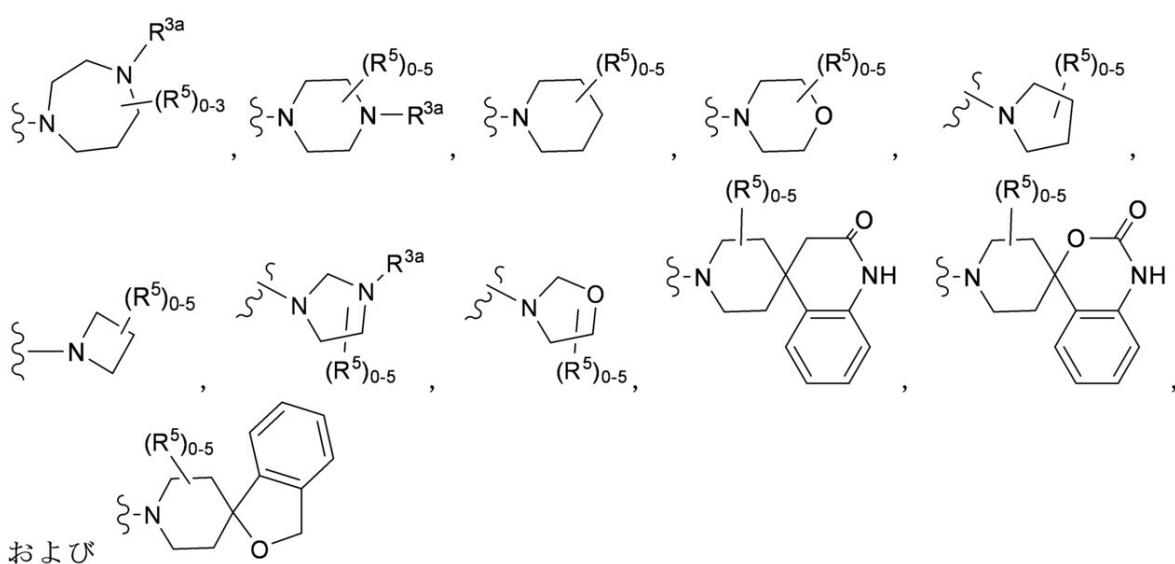
【化2】



から選択され；

環Aは独立して、

【化3】



30

40

から選択され；

環Bは独立して、アリール、並びに、炭素原子と、N、N R^{3a}、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルから選択され、かつ、それぞれは、

50

1～3個のR₃および1～2個のR₅で置換され；但し、R₃およびR₅は、いずれもHでなく；

R₂は独立して、0～3個のReで置換されたC₁～5アルキル；0～3個のReで置換されたC₂～5アルケニル、0～3個のReで置換されたアリール、0～3個のReで置換されたヘテロシクリル、および0～3個のReで置換されたC₃～6シクロアルキルから選択され；但し、R₂がC₁～5アルキルである場合、ピリジン環に結合したもの以外の炭素原子は、O、N、およびSで置き換えられていてもよく；

R₃は独立して、H、F、Cl、Br、0～3個のReで置換されたC₁～5アルキル、0～3個のReで置換されたC₂～5アルケニル、-(CH₂)_nOR^b、-(CH₂)_nNRaR^a、-(CH₂)_nCN、-(CH₂)_nC(=O)R^b、-(CH₂)_nC(=O)OR^b、-(CH₂)_nC(=O)NRaR^a、-(CH₂)_nNHC(=O)R^b、-(CH₂)_nNHC(=O)NRaR^a、-(CH₂)_nNHC(=O)OR^b、-(CH₂)_nNHS(O)pNRaR^a、-(CH₂)_nNHS(O)pRC - (CH₂)_nS(O)pRc、-(CH₂)_nS(O)pNRaR^a、-(CH₂)_nOC(=O)NRaR^aから選択され；

R_{3a}は独立して、H、0～3個のReで置換されたC₁～5アルキル、-S(O)pRc、-C(=O)R^b、-C(=O)NRaR^a、-C(=O)OR^b、-S(O)pNRaR^a、R⁶、-S(O)pR⁶、-C(=O)R⁶、-C(=O)NRaR⁶、-C(=O)OR⁶、および-S(O)pNRaR⁶から選択され；

R₄は独立して、H、0～3個のReで置換されたC₁～5アルキル、0～3個のReで置換されたC₂～5アルケニル、0～3個のReで置換された-(CH₂)_n-C₃～6カルボシクリル、および0～3個のReで置換された-(CH₂)_n-ヘテロシクリルから選択され；

【0022】

R₅は独立して、H、R⁶、-OR⁶、-S(O)pR⁶、-C(=O)R⁶、-C(=O)OR⁶、-NRaR⁶、-C(=O)NRaR⁶、-NRaC(=O)R⁶、-OC(=O)NRaR⁶、-S(O)pNRaR⁶、-NRaS(O)pNRaR⁶、および-NRaS(O)pR⁶から選択され；

R₆は独立して、-(CR₇R₇)_n-アリール、-(CR₇R₇)_n-C₃～6シクロアルキル、および-(CR₇R₇)_n-ヘテロアリールから選択され、かつ、それぞれは1～6個のR⁸で置換され；

R₇は独立して、H、C₁～4アルキル、および0～3個のReで置換された-(CH₂)_n-C₃～12カルボシクリルから選択され；

R₈は独立して、H、F、Cl、Br、-(CH₂)_nCN、-(CH₂)_nOR^b、-(CH₂)_nC(=O)R^b、-(CH₂)_nC(=O)OR^b、-(CH₂)_nC(=O)NRaR^a、-(CH₂)_nNRaR^a、-(CH₂)_nNRaC(=O)R^b、-(CH₂)_nNRaC(=O)OR^b、-(CH₂)_nNRaC(=O)NRaR^a、-(CH₂)_nOC(=O)NRaR^a、-(CH₂)_nS(O)pRc、-(CH₂)_nS(O)pNRaR^a、-(CH₂)_nNRaS(O)pRc、0～3個のReで置換されたC₁～4アルキル、0～3個のReで置換された-(CH₂)_n-C₃～6カルボシクリル、および0～3個のReで置換された-(CH₂)_n-ヘテロシクリルから選択され；

R₉は独立して、C₃～6シクロアルキル、C₃～6シクロアルケニル、アリール、二環式カルボシクリル、6員ヘテロアリール、二環式ヘテロシクリルから選択され、かつ、それぞれは1～6個のR¹⁰で置換されているか；

あるいは、R₄およびR₉は、それらが共に結合する窒素原子と一緒にになって、1～6個のR¹⁰で置換された、単環式または二環式ヘテロ環式環を形成し；

R₁₀は独立して、H、F、Cl、Br、NO₂、-(CH₂)_nOR^b、-(CH₂)_nS(O)pRc、-(CH₂)_nC(=O)R^b、-(CH₂)_nNRaR^a、-(CH₂)_nCN、-(CH₂)_nC(=O)NRaR^a、-(CH₂)_nNRaC(=O)

10

20

30

40

50

R_b、- (CH₂)_nNR^aC(=O)NR^aR^a、- (CH₂)_nNR^aC(=O)O
 R_b、- (CH₂)_nOC(=O)NR^aR^a、- (CH₂)_nC(=O)OR_b、- (CH₂)_nS(O)pNR^aR^a、- (CH₂)_nNR^aS(O)pR^c、0～3個のR^eで置換されたC₁～4アルキル、0～3個のR^eで置換された- (CH₂)_n-C₃～6カルボシクリル、および0～3個のR^eで置換された- (CH₂)_n-ヘテロシクリルから選択され；

R^aは独立して、H、0～5個のR^eで置換されたC₁～6アルキル、0～5個のR^eで置換されたC₂～6アルケニル、0～5個のR^eで置換されたC₂～6アルキニル、0～5個のR^eで置換された- (CH₂)_n-C₃～10カルボシクリル、および0～5個のR^eで置換された- (CH₂)_n-ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、R^aおよびR^aは、それらが共に結合する窒素原子と一緒にになって、0～5個のR^eで置換されたヘテロ環式環を形成し；

R_bは独立して、H、0～5個のR^eで置換されたC₁～6アルキル、0～5個のR^eで置換されたC₂～6アルケニル、0～5個のR^eで置換されたC₂～6アルキニル、0～5個のR^eで置換された- (CH₂)_n-C₃～10カルボシクリル、および0～5個のR^eで置換された- (CH₂)_n-ヘテロシクリルから選択され；

R^cは独立して、0～5個のR^eで置換されたC₁～6アルキル、0～5個のR^eで置換されたC₂～6アルケニル、0～5個のR^eで置換されたC₂～6アルキニル、C₃～6カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され；

R^dは独立して、H、および0～5個のR^eで置換されたC₁～4アルキルから選択され；

R^eは独立して、0～5個のR^fで置換されたC₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、- (CH₂)_n-C₃～6シクロアルキル、- (CH₂)_n-C₄～6ヘテロシクリル、- (CH₂)_n-アリール、- (CH₂)_n-ヘテロアリール、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、CO₂H、- (CH₂)_nOR^f、S(O)pR^f、C(=O)NR^fR^f、NR^fC(=O)R^f、S(O)pNR^fR^f、NR^fS(O)pR^f、NR^fC(=O)OR^f、OC(=O)NR^fR^fおよび- (CH₂)_nNR^fR^fから選択され；

R^fは独立して、H、F、Cl、Br、CN、OH、(適宜、F、Cl、BrおよびOHで置換されていてよい)C₁～5アルキル、C₃～6シクロアルキル、およびフェニルから選択されるか、あるいは、R^fおよびR^fは、それらが共に結合する窒素原子と一緒にになって、適宜、C₁～4アルキルで置換されていてよいヘテロ環式環を形成し；

nは独立して、0、1、2、3、および4から選択され；

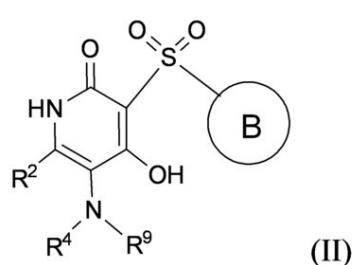
pは独立して、0、1、および2から選択される。】

で示される化合物、またはその立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【0023】

第2の局面において、本発明は、第1の局面の範囲内で、式(II)：

【化4】



[式中、
 環Bは独立して、

10

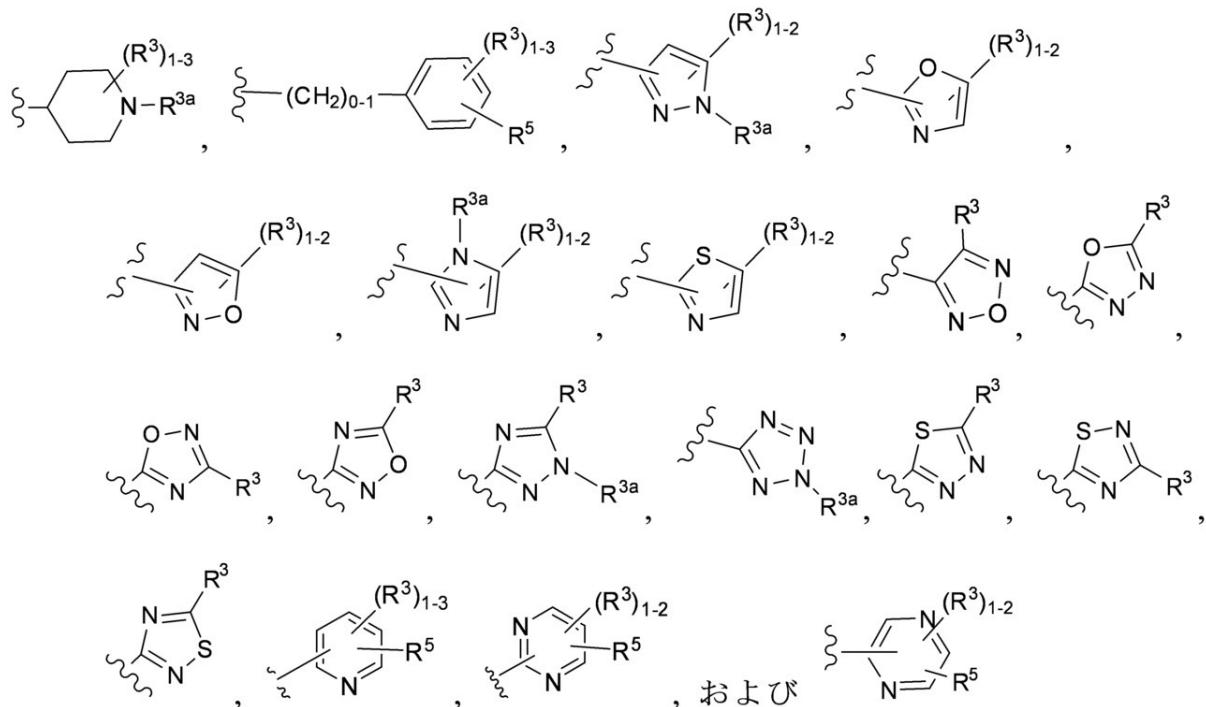
20

30

40

50

【化 5】



から選択され；

R₂は独立して、0～3個のR_eで置換されたC₁～5アルキル；C₂～5アルケニル、0～3個のR_eで置換されたアリール、0～3個のR_eで置換されたヘテロシクリル、およびC₃～6シクロアルキルから選択され；但し、R₂がC₁～5アルキルである場合、ピリジン環に結合したもの以外の炭素原子は、O、N、およびSによって置き換えられてもよく；

R₃は独立して、H、F、C₁、Br、0～3個のR_eで置換されたC₁～5アルキル、C₂～4アルケニル；-OR_b、-NR_aR_a、-CN、-C(=O)R_b、-C(=O)OR_b、-C(=O)NR_aR_a、-NHC(=O)R_b、-NHC(=O)NR_aR_a、-NHC(=O)OR_b、-NHS(O)pR_c-S(O)pR_c、-S(O)pNR_aR_a、-OC(=O)NR_aR_aから選択され；

R_{3a}は独立して、H、0～3個のR_eで置換されたC₁～5アルキル、-C(=O)R_b、-C(=O)NR_aR_a、-C(=O)OR_b、R₆、-S(O)pR₆、-C(=O)R₆、-C(=O)NR_aR₆、-C(=O)OR₆、および-S(O)pNR_aR₆から選択され；

R₄は独立して、H、および0～3個のR_eで置換されたC₁～5アルキルから選択され；

R₅は独立して、H、R₆、-OR₆、-S(O)pR₆、-C(=O)R₆、-C(=O)OR₆、-NR_aR₆、-C(=O)NR_aR₆、-NR_aC(=O)R₆、-NR_aC(=O)OR₆、-OC(=O)NR_aR₆、-S(O)pNR_aR₆、-NR_aS(O)pNR_aR₆、および-NR_aS(O)pR₆から選択され；

R₆は独立して、-(CR₇R₇)_n-アリール、-(CR₇R₇)_n-C₃～6シクロアルキル、および-(CR₇R₇)_n-ヘテロアリールから選択され、かつ、それぞれは1～4個のR₈で置換され；

R₇は独立して、H、およびC₁～4アルキルから選択され；

R₈は独立して、H、F、C₁、Br、-(CH₂)_nOR_b、-(CH₂)_nC(=O)R_b、-(CH₂)_nC(=O)OR_b、-(CH₂)_nNR_aR_a、CN、-(CH₂)_nC(=O)NR_aR_a、-NHC(=O)OR_b、0～3個のR_eで置換されたC₁～4アルキル、0～3個のR_eで置換された(CH₂)_n-C₃～6カルボシクリル、および0～3個のR_eで置換された-(CH₂)_n-ヘテロシクリルから選択され；

10

20

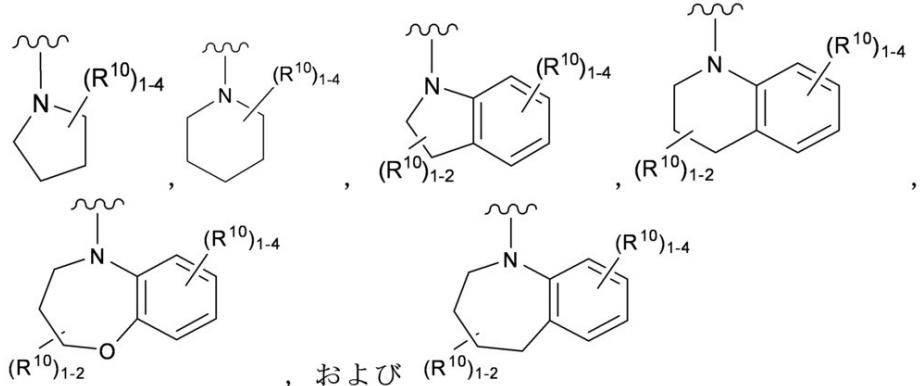
30

40

50

R⁹は独立して、C₃ - 6シクロアルキル、C₃ - 6シクロアルケニル、およびアリールから選択され、かつ、それぞれは1 ~ 6個のR¹⁰で置換されるか；あるいは、R⁴およびR⁹は、それらが共に結合する窒素原子と一緒にになって、

【化6】



10

から選択されるヘテロ環式環を形成し；

R¹⁰は独立して、H、F、C₁、Br、-OR^b、CN、0 ~ 3個のR^eで置換されたC₁ - 4アルキル、および0 ~ 3個のR^eで置換されたC₃ - 6シクロアルキルから選択され；

R^aは独立して、H、0 ~ 5個のR^eで置換されたC₁ - 6アルキル、0 ~ 5個のR^eで置換された-(CH₂)_n-C₃-10カルボシクリル、および0 ~ 5個のR^eで置換された-(CH₂)_n-ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、R^aおよびR^aは、それらが共に結合する窒素原子と一緒にになって、0 ~ 5個のR^eで置換されたヘテロ環式環を形成し；

R^bは独立して、H、0 ~ 5個のR^eで置換されたC₁ - 6アルキル、0 ~ 5個のR^eで置換されたC₂ - 6アルケニル、0 ~ 5個のR^eで置換されたC₂ - 6アルキニル、0 ~ 5個のR^eで置換された-(CH₂)_n-C₃-10カルボシクリル、および0 ~ 5個のR^eで置換された-(CH₂)_n-ヘテロシクリルから選択され；

R^eは独立して、0 ~ 5個のR^fで置換されたC₁ - 6アルキル、C₂ - 6アルケニル、C₂ - 6アルキニル、-(CH₂)_n-C₃-6シクロアルキル、-(CH₂)_n-C₄-6ヘテロシクリル、-(CH₂)_n-アリール、-(CH₂)_n-ヘテロアリール、F、C₁、Br、CN、NO₂、=O、CO₂H、-(CH₂)_nOR^f、S(O)pR^f、C(=O)NR^fR^f、NR^fC(=O)R^f、S(O)pNR^fR^f、NR^fS(O)pR^f、NR^fC(=O)OR^f、OC(=O)NR^fR^fおよび-(CH₂)_nNR^fR^fから選択され；

R^fは独立して、H、F、C₁、Br、CN、OH、(適宜、F、C₁、BrおよびOHで置換されていてもよい)C₁ - 5アルキル、C₃ - 6シクロアルキル、およびフェニルから選択され；

nは独立して、0、1、2、および3から選択され；

pは独立して、0、1、および2から選択される。】

20

で示される化合物、またはその立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【0024】

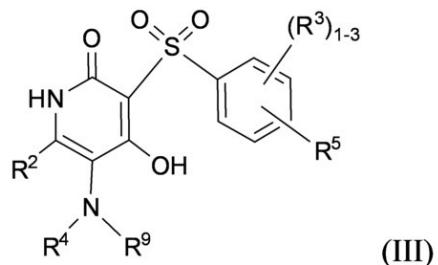
第3の局面において、本発明は、第1または第2の局面の範囲内で、式(III)：

30

40

50

【化7】



10

[式中、

R²は独立して、0～3個のR^eで置換されたC₁～5アルキル；C₂～5アルケニル、0～3個のR^eで置換されたアリール、0～3個のR^eで置換された5～6員ヘテロシクリル、C₃～6シクロアルキル、-(CH₂)₁～4OC₁～5アルキル、および-(CH₂)₁～3OC₃～6シクロアルキルから選択され；

R³は独立して、H、F、Cl、およびBrから選択され；

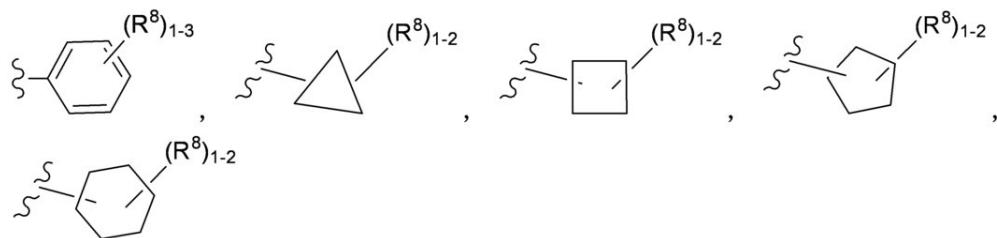
R⁴は独立して、H、および0～3個のR^eで置換されたC₁～5アルキルから選択され；

R⁵は独立して、H、R⁶、-C(=O)R⁶、-NR^aR⁶、-C(=O)NR^aR⁶、および-NHC(=O)R⁶から選択され；

R⁶は独立して、

20

【化8】



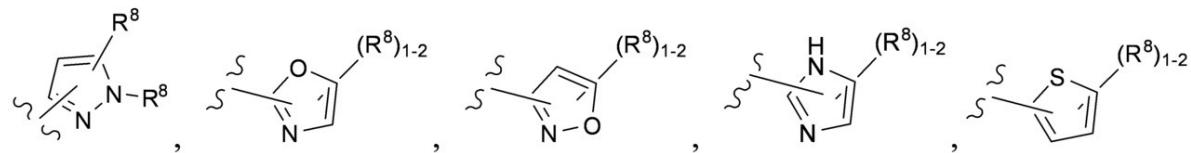
から選択されるカルボシクリル、並びに

30

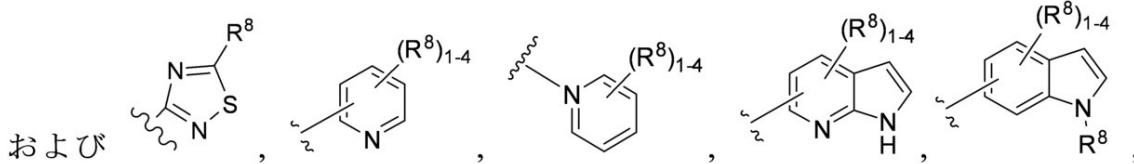
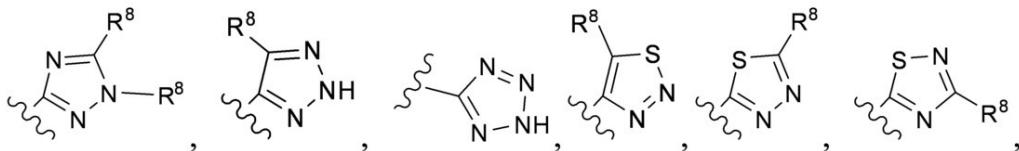
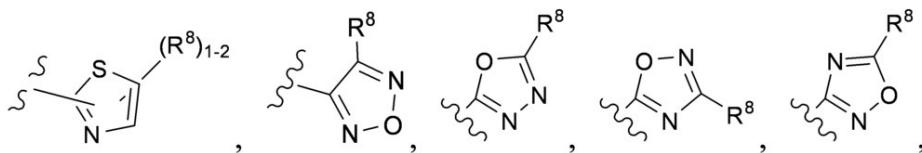
40

50

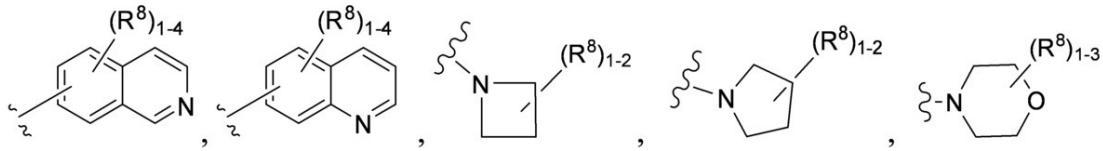
【化 9】



10



20



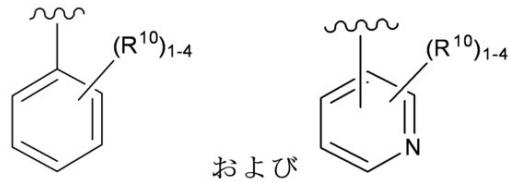
から選択されるヘテロシクリルから選択され；

R₈は独立して、H、F、Cl、Br、-(CH₂)_nOR^b、-C(=O)R^b、-C(=O)OR^b、-N(Ra)Ra、CN、-C(=O)NRaRa、-NHCO(=O)OR^b、0～3個のR^eで置換されたC₁～4アルキル、0～3個のR^eで置換された-(CH₂)_n-C₃～6カルボシクリル、および0～3個のR^eで置換された-(CH₂)_n-ヘテロシクリルから選択され；

30

R⁹は独立して、

【化 1 0 】

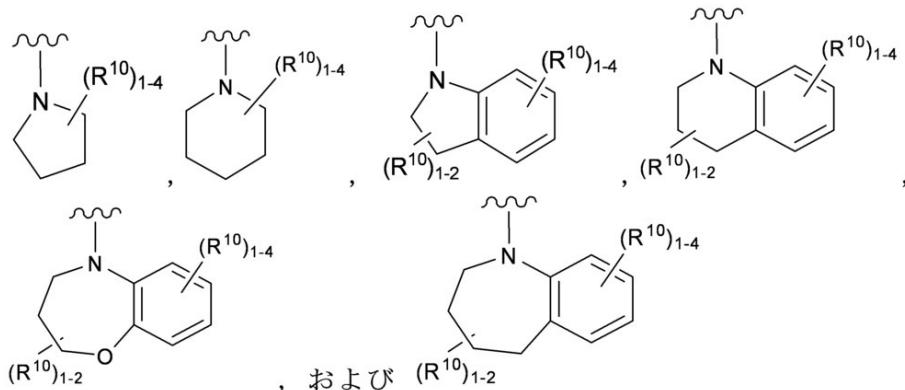


40

から選択されるか；

あるいは、R₄およびR₉は、それらが共に結合する窒素原子と一緒にになって、

【化11】



から選択されるヘテロ環式環を形成し；

R¹⁰は独立して、H、F、C₁、CN、C₁₋₄アルキル、およびOC₁₋₄アルキルから選択され；

R^aは独立して、H、0～5個のR^eで置換されたC₁₋₆アルキル、0～5個のR^eで置換された-(CH₂)_n-C₃₋₁₀カルボシクリル、および0～5個のR^eで置換された-(CH₂)_n-ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、R^aおよびR^aは、それらが共に結合する窒素原子と一緒にになって、0～5個のR^eで置換されたヘテロ環式環を形成し；

R^bは独立して、H、0～5個のR^eで置換されたC₁₋₆アルキル、0～5個のR^eで置換されたC₂₋₆アルケニル、0～5個のR^eで置換されたC₂₋₆アルキニル、0～5個のR^eで置換された-(CH₂)_n-C₃₋₁₀カルボシクリル、および0～5個のR^eで置換された-(CH₂)_n-ヘテロシクリルから選択され；

R^eは独立して、0～5個のR^fで置換されたC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、-(CH₂)_n-C₃₋₆シクロアルキル、-(CH₂)_n-C₄₋₆-ヘテロシクリル、-(CH₂)_n-アリール、-(CH₂)_n-ヘテロアリール、F、C₁、Br、CN、NO₂、=O、CO₂H、-(CH₂)_nOR^f、S(O)pR^f、C(=O)NR^fR^f、NR^fC(=O)R^f、S(O)pNR^fR^f、NR^fS(O)pR^f、NR^fC(=O)OR^f、OC(=O)NR^fR^fおよび-(CH₂)_nNR^fR^fから選択され；

R^fは独立して、H、F、C₁、Br、CN、OH、(適宜、F、C₁、BrおよびOHで置換されていてもよい)C₁₋₅アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、およびフェニルから選択され；

nは独立して、0、1、2、および3から選択され；

pは独立して、0、1、および2から選択される。】

で示される化合物、またはその立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【0025】

第4の局面において、本発明は、第1、2、3の局面のいずれかの範囲内で、式(IV)：

10

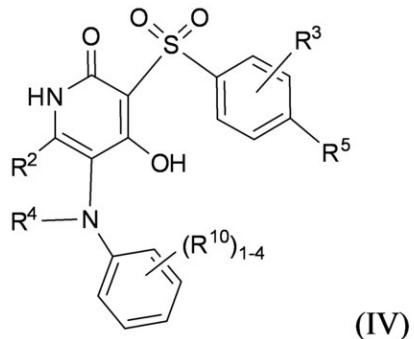
20

30

40

50

【化12】



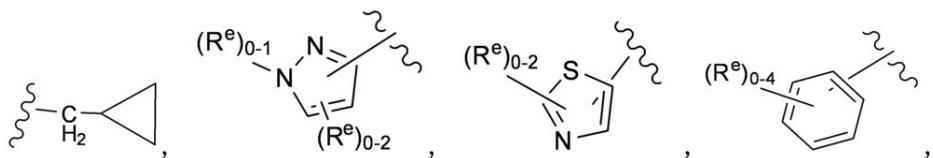
10

[式中、

R₂は独立して、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂

CH(CH₃)₂、

【化13】



20

-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂CH₃、および-CH₂OCH(CH₃)₂から選択され；

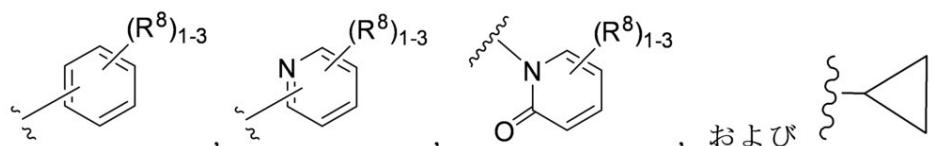
R₃は独立して、H、F、Cl、およびBrから選択され；

R₄は独立して、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、および-CH₂(CH₃)₂から選択され；

R₅はR₆であり；

R₆は独立して、

【化14】



30

から選択され；

R₈は独立して、H、F、Cl、Br、-(CH₂)₀₋₁OCH₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルおよび-C(=O)N(C₁₋₄アルキル)₂から選択され；

R₁₀は独立して、H、F、Cl、CN、-CH₃、-CH₂CH₃、および-OMeから選択される。]

で示される化合物、またはその立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

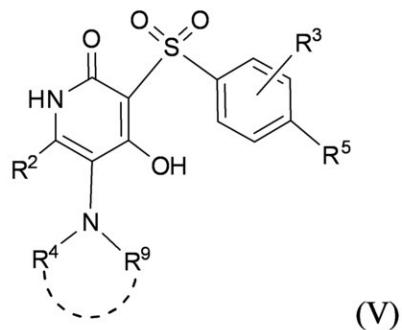
40

【0026】

第5の局面において、本発明は、第1、2、および3のいずれかの局面の範囲内で、式(V)：

50

【化15】



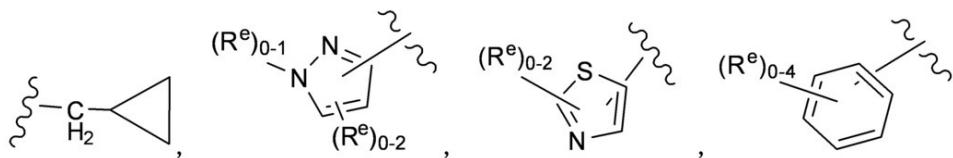
10

[式中、

R₂は独立して、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂

CH(CH₃)₂、

【化16】



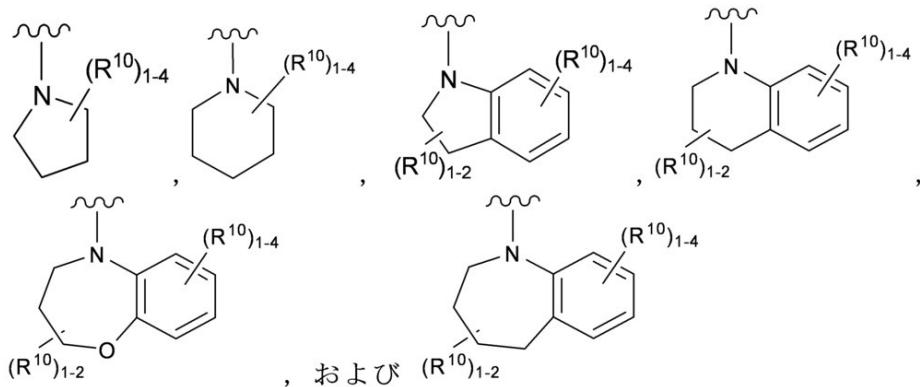
20

-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂CH₃、および-CH₂OCH(CH₃)₂から選択され；

R₃は独立して、H、F、Cl、およびBrから選択され；

R₄およびR₉は、それらが共に結合する窒素原子と一緒にになって、

【化17】



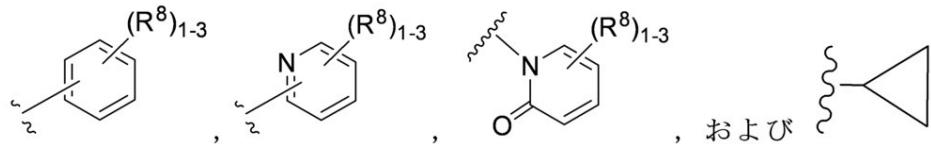
30

から選択されるヘテロ環式環を形成し；

R₅はR₆であり；

R₆は独立して、

【化18】



40

から選択され；

R₈は独立して、H、F、Cl、Br、-(CH₂)₀₋₁OCH₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルおよび-C(=O)N(C₁₋₄アルキル)₂から選択され；

R₁₀は独立して、H、F、Cl、CN、-CH₃、-CH₂CH₃、および-OCH₃から選択される。】

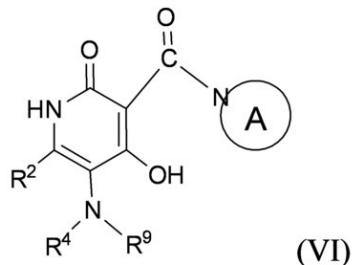
50

で示される化合物、またはその立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、あるいはプロドラッグを提供する。

【0027】

第6の局面において、本発明は、第1の局面の範囲内で、式(VI)：

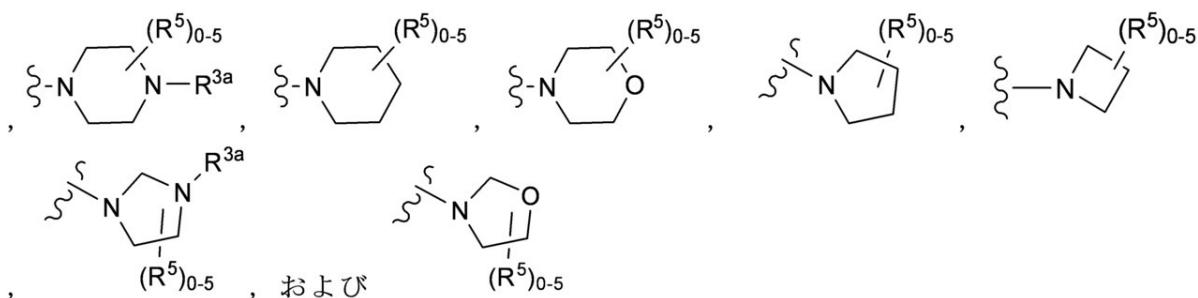
【化19】



[式中、

環Aは独立して、

【化20】



から選択され；

R²は独立して、0～3個のR^eで置換されたC₁～5アルキル；C₂～5アルケニル、0～3個のR^eで置換されたアリール、0～3個のR^eで置換されたヘテロシクリル、およびC₃～6シクロアルキルから選択され；但し、R²がC₁～5アルキルである場合、ピリジン環に結合したものの以外の炭素原子は、O、N、およびSによって置き換えられてもよく；

R^{3a}は独立して、H、0～3個のR^eで置換されたC₁～5アルキル、-C(=O)R^b、-C(=O)NR^aR^a、-C(=O)OR^b、R⁶、-S(O)pR⁶、-C(=O)R⁶、-C(=O)NR^aR⁶、-C(=O)OR⁶、および-S(O)pNR^aR⁶から選択され；

R⁴は独立して、H、および0～3個のR^eで置換されたC₁～5アルキルから選択され；R⁵は独立して、H、R⁶、-OR⁶、-S(O)pR⁶、-C(=O)R⁶、-C(=O)OR⁶、-NR^aR⁶、-C(=O)NR^aR⁶、-NR^aC(=O)R⁶、-NR^aC(=O)OR⁶、-OC(=O)NR^aR⁶、-S(O)pNR^aR⁶、-NR^aS(O)pNR^aR⁶、および-NR^aS(O)pR⁶から選択され；

R⁶は独立して、-(CR₇R₇)_n-アリール、-(CR₇R₇)_n-C₃～6シクロアルキル、および-(CR₇R₇)_n-ヘテロアリールから選択され、かつ、それぞれは1～4個のR⁸で置換され；

R⁷は独立して、H、およびC₁～4アルキルから選択され；

R⁸は独立して、H、F、Cl、Br、-OR^b、-(CH₂)_nC(=O)R^b、-(CH₂)_nC(=O)OR^b、-(CH₂)_nNHC(=O)OR^b、0～3個のR^eで置換されたC₁～4アルキル、0～3個のR^eで置換された-(CH₂)_n-C₃～6カルボシクリル、および0～3個のR^eで置換された-(CH₂)_n-ヘテロシクリルから選択され；

10

20

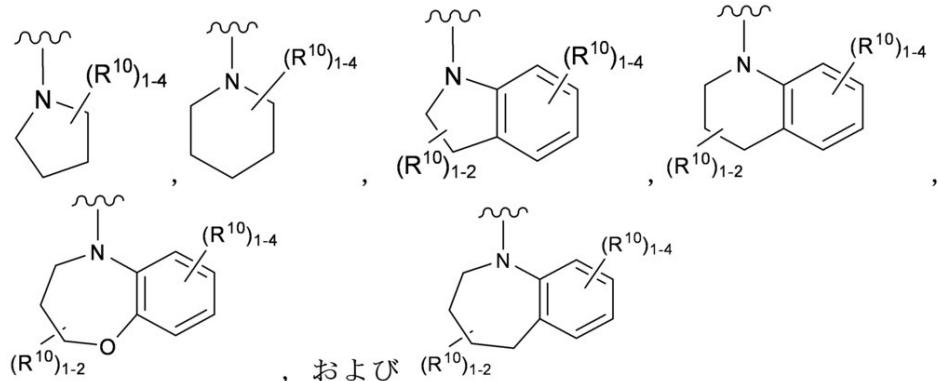
30

40

50

R₉は独立して、C₃-6シクロアルキル、C₃-6シクロアルケニル、およびアリールから選択され、かつ、それぞれは1~3個のR₁₀で置換されるか；あるいは、R₄およびR₉は、それらが共に結合する窒素原子と一緒にになって、

【化21】



10

から選択されるヘテロ環式環を形成し；

R₁₀は独立して、H、F、C₁、Br、-OR^b、CN、0~3個のReで置換されたC₁-4アルキル、および0~3個のReで置換されたC₃-6シクロアルキルから選択され；

R^aは独立して、H、0~5個のReで置換されたC₁-6アルキル、0~5個のReで置換された-(CH₂)_n-C₃-10カルボシクリル、および0~5個のReで置換された-(CH₂)_n-ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、R^aおよびR^aは、それらが共に結合する窒素原子と一緒にになって、0~5個のReで置換されたヘテロ環式環を形成し；

R^bは独立して、H、0~5個のReで置換されたC₁-6アルキル、0~5個のReで置換されたC₂-6アルケニル、0~5個のReで置換されたC₂-6アルキニル、0~5個のReで置換された-(CH₂)_n-C₃-10カルボシクリル、および0~5個のReで置換された-(CH₂)_n-ヘテロシクリルから選択され；

R^eは独立して、0~5個のR^fで置換されたC₁-6アルキル、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、-(CH₂)_n-C₃-6シクロアルキル、-(CH₂)_n-C₄-6ヘテロシクリル、-(CH₂)_n-アリール、-(CH₂)_n-ヘテロアリール、F、C₁、Br、CN、NO₂、=O、CO₂H、-(CH₂)_nOR^f、S(O)pR^f、C(=O)NR^fR^f、NR^fC(=O)R^f、S(O)pNR^fR^f、NR^fS(O)pR^f、NR^fC(=O)OR^f、OC(=O)NR^fR^fおよび-(CH₂)_nNR^fR^fから選択され；

R^fは独立して、H、F、C₁、Br、CN、OH、(適宜、F、C₁、BrおよびOHで置換されていてもよい)C₁-5アルキル、C₃-6シクロアルキル、およびフェニルから選択され；

nは独立して、0、1、2、および3から選択され；

pは独立して、0、1、および2から選択される。】

20

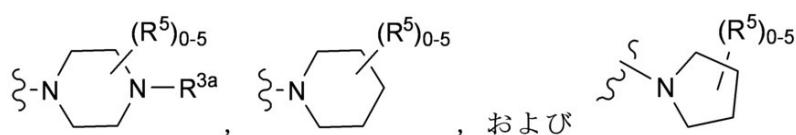
で示される化合物、またはその立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

30

【0028】

第7の局面において、本発明は、第1および第6の局面の範囲内で、環Aが独立して、

【化22】



40

50

から選択され；

R₂が独立して、0～3個のR^eで置換されたC₁～5アルキル；C₂～5アルケニル、0～3個のR^eで置換されたアリール、0～3個のR^eで置換された5～6員ヘテロシクリル、C₃～6シクロアルキル、-(CH₂)₁～4OC₁～5アルキル、および-(CH₂)₁～3OC₃～6シクロアルキルから選択され；

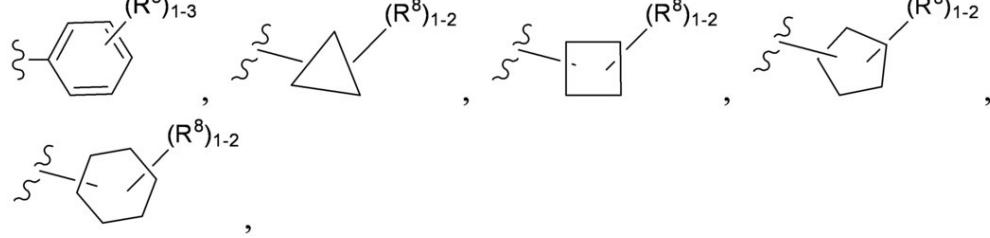
R_3^a が独立して、H、および0～3個の R^e で置換されたC₁～5アルキルから選択され；

R₄ が独立して、H、および0～3個のR₆で置換されたC₁～5アルキルから選択され；R₅ が独立して、H、およびR₆から選択され；

\mathbb{R}^6 が独立して、

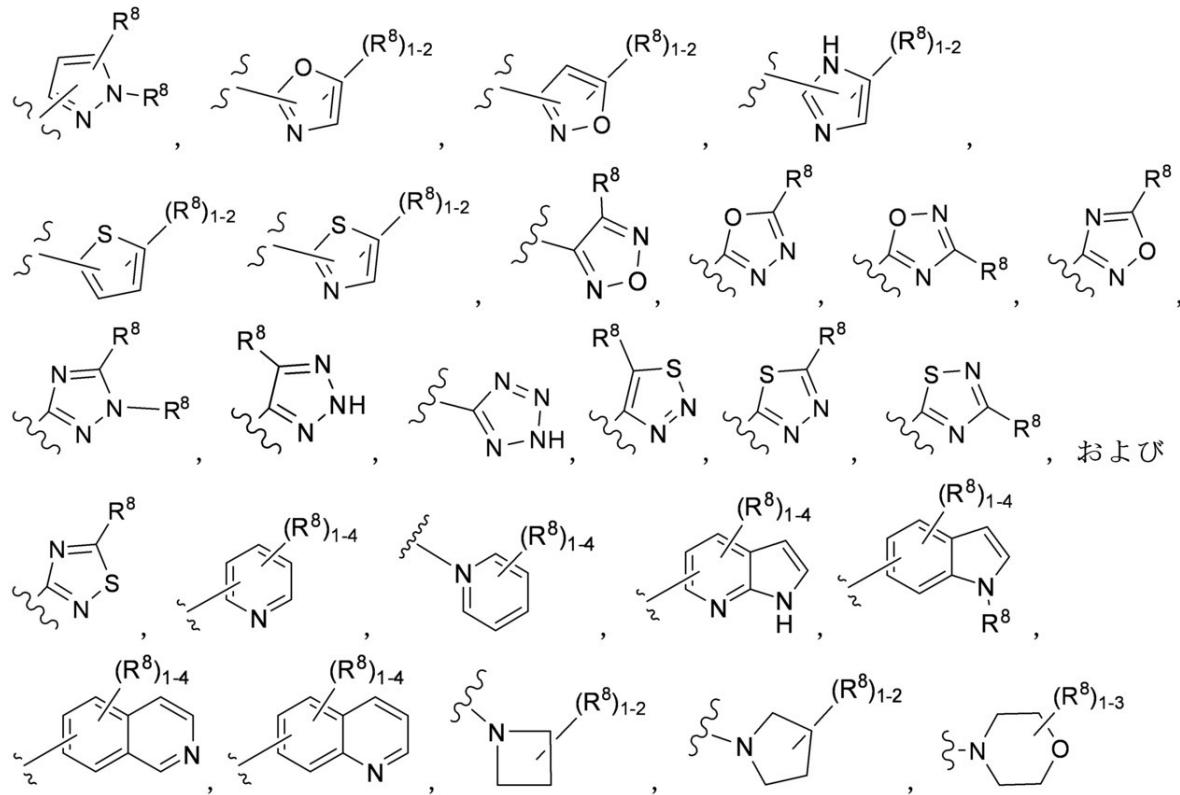
【化 2 3】

1029



から選択されるカルボシクリル、並びに、

【化 2 4】

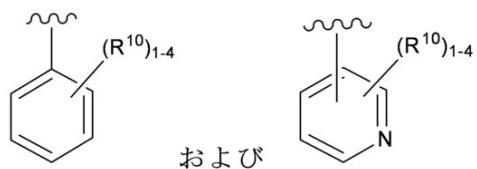


から選択されるヘテロシクリルから選択され；

R^8 が独立して、H、F、Cl、Br、-OR_b、-C(=O)R_b、-C(=O)OR_b、-N(R_a)₂、CN、-C(=O)NR_aR_a、-NHCO(=O)OR_b、0~3個の R^e で置換された $C_1\sim_4$ アルキル、0~3個の R^e で置換された $-CH_2)_n-C$ 3~6カルボシクリル、および0~3個の R^e で置換された $-CH_2)_n-\text{ヘテロシリ$ リルから選択され：

R⁹ が独立して

【化25】

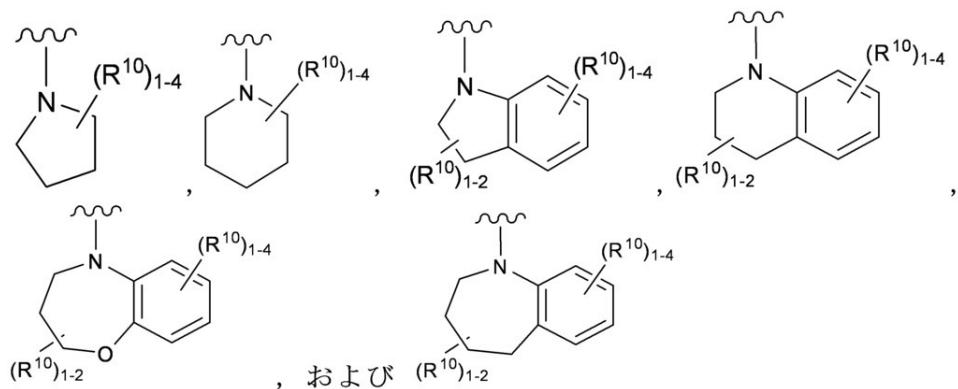


および

から選択されるか；

あるいは、R<sup>4</sup>およびR<sup>9</sup>が、それらが共に結合する窒素原子と一緒にになって、

【化26】



10

20

から選択されるヘテロ環式環を形成し；

R<sup>10</sup>が独立して、H、F、C<sub>1</sub>、CN、C<sub>1-4</sub>アルキル、およびOC<sub>1-4</sub>アルキルから選択され；

R<sup>a</sup>が独立して、H、0～5個のR<sup>e</sup>で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル、0～5個のR<sup>e</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-10</sub>カルボシクリル、および0～5個のR<sup>e</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、R<sup>a</sup>およびR<sup>a</sup>が、それらが共に結合する窒素原子と一緒にになって、0～5個のR<sup>e</sup>で置換されたヘテロ環式環を形成し；

R<sup>b</sup>が独立して、H、0～5個のR<sup>e</sup>で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル、0～5個のR<sup>e</sup>で置換されたC<sub>2-6</sub>アルケニル、0～5個のR<sup>e</sup>で置換されたC<sub>2-6</sub>アルキニル、0～5個のR<sup>e</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-10</sub>カルボシクリル、および0～5個のR<sup>e</sup>で置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ヘテロシクリルから選択され；

R<sup>e</sup>が独立して、0～5個のR<sup>f</sup>で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>4-6</sub>ヘテロシクリル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリール、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ヘテロアリール、F、C<sub>1</sub>、Br、CN、NO<sub>2</sub>、=O、CO<sub>2</sub>H、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>f</sup>、S(O)pR<sup>f</sup>、C(=O)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>、NR<sup>f</sup>C(=O)R<sup>f</sup>、S(O)pNR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>、NR<sup>f</sup>S(O)pR<sup>f</sup>、NR<sup>f</sup>C(=O)OR<sup>f</sup>、OC(=O)NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>および-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>から選択され；

R<sup>f</sup>が独立して、H、F、C<sub>1</sub>、Br、CN、OH、(適宜、F、C<sub>1</sub>、BrおよびOHで置換されていてもよい)C<sub>1-5</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、およびフェニルから選択され；

nが独立して、0、1、2、および3から選択され；

pが独立して、0、1、および2から選択される、

式(VI)で示される化合物、またはその立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【0029】

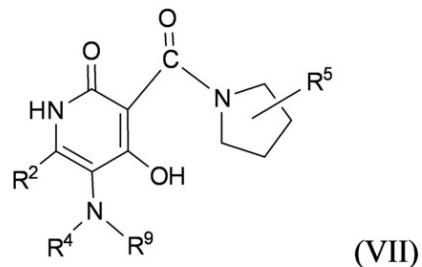
第8の局面において、本発明は、第1、第6、および第7の局面の範囲内で、式(VII)：

30

40

50

【化 2 7】



10

[式中、

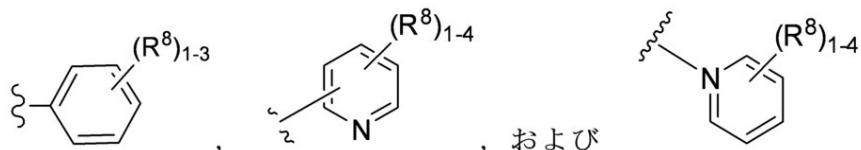
R₂は独立して、0～3個のR^eで置換されたC₁～5アルキル；C₂～5アルケニル、0～3個のR^eで置換されたアリール、0～3個のR^eで置換された5～6員ヘテロシクリル、C₃～6シクロアルキル、-(CH₂)₁～4OC₁～5アルキル、および-(CH₂)₁～3OC₃～6シクロアルキルから選択され；

R₄は独立して、HおよびC₁～4アルキルから選択され；

R₅は独立して、HおよびR₆から選択され；

R₆は独立して、

【化 2 8】



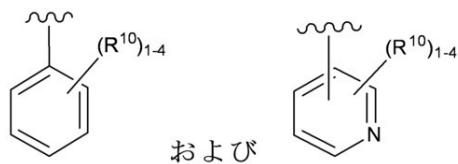
20

から選択され；

R₈は独立して、H、F、C₁、Br、-(CH₂)₀～1OC₁～4アルキル、C₁～4アルキル、および-C(=O)N(C₁～4アルキル)₂から選択され；

R₉は独立して、

【化 2 9】

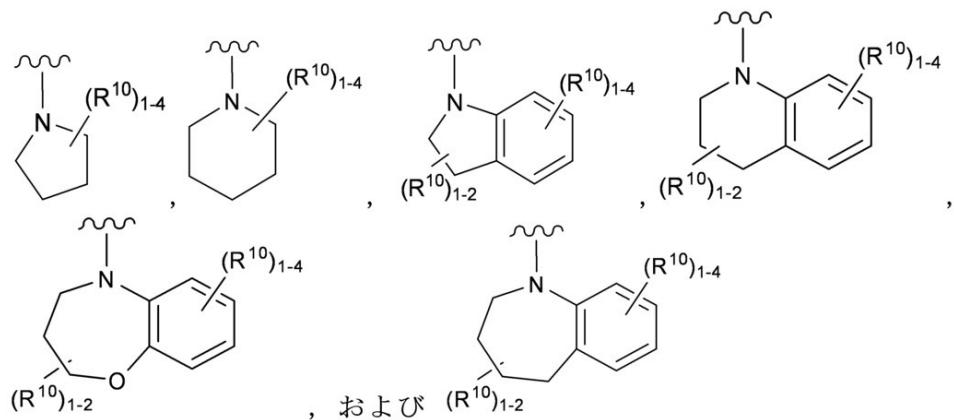


30

から選択されるか；

あるいは、R₄およびR₉は、それらが共に結合する窒素原子と一緒にになって、

【化 3 0】



40

から選択されるヘテロ環式環を形成し；

50

R₁₀は独立して、H、F、C₁、CN、C₁-4アルキル、およびOC₁-4アルキルから選択され；

R_aは独立して、H、0~5個のR^eで置換されたC₁-6アルキル、0~5個のR^eで置換された-(CH₂)_n-C₃-10カルボシクリル、および0~5個のR^eで置換された-(CH₂)_n-ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、R_aおよびR_aは、それらが共に結合する窒素原子と一緒にになって、0~5個のR^eで置換されたヘテロ環式環を形成し；

R_bは独立して、H、0~5個のR^eで置換されたC₁-6アルキル、C₃-10カルボシクリル、および0~5個のR^eで置換されたヘテロシクリルから選択され；

R^eは独立して、(適宜、FおよびC₁で置換されていてもよい)C₁-6アルキル、O_H、OCH₃、OCF₃、-(CH₂)_n-C₃-6シクロアルキル、-(CH₂)_n-C₄-6ヘテロシクリル、-(CH₂)_n-アリール、-(CH₂)_n-ヘテロアリール、F、C₁、Br、CN、NO₂、=O、およびCO₂Hから選択され；

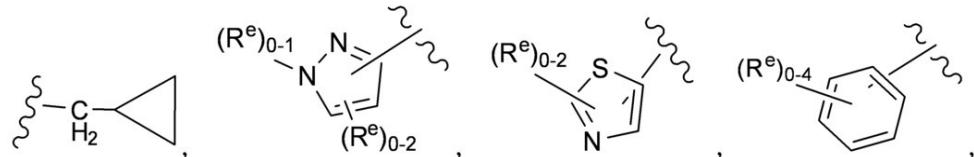
nは独立して、0、1、2、および3から選択される。】

で示される化合物、またはその立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【化30】

第9の局面において、本発明は、第1、第6、第7、および第8の局面の範囲内で、R₂が独立して、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂C_H(CH₃)₂、

【化31】



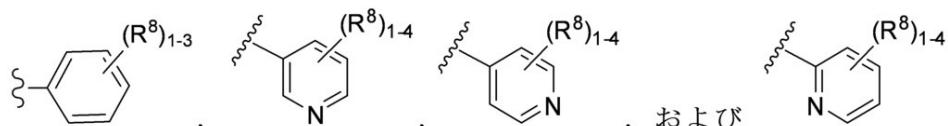
-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂CH₃、および-CH₂OCH(CH₃)₂から選択され；

R₄が独立して、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、および-CH₂(CH₃)₂から選択され；

R₅がR₆であり；

R₆が独立して、

【化32】

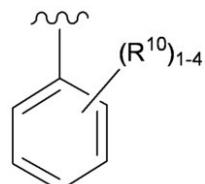


から選択され；

R₈が独立して、H、F、C₁、およびBrから選択され；

R₉が

【化33】



であるか；

あるいは、R₄およびR₉が、それらが共に結合する窒素原子と一緒にになって、

10

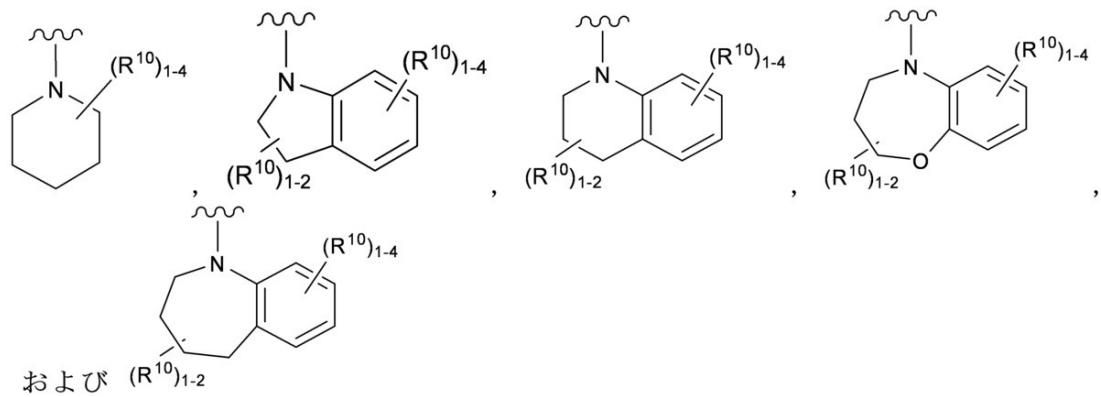
20

30

40

50

【化34】



から選択されるヘテロ環式環を形成し；

R^{10} が独立して、H、F、C1、CN、C1-4アルキル、およびOC1-4アルキルから選択される。

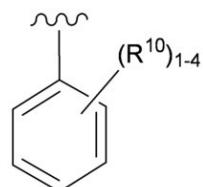
式(VII)で示される化合物、またはその立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【0031】

第10の局面において、本発明は、第1、第6、第7、第8、および第9の局面の範囲内で、

R^9 が

【化35】



であり；

R^{10} が独立して、H、F、C1、CN、C1-4アルキル、およびOC1-4アルキルから選択される。

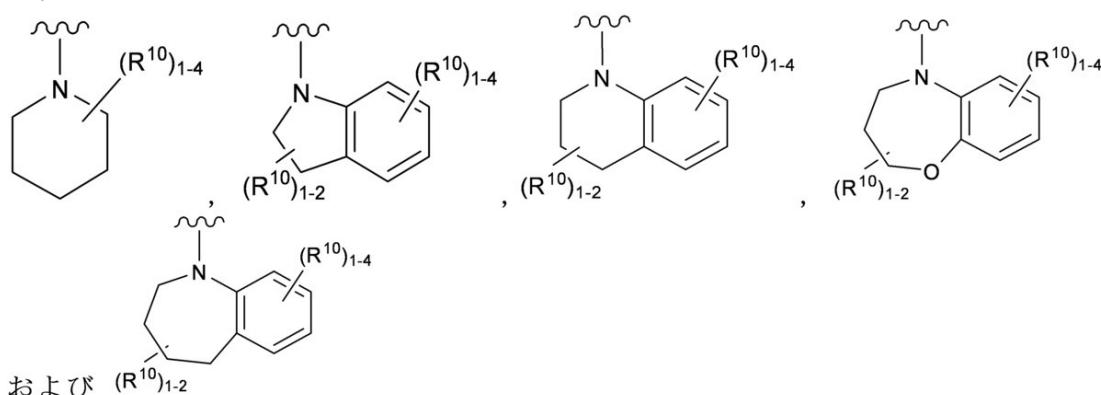
式(VII)で示される化合物、またはその立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【0032】

第11の局面において、本発明は、第1、第6、第7、第8、および第9の局面の範囲内で、

R^4 および R^9 が、

【化36】



から選択されるヘテロ環式環を形成し；

10

20

30

40

50

R₁ が独立して、H、F、C₁、CN、C₁-4アルキル、およびOC₁-4アルキルから選択される。

式(VII)で示される化合物、またはその立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【0033】

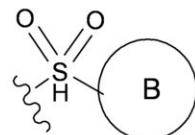
本発明は、その精神または本質的な特性から逸脱することなく、他の具体的な形態において具体化されうる。本発明はまた、本明細書に記載される本発明の別の局面の全ての組み合わせを含む。本発明の任意のおよび全ての実施態様は、任意の別の実施態様との組み合わせで、本発明のさらなる実施態様を記述するために用いられうることが理解される。さらに、実施態様の任意の要素（個々の変数の定義など）は、さらなる実施態様を記述するために、任意の実施態様からの任意のおよび全ての他の要素と組み合わされることを意味する。本発明はまた、式Iで示される化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物を提供する。

【0034】

例えば、ある限定されない実施態様において、

R₁ は

【化37】



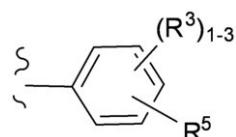
10

20

であり；

環Bは

【化38】

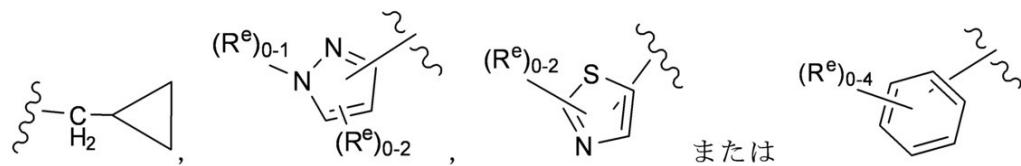


30

であり；

R₂ は -CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH(CH₃)₂、

【化39】



40

であり；

R₃ は H、F、C₁、またはBr であり；

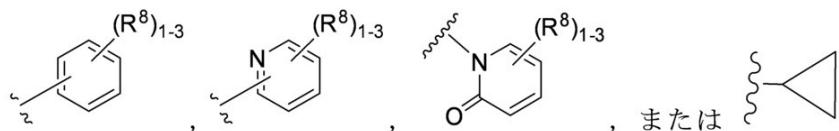
R₄ は -CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、または -CH₂(CH₃)₂ であり；

R₅ は R₆ であり；

R₆ は

50

【化40】

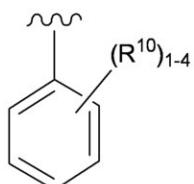


であり；

R^8 は H、F、Cl、Br、C₁-4 アルキル、または C(=O)NH₂ であり；

R^9 は

【化41】



であり；

R^{10} は H、F、Cl、CN、または -CH₃、または -OCH₃ であり；

R^e は H または -CH₃ である。

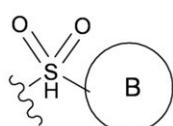
10

【0035】

別の限定されない実施態様において、

R^1 は

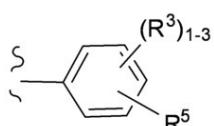
【化42】



であり；

環 B は

【化43】

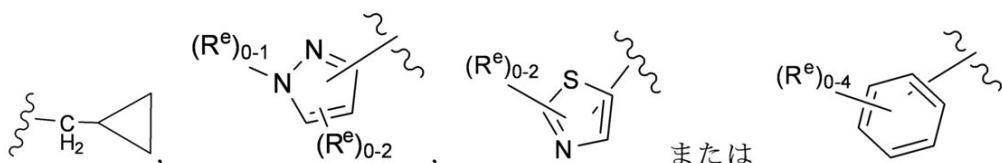


30

であり；

R^2 は -CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH(CH₃)₂、

【化44】



40

であり；

R^3 は H であり；

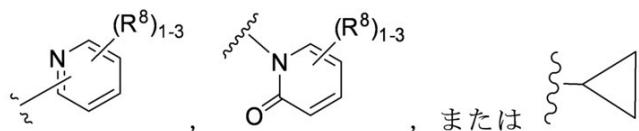
R^4 は -CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、または -CH₂(CH₃)₂ であり；

R^5 は R^6 であり；

R^6 は

50

【化45】

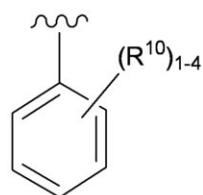


であり；

R^8 は H、F、C1、Br、C1 - 4 アルキル、または $C(=O)NH_2$ であり；

R^9 は

【化46】



であり；

R^{10} は H、F、C1、CN、または $-CH_3$ 、または $-OCH_3$ であり；

R^e は H または $-CH_3$ である。

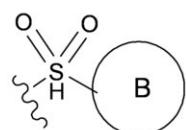
10

【0036】

別の限定されない実施態様において、

R^1 は

【化47】

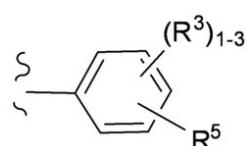


であり；

環 B は

30

【化48】

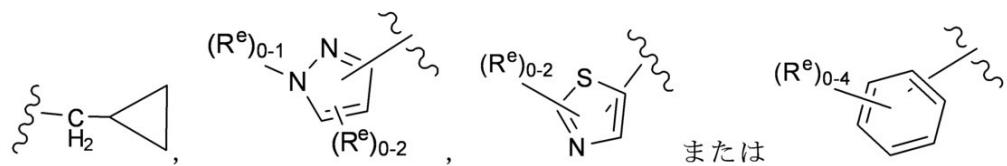


であり；

R^2 は $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH(CCH_3)_2$ 、

【化49】

40



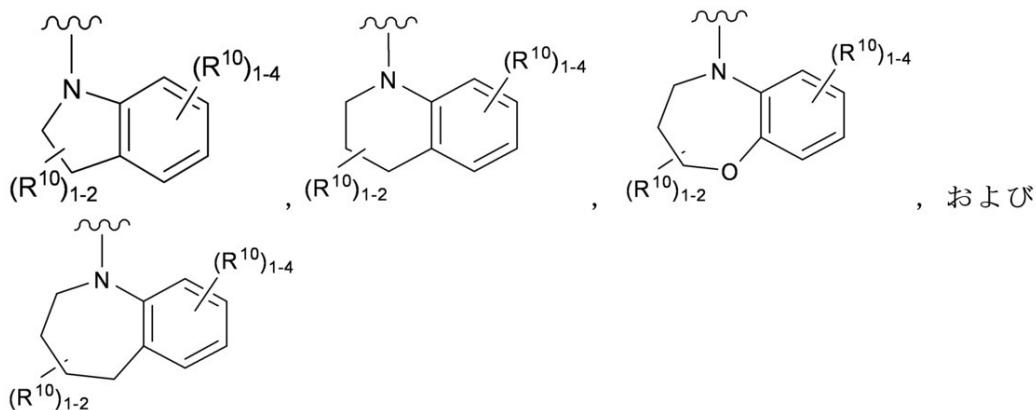
であり；

R^3 は H、F、C1、または Br であり；

R^4 および R^9 は一緒になって、

50

【化 5 0】



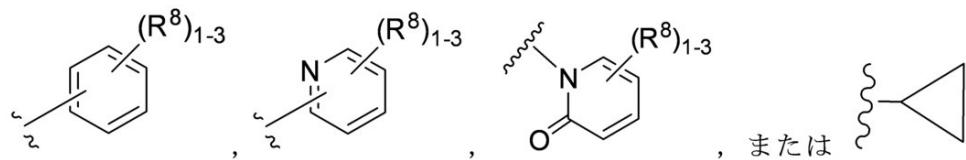
10

から選択されるヘテロ環式環を形成し；

R 5 は R 6 であり；

R 6 は

【化 5 1】



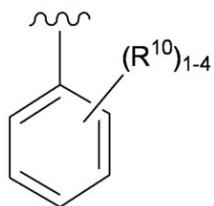
20

であり；

R 8 は H、F、C 1、Br、C₁₋₄アルキル、または C(=O)NH₂であり；

R 9 は

【化 5 2】



30

であり；

R 10 は H、F、C 1、CN、または -CH₃、または -OCH₃であり；

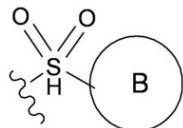
R e は H または -CH₃である。

【0 0 3 7】

別の限定されない実施態様において、

R 1 は

【化 5 3】



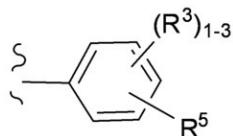
40

であり；

環 B は

50

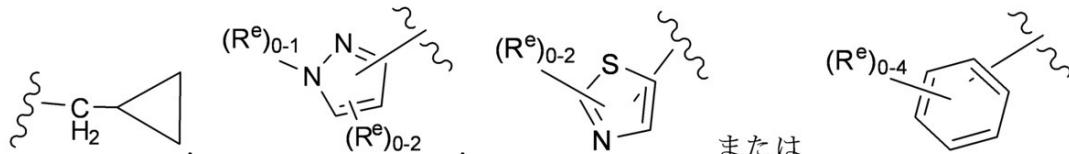
【化 5 4】



であり；

R 2 は - C H 2 C H 2 C H 3 、 - C H 2 C H 2 C H 2 C H 3 、 - C H 2 C H 2 C H (C H) 3) 2 、

【化 5 5】

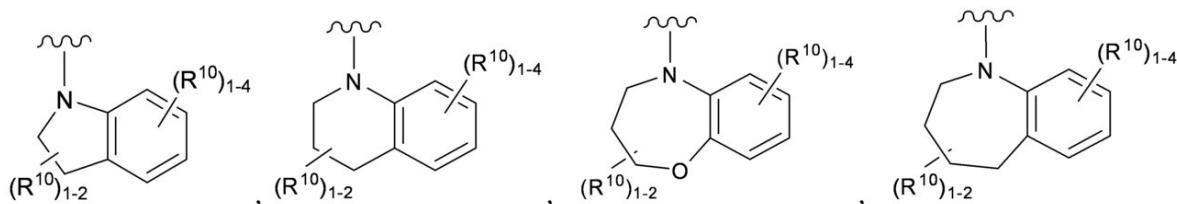


であり；

R 3 は H であり；

R 4 および R 9 は一緒になって、

【化 5 6】

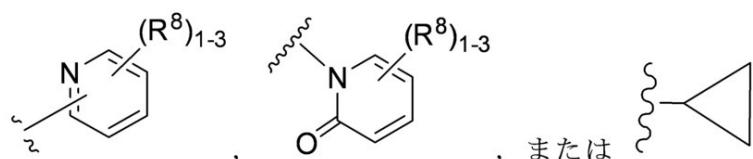


から選択されるヘテロ環式環を形成し；

R 5 は R 6 であり；

R 6 は

【化 5 7】

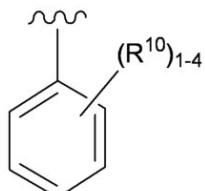


であり；

R 8 は H 、 F 、 C 1 、 B r 、 C 1 - 4 アルキル、または C (= O) N H 2 であり；

R 9 は

【化 5 8】



であり；

R 10 は H 、 F 、 C 1 、 C N 、または - C H 3 、または - O C H 3 であり；

R e は H または - C H 3 である。

【0038】

別の限定されない実施態様において、

R 1 は

10

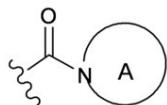
20

30

40

50

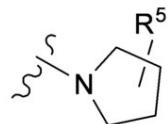
【化 5 9】



であり；

環 A は

【化 6 0】

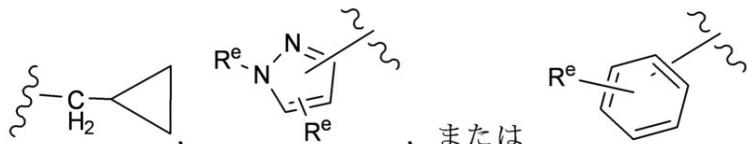


10

であり；

R 2 は - C H 2 C H 2 C H 3 、 - C H 2 C H 2 C H 2 C H 3 、 - C H 2 C H 2 C H (C H 3) 2 、

【化 6 1】



20

であり；

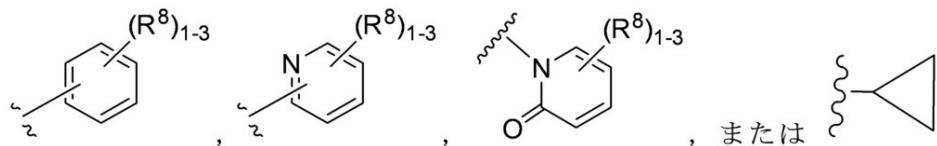
R 3 は H 、 F 、 C 1 、 または Br であり；

R 4 は - C H 3 、 - C H 2 C H 3 、 - C H 2 C H 2 C H 3 、 または - C H 2 (C H 3) 2 であり；

R 5 は R 6 であり；

R 6 は

【化 6 2】



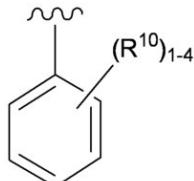
30

であり；

R 8 は H 、 F 、 C 1 、 Br 、 C 1 - 4 アルキル 、 または C (= O) N H 2 であり；

R 9 は

【化 6 3】



40

であり；

R 10 は H 、 F 、 C 1 、 C N 、 または - C H 3 、 または - O C H 3 であり；

R e は H または - C H 3 である。

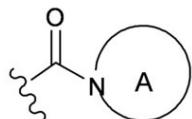
【0039】

別の限定されない実施態様において、

R 1 は

50

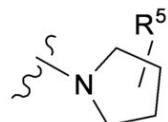
【化64】



であり；

環Aは

【化65】

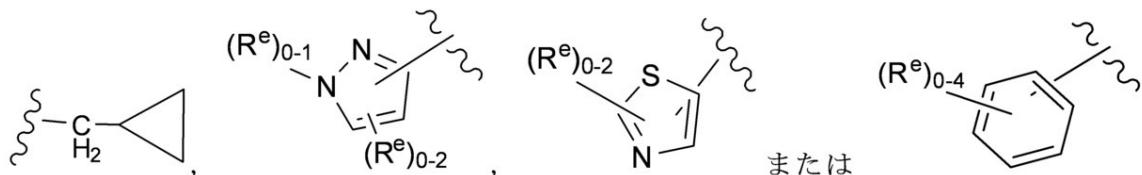


10

であり；

R2は-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH(CH₃)₂、

【化66】



20

であり；

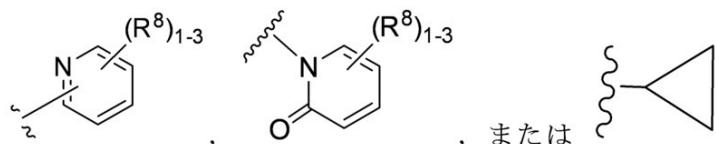
R3はHであり；

R4は-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、または-CH₂(CH₃)₂
であり；

R5はR6であり；

R6は

【化67】



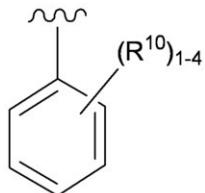
30

であり；

R8はH、F、Cl、Br、C1-4アルキル、またはC(=O)NH₂であり；

R9は

【化68】



40

であり；

R10はH、F、Cl、CN、または-CH₃、または-OCH₃であり；

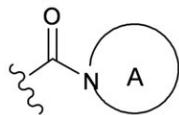
ReはHまたは-CH₃である。

【0040】

別の限定されない実施態様において、

50

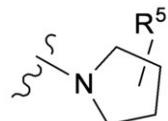
R 1 は
【化 6 9】



であり；

環 A は

【化 7 0】

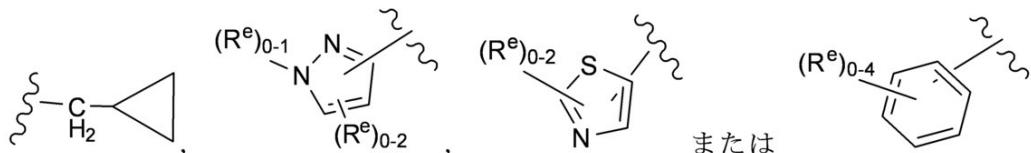


10

であり；

R 2 は - C H 2 C H 2 C H 3 、 - C H 2 C H 2 C H 2 C H 3 、 - C H 2 C H 2 C H (C H 3) 2 、

【化 7 1】



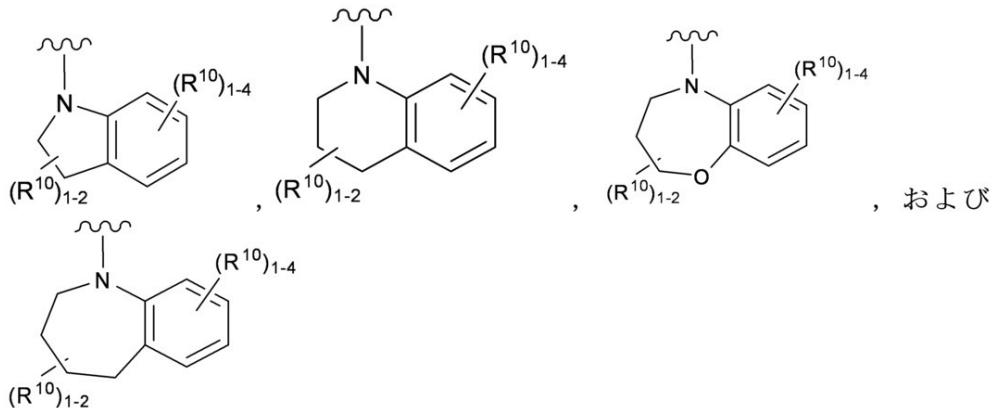
20

であり；

R 3 は H 、 F 、 C 1 、 または B r であり；

R 4 および R 9 は一緒になって、

【化 7 2】



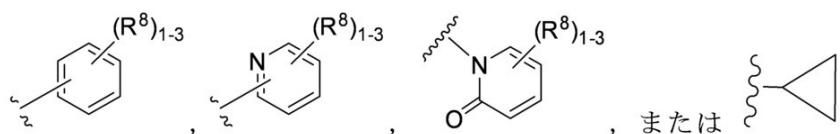
30

から選択されるヘテロ環式環を形成し；

R 5 は R 6 であり；

R 6 は

【化 7 3】



40

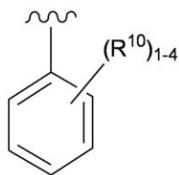
であり；

R 8 は H 、 F 、 C 1 、 B r 、 C 1 - 4 アルキル、 または C (= O) N H 2 であり；

50

R 9 は

【化 7 4】



であり；

R 10 は H、F、C 1、CN、または -CH₃、または -OCH₃ であり；

R e は H または -CH₃ である。

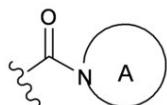
10

【0 0 4 1】

別の限定されない実施態様において、

R 1 は

【化 7 5】

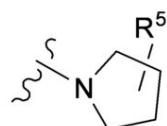


であり；

20

環 A は

【化 7 6】



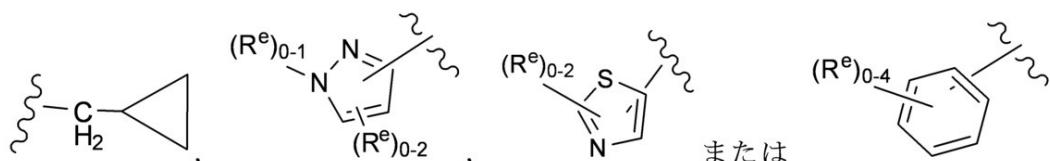
であり；

R 2 は -CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₂CH(C₆H₅)₃、

30

、

【化 7 7】



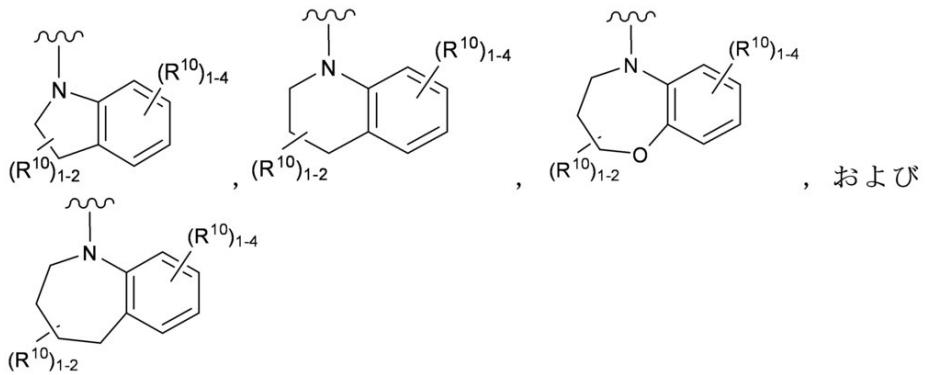
であり；

R 3 は H であり；

R 4 および R 9 は一緒になって、

【化 7 8】

40



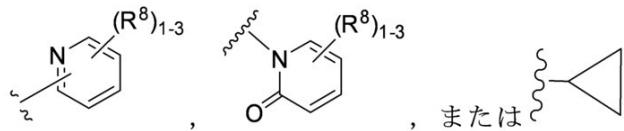
50

から選択されるヘテロ環式環を形成し；

R₅はR₆であり；

R₆は

【化79】

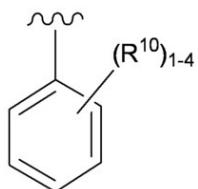


であり；

R₈はH、F、C1、Br、C₁-4アルキル、またはC(=O)NH₂であり；

R₉は

【化80】



であり；

R₁₀はH、F、C1、CN、または-CH₃、または-OCH₃であり；

R_eはHまたは-CH₃である。

【0042】

別の実施態様において、本発明の化合物は、本明細書に開示されるAPJ hcAMPアッセイを用いて、≤10 μMのEC₅₀値、好ましくは≤5 μMのEC₅₀値、さらに好ましくは≤1 μMのEC₅₀値、よりさらに好ましくは≤0.5 μMのEC₅₀値、よりさらに好ましくは≤0.1 μMのEC₅₀値、よりさらに好ましくは≤0.01 μMのEC₅₀値を有する。

別の局面において、本発明は、本出願において例示される化合物の一覧の任意のサブセットから選択される化合物を提供する。

別の局面において、本発明は、APJ hcAMP EC₅₀有効範囲がAであるサブセットから選択される化合物を提供する。

別の局面において、本発明は、APJ hcAMP EC₅₀有効範囲がBであるサブセットから選択される化合物を提供する。

別の局面において、本発明は、APJ hcAMP EC₅₀有効範囲がCであるサブセットから選択される化合物を提供する。

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

【0043】

別の局面において、本発明は以下：

(S)-((6-ブチル-5-(エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシピリジン-3-イル)(3-フェニルピロリジン-1-イル)メタノン、001

(S)-((6-ブチル-5-(エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシピリジン-3-イル)(3-フェニルピロリジン-1-イル)メタノン、002

1-((4-((6-ブチル-5-(エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシピリジン-3-イル)スルホニル)フェニル)-5-メチルピリジン-2(1H)-オン、003

6-ブチル-3-((4-シクロプロピルフェニル)スルホニル)-5-(エチル(フェニル)アミノ)ピリジン-2,4-ジオール、004

3-((2-ブチル-5-((4-(2-フルオロ-3-メチルピリジン-4-イル)フ

10

20

30

40

50

エニル)スルホニル) - 4 , 6 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) (メチル)アミノ)
 ベンゾニトリル、005
 (6 - ブチル - 5 - ((2 - フルオロフェニル) (メチル)アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロ
 キシピリジン - 3 - イル) (3 - (3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン
 - 1 - イル) メタノン、006
 (S) - (6 - ブチル - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (メチル(フェニル)アミノ) ピリ
 ジン - 3 - イル) (3 - フェニルピロリジン - 1 - イル) メタノン、007
 (R) - (6 - ブチル - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (メチル(フェニル)アミノ) ピリ
 ジン - 3 - イル) (3 - フェニルピロリジン - 1 - イル) メタノン、008
 (R) - (6 - ブチル - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (インドリン - 1 - イル) ピリジン
 - 3 - イル) (3 - フェニルピロリジン - 1 - イル) メタノン、009 10
 3 - ((4 - プロモフェニル)スルホニル) - 6 - ブチル - 5 - (メチル(フェニル)ア
 ミノ) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、010
 6 - ブチル - 3 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル)
 スルホニル) - 5 - (メチル(フェニル)アミノ) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、011
 6 - ブチル - 3 - ((4 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル)スルホニル)
 - 5 - (メチル(フェニル)アミノ) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、012
 6 - ブチル - 5 - (インドリン - 1 - イル) - 3 - ((4 - (3 - メチルピリジン - 4 -
 イル) フェニル)スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、013
 6 - ブチル - 5 - (メチル(フェニル)アミノ) - 3 - ((4 - (3 - メチルピリジン -
 4 - イル) フェニル)スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、014 20
 6 - ブチル - 3 - ((4 - (6 - フルオロ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) フェニル)
 スルホニル) - 5 - (メチル(フェニル)アミノ) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、015
 6 - ブチル - 3 - ((4 - シクロプロピルフェニル)スルホニル) - 5 - (メチル(フェ
 ニル)アミノ) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、016
 6 - ブチル - 5 - (メチル(フェニル)アミノ) - 3 - ((4 - (2 - メチルピリジン -
 3 - イル) フェニル)スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、017
 1 - (4 - ((6 - ブチル - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (メチル(フェニル)アミノ)
 ピリジン - 3 - イル)スルホニル) フェニル) - 5 - クロロピリジン - 2 (1H) - オン
 、018 30
 (S) - (6 - ブチル - 5 - (3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2H) - イル) - 2 , 4
 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) (3 - フェニルピロリジン - 1 - イル) メタノン、
 019
 6 - ブチル - 3 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル)
 スルホニル) - 5 - (イソプロピル(フェニル)アミノ) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、
 020
 6 - ブチル - 5 - (3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2H) - イル) - 3 - ((4 - (6
 - フルオロ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) フェニル)スルホニル) ピリジン - 2 , 4
 - ジオール、021
 6 - ブチル - 5 - (3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2H) - イル) - 3 - ((4 - (3
 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル)スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、
 022 40
 (R) - (6 - ブチル - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (イソプロピル(フェニル)アミノ)
 ピリジン - 3 - イル) (3 - フェニルピロリジン - 1 - イル) メタノン、023
 6 - ブチル - 5 - (3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2H) - イル) - 3 - ((4 - (2
 - メチルピリジン - 3 - イル) フェニル)スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、0
 24
【0044】
 6 - ブチル - 5 - (イソプロピル(フェニル)アミノ) - 3 - ((4 - (2 - メチルピリ
 ジン - 3 - イル) フェニル)スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、025 50

6 - プチル - 3 - ((4 - (6 - フルオロ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) フェニル)
スルホニル) - 5 - (イソプロピル (フェニル) アミノ) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、
0 2 6

6 - プチル - 5 - (イソプロピル (フェニル) アミノ) - 3 - ((4 - (3 - メチルピリ
ジン - 4 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、 0 2 7

6 - プチル - 5 - ((3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 3 - ((4 - (2
- フルオロ - 3 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4
- ジオール、 0 2 8

6 - プチル - 3 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル)
スルホニル) - 5 - ((3 - メトキシフェニル) (メチル) アミノ) ピリジン - 2 , 4 -
ジオール、 0 2 9 10

6 - プチル - 3 - ((4 - (6 - フルオロ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) フェニル)
スルホニル) - 5 - ((3 - メトキシフェニル) (メチル) アミノ) ピリジン - 2 , 4 -
ジオール、 0 3 0

6 - プチル - 5 - ((3 - メトキシフェニル) (メチル) アミノ) - 3 - ((4 - (3 -
メチルピリジン - 4 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、 0 3 1

6 - プチル - 3 - ((4 - (6 - フルオロ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) フェニル)
スルホニル) - 5 - ((4 - メトキシフェニル) (メチル) アミノ) ピリジン - 2 , 4 -
ジオール、 0 3 2

6 - プチル - 5 - ((4 - メトキシフェニル) (メチル) アミノ) - 3 - ((4 - (2 -
メチルピリジン - 3 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、 0 3 5 20
(S) - (6 - プチル - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ((4 - メトキシフェニル) (メチ
ル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) (3 - フェニルピロリジン - 1 - イル) メタノン、 0
3 6

6 - プチル - 5 - ((4 - メトキシフェニル) (メチル) アミノ) - 3 - ((4 - (3 -
メチルピリジン - 4 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、 0 3 7

6 - プチル - 3 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル)
スルホニル) - 5 - ((4 - メトキシフェニル) (メチル) アミノ) ピリジン - 2 , 4 -
ジオール、 0 3 8

6 - プチル - 5 - ((3 - メトキシフェニル) (メチル) アミノ) - 3 - ((4 - (2 -
メチルピリジン - 3 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、 0 3 9 30

6 - プチル - 5 - (4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 3 -
((4 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 -
ジオール、 0 4 0

6 - プチル - 5 - (4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 3 -
((4 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 -
ジオール、 0 4 2

6 - プチル - 3 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル)
スルホニル) - 5 - (4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) ピリ
ジン - 2 , 4 - ジオール、 0 4 4 40

(6 - プチル - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロキノリン -
1 (2 H) - イル) ピリジン - 3 - イル) ((S) - 3 - フェニルピロリジン - 1 - イル
) メタノン、 0 4 5

6 - プチル - 5 - (2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 3 -
((4 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 -
ジオール、 0 4 6

6 - プチル - 3 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル)
スルホニル) - 5 - (2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) ピリ
ジン - 2 , 4 - ジオール、 0 4 7

6 - プチル - 3 - ((4 - (6 - フルオロ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) フェニル) 50

スルホニル) - 5 - (2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、 0 4 8
 6 - (シクロプロピルメチル) - 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 3 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、 0 4 9
 6 - (シクロプロピルメチル) - 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 3 - ((4 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、 0 5 0
 6 - (シクロプロピルメチル) - 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 3 - ((4 - (6 - フルオロ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、 0 5 1 10
 6 - (シクロプロピルメチル) - 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 3 - ((4 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、 0 5 2
 (6 - (シクロプロピルメチル) - 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) (3 - (3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) メタノン、 0 5 3
 4 ' - ((6 - ブチル - 5 - (3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N , N - ジメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド、 0 5 4 20
 4 ' - ((6 - (シクロプロピルメチル) - 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N - メチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド、 0 5 5
 4 ' - ((5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N - メチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド、 0 5 6
 4 ' - ((6 - ブチル - 5 - (3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) スルホニル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド、 0 5 7
 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ((4 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、 0 5 8 30
 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 3 - ((4 - (6 - フルオロ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) フェニル) スルホニル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、 0 5 9
 4 ' - ((5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N , N - ジメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド、 0 6 0
 【 0 0 4 5 】
 4 ' - ((6 - ブチル - 5 - (3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N - メチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド、 0 6 1 40
 4 ' - ((6 - (シクロプロピルメチル) - 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N , N - ジメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド、 0 6 2
 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 3 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル) スルホニル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、 0 6 3
 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - ((4 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 50

, 4 - ジオール、0 6 4

4' - ((6 - プチル - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (メチル(フェニル)アミノ)ピリジン - 3 - イル)スルホニル) - [1 , 1' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド、0 6 5
(R) - (6 - プチル - 5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) (3 - フェニルピロリジン - 1 - イル)メタノン、0 6 6

(6 - プチル - 5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) (3 - (5 - クロロピロリジン - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル)メタノン、0 6 7

(S) - (6 - プチル - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (フェニル(プロピル)アミノ)ピリジン - 3 - イル) (3 - フェニルピロリジン - 1 - イル)メタノン、0 6 8

10

(R) - (6 - プチル - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (フェニル(プロピル)アミノ)ピリジン - 3 - イル) (3 - フェニルピロリジン - 1 - イル)メタノン、0 6 9

(6 - プチル - 5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) (3 - (5 - クロロ - 3 - フルオロピロリジン - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル)メタノン、0 7 0

(6 - プチル - 5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) (3 - (3 , 5 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル)メタノン、0 7 1

(6 - プチル - 5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) (3 - (5 - クロロ - 3 - フルオロピロリジン - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル)メタノン、0 7 2

20

(6 - プチル - 5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) (3 - (3 , 5 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル)メタノン、0 7 3

(6 - プチル - 5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) (4 - (2 , 3 - ジクロロベンジル)ピペラジン - 1 - イル)メタノン、0 7 4

(6 - プチル - 5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) (3 - (2 - フルオロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)メタノン、0 7 5

(6 - プチル - 5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) (3 - (5 - クロロピロリジン - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル)メタノン、0

7 6

30

3 - ((4 - プロモフェニル)スルホニル) - 6 - プチル - 5 - (エチル(フェニル)アミノ)ピリジン - 2 , 4 - ジオール、0 7 7

6 - プチル - 5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 3 - ((4 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル)フェニル)スルホニル)ピリジン - 2 , 4 - ジオール、0 7 8

6 - プチル - 5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 3 - ((4 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル)フェニル)スルホニル)ピリジン - 2 , 4 - ジオール、0 7 9

6 - プチル - 5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 3 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 4 - イル)フェニル)スルホニル)ピリジン - 2 , 4 - ジオール、0 8 0

6 - プチル - 5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 3 - ((4 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル)フェニル)スルホニル)ピリジン - 2 , 4 - ジオール、0 8 1

40

1 - (4 - ((6 - プチル - 5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル)スルホニル)フェニル) - 5 - クロロピロリジン - 2 (1 H) - オン、0 8 2

4' - ((6 - プチル - 5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル)スルホニル) - [1 , 1' - ビフェニル] - 2 - カルボニトリル、0 8 3

6 - プチル - 5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 3 - (フェニルスルホニル)ピリジン - 2 , 4 - ジオール、0 8 4

4' - ((6 - プチル - 5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル)スルホニル) - [1 , 1' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド、0 8 5

50

- 6 - ブチル - 5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 3 - ((4 - (6 - フルオロ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル)フェニル)スルホニル)ピリジン - 2 , 4 - ジオール、086
 6 - ブチル - 5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 3 - ((2' - (メトキシメチル) - [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - イル)スルホニル)ピリジン - 2 , 4 - ジオール、087
 3 - ([1 , 1' - ビフェニル] - 4 - イルスルホニル) - 6 - ブチル - 5 - (エチル(フェニル)アミノ)ピリジン - 2 , 4 - ジオール、088
 6 - ブチル - 5 - (メチル(m - トリル)アミノ) - 3 - ((4 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル)フェニル)スルホニル)ピリジン - 2 , 4 - ジオール、090
 6 - ブチル - 3 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 4 - イル)フェニル)スルホニル) - 5 - (メチル(m - トリル)アミノ)ピリジン - 2 , 4 - ジオール、091 10
 6 - ブチル - 3 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 4 - イル)フェニル)スルホニル) - 5 - (メチル(p - トリル)アミノ)ピリジン - 2 , 4 - ジオール、092
 3 - ((4 - プロモフェニル)スルホニル) - 6 - ブチル - 5 - (メチル(m - トリル)アミノ)ピリジン - 2 , 4 - ジオール、093

【0046】

 6 - ブチル - 5 - (メチル(p - トリル)アミノ) - 3 - ((4 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル)フェニル)スルホニル)ピリジン - 2 , 4 - ジオール、094
 6 - ブチル - 3 - ((4 - (6 - フルオロ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル)フェニル)スルホニル) - 5 - (メチル(m - トリル)アミノ)ピリジン - 2 , 4 - ジオール、095
 6 - ブチル - 5 - (メチル(m - トリル)アミノ) - 3 - ((4 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル)フェニル)スルホニル)ピリジン - 2 , 4 - ジオール、096 20
 6 - ブチル - 5 - (メチル(p - トリル)アミノ) - 3 - ((4 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル)フェニル)スルホニル)ピリジン - 2 , 4 - ジオール、097
 1 - ((4 - ((6 - ブチル - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (メチル(p - トリル)アミノ)ピリジン - 3 - イル)スルホニル)フェニル) - 5 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン、098
 1 - ((4 - ((6 - ブチル - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (メチル(m - トリル)アミノ)ピリジン - 3 - イル)スルホニル)フェニル) - 5 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン、099
 6 - ブチル - 3 - ((4 - シクロプロピルフェニル)スルホニル) - 5 - (メチル(p - トリル)アミノ)ピリジン - 2 , 4 - ジオール、100 30
 6 - ブチル - 5 - ((3 - フルオロフェニル)(メチル)アミノ) - 3 - ((4 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル)フェニル)スルホニル)ピリジン - 2 , 4 - ジオール、101
 6 - ブチル - 5 - ((3 - クロロフェニル)(メチル)アミノ) - 3 - ((4 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル)フェニル)スルホニル)ピリジン - 2 , 4 - ジオール、102
 6 - ブチル - 5 - ((4 - クロロフェニル)(メチル)アミノ) - 3 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 4 - イル)フェニル)スルホニル)ピリジン - 2 , 4 - ジオール、103
 6 - ブチル - 5 - ((3 - フルオロフェニル)(メチル)アミノ) - 3 - ((4 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル)フェニル)スルホニル)ピリジン - 2 , 4 - ジオール、104 40
 6 - ブチル - 5 - ((3 - クロロフェニル)(メチル)アミノ) - 3 - ((4 - (6 - フルオロ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル)フェニル)スルホニル)ピリジン - 2 , 4 - ジオール、105
 6 - ブチル - 3 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 4 - イル)フェニル)スルホニル) - 5 - ((3 - フルオロフェニル)(メチル)アミノ)ピリジン - 2 , 4 - ジオール、106
 6 - ブチル - 5 - ((3 - クロロフェニル)(メチル)アミノ) - 3 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 4 - イル)フェニル)スルホニル)ピリジン - 2 , 4 - ジオール、107
 6 - ブチル - 5 - ((4 - クロロフェニル)(メチル)アミノ) - 3 - ((4 - (3 - メ

チルピリジン - 4 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、108
 6 - ブチル - 3 - ((4 - (6 - フルオロ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) フェニル)
 スルホニル) - 5 - ((3 - フルオロフェニル) (メチル) アミノ) ピリジン - 2 , 4 -
 ジオール、109
 6 - ブチル - 5 - ((3 - クロロフェニル) (メチル) アミノ) - 3 - ((4 - (3 - メ
 チルピリジン - 4 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、110
 6 - ブチル - 5 - ((4 - クロロフェニル) (メチル) アミノ) - 3 - ((4 - (2 - メ
 チルピリジン - 3 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、111
 6 - ブチル - 5 - ((2 - フルオロフェニル) (メチル) アミノ) - 3 - ((4 - (3 -
 メチルピリジン - 4 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、112 10
 3 - ((2 - ブチル - 4 , 6 - ジヒドロキシ - 5 - ((4 - (3 - メチルピリジン - 4 -
 イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) ベンゾニトリル
 、113
 5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 3 - ((4 - (6 - フルオロ - 2 - メチルピリジン
 - 3 - イル) フェニル) スルホニル) - 6 - (m - トリアミノ) ピリジン - 2 , 4 - ジオール
 、114
 6 - ブチル - 5 - (3 , 4 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] オキサゼピン - 5 (2H)
 - イル) - 3 - ((4 - (6 - フルオロ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) フェニル) ス
 ルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、115
 6 - ブチル - 3 - ((4 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル) スルホニル) - 20
 5 - (2 - フェニルピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、116
 3 - ((2 - ブチル - 5 - ((4 - (6 - フルオロ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) フ
 エニル) スルホニル) - 4 , 6 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ)
 ベンゾニトリル、117
 6 - ブチル - 3 - ((4 - (6 - フルオロ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) フェニル)
 スルホニル) - 5 - ((2 - フルオロフェニル) (メチル) アミノ) ピリジン - 2 , 4 -
 ジオール、118
 3 - ((2 - ブチル - 4 , 6 - ジヒドロキシ - 5 - ((4 - (2 - メチルピリジン - 3 -
 イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) ベンゾニトリル
 、119 30
 5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 3 - ((4 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) フ
 エニル) スルホニル) - 6 - (m - トリアミノ) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、120
 5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 3 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルピリジン
 - 4 - イル) フェニル) スルホニル) - 6 - (m - トリアミノ) ピリジン - 2 , 4 - ジオール
 、122
 6 - ブチル - 5 - (3 , 4 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] オキサゼピン - 5 (2H)
 - イル) - 3 - ((4 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) フェニル) スルホニル) ピリ
 ジン - 2 , 4 - ジオール、123
 6 - ブチル - 5 - ((2 - フルオロフェニル) (メチル) アミノ) - 3 - ((4 - (2 -
 メチルピリジン - 3 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、124 40
 6 - ブチル - 3 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル)
 スルホニル) - 5 - ((2 - フルオロフェニル) (メチル) アミノ) ピリジン - 2 , 4 -
 ジオール、125
 6 - ブチル - 3 - ((4 - (6 - フルオロ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) フェニル)
 スルホニル) - 5 - (2 - フェニルピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール
 、126
【0047】
 6 - ブチル - 5 - (3 , 4 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] オキサゼピン - 5 (2H)
 - イル) - 3 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル) ス
 ルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、127 50

6 - ブチル - 3 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル) スルホニル) - 5 - (2 - フェニルピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール 、 1 2 8	
6 - ブチル - 5 - (3 , 4 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] オキサゼピン - 5 (2 H) - イル) - 3 - ((4 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル) スルホニル) ピリ ジン - 2 , 4 - ジオール、 1 2 9	
(3 - (3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) (5 - (エチ ル (フェニル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 6 - (m - トリル) ピリジン - 3 - イ ル) メタノン、 1 3 0	
3 - ((4 - プロモフェニル) スルホニル) - 5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 6 - (m - トリル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、 1 3 1	10
(3 - (3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) (5 - (エチ ル (フェニル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 6 - (m - トリル) ピリジン - 3 - イ ル) メタノン、 1 3 2	
6 - ブチル - 5 - ((3 , 5 - ジメチルフェニル) (エチル) アミノ) - 3 - ((4 - (3 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、 1 3 3	
3 - ((4 - プロモフェニル) スルホニル) - 6 - ブチル - 5 - ((3 , 5 - ジメチルフ エニル) (エチル) アミノ) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、 1 3 4	
6 - ブチル - 5 - ((3 , 5 - ジメチルフェニル) (エチル) アミノ) - 3 - ((4 - (6 - フルオロ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、 1 3 5	20
6 - ブチル - 5 - ((3 , 5 - ジメチルフェニル) (エチル) アミノ) - 3 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル) スルホニル) ピリジン - 2 , 4 - ジオール、 1 3 6	
4 ' - ((6 - ブチル - 5 - ((3 - シアノフェニル) (メチル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒ ドロキシピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N - メチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド、 1 3 7	
4 ' - ((6 - ブチル - 5 - ((3 - シアノフェニル) (メチル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒ ドロキシピリジン - 3 - イル) スルホニル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサ ミド、 1 3 8	30
4 ' - ((6 - ブチル - 5 - ((3 - シアノフェニル) (メチル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒ ドロキシピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N , N - ジメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド、 1 3 9	
4 ' - ((6 - ブチル - 5 - ((3 , 5 - ジメチルフェニル) (エチル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N , N - ジメチル - [1 , 1 ' - ビフ エニル] - 2 - カルボキサミド、 1 4 0	
4 ' - ((5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 6 - (m - トリル) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N , N - ジメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド、 1 4 1	
4 ' - ((6 - ブチル - 5 - (3 , 4 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] オキサゼピン - 5 (2 H) - イル) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N , N - ジメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド、 1 4 2	40
4 ' - ((6 - ブチル - 5 - ((3 , 5 - ジメチルフェニル) (エチル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) スルホニル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カル ボキサミド、 1 4 3	
4 ' - ((5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 6 - (m - トリル) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド、 1 4 4	
4 ' - ((5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 6 - (m - トリル)	50

) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N - メチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド、 145
 4 ' - ((6 - プチル - 5 - (3 , 4 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] オキサゼピン - 5
 (2 H) - イル) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N - メチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド、 146
 から選択される化合物を提供する。

【 0048 】**I I . 本発明の他の実施態様**

もう一つ別の実施態様において、本発明は、少なくとも 1 つの本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む組成物を提供する。

10

【 0049 】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、薬学的に許容される担体と、少なくとも 1 つの本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物とを含む医薬組成物を提供する。

【 0050 】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、薬学的に許容される担体と、治療的に有効量の少なくとも 1 つの本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物とを含む医薬組成物を提供する。

20

【 0051 】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、該発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の製造方法を提供する。

【 0052 】

もう一つ別の実施態様において、本発明は該発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の製造のための中間体を提供する。

30

【 0053 】

本発明はさらなる治療剤をさらに含む医薬組成物を提供する。好ましい実施態様において、本発明は、さらなる治療剤が、例えば、アンジオテンシン変換酵素 (A C E) 阻害剤、 - アドレナリン作用性受容体遮断剤、アンジオテンシン I I 受容体遮断剤、利尿剤、アルドステロンアンタゴニストおよびジギタリス化合物であるところの医薬組成物を提供する。

30

【 0054 】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、 A P J またはアペリン活性に付随する複数の疾患または障害の治療および / または予防方法であって、かかる治療および / または予防を必要とする患者に、治療上の有効量の少なくとも 1 つの本発明の化合物を、単独で、あるいは適宜、本発明のもう一つ別の化合物、および / または少なくとも 1 つの他の型の治療剤と組み合わせて投与することを特徴とする、方法を提供する。

40

【 0055 】

本発明に従って予防、調節または治療され得る、 A P J およびアペリンの活性に付随する疾患または障害の例として、限定されるものではないが、心不全、例えば急性非代償性心不全 (A D H F) 、心房性細動、冠動脈疾患、末梢血管疾患、アテローム性動脈硬化症、糖尿病、代謝症候群、高血圧、肺高血圧、脳血管障害およびその後遺症、心臓血管障害、アンギナ、虚血、脳卒中、心筋梗塞、急性冠症候群、再灌流傷害、血管形成性再狭窄 (angioplasty restenosis) 、糖尿病の血管合併症および肥満が挙げられる。

【 0056 】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、心不全、冠動脈疾患、末梢血管疾患、アテローム性動脈硬化症、糖尿病、代謝症候群、高血圧、肺高血圧、心房性細動、アンギナ、虚血、脳卒中、心筋梗塞、急性冠症候群、再灌流傷害、血管形成性再狭窄、糖尿病の血管合併症、肥満の治療および / または予防方法であって、かかる治療および / または予防を必要とする患者に、治療上の有効量の少なくとも 1 つの本発明の化合物を、単独で、あるいは

50

は適宜、本発明のもう一つ別の化合物、および／または少なくとも1つの他の型の治療剤と組み合わせて投与することを特徴とする、方法を提供する。

【0057】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、A D H Fなどの心不全の治療および／または予防方法であって、かかる治療および／または予防を必要とする患者に、治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物を、単独で、あるいは適宜、本発明のもう一つ別の化合物、および／または少なくとも1つの他の型の治療剤と組み合わせて投与することを特徴とする、方法を提供する。

【0058】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、糖尿病および肥満の治療および／または予防方法であって、かかる治療および／または予防を必要とする患者に、治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物を、単独で、あるいは適宜、本発明のもう一つ別の化合物、および／または少なくとも1つの他の型の治療剤と組み合わせて投与することを特徴とする、方法を提供する。

10

【0059】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、高血圧の治療および／または予防方法であって、かかる治療および／または予防を必要とする患者に、治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物を、単独で、あるいは適宜、本発明のもう一つ別の化合物、および／または少なくとも1つの他の型の治療剤と組み合わせて投与することを特徴とする、方法を提供する。

20

【0060】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、肺高血圧の治療および／または予防方法であって、かかる治療および／または予防を必要とする患者に、治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物を、単独で、あるいは適宜、本発明のもう一つ別の化合物、および／または少なくとも1つの他の型の治療剤と組み合わせて投与することを特徴とする、方法を提供する。

【0061】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、急性冠症候群および心虚血の治療および／または予防方法であって、かかる治療および／または予防を必要とする患者に、治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物を、単独で、あるいは適宜、本発明のもう一つ別の化合物、および／または少なくとも1つの他の型の治療剤と組み合わせて投与することを特徴とする、方法を提供する。

30

【0062】

もう一つ別の実施態様において、本発明は療法において用いるための本発明の化合物を提供する。

【0063】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、A P Jおよびアペリンに付随する複数の疾患または障害の治療および／または予防用の療法において用いるための本発明の化合物を提供する。

【0064】

もう一つ別の実施態様において、本発明はまた、A P Jおよびアペリンに付随する複数の疾患または障害の治療および／または予防用の薬剤を製造するための本発明の化合物の使用を提供する。

40

【0065】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、A P Jおよびアペリンに付随する複数の疾患または障害の治療および／または予防方法であって、それを必要とする患者に、治療上の有効量の第1および第2治療剤を投与し、ここでその第1治療剤が本発明の化合物であるところの方法を提供する。好ましくは、第2治療剤は、例えば、-アドレナリン作動性アゴニスト（例えば、ドブタミン）などの変力剤より選択される。

【0066】

50

もう一つ別の実施態様において、本発明は、療法において同時に、別々に、または連続して用いるための、本発明の化合物と、さらなる治療剤との併用製剤を提供する。

【 0 0 6 7 】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、A P J およびアペリンに付随する複数の疾患または障害の治療および／または予防において同時に、別々に、または連続して用いるための、本発明の化合物と、さらなる治療剤との併用製剤を提供する。

【 0 0 6 8 】

所望であれば、本発明の化合物は、同じ剤形にて経口的に、別々の経口剤形にて投与されても、または注射により投与されてもよい、1つ以上の他の型の心血管作動剤および／または1つ以上の他の型の治療剤と組み合わせて使用されてもよい。本発明のA P J アゴニストと適宜、組み合わせて利用されてもよい他の型的心血管作動剤は、さらなる薬理学的利益を産むのに、同じ剤形にて経口的に、別々の経口剤形にて投与されても、または注射により投与されてもよい、1、2、3またはそれ以上の心血管作動剤であってもよい。

10

【 0 0 6 9 】

本発明の化合物は、1つ以上の、好ましくは、1～3種の以下の群：抗高血圧剤、A C E 阻害剤、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、アンジオテンシン受容体遮断剤、カルシウムチャネル遮断剤、-アドレナリン作動性受容体遮断剤、利尿剤、ニトラートなどの血管弛緩剤、抗アテローム性動脈硬化剤、抗脂質異常症剤、抗糖尿病剤、抗高血糖剤、抗高インスリン血症剤、抗血栓剤、抗網膜症剤、抗神経病剤、抗腎障害剤、抗虚血剤、カルシウムチャネル遮断剤、抗肥満剤、抗高脂質血症剤、抗高トリグリセリド血症剤、抗高コレステロール血症剤、抗再狭窄剤、抗膵臓剤、脂質低下剤、食欲減退剤、記憶増強剤、抗認知症剤、認識促進剤、食欲抑制剤、心不全の治療剤、末梢動脈疾患の治療剤、悪性腫瘍の治療剤、および抗炎症剤より選択されるさらなる治療剤と組み合わせて利用されてもよい。

20

【 0 0 7 0 】

もう一つ別の実施態様において、医薬組成物の併用、併用方法または併用使用において用いられるさらなる治療剤は、1つ以上の、好ましくは1ないし3個の、心不全の治療における次の治療剤：A C E 阻害剤、-遮断剤、利尿剤、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、レニン阻害剤、カルシウムチャネル遮断剤、アンジオテンシンII受容体アンタゴニスト、ニトラート、ジギタリス化合物、変力剤より選択される。

30

【 0 0 7 1 】

本発明はその精神および本質的特性から逸脱することなく別の特定の形態に具体化され得る。本発明は、本明細書中に記載される本発明の好ましい態様の全ての組み合わせを包含する。本発明のありとあらゆる実施態様が、任意の他の実施態様と組み合わせてさらなる実施態様を記載すると理解される。実施態様のそれぞれ個々の構成要素は、それ自体が独立した実施態様であるとも理解される。さらには、実施態様の任意の構成要素が任意の実施態様のありとあらゆる別の構成要素と組み合わされ、さらなる実施態様を記載すると理解される。

【 0 0 7 2 】

I I I . 化学

40

本明細書および添付される特許請求の範囲を通し、所定の化学式または名称は、異性体が存在する場合には、そのすべての立体および光学異性体ならびにそのラセミ体を包含する。特に断りがなければ、すべてのキラル（エナンチオマーおよびジアステレオマー）およびラセミ体は本発明の範囲内にある。C = C二重結合、C = N二重結合、環系等の多数の幾何異性体も本発明の化合物において存在することができ、かかるすべての安定した異性体は本発明に含まれるものとする。本発明の化合物のシス-およびトランス-（あるいはE-およびZ-）幾何異性体が記載され、異性体の混合物としてあるいは分離した異性体の形態として単離されてもよい。本発明の化合物は光学活性な形態またはラセミ形態にて単離され得る。光学活性体は、ラセミ体を分割することにより、あるいは光学活性な出発物質より合成することにより、調製されてもよい。本発明の化合物を調製するのに使用さ

50

れるすべての方法およびその方法の中で製造される中間体は本発明の一部であると考えられる。エナンチオマーまたはジアステレオマーの生成物が調製される場合、それらは従来の方法、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶により分離されてもよい。その方法の条件に応じて、本発明の最終生成物は、遊離（中性）または塩の形態のいずれかで得られる。これらの最終生成物の遊離および塩の両方の形態が本発明の範囲内にある。望ましい場合には、化合物の一の形態を別の形態に変換してもよい。遊離塩基または酸は塩に変換されてもよく；塩は遊離化合物または他の塩に変換されてもよく；本発明の異性体の化合物の混合物は、個々の異性体に分離されてもよい。本発明の化合物、その遊離形態および塩は、水素原子が該分子の他の部分に転位し、該分子の原子間の化学結合がそれに伴って再配置された、複数の互変異性体の形態にて存在してもよい。存在する限り、すべての互変異性体の形態が本発明に含まれると理解すべきである。

10

【0073】

本明細書で用いる場合、「アルキル」または「アルキレン」なる語は、特定される数の炭素原子を有する分枝鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むものとする。例えば、「C₁ ~ C₁₂ アルキル」または「C₁ - C₁₂ アルキル」（またはアルキレン）は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁ および C₁₂ アルキル基を含むものとする。「C₄ ~ C₁₈ アルキル」または「C₄ - C₁₈ アルキル」（またはアルキレン）は、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、C₁₂、C₁₃、C₁₄、C₁₅、C₁₆、C₁₇ および C₁₈ アルキル基を含むものとする。また、例えば、「C₁ ~ C₆ アルキル」または「C₁ - C₆ アルキル」は 1 ないし 6 個の炭素原子を有するアルキルを意味する。アルキル基は置換されていなくても、少なくとも 1 つの水素が別の化学基で置き換えられるように置換されてもよい。アルキル基の例として、以下に限定されないが、メチル (Me)、エチル (Et)、プロピル（例えば、n-プロピルおよびイソプロピル）、ブチル（例えば、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル）、およびペンチル（例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル）が挙げられる。「C₀ アルキル」または「C₀ アルキレン」が用いられる場合、直接結合を意味するものとする。

20

【0074】

「アルケニル」または「アルケニレン」は、特定される数の炭素原子と、鎖に沿って安定したいずれの点で存在してもよい、1つ以上の、好ましくは1または2個の炭素-炭素二重結合とを有する、直鎖または分岐したいずれかの配置の炭化水素鎖を包含するものとする。例えば、「C₂ ~ C₆ アルケニル」または「C₂ - C₆ アルケニル」（またはアルケニレン）は、C₂、C₃、C₄、C₅、および C₆ アルケニル基を包含するものとする。アルケニルの例として、限定されないが、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-メチル-2-プロペニル、および 4-メチル-3-ペンテニルが挙げられる。

30

【0075】

「アルキニル」または「アルキニレン」は、鎖に沿って安定したいずれの点で存在してもよい、1つ以上の、好ましくは1ないし3個の炭素-炭素三重結合を有する、直鎖または分岐したいずれかの配置の炭化水素鎖を包含するものとする。例えば、「C₂ ~ C₆ アルキニル」または「C₂ - C₆ アルキニル」（またはアルキニレン）は、C₂、C₃、C₄、C₅ および C₆ アルキニル基；エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルおよびヘキシニル等を包含するものとする。

40

【0076】

「炭化水素鎖」なる語が用いられる場合、それは、特記されない限り、「アルキル」、「アルケニル」および「アルキニル」を包含するものとする。

【0077】

「アルコキシ」または「アルキルオキシ」なる語は、-O- アルキル基をいう。例えば、「C₁ ~ C₆ アルコキシ」または「C₁ - C₆ アルコキシ」（またはアルキルオキシ）は、

50

C₁、C₂、C₃、C₄、C₅およびC₆アルコキシ基を包含するものとする。アルコキシ基の例として、以下に限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、n-プロポキシおよびイソプロポキシ）およびt-ブトキシが挙げられる。同様に、「アルキルチオ」または「チオアルコキシ」は、硫黄架橋を介して結合した上と同義の特定される数の炭素原子を有するアルキル基；例えば、メチル-S-およびエチル-S-を表す。

【0078】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを包含する。「ハロアルキル」は特定数の炭素原子を有し、1つ以上のハロゲンで置換される分枝鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むものとする。ハロアルキルの例として、以下に限定されないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ペンタクロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピルおよびヘプタクロロプロピルが挙げられる。ハロアルキルの例としては、特定数の炭素原子を有し、1つ以上のフッ素原子で置換される分枝鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図とする、「フルオロアルキル」が挙げられる。

10

【0079】

「ハロアルコキシ」または「ハロアルキルオキシ」は、酸素架橋を介して結合した所定の数の炭素原子を有する上記のハロアルキル基を表す。例えば、「C₁-6ハロアルコキシ」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅およびC₆ハロアルコキシ基を含むものとする。ハロアルコキシの例として、以下に限定されないが、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、およびペンタフルオロエトキシが挙げられる。同様に、「ハロアルキルチオ」または「チオハロアルコキシ」は、硫黄架橋を介して結合した所定の数の炭素原子を有する上記のハロアルキル基；例えば、トリフルオロメチル-S-、およびペンタフルオロエチル-S-を表す。

20

【0080】

「シクロアルキル」なる語は、単環式、二環式または多環式環系を含む、環状アルキル基をいう。例えば、「C₃-C₆シクロアルキル」または「C₃-6シクロアルキル」はC₃、C₄、C₅、およびC₆シクロアルキル基を包含するものとする。シクロアルキル基の例として、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびノルボルニルが挙げられる。1-メチルシクロプロピルおよび2-メチルシクロプロピルなどの分枝したシクロアルキル基は「シクロアルキル」の定義に含まれる。「シクロアルケニル」なる語は環状アルケニル基をいう。C₄-6シクロアルケニルはC₄、C₅、およびC₆シクロアルケニル基を包含するものとする。シクロアルケニル基の例として、限定されるものではないが、シクロブテニル、シクロペンテニル、およびシクロヘキセニルが挙げられる。

30

【0081】

本明細書で用いられる場合、「炭素環」、「カルボサイクリル」または「炭素環残基」は、いずれか安定した3、4、5、6、7または8員の単環式または二環式、あるいは7、8、9、10、11、12または13員の二環式または三環式炭化水素環を意味するものとし、そのいずれも飽和、部分不飽和、不飽和または芳香族であってもよい。かかる炭素環の例として、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘプテニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカン（デカリン）、[2.2.2]ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、アントラセニルおよびテトラヒドロナフチル（テトラリン）が挙げられる。上記されるように、架橋環はまた、炭素環（例えば、[2.2.2]ビシクロオクタン）の定義に含まれる。好ましい炭素環は、特に断りがなければ、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、インダニル、およびテトラヒドロナフチルである。「炭素環」なる語が使用される場合、それは「

40

50

アリール」を包含するものとする。架橋環は1つ以上の、好ましくは1ないし3個の炭素原子が2個の隣接しない炭素原子を連結する場合に生じる。好ましい架橋は1または2個の炭素原子である。架橋は常に単環式環を三環式環に変換することに留意する。環が架橋されると、その環にある置換基はまた架橋上に存在してもよい。

【0082】

本明細書で用いられる場合、「二環式炭素環」または「二環式炭素環基」なる語は、2個の縮合環を含有し、炭素原子からなる安定した9または10員の炭素環式環系を意味するものとする。2個の縮合環のうち1つの環は第二の環に縮合したベンゾ環であり；第二の環は、飽和、部分不飽和または不飽和の5または6員の炭素環である。二環式炭素環基は任意の炭素原子でそのペンドント基に結合し、安定な構造となっていてもよい。本明細書に記載の二環式炭素環基は、得られる化合物が安定しているならば、いずれの炭素上で置換されてもよい。二環式炭素環基の例として、以下に限定されないが、ナフチル、1,2-ジヒドロナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチルおよびインダニルが挙げられる。

10

【0083】

「アリール」基は、単環式または多環式芳香族炭化水素をいい、例えば、フェニル、およびナフチルを包含する。アリール基は周知であり、例えば、Lewis, R.J.編、Hawleys Condensed Chemical Dictionary、第15版、J.Wiley & Sons, Inc., New York (2007)に記載されている。「C₆-10アリール」はフェニルおよびナフチルをいう。

【0084】

本明細書で用いられる場合、「ベンジル」なる語は、水素原子の1つがフェニル基で置き換えられているメチル基をいう。

20

【0085】

本明細書で用いられる場合、「ヘテロ環」、「ヘテロサイクリル」または「ヘテロ環基」は、飽和、部分不飽和または完全に不飽和であり、炭素原子と、N、OおよびSからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とを含有する、安定した3、4、5、6または7員の単環式または二環式あるいは7、8、9、10、11、12、13または14員の多環式ヘテロ環式環を意味するものとし；上記のヘテロ環式環のいずれかがベンゼン環に縮合するいずれの多環式基も包含する。窒素および硫黄ヘテロ原子は適宜、酸化されてもよい（すなわち、N OおよびS(O)_pであり、ここでpは0、1または2である）。窒素原子は置換されていても、置換されていなくてもよい（すなわち、NまたはNRであり、ここでRは、定義されるとすれば、Hまたは他の置換基である）。ヘテロ環式環は、安定な構造をもたらす、任意のヘテロ原子または炭素原子でそのペンドント基に結合してもよい。本明細書に記載のヘテロ環式環は、得られる化合物が安定しているならば、炭素原子上でまたは窒素原子上で置換されてもよい。ヘテロ環の窒素は適宜、四級化されてもよい。ヘテロ環中のSおよびO原子の総数が1を超える場合、これらのヘテロ原子は相互に隣接しないことが好ましい。ヘテロ環中のSおよびO原子の総数は1を超えないことが好ましい。「ヘテロ環」なる語が用いられる場合、ヘテロアリールを包含するものとする。

30

【0086】

ヘテロ環の例として、以下に限定されないが、アクリジニル、アゼチジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H,6H-1,5,2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、イミダゾロピリジニル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾロピリジニル、イソキサゾリル、イソキサ

40

50

ゾロピリジニル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾロピリジニル、オキサゾリジニルペリミジニル、オキシインドリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、ピペロニル、ブテリジニル、ブリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2-ピロリドニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H-1,2,5-チアジアジニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チアゾロピリジニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,5-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリルおよびキサンテニルが挙げられる。また、例えば上記のヘテロ環を含有する、縮合環およびスピロ化合物も包含される。

【0087】

5ないし10員のヘテロ環の例として、以下に限定されないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、ベンズイミダゾリル、1H-インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズテトラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズオキサゾリル、オキシインドリル、ベンズオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、イサチノイル、イソキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキサゾロピリジニル、キナゾリニル、キノリニル、イソチアゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、イミダゾロピリジニルおよびピラゾロピリジニルが挙げられる。

【0088】

5ないし6員のヘテロ環の例として、以下に限定されないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニルおよびトリアゾリルが挙げられる。また、例えば上記のヘテロ環を含有する、縮合環およびスピロ化合物も包含される。

【0089】

本明細書で用いられる場合、「二環式ヘテロ環」または「二環式ヘテロ環基」なる語は、2個の縮合環を含有し、炭素原子と、N、OおよびSからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とから構成される、安定した9または10員のヘテロ環式環系を意味するものとする。2個の縮合環のうち、一の環は、5員のヘテロアリール環、6員のヘテロアリール環またはベンゾ環を含む5または6員の单環式芳香族環であり、それぞれが第二の環に縮合する。第二の環は、飽和、部分不飽和または不飽和であり、5員のヘテロ環、6員のヘテロ環または炭素環を含む5または6員の单環式環である（ただし、第二の環が炭素環の場合、第一の環はベンゾ以外の環でない）。

【0090】

二環式ヘテロ環基は、安定な構造を生じる任意のヘテロ原子または炭素原子でそのペンド

10

20

30

40

50

ント基に結合してもよい。本明細書に記載の二環式ヘテロ環基は、得られる化合物が安定しているならば、炭素または窒素原子上で置換されてもよい。ヘテロ環でのSおよびO原子の総数が1を越える場合、これらヘテロ原子は相互に隣接しないことが好ましい。ヘテロ環でのSおよびO原子の総数は1を越えないことが好ましい。

【0091】

二環式ヘテロ環基の例は、以下に限定されないが、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、5,6,7,8-テトラヒドロキノリニル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、クロマニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリニルおよび1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリニルである。

10

【0092】

本明細書で用いられる場合、「芳香族ヘテロ環基」または「ヘテロアリール」なる語は、硫黄、酸素または窒素などの少なくとも1のヘテロ原子の環構成員を含む、安定した单環式および多環式芳香族炭化水素を意味するものとする。ヘテロアリール基としては、限定されないが、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズチアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、ブリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニル、ベンゾジオキソラニルおよびベンゾジオキサンが挙げられる。ヘテロアリール基は置換されているか、置換されていないかである。窒素原子は置換されているか、置換されていないかである（すなわち、NまたはNRであり、ここで定義されるとすれば、RはHまたは別の置換基である）。窒素および硫黄ヘテロ原子は適宜、酸化されていてもよい（すなわち、N-OおよびS(O)pであり、ここでpは0、1または2である）。

20

【0093】

5ないし6員のヘテロアリールの例として、限定されないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、テトラゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、およびトリアゾリルが挙げられる。

30

【0094】

架橋環もまたヘテロ環の定義に含まれる。架橋環は、1つ以上の、好ましくは1ないし3個の原子（すなわち、C、O、NまたはS）が2個の隣接しない炭素または窒素原子を連結する場合に生じる。架橋環の例としては、限定されないが、1個の炭素原子、2個の炭素原子、1個の窒素原子、2個の窒素原子、および炭素-窒素基が挙げられる。架橋は常に单環式環を三環式環に変換することに留意する。環が架橋している場合、該環に示される置換基は架橋上に存在してもよい。

【0095】

「対イオン」なる語は、クロリド、プロミド、ヒドロキシド、アセタートおよびサルフェートなどの負に帯電した種、あるいはナトリウム（Na+）、カリウム（K+）、アンモニウム（R_nNH_m⁺、n=0-4、およびm=0-4）等などの正に帯電した種を表すのに使用される。

40

【0096】

点線が環構造式で使用される場合、これは環構造が飽和、部分飽和または不飽和であってもよいことを示す。

【0097】

本明細書にて使用される場合、「アミン保護基」なる語は、エステル還元剤、二置換ヒドラジン、R₄-MおよびR₇-M、求核試剤、ヒドラジン還元剤、活性化剤、強塩基、ヒンダードアミン塩基および環化剤に対して安定である、有機合成の分野においてアミン基

50

を保護するのに既知な任意の基を意味する。これらの基準に適合するかかるアミン保護基は、Wuts, P.G.M.ら、Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley (2007) およびThe Peptides : Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 3, Academic Press, New York (1981) (その内容は出典明示により本明細書に組み込まれる)に列挙されるものを包含する。アミン保護基の例として、限定されるものではないが、以下の : (1) ホルミル、トリフルオロアセチル、フタリル、および p - トルエンスルホニルなどのアシル型 ; (2) ベンジルオキシカルボニル (Cbz) および置換ベンジルオキシカルボニル、1 - (p - ビフェニル) - 1 - メチルエトキシカルボニル、および 9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc) などの芳香族カルバメート型 ; (3) tert - ブチルオキシカルボニル (Boc) 、エトキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニル、およびアリルオキシカルボニルなどの脂肪族カルバメート型 ; (4) シクロペンチルオキシカルボニルおよびアダマンチルオキシカルボニルなどの環状アルキルカルバメート型 ; (5) トリフェニルメチルおよびベンジルなどのアルキル型 ; (6) トリメチルシランなどのトリアルキルシラン ; (7) フェニルチオカルボニルおよびジチアスクシノイルなどのチオール含有型 ; ならびに (8) トリフェニルメチル、メチル、およびベンジルなどのアルキル型 ; および 2,2,2 - トリクロロエチル、2 - フェニルエチル、および t - ブチルなどの置換アルキル型 ; およびトリメチルシランなどのトリアルキルシラン型が挙げられる。

【0098】

本明細書中で言及されるように、「置換」なる語は、少なくとも 1 つの水素原子が水素以外の基と置き換えられているが、ただし通常の原子価が維持され、置換が安定した化合物をもたらすことを意味する。本明細書で使用されるような環二重結合は、2 個の隣接する環原子の間で形成される二重結合（例えば、C = C、C = N または N = N）である。

【0099】

本発明の化合物で窒素原子がある場合（例えば、アミン）には、これらは、酸化剤（例えば、mCPBA および / または過酸化水素）で処理することにより N - オキシドに変換され、本発明の他の化合物を生じることができる。かくして、示されるおよび請求される窒素原子は示される窒素およびその N - オキシド (N = O) 誘導体の両方に及ぶものと考えられる。

【0100】

任意の可変基が化合物の構成または式中で 2 回以上示される場合、その定義は、各々、他の場合のその定義からは独立している。かくして、例えば、一の基が 0 ~ 3 個の R 基で置換されていることが示される場合、該基は最大 3 個の R 基で適宜、置換されてもよく、R は、各々、R の定義から独立して選択される。

【0101】

置換基への結合が環の 2 つの原子を連結する結合と交差して示される場合、かかる置換基は環上のいずれの原子に結合してもよい。置換基が、かかる置換基が所定の式で示される化合物の残りの部分に結合する、その原子を示すことなく列挙される場合、かかる置換基はその置換基にあるいずれの原子を介して結合してもよい。

【0102】

置換基および / または可変基の組み合わせは、かかる組み合わせが安定した化合物をもたらす場合にのみ許容される。

【0103】

「薬学的に許容される」なる語は、正常な医学的判断の範囲内において、過度の毒性、刺激、アレルギー反応および / または他の問題または合併症がなく、合理的な利点 / 危険性の割合を考慮して、ヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに適する、それらの化合物、材料、組成物および / または剤形をいうのに本明細書中で利用される。

【0104】

本明細書で用いられる場合に、「薬学的に許容される塩」は開示される化合物の誘導体をいい、ここで親化合物はその酸または塩基塩を製造することで修飾される。薬学的に許容

10

20

30

40

50

される塩の例として、以下に限定されないが、アミンなどの塩基性基の鉱酸または有機酸塩；および、カルボン酸などの酸性基のアルカリまたは有機塩が挙げられる。薬学的に許容される塩としては、例えば、非毒性の無機または有機酸より形成される、親化合物の通常の非毒性の塩または四級アンモニウム塩が挙げられる。例えば、かかる通常の非毒性の塩としては、無機酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸および硝酸など）より誘導される塩；有機酸（酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2 - アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸およびイセチオン酸等など）から調製される塩が挙げられる。

10

【0105】

本発明の薬学的に許容される塩は、従来の化学的方法により、塩基性または酸性の部分を含む親化合物より合成され得る。一般に、かかる塩は、遊離した酸または塩基の形態のこれらの化合物を、化学量論量の適切な塩基または酸と、水または有機溶媒（一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい）、あるいはその2種の混合液中で反応させることにより調製することができる。適當な塩の一覧が、Allen, Jr., L. V.ら、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, London, UK (2012) に記載されており、その開示は引用することで本明細書に組み込まれるものとする。

20

【0106】

また、式Iの化合物はプロドラッグの形態を有してもよい。インビポにて変換して生物活性剤（すなわち、式Iの化合物）を提供する化合物はいずれも、本発明の範囲内および精神内にあるプロドラッグである。種々の形態のプロドラッグが当該分野にて周知である。かかるプロドラッグ誘導体の例として、以下の文献を参照のこと：

- a) Bundgaard,H.編, Design of Prodrugs, Elsevier (1985)、およびWidder, K.ら編, Methods in Enzymology, 112 : 309 - 396, Academic Press (1985) ;
- b) Bundgaard,H., Chapter 5, 「プロドラッグの設計および用途 (Design and Application of Prodrugs)」, Krosgaard - Larsen,P.ら編、A Textbook of Drug Design and Development, pp.113 - 191, Harwood Academic Publishers (1991) ;
- c) Bundgaard,H., Adv. Drug Deliv Rev., 8 : 1 - 38 (1992) ;
- d) Bundgaard,H.ら、J. Pharm. Sci., 77 : 285 (1988) ;
- e) Kakeya,N.ら、Chem. Pharm. Bull., 32 : 692 (1984) ; および
- f) Rautio, J.編、Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry), Vol. 47, Wiley - VCH (2011)

30

【0107】

カルボキシ基を含む化合物は、体内で加水分解されることで式Iの化合物そのものを生成するプロドラッグとして供する、生理学的に加水分解され得るエステルを形成し得る。かかるプロドラッグは、加水分解が、大抵の場合で、主に消化酵素の影響下で生じるため、経口投与されるのが好ましい。非経口投与は、エステルそのものが活性であるか、または加水分解が血中で起こる場合に、使用され得る。式Iの化合物の生理学的に加水分解可能なエステルの例としては、C₁ - 6アルキル、C₁ - 6アルキルベンジル、4 - メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、C₁ - 6アルカノイルオキシ - C₁ - 6アルキル（例えば、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチルまたはプロピオニルオキシメチル）、C₁ - 6アルコキシカルボニルオキシ - C₁ - 6アルキル（例えば、メトキシカルボニル - オキシメチルまたはエトキシカルボニルオキシメチル、グリシルオキシメチル、フェニルグリシルオキシメチル、(5 - メチル - 2 - オキソ - 1,3 - ジオキソレン - 4 - イル)メチル）、ならびに、例えば、ペニシリンおよびセファロスポリンの分野にて使用される別の周知の生理的に加水分解されるエステルが挙げられる。かかるエステルは当該分野で公知の一般的技法により製造され得る。

40

【0108】

50

プロドラッグの調製は当該分野で周知であり、例えば、King, F.D.編、*Medicinal Chemistry : Principles and Practice*、The Royal Society of Chemistry, Cambridge, U K (2nd Edition, 再版 (2006)) ; Testa, Bら、*Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley - VCH, Zurich, Switzerland (2003) ; Wermuth, C.G.編、*The Practice of Medicinal Chemistry*, 3rd Edition, Academic Press, San Diego, CA (2008) に記載されている。

【0109】

本発明は、本発明の化合物に含まれる原子のすべての同位体を包含するものとする。同位体は原子番号が同じであるが、質量数の異なる原子を包含する。一般的な例として、限定されないが、水素の同位体は重水素および三重水素を含む。炭素の同位体は¹³Cおよび¹⁴Cを含む。本発明の同位体標識された化合物は、通常、当業者に公知の一般的技法により、あるいはそうでなければ使用される非標識の試薬の代わりに適切に同位体標識された試薬を用いて、本明細書に記載の方法に類似する方法により調製され得る。

10

【0110】

「溶媒和物」なる語は、本発明の化合物と、有機または無機溶媒のいずれかの、1つ以上の溶媒分子との物理的会合物を意味する。この物理的会合は水素結合を包含する。ある場合には、溶媒和物は、例えば、1つ以上の溶媒分子が結晶固体の結晶格子に組み込まれた場合に、単離可能となる。溶媒和物中の溶媒分子は、規則的配置および/または非規則的配置にて存在し得る。溶媒和物は化学量論量または非化学量論量のいずれかの溶媒分子を含みうる。「溶媒和物」は液相と分離可能な溶媒和物との両方を包含する。溶媒和物の例としては、以下に限定されないが、水和物、エタノール和物、メタノール和物、およびイソプロパノール和物が挙げられる。溶媒和物の方法は一般に当該分野で公知である。

20

【0111】

本明細書で使用される略語は以下のように定義される：「*1 x*」は1回と、「*2 x*」は2回と、「*3 x*」は3回と、「」は摂氏温度と、「*e q*」は当量と、「*g*」はグラムと、「*mg*」はミリグラムと、「*L*」はリットルと、「*mL*」はミリリットルと、「*μL*」はマイクロリットルと、「*N*」は規定度と、「*M*」はモルと、「*mmol*」はミリモルと、「*min*」は分と、「*h*」は時間と、「*rt*」は室温と、「*RT*」は保持時間と、「*atm*」は大気圧と、「*psi*」はポンド每平方インチと、「*conc.*」は濃縮と、「*aq*」は水性と、「*sat*」または「*sat'd*」は飽和と、「*MW*」は分子量と、「*mp*」は融点と、「*MS*」または「*Mass Spec*」は質量分析と、「*ESI*」はエレクトロスプレーイオン化質量分析と、「*HR*」は高分解能と、「*HRMS*」は高分解能質量分析と、「*LCMS*」は液体クロマトグラフィー質量分析と、「*HPLC*」は高圧液体クロマトグラフィーと、「*RPHPLC*」は逆相HPLCと、「*TLC*」または「*tlc*」は薄層クロマトグラフィーと、「*NMR*」は核磁気共鳴分光法と、「*nOe*」は核オーバーハウザー効果分光法と、「*1H*」はプロトンと、「」はデルタと、「*s*」は一重項と、「*d*」は二重項と、「*t*」は三重項と、「*q*」は四重項と、「*m*」は多重項と、「*b r*」はブロードと、「*Hz*」はヘルツと定義され、「」、「」、「*R*」、「*S*」、「*E*」、「*Z*」および「*ee*」は当業者に周知の立体化学表示である。

30

【0112】

40

【表1】

A c O HまたはH O A c	酢酸	
C A N	アセトニトリル	
A l k	アルキル	
B B r ₃	三臭化ホウ素	
B n	ベンジル	
B o c	tert-ブチルオキシカルボニル	
B O P試剤	ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフアート	
B u	ブチル	10
i - B u	イソブチル	
t - B u	tert-ブチル	
t - B u O H	tert-ブタノール	
C b z	カルボベンジルオキシ	
C D C l ₃	デューテロ-クロロホルム	
C D ₃ O D	デューテロ-メタノール	
C D I	1, 1'-カルボニルジイミダゾール	
C H ₂ C l ₂	ジクロロメタン	
C H ₃ C N	アセトニトリル	
C H C l ₃	クロロホルム	
C O ₂	二酸化炭素	
D C M	ジクロロメタン	
D I E A, D I P E A またはヒューニッヒ塗基	ジイソプロピルエチルアミン	
DMF	ジメチルホルムアミド	20
D M S O	ジメチルスルホキシド	
E D C	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド	
E t	エチル	
E t ₃ NまたはT E A	トリエチルアミン	
E t ₂ O	ジエチルエーテル	
E t O A c	酢酸エチル	
E t O H	エタノール	
H C l	塩酸	
H P L C	高性能液体クロマトグラフィー	
K ₂ C O ₃	炭酸カリウム	
K ₂ H P O ₄	リン酸水素カリウム	30
L C M S	液体クロマトグラフィー質量分析	
L i H M D S	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド	
L G	脱離基	
M e	メチル	
M e O H	メタノール	
M g S O ₄	硫酸マグネシウム	
M s O HまたはM S A	メチルスルホン酸	
N a C l	塩化ナトリウム	
N a ₂ C O ₃	炭酸ナトリウム	
N a H C O ₃	炭酸水素ナトリウム	
N a O H	水酸化ナトリウム	
N a ₂ S O ₄	硫酸ナトリウム	40

【表2】

NH₃	アンモニア
NH₄Cl	塩化アンモニウム
NH₄OAc	酢酸アンモニウム
Pd{OAc}₂	酢酸パテジウム
Pd(PPh₃)₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パテジウム(0)
PG	保護基
Ph	フェニル
Pr	プロピル
i-Pr	イソプロピル
i-PrOHまたはIPA	イソプロペノール
Rt	保持時間
SiO₂	二酸化ケイ素
SFC	超臨界液体クロマトグラフィー
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TiCl₄	チタニウムテトラクロリド
T3P (登録商標)	環状1-プロパンホスホン酸無水物

10

20

【0113】

合成

式(I)の化合物は、以下のスキームおよび実施例に記載の典型的な方法により、ならびに関連する文献に開示される当業者によって使用される操作により調製されてもよい。これらの反応について典型的な試薬および操作は下記および実施例において示される。

【0114】

下記の工程における保護および脱保護は当該分野にて周知の操作により実施されてもよい(例えば、Wuts, P.G.M.ら、Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley (2007)を参照のこと)。有機合成および官能基変換の一般的な方法は、Trost, B.M.ら編、Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry, Pergamon Press, New York, NY (1991); Smith, M.B.ら、March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6th Edition, Wiley & Sons, New York, NY (2007); Katritzky, A.R.ら編、Comprehensive Organic Functional Groups Transformations II, 2nd Edition, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (2004); Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, NY (1999)、およびそこに記載の参考文献において見られる。

30

【0115】

好ましい方法としては、これに限定はされないが、以下に記述するものが挙げられる。本明細書において引用される全ての参考文献は、引用によってその全体が本明細書に援用される。

40

【0116】

本発明の新規な化合物は、このセクションにおいて記述される反応および技術を用いて製造されうる。また、以下に記載される合成方法の記述において、溶媒の選択、反応雰囲気、反応温度、実験時間、および後処理方法などの、全ての提案される反応条件は、その反応について標準的な条件となるように選択され、これは当業者に容易に理解されるであろうことが理解される。反応条件に適合性のある置換基の制限は、当業者に容易に理解され、その時は他の方法を使用しなければならない。

【0117】

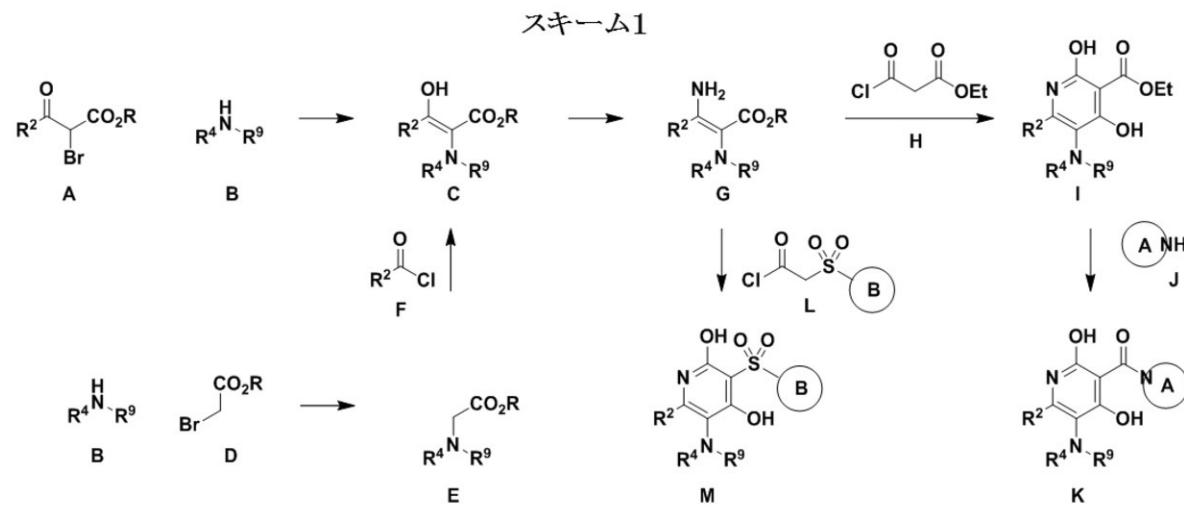
当技術分野において、任意の合成経路の選択における他の主要な考査は、本発明に記載さ

50

れる化合物中に存在する反応性官能基の保護のために用いられる保護基の賢明な選択であることもまた理解されるであろう。熟練した当業者に、多くの代替案を説明した権威ある記載はGreene et al (Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley and Sons (1991))である。

【0118】

【化81】



10

20

プロモケトエステル A をアミン B と最初に縮合することによって、中間体 Cを得た。あるいは、プロモアセテート D によってアミン B をアルキル化し、次いで中間体 E を酸クロラ イド F と縮合することによって、化合物 C を製造することができる。中間体 C をアミン中間体 G に変換することができる。酸塩化物 L をアシル化し、次いで環化することによって、一般的な構造 M のスルホン化合物を生じる。あるいは、G を化合物 H と縮合することによって、環化の後、化合物 I を生じる。Jとのアミド形成によって、一般的な構造 K の化合物を生じる。

【0119】

I V . 生物学

30

A P J 受容体は1993年にオーファン G タンパク質共役型受容体 (GPCR) として発見され、その後にアペリンペプチドをその内因性リガンドとして認識することが発見された。それはGPCRのクラスAに属し、アンジオテンシンAT1受容体との配列相同性が最も高い、古典的な7回膜貫通領域構造を有する（総括として、Pitkin, S.L.ら、Pharmacol. Rev., 62 (3): 331 - 342 (2010) を参照のこと）。APJは多種多様な末梢組織およびCNSにて発現され、胎盤、心筋、血管内皮細胞、平滑筋細胞、ならびに心筋細胞にて相対的に高く発現される（Klein, J.M.ら、Pharmacol. Ther., 107 (2): 198-211 (2005)）。アペリンペプチドはウシ胃抽出液にて最初に同定され、これまで依然としてAPJ受容体の既知の内因性リガンドおよびアゴニストに過ぎない（Tatemoto, K.ら、Biochem. Biophys. Res. Commun., 255: 471-476 (1998)）。アペリン遺伝子の組織発現は、APJ発現パターンをしっかりと反映し、「アペリン - APJ系」を参照にすることによって典型的な例とされることが多い、オートクリンまたはパラクリン方式にて作用すると仮定された。アペリン遺伝子は、切断されて成熟分泌型ペプチドを形成し、さらなるタンパク質分解的切断を受けてより短いC末端フラグメントを形成する、77個のアミノ酸先駆体ペプチドをコードする。アペリン-36、-17および-13が主たる活性形態に相当し、アペリン-13のピログルタミン酸化された形態が心臓組織にて存在する最も安定かつ最も豊富な形態である（Maguire, J.J.ら、Hypertension, 54 (3): 598-604 (2009)）。アペリンは循環中での半減期が極めて短く、5分未満であると推定される（Japp, A.G.ら、Circulation, 121 (16): 1818-1827 (2010)）。

40

【0120】

50

A P J 受容体の活性化は、ホルスコリン刺激の環状AMP(cAMP)レベルを、G_iタンパク質とのカップリングを示す、百日咳毒素感受的方式にて阻害することが知られている。アペリンの結合アフィニティおよびcAMPアッセイにおけるEC₅₀値は、ナノモル以下の範囲にあると報告されている(総括として、Pitkin, S.L.ら、*Pharmacol. Rev.*, 62(3): 331-342(2010)を参照のこと)。cAMP阻害に加えて、A P J受容体の活性化はまた、-アレスチン動員、受容体の内在化、および細胞外調節キナーゼ(ERK)の活性化をもたらす(総括として、Klein, J.M.ら、*Pharmacol. Ther.*, 107(2): 198-211(2005)を参照のこと)。これらのシグナル伝達機構のうちどれがアペリンの下流にある生理作用の制御に貢献するかどうかは現在では明らかでない。A P J受容体はAT1受容体と相互作用することが知られている。アペリンはAT1と結合せず、アンジオテンシンIIはA P Jと結合しないが、アペリンのある生理作用が、アンジオテンシンIIおよびAT1受容体経路の機能的拮抗作用を介して、少なくとも部分的に、介在されると仮定された(Chun, A.J.ら、*J. Clin. Invest.*, 118(10): 3343-3354(2008))。

【0121】

以下に例として挙げられるが、それに限定されない、以下:(a)経口バイオアベイラビリティ、半減期およびクリアランスを含む薬物動態学的特徴；(b)薬理学的特徴；(c)必要な用量；(d)血中薬物濃度の最高最低間特性を低減する因子；(e)受容体に活性である薬物の濃度を上昇させる因子；(f)臨床における薬剤-薬剤間相互作用の不利益を低減する因子；(g)他の生物学的標的に対する選択性などの、有害な副作用の可能性を低減する因子；および(h)治療指標の改善の1つ以上のカテゴリーにおいて、既知のHF治療剤に比べて有利かつ改善された特性を有する化合物を見出すこともまた、望ましく、好ましい。

【0122】

本明細書中で用いられる場合に、「患者」なる語は全ての哺乳類を包含する。

【0123】

本明細書中で用いられる場合に、「対象」なる語は、A P Jアゴニストでの治療より利益を受ける可能性のある、ヒトまたはヒト以外のいずれの生物をもいう。典型的な対象として、心不全およびその後遺症、アンギナ、虚血、心虚血、心筋梗塞、再灌流傷害、血管形成性再狭窄、高血圧、糖尿病の血管合併症、肥満または内毒素血症、脳卒中、ならびにアテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患、急性冠症候群、および/または脂質異常症を発症する危険因子のある、あらゆる年代のヒトが挙げられる。

【0124】

本明細書中で用いられる場合、「治療する」または「治療」は、哺乳類、特にヒトにおける病態の治療に及び、(a)その病態の阻害、即ち、病態の発症の停止；および/または(b)その病態の軽減、即ち、病態の退縮の惹起を包含する。

【0125】

本明細書中で用いられる場合、「予防」または「防止」は、臨床的病態を発症する可能性を減少させることを目的とした、哺乳類、特にヒトでの無症候性病態の予防的治療にも及ぶ。患者は、予防的治療のために、一般的集団と比べて、臨床的病態に罹患する危険性を増大させていることが分かっている因子に基づいて選択される。「予防」的治療は(a)一次予防および(b)二次予防に分類できる。一次予防は、未だ臨床的病態を発症していない対象における治療と定義され、それに対して二次予防は、同じまたは類似の臨床的病態の二次発症を防止するものとして定義される。

【0126】

本明細書中で用いられる場合、「リスクの軽減」は、臨床的病態の発症率を低下させる治療にまで及ぶ。一次および二次予防の療法はそれ自体がリスクの軽減の例である。

【0127】

「治療上の有効量」は、A P Jを調節し、および/または本明細書に列挙される障害を防止または治療するために、単独で、または併用して投与された場合に効果的である本発明の化合物の量を包含するものとする。併用して投与される場合、該用語は、組み合わせて

10

20

30

40

50

、連続して、または同時に投与されるかどうかで予防または治療効果をもたらす活性成分を組み合わせた量をいう。

【0128】

細胞内 cAMP蓄積アッセイ

ヒトAPJ受容体を安定して発現するHEK293細胞を用いて化合物の活性を評価した。培養した細胞を分離させ、cAMP均一性時間分解蛍光測定(HTRF)アッセイ緩衝液(シスバイオ(Cisbio);カタログ番号62AM4PEJ)に再懸濁させた。該アッセイは、製造業者により提供されるアッセイプロトコルに従って、384ウェルプレート(パークイン・エルマー(Perkin-Elmer);カタログ番号6008289)にて行われた。化合物と一緒に0.2nM IBMXおよび2μMのホルスコリンを含有するアッセイ緩衝液で連続希釈に付し、それを5000個の細胞を含有する各ウェルに加え、室温で30分間インキュベートした。その後で、cAMP D2試剤を溶菌緩衝液において添加し、つづいてEuk抗体(シスバイオ;カタログ番号62AM4PEJ)を加え、60分間インキュベートした。蛍光発光割合を、蛍光光度計を用いて測定した。細胞内cAMP濃度(ホルスコリン介在性cAMP産生の化合物刺激性阻害)を既知のcAMP濃度を用いる標準曲線から補外法により計算した。データを可変スロープを有するS字型濃度応答曲線に適合させることによりEC₅₀値を得た。各化合物についてホルスコリン誘発性cAMPレベルの最大達成可能な阻害(Y_{max})を、100%であることが分かっているピログルタミン酸化アペリン-13((Pyri1)アペリン-13)ペプチドを用いて相対的阻害パーセントとして得、それで表した。

10

【0129】

下記に開示される実施例を上記のAPJインビトロアッセイにて試験し、ヒトAPJ環状AMP(hcAMP)活性を有することが判明した。各化合物のEC₅₀値を実施例に記載の最後に示す。

20

【0130】

本発明の化合物はAPJ受容体のアゴニストとしての活性を有し、かくしてAPJ活性に付随する疾患の治療において用いることができる。従って、本発明の化合物は、限定されないが、心不全、冠動脈疾患、末梢血管疾患、アテローム性動脈硬化症、糖尿病、代謝症候群およびその後遺症、高血圧、肺高血圧、脳血管障害、心房性細動、アンギナ、虚血、脳卒中、心筋梗塞、急性冠症候群、再灌流傷害、血管形成性再狭窄、糖尿病の血管合併症および肥満などの、種々の症状および障害を治療のために、哺乳類、好ましくはヒトに投与され得る。

30

【0131】

上記されるアッセイにより測定される本発明の代表的な化合物の生物学的活性を各実施例の最後に示す。APJ cAMP EC₅₀効力範囲は次のとおり：A=0.01~10nM；B=10.01~100nM；C=100.01~300nMである。

【0132】

V. 医薬組成物、製剤および合剤

本発明の化合物は、いずれか適切な手段により、例えば、錠剤、カプセル剤(それぞれ、徐放性製剤または持続放出型製剤を含む)、丸剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁液(ナノ懸濁液、ミクロ懸濁液、噴霧乾燥分散液を含む)、シロップ剤および乳剤などで経口的に；舌下的に；バッカル的に；皮下、静脈内、筋肉内、または胸骨内注射、または注入技法(例えば、滅菌注射可能な水性または非水性溶液または懸濁液)によるなどで非経口的に；経鼻的に(吸入スプレーによるなどの鼻腔粘膜への投与を含む)；クリームまたは軟膏の形態であるように局所的に；あるいは坐剤の形態であるように経直腸的に、本明細書に記載のいずれかの使用のために投与され得る。それらは単独で投与され得るが、一般的には、選択された投与経路および標準的な製剤学的基準に基づき選択される医薬的担体と共に投与されるであろう。

40

【0133】

「医薬組成物」なる語は、本発明の化合物を少なくとも1つのさらなる薬学的に許容され

50

る担体と組み合わせて含む組成物を意味する。「薬学的に許容される担体」は、動物、特に哺乳類に生物学的に活性な剤を送達するために当該分野にて一般的に許容される媒体、すなわち、投与方法および剤形の特性に応じて変化する、佐剤、賦形剤またはベヒクル、例えば希釈剤、保存料、增量剤、流動性制御剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、甘味料、香料、芳香剤、抗菌剤、抗真菌剤、滑沢剤および分散剤などの媒体をいう。

【0134】

薬学的に許容される担体は当業者の範囲内にある数多くの因子に従い製剤化される。これらとしては、限定されないが、製剤化される活性剤の型および性質；該活性剤を含む組成物が投与される対象；該組成物の意図される投与経路；標的とされる治療的適応症が挙げられる。薬学的に許容される担体としては、水性および非水性の液体媒体、ならびに様々な固形および半固形の剤形が挙げられる。かかる担体は活性剤に加えて数多くの異なる成分および添加剤を含み得、かかるさらなる成分は、当業者に周知の様々な理由、例えば、活性剤の安定化、結合剤などの理由で該製剤に含まれる。適切な薬学的に許容される担体およびそれらの選択に関する因子に関する記述は、容易に入手できる様々な情報源、例えば、Allen,Jr.,L.V.ら、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2巻), 22nd Edition, Pharmaceutical Press (2012)に見られる。

10

【0135】

本発明の化合物の用量レジメンは、当然のことながら、特定の薬剤の薬物動態学的性質ならびにその投与方法および投与経路；レシピエントの種、年齢、性別、健康状態、医学的状態、および体重；症状の性質および度合い；現在行われている治療の種類；治療頻度；投与経路、患者の腎機能および肝機能、ならびに目的とする効果といった既知の因子に応じて異なる。

20

【0136】

一般的な指標として、各活性成分の1日あたりの経口投与量は、指示された効果に用いる場合、1日あたり約0.001から約5000mg、好ましくは約0.01から約100mg、最も好ましくは約0.1から約250mgの範囲にあろう。静脈内投与の場合、最も好ましい用量は一定速度の注入にて約0.01から約10mg/kg/分の範囲にあろう。本発明の化合物は1日あたり単回投与でもよく、あるいは、1日あたりの総用量を1日2、3、または4回に分割した用量で投与してもよい。

30

【0137】

該化合物は、典型的には、意図される投与剤形、例えば、経口錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、およびシロップ剤に関して、従来の薬務に一致して適切に選択される適切な医薬的希釈剤、賦形剤または担体（本明細書中では医薬的担体と総称する）との混合物において投与される。

【0138】

投与に適した剤形（医薬組成物）は、用量単位当たり約1ミリグラムから約2000ミリグラムの活性成分を含んでもよい。これらの医薬組成物において、活性成分は、一般的に、該組成物の総重量に基づき約0.1～95重量%の量にて存在するであろう。

【0139】

経口投与用の典型的なカプセルは、少なくとも1つの本発明の化合物（250mg）、ラクトース（75mg）、およびステアリン酸マグネシウム（15mg）を含有する。該混合物を60メッシュのシーブに通し、No.1のゼラチンカプセルに詰める。

40

【0140】

典型的な注射可能な製剤は、少なくとも1つの本発明の化合物（250mg）をバイアルに無菌状態で入れ、無菌状態で凍結乾燥させ、密封することにより製造される。使用の際には、バイアルの中身を2mLの生理食塩水と混合して注射可能な製剤を生成する。

【0141】

本発明は、その範囲内に、活性成分として、治療的に効果的な量の少なくとも1つの本発明の化合物を単独で、または医薬担体と組み合わせて含む、医薬組成物を包含する。望ましくは、本発明の化合物は、単独で、本発明の他の化合物と組み合わせて、あるいは1つ

50

以上の他の治療剤、例えば、心不全の治療に用いられる試剤、または他の医薬的に活性な材料と組み合わせて使用され得る。

【 0 1 4 2 】

本発明の化合物は、他の A P J アゴニスト、あるいは上記した障害の治療に有用である 1 つ以上の他の適切な治療剤（心不全を治療するための薬剤、抗高血圧剤、抗アテローム硬化症剤、抗脂質異常症剤、抗糖尿病剤、抗高血糖症剤、抗高インスリン血症剤、抗血栓症剤、抗網膜症剤、抗神経障害剤、抗腎症剤、抗虚血剤、抗肥満剤、抗高脂血症剤、抗トリグリセリド血症剤、抗高コレステロール血症剤、抗再狭窄剤、抗腎臓病剤、脂質低下剤、食欲減退剤、記憶強化剤、抗認知症剤、認識促進剤、食欲抑制剤、末梢動脈疾患の治療剤を含む）と組み合わせて利用されてもよい。

10

【 0 1 4 3 】

本発明の化合物は、1 つ以上の、好ましくは 1 ないし 3 個の、心不全および冠動脈疾患の治療における以下の治療剤：A C E 阻害剤、- 遮断剤、利尿剤、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、レニン阻害剤、カルシウムチャネル遮断剤、アンジオテンシン受容体遮断剤、ニトラート、ジギタリス化合物、変力剤および - 受容体アゴニスト、抗高脂質血症剤、血漿中 H D L 増加剤、抗高コレステロール血症剤、コレステロール生合成阻害剤（H M G C o A レダクターゼ阻害剤）、L X R アゴニスト、プロブコール、ラロキシフェン、ニコチン酸、ニコチンアミド、コレステロール吸収阻害剤、胆汁酸抑制剤（アニオン交換樹脂、または 4 級アミン（例えば、コレステルアミンまたはコレステチポール）など）、低密度リポタンパク質受容体誘引剤、クロフィブラーート、フェノフィブラーート、ベンゾフィブラーート、シプロフィブラーート（ciprofibrate）、ゲムフィブリゾール、ビタミン B 6 、ビタミン B 1 2 、抗酸化性ビタミン、抗糖尿病剤、血小板凝集阻害剤、フィブリノーゲン受容体アンタゴニスト、アスピリンおよびフィブリリン酸誘導体より選択されるさらなる治療剤と組み合わせて利用されてもよい。

20

【 0 1 4 4 】

本発明の化合物は、望ましい標的療法に応じて、1 つ以上の、好ましくは 1 ないし 3 種の、以下の抗糖尿病剤と組み合わせて使用されてもよい。実験は糖尿病および高脂血症の調節が第 2 の薬剤を治療計画に加えることによりさらに改善され得ることを示す。抗糖尿病剤の例として、限定されないが、スルホニルウレア（クロルプロパミド、トルブタミド、アセトヘキサミド、トラザミド、グリブリド、グリクラジド、グリナーゼ、グリメピリド、およびグリペリドなど）、ビグアニド（メトホルミンなど）、チアゾリジンジオン（シグリタゾン、ピオグリタゾン、トログリタゾン、およびロシグリタゾンなど）、および関連性インスリン増感剤（P P A R 、P P A R およびP P A R の選択的および非選択的活性化剤など）；デヒドロエピアンドロステロン（D H E A またはその共役サルファートエステル、D H E A - S O 4 とも称される）；抗グルココルチコイド；T N F 阻害剤；ジペプチジルペプチダーゼ I V （D P P 4 ）阻害剤（シタグリプチン、サキサグリプチンなど）、G L P - 1 アゴニストまたはアナログ（エキセナチドなど）、- グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ミグリトール、およびボグリボースなど）、プラムリンチド（ヒトホルモンのアミリンの合成アナログ）、他のインスリン分泌促進剤（レパグリニド、グリクイドン、およびナテグリニドなど）、インスリン、ならびに心不全およびアテローム性動脈硬化症を治療するために上記された治療剤が挙げられる。

30

【 0 1 4 5 】

本発明の化合物は、1 つ以上の、好ましくは 1 ないし 3 種の以下の群：フェニルプロパンオールアミン、フェンテルミン、ジエチルプロピオン、マジンドール、フェンフルラミン、デキシフェンフルラミン、フェンチラミン、 β -アドレナリン作動性受容体アゴニスト剤；シブトラミン、ガストロインテスチナルリバーゼ阻害剤（オルリストットなど）、およびレプチニンより選択される抗肥満剤と組み合わせて使用されてもよい。肥満または肥満関連の障害を治療するのに使用される他の薬剤として、神経ペプチド Y 、エンテロスタチン、コレリストキニン、ポンベシン、アミリン、ヒスタミン H 3 受容体、ドーパミン D 2 受容体モジュレータ、メラニン細胞刺激ホルモン、コルチコトロフィン放出因子、ガラ

40

50

ニンおよびガンマアミノ酪酸（GABA）が挙げられる。

【0146】

本発明の化合物と組み合わせて利用される場合、上記の他の治療剤は、例えば、上記される特許に見られるようにPhysicians' Desk Referenceに示される量で、あるいは当業者が決定した量で使用されてもよい。

【0147】

特に単一投与単位として提供される場合、組み合わされた活性成分間で化学的相互作用の生じる可能性がある。このため、本発明の化合物および第2の治療剤が単一の投与単位に組み合わされる場合、それらは、活性成分が単一の投与単位に組み合わされるが、活性成分間の物理的接触は最小限に抑えられる（即ち、軽減される）ように製剤化される。例えば、1つの活性成分が腸溶性コーティングされてもよい。1つの活性成分を腸溶性コーティングすることにより、組み合わされた活性成分間の接触を最小限にするだけでなく、これらの成分の1つは胃で放出されずに小腸で放出されるようになり、これらの成分の1つを消化管で放出制御することが可能となる。活性成分の1つは、消化管を通し持続放出に作用し、組み合わされた活性成分の物理的接触を最小限にするようにも働く物質で被覆されてもよい。さらに、持続放出成分は、該成分の放出が小腸でのみ起こるようにさらに腸溶性被覆されてもよい。さらなるもう一つ別のアプローチは、1つの成分を持続および/または腸放出ポリマーで被覆し、活性成分をさらに分離するため、他の成分を低粘度グレードのヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）もしくは当業者に周知の別の適切な材料などのポリマーで被覆した組み合わせ製品の製剤に関連する。該ポリマー被覆は、他の成分との相互作用に対するさらなるバリアーとして機能する。

10

20

30

【0148】

本発明の組み合わせ製剤における成分間の接触を最小限にするためのこれらのならびに別 の方法は、単一剤形で投与されるか、または別々の剤形だが同時に同じ方法で投与されるかにかかわらず、本開示を理解した当業者には容易に明らかとなろう。

【0149】

本発明の化合物は、単独で、あるいは1つ以上のさらなる治療剤と組み合わせて投与され得る。「組み合わせて投与される」または「組み合わせ療法」により、本発明の化合物および1つ以上のさらなる治療剤が治療される哺乳類に同時投与されることを意味する。組み合わせて投与される場合、各成分は同時または時間差で任意の順序において異なる時点で投与されてもよい。故に、各成分は、別々であるが所望する治療効果が提供されるに十分に近接した時点において投与されてもよい。

40

【0150】

本発明の化合物は、APJ受容体およびアペリン活性に関する試験またはアッセイにおいて、標準または基準の化合物として、例えば定性的標体または対照として有用でもある。かかる化合物は、例えば、APJおよびアペリンの、または抗心不全活性に関する薬学研究に用いるための市販キットにおいて提供されてもよい。例えば、本発明の化合物はアッセイにおいて基準として使用され、その既知の活性を未知の活性を有する化合物と比較することができる。このことは、アッセイが適切に行われていること、特に試験化合物が対照化合物の誘導体である場合に、比較のための基準を提供することを実験者に保証するであろう。新しいアッセイまたはプロトコルが開発されると、本発明の化合物は、その効能を試験するのに使用され得る。

【0151】

本発明の化合物はまた、APJおよびアペリンと関連する診断アッセイにて使用されてもよい。

【0152】

本発明はまた製造品も包含する。本明細書中で使用される場合、製造品は、例えば、限定されないが、キットおよびパッケージを包含するものとする。本発明の製造品は、(a) 第1の容器；(b) 第1の容器内に入れられる医薬組成物（ここで、該組成物は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩の形態を含む第1の治療薬を含む）；および(

50

c) 該医薬組成物が A P J およびアペリンに付隨する複数の疾患または障害（上記されるとおり）の治療および／または予防に用いることができる旨を記載したパッケージインサートを含む。もう一つ別の実施態様において、該パッケージインサートには、該医薬組成物が第 2 の治療薬と組み合わせて（上記されるとおり）、A P J およびアペリンに付隨する複数の疾患または障害の治療および／または予防に用いることができる旨が記載される。該製造品はさらに、（d）第 2 の容器（ここで、構成要素（a）および（b）は第 2 の容器内に位置し、構成要素（c）は第 2 の容器内または容器外に位置する）を含み得る。第 1 および第 2 の容器内に位置するとは、各容器が該アイテムをその領域内に保持されることを意味する。

【 0 1 5 3 】

第 1 の容器は医薬組成物を保持するのに用いられる容器である。この容器は、製造、貯蔵、運搬、および／または個別／大量販売するためのものである。第 1 の容器は、ボトル、ジャー、バイアル、フラスコ、シリンジ、チューブ（例えば、クリーム製剤用のもの）、または医薬製剤の製造、保持、貯蔵、または流通に用いられる任意の別の容器に及ぶものとする。

10

【 0 1 5 4 】

第 2 の容器は、第 1 の容器を、そして適宜、パッケージインサートを保持するために用いられるものである。第 2 の容器の例は、例えば、限定されないが、箱（例えば、ダンボールまたはプラスチック）、木箱、紙箱（carton）、袋（例えば、紙またはプラスチックの袋）、ポーチ、および布袋（sack）である。パッケージインサートは、テープ、接着剤、ホッチキス、または他の付着方法により第 1 の容器の外側に物理的に付着させることができ、あるいは、第 1 の容器と物理的に付着させる手段を用いることなく第 2 の容器の内側に配置することもできる。あるいはまた、パッケージインサートは第 2 の容器の外に配置される。第 2 の容器の外に配置される場合、パッケージインサートはテープ、接着剤、ホッチキス、または他の付着方法により物理的に付着されることが好ましい。あるいはまた、物理的に付着させることなく第 2 の容器に近接させることも、またはその外側に接触させることもできる。

20

【 0 1 5 5 】

パッケージインサートは、第 1 の容器内に配置される医薬組成物に関連する情報が記載されたラベル、タグ、マーカー等である。記載される情報は、通常、該製造品が販売される地域を管理する規制当局（例えば、アメリカ食品医薬品局）により決定されるであろう。好ましくは、パッケージインサートは該医薬組成物が認可されたことについてその表示を具体的に記載したものである。パッケージインサートは、その中またはその上に含まれる情報を人々が読み取ることができるいずれの材料で作られてもよい。好ましくは、パッケージインサートは、その上に望ましい情報が形成される（例えば、印刷または貼り付ける）印刷可能な材料（例えば、紙、プラスチック、ダンボール、ホイール、接着剤付きの紙またはプラスチック）である。

30

【 0 1 5 6 】

本発明の別の特徴は、発明を説明する目的で提供され、その限定を意図するものはない、以下の例示としての実施態様の記載から明らかとなろう。

40

【 0 1 5 7 】

V I . 実施例

以下の実施例は、本発明の例示として、その範囲の一部および特定の実施態様として提示され、発明の範囲を限定することを意図するものではない。略語および化学記号は、特記されない限り、その一般的および慣習的意義を有する。特記されない限り、本明細書に記載の化合物は、該スキームおよびここに開示される他の方法を用いて調製され、単離され、かつ特徴付けられるか、またはその同じ方法を用いて調製されてもよい。

【 0 1 5 8 】

当業者であれば、分子中のピリドンが、以下の化学式（式中の R₁、R₂、R₃ および R₄ は上記と同意義である）に示されるように、そのケトおよびエノール形態に互変異性化

50

され得ることを理解しうるため、この開示は構造式がその一方だけを示すだけであっても可能性のあるすべての互変異性体に及ぶものとする。

【化 8 2】



10

【0159】

分析LCMS方法の記載：

方法A：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7 μm粒子；移動相A：0.05% TFAを含む、水；移動相B：0.05% TFAを含む、ACN；勾配：1分にわたり、2-98% B、次いで0.5分間、98% Bで保持；流速：0.8 mL/分；検出：220nmのUV。

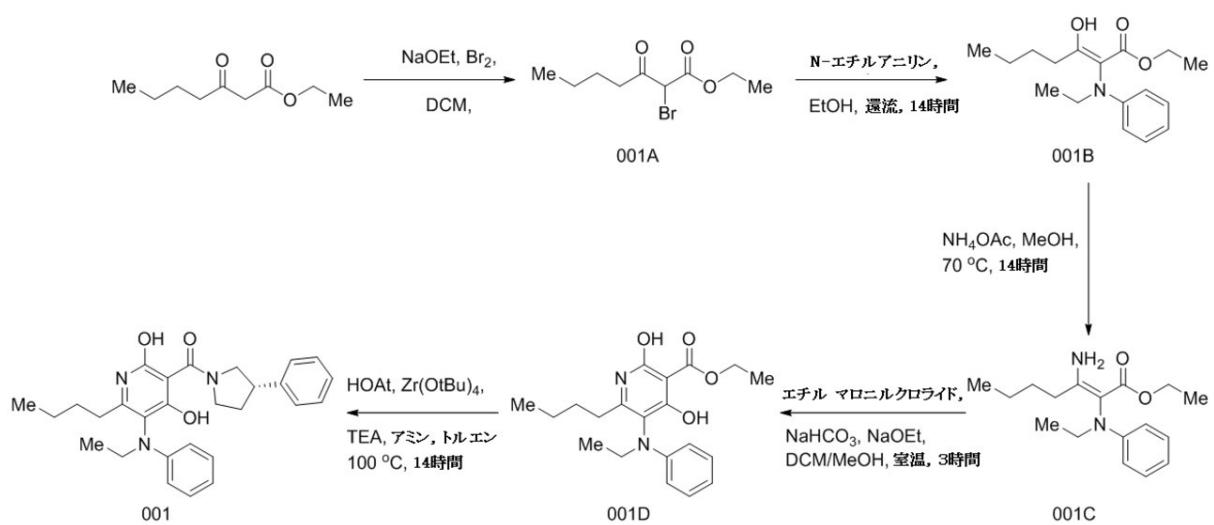
方法B：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7 μm粒子；移動相A：10 mM NH₄OAcを含む、5:95 ACN:水；移動相B：10 mM NH₄OAcを含む、95:5 ACN:水；温度：50；勾配：3分にわたり、0-100% B、次いで0.75分間、100% Bで保持；流速：1.1 mL/分；検出：220nmのUV。

20

【0160】

実施例001：(S)-(6-ブチル-5-(エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシピリジン-3-イル)(3-フェニルピロリジン-1-イル)メタノン

【化 8 3】



30

40

実施例001A：エチル2-ブロモ-3-オキソヘプタノエート

ナトリウムエトキシド(10.8m1、29.0mmol)を、EtOH(58.1m1)中に溶解させた。エチル3-オキソヘプタノエート(5.15m1、29.0mmol)を加え、次いで臭素(1.50m1、29.0mmol)を滴下して加えた。1時間後、反応液を水で希釈し、DCMで2回抽出した。有機層を合わせて、ブラインド洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(ISC0、80gシリカゲルカラム、0から30% EtOAc/ヘキサンの29分の勾配)によって精製し、実施例001A(6.56g、26.1mmol、90%)を透明な油状物として得た。LC/MS(方法A) RT = 0.96分, MS(ESI) m/z: 251.0 (M+H)

50

⁺. ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 4.78 (s, 1H), 4.28 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.75 (td, J=7.3, 3.4 Hz, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 3H), 1.31 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.98 - 0.86 (m, 4H).

【0161】

実施例001B：(E)-エチル2-(エチル(フェニル)アミノ)-3-ヒドロキシヘプト-2-エノエート

実施例001A (1.35g、5.37mmol) およびN-エチルアニリン (0.650g、5.37mmol) を、EtOH (10.73ml) 中に溶解させ、還流で14時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮した。残留物をEtOAcで希釈し、水で洗浄し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (ISCO、80gシリカゲルカラム、0から100%DCM/ヘキサンの29分の勾配) で精製し、実施例001B (0.876g、3.01mmol、56.0%)を得た。LC/MS (方法A) RT = 1.23分, MS (ESI) m/z: 292.3(M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 12.60 (s, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 6.73 - 6.67 (m, 1H), 6.63 (dd, J=8.8, 0.9 Hz, 2H), 4.25 - 4.12 (m, 2H), 3.51 - 3.32 (m, 2H), 2.37 - 2.21 (m, 2H), 1.28 - 1.24 (m, 2H), 1.19 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.12 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.98 - 0.89 (m, 2H), 0.84 (t, J=7.3 Hz, 3H).

【0162】

実施例001C：(E)-エチル3-アミノ-2-(エチル(フェニル)アミノ)ヘプト-2-エノエート

実施例001B (0.943g、3.24mmol) および酢酸アンモニウム (2.50g、32.4mmol) を、MeOH (16.18ml) 中に溶解した。反応混合物を50度で14時間攪拌させた。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物をEtOAc および水中に溶解した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (ISCO、乾燥充填、80gシリカゲルカラム、0から100%EtOAc/ヘキサンの29分の勾配) によって精製し、実施例001C (0.552g、1.90mmol、収率58.7%) を淡黄色の油状物として得た。LC/MS (方法A) RT = 1.068分, MS (ESI) m/z: 291.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.20 - 7.06 (m, 2H), 6.79 - 6.49 (m, 3H), 4.28 - 3.90 (m, 2H), 3.59 - 3.23 (m, 2H), 2.32 - 2.18 (m, 2H), 1.50 - 1.38 (m, 2H), 1.36 - 1.22 (m, 4H), 1.22 - 1.15 (m, 3H), 1.11 - 1.05 (m, 3H), 0.87 - 0.81 (m, 3H).

【0163】

実施例001D：エチル6-ブチル-5-(エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシニコチネート

実施例001C (0.348g、1.20mmol) をDCM (5.99ml) 中に溶解し、重炭酸ナトリウム (5.99ml、5.99mmol) を加えた。エチルマロニルクロライド (0.453ml、3.60mmol) を0.5mLのDCM中に溶解させ、滴下して加えた。反応混合物を環境温度で3時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Clで希釈し、DCMで3回洗浄した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。残留物に、EtOH (5.99ml) およびナトリウムエトキシド (1.790ml、4.79mmol) を加えた。反応混合物を環境温度で一晩攪拌し、真空中で濃縮した。残留物を1N HCl およびDCMで希釈した。層を分離し、水層をDCM (x2) で逆抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、0-100%のEtOAc/DCMで溶出しながら、80gカラムを用いて、ISCOで精製して、実施例001D (0.225g、0.628mmol、収率52.4%)を得た。LC/MS (方法A) RT = 0.968分, MS (ESI) m/z: 359.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 13.66 (br. s., 1H), 10.37 (br. s., 1H), 7.24 - 7.13 (m, 2H), 6.75 (t, J=7.3 Hz, 1H), 6.64 - 6.56 (m, 2H), 4.43 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.57 (dd, J=9.9, 7.3 Hz, 2H)

10

20

30

40

50

), 2.66 - 2.47 (m, 2H), 1.65 - 1.57 (m, 2H), 1.41 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.39 - 1.30 (m, 2H), 1.23 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.86 (t, J=7.4 Hz, 3H).

【0164】

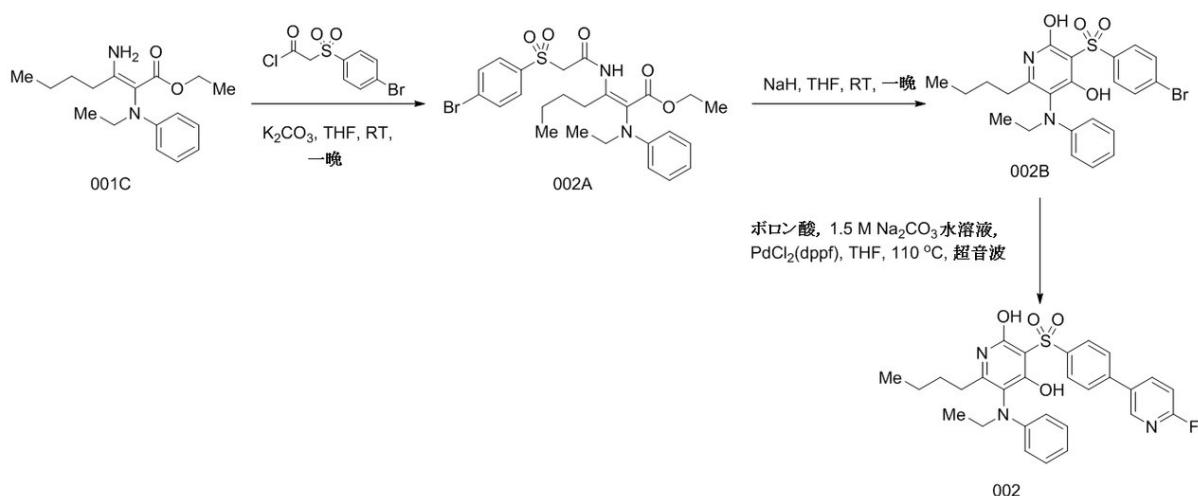
実施例 001 : (S) - (6 - ブチル - 5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) (3 - フェニルピロリジン - 1 - イル) メタノン

実施例 001D (0.015 g、0.042 mmol) および (S) - 3 - フェニルピロリジン ヒドロクロライド (7.7 mg、0.042 mmol) の、トルエン (0.697 mL) 中の溶液に、T E A (0.012 mL、0.084 mmol) を加えた。反応混合物を 5 分間攪拌した。攪拌反応液に、H O A t (3.4 mg、0.025 mmol) 、次いで t e r t - プトキシドジルコニウム (I V) (9.8 μL、0.025 mmol) を加えた。反応液を 100 °C で 14 時間攪拌した。反応混合物を、室温で 1 N H C l (3 mL) を加えて反応を停止させた。反応混合物を D C M で抽出した。有機層を合わせて乾燥させ、濃縮し、残留物を D M F 中に溶解させ、以下の条件：カラム：X B r i d g e C 1 8、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A : 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5 : 95 アセトニトリル：水；移動相 B : 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95 : 5 アセトニトリル：水；勾配：20 分にわたり、30 - 70 % B、次いで 5 分間、100 % B で保持；流速：20 mL / 分を用いて、分取 L C / M S によって精製し、実施例 001 (0.0084 g、0.018 mmol、収率 42.8 %) を得た。LC/MS (方法 A) RT = 0.973 分, MS (ESI) m/z: 460.2 (M+H)+. 1H NMR (500MHz, DMSO - d₆) 7.33 (br. s., 4H), 7.24 (br. s., 1H), 7.14 (br. s., 2H), 6.64 (br. s., 1H), 6.55 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.01 - 3.35 (m, 4H), 3.17 (d, J=4.8 Hz, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.34 - 1.89 (m, 4H), 1.41 (br. s., 2H), 1.20 - 1.06 (m, 5H), 0.71 (br. s., 3H)) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった). ヒト APJ cAMP 有効範囲 B.

【0165】

実施例 002 : (S) - (6 - ブチル - 5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) (3 - フェニルピロリジン - 1 - イル) メタノン

【化 84】



実施例 002A : (E) - エチル 3 - (2 - ((4 - ブロモフェニル)スルホニル) アセトアミド) - 2 - (エチル(フェニル)アミノ)ヘプト - 2 - エノエート

実施例 001C (532 mg、1.83 mmol) を T H F (18.300 mL) 中に溶解させ、炭酸カリウム (1270 mg、9.16 mmol) を反応混合物に加えた。2 - ((4 - ブロモフェニル)スルホニル) アセチル クロライド (1090 mg、3.66 mmol) を加え、反応混合物を 14 時間攪拌させた。反応混合物を飽和 N H 4 C l で希釈し、D C M で 3 回抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、乾燥させ (N a 2 S O 4)、濾過し、真空で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (I S C O 、40 g シリカゲルカラム、0 から 50 % E t O A c / ヘキサンの 19 分の勾配) で精製し、実

10

20

30

40

50

施例 002A (0.668 g、1.21 mmol、収率 66.1%) を黄色の固体として得た。LC/MS (方法 A) RT = 1.10 分, MS (ESI) m/z: 551.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 11.90 (s, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.73 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.20 (dd, J=8.8, 7.5 Hz, 2H), 6.74 (t, J=7.3 Hz, 1H), 6.58 (dd, J=8.7, 1.0 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.12 - 4.05 (m, 2H), 3.41 (d, J=5.9 Hz, 2H), 2.86 - 2.71 (m, 2H), 1.35 - 1.23 (m, 4H), 1.21 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.05 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.85 - 0.72 (m, 3H).

【0166】

実施例 002B : 3 - ((4 - プロモフェニル)スルホニル) - 6 - ブチル - 5 - (エチル(フェニル)アミノ)ピリジン - 2 , 4 - ジオール

実施例 002A (688 mg、1.25 mmol) を THF (25.600 ml) 中に溶解させた。水素化ナトリウム (100 mg、2.50 mmol、60% 鉱油中の懸濁液) を加え、反応混合物を環境温度で 14 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、1N HCl、水、次いでブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (ISCO、24 gシリカゲルカラム、0 から 100% EtOAc / ヘキサンの 19 分の勾配) によって精製し、実施例 002B (309 mg、0.611 mmol、収率 49.0%)を得た。LC/MS (方法 A) RT = 1.09 分, MS (ESI) m/z: 505.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, クロロホルム-d) 11.53 (s, 1H), 10.64 (br. s., 1H), 7.96 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.28 - 7.25 (m, 2H), 6.85 (t, J=7.3 Hz, 1H), 6.62 (d, J=7.7 Hz, 2H), 2.72 - 2.41 (m, 2H), 1.63 - 1.59 (m, 2H), 1.43 - 1.24 (m, 5H), 0.96 - 0.79 (m, 5H).

【0167】

実施例 002 : 6 - ブチル - 5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 3 - ((4 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル)フェニル)スルホニル)ピリジン - 2 , 4 - ジオール

実施例 002B (15 mg、0.030 mmol)、(6 - フルオロピリジン - 3 - イル)ボロン酸 (13 mg、0.089 mmol)、および PdC₁₂ (dppf) - CH₂C₁₂ 付加体 (2.42 mg、2.97 μmol) を、THF (848 μl) 中に溶解させ、1.5 M 炭酸ナトリウム水溶液 (59 μl、0.089 mmol) を加えた。反応混合物を窒素で 10 分間脱気した。反応混合物を次いで密閉し、マイクロ波照射下で 30 分間、100°で加熱した。反応混合物を濾過し、真空で濃縮した。残留物を DMF 中に溶解させ、濾過し、以下の条件：カラム：Xbridg C18、19 x mm、5 μm 粒子；移動相 A：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5 : 95 アセトニトリル：水；移動相 B：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95 : 5 アセトニトリル：水；勾配：20 分間、20 - 60% B、次いで 4 分間、100% B で保持；流速：20 mL / 分を用いて、分取 LC / MS によって精製し、実施例 002 (9.8 mg、0.018 mmol、収率 62%)を得た：LC/MS (方法 A) RT = 1.07 分, MS (ESI) m/z: 522.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.60 (br. s., 1H), 8.34 (br. s., 1H), 8.00 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.84 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.32 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.06 (t, J=7.6 Hz, 2H), 6.55 (t, J=6.9 Hz, 1H), 6.48 (d, J=8.0 Hz, 2H), 2.33 - 2.11 (m, 2H), 1.40 (br. s., 2H), 1.23 (s, 2H), 1.16 (d, J=7.2 Hz, 2H), 1.08 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.72 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。ヒト APJ cAMP 有効範囲 A.

【0168】

実施例 003 : 1 - ((4 - ((6 - ブチル - 5 - (エチル(フェニル)アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル)スルホニル)フェニル) - 5 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン

10

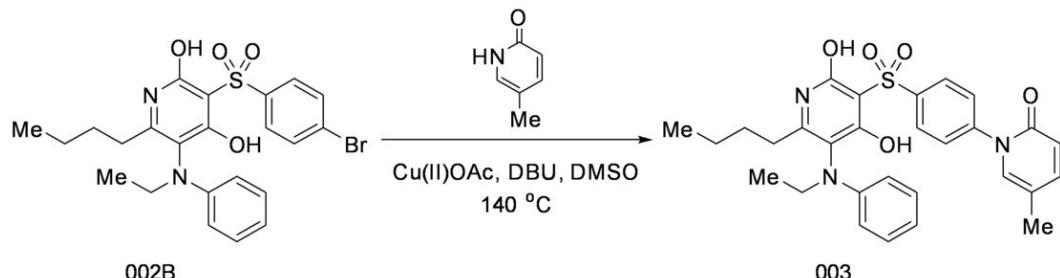
20

30

40

50

【化 8 5】



実施例 002B (18 mg、0.035 mmol)、5-メチルピリジン-2(1H)-オノン (7.6 mg、0.069 mmol)、および酢酸銅 (II) (6.3 mg、0.035 mmol) を、DMSO (989 μL) およびDBU (10 μL、0.069 mmol) 中に溶解した。反応混合物を窒素で10分間脱気した。反応混合物を密閉し、140℃に加熱し、14時間攪拌した。残留物をDMSO中で希釈し、濾過し、以下の条件：カラム：XBridg C18、19 × 200 mm、5 μm粒子；移動相A：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5:95 アセトニトリル：水；移動相B：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95:5 アセトニトリル：水；勾配：19分にわたり、15-55% B、次いで5分間、100% Bで保持；流速：20 mL/分を用いて、分取LC/MSによって精製し、実施例003 (10.1 mg、0.0190 mmol、収率54.1%)を得た：LC/MS (方法A) RT = 1.01 分, MS (ESI) m/z: 534.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 - 7.80 (m, 2H), 7.56 - 7.28 (m, 5H), 7.03 (br. s., 2H), 6.44 (d, J=8.8 Hz, 3H), 3.94 - 3.06 (m, 2H), 2.30 - 2.10 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.39 (br. s., 2H), 1.21 - 0.99 (m, 5H), 0.73 (br. s., 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった). ヒト APJ cAMP 有効範囲 A.

[0 1 6 9]

実施例 004 : 6 - ブチル - 3 - ((4 - シクロプロピルフェニル) スルホニル) - 5 - (エチル (フェニル) アミノ) ピリジン - 2 , 4 - ジオール

【化 8 6】



実施例 002B (17.5 mg、0.0350 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (17.8 mg、0.208 mmol)、PdOAc₂ (3.11 mg、0.0140 mmol)、トリシクロヘキシリホスホニウムテトラフルオロボレート (10.20 mg、0.0280 mmol)、およびリン酸三カリウム (29.4 mg、0.138 mmol) を、トルエン (989 μl) 中に溶解し、窒素で 10 分間脱気した。反応混合物の容器を密閉し、マイクロ波照射下、140°で 60 分間加熱した。反応混合物を濾過し、真空で濃縮した。残留物を DMF 中に溶解させ、以下の条件：カラム：XBridge C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5 : 95 アセトニトリル：水；移動相 B：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95 : 5 アセトニトリル：水；勾配：20 分にわたり、30 - 70% B、次いで 5 分間、100% B で保持；流速：20 mL / 分を用いて、分取 LC / MS によって精製し、実施例 004 (5.4 mg、0.011 mmol、収率 33%) を得た：LC/MS (方法 A) RT = 1.11 分, MS

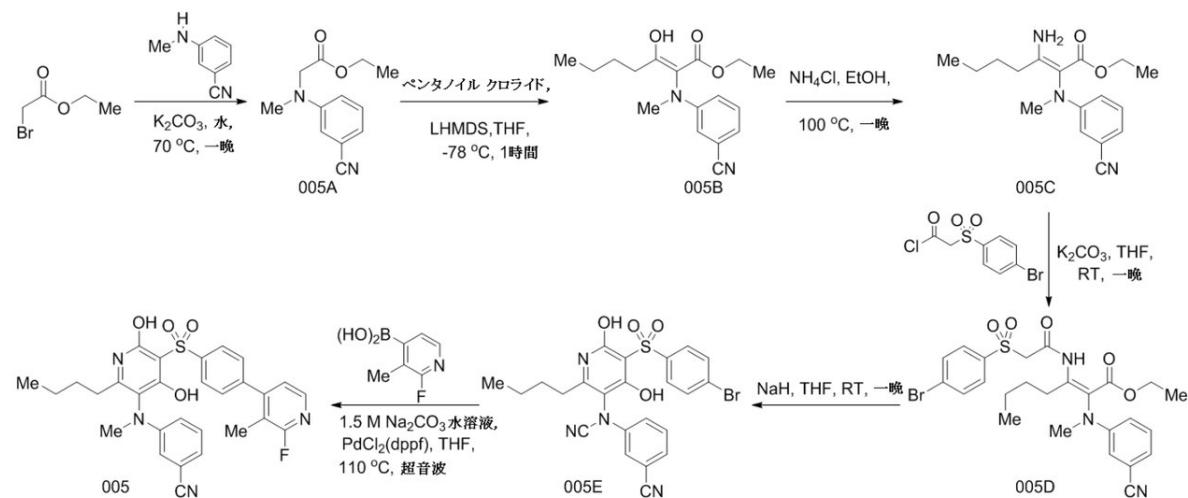
(ESI) m/z: 467.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (600MHz, DMSO - d₆) 7.84 (d, J=7.1 Hz, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 2H), 7.14 (br. s., 2H), 6.66 (br. s., 1H), 6.60 - 6.51 (m, 2H), 2.44 - 2.20 (m, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.51 (br. s., 1H), 1.44 - 1.35 (m, 3H), 1.19 - 1.11 (m, 4H), 1.06 (d, J=6.9 Hz, 2H), 0.86 (s, 1H), 0.80 (br. s., 2H), 0.72 (t, J=7.4 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった). ヒト APJ cA MP 有効範囲 A.

【0170】

実施例 005 : 3 - ((2 - ブチル - 5 - ((4 - ((2 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル) スルホニル) - 4 , 6 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) ベンゾニトリル

10

【化87】



20

実施例 005 A : エチル 2 - ((3 - シアノフェニル) (メチル) アミノ) アセテート エチル 2 - ブロモアセテート (0 . 5 0 m L、4 . 5 mm o l)、3 - (メチルアミノ) ベンゾニトリル (0 . 5 9 6 g、4 . 5 1 mm o l)、および炭酸カリウム (3 . 1 2 g、2 2 . 5 mm o l) を水 (1 2 . 8 8 m L) 中に溶解し、7 0 で 1 4 時間加熱した。反応液を水および E t O A c で希釈した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。残留物を、0 - 1 0 0 % E t O A c / ヘキサンで溶出しながら、4 0 g カラムを用いて、I S C O で精製し、エチル実施例 005 A (0 . 6 0 0 g、2 . 7 5 mm o l、収率 6 1 . 0 %) を淡黄色の油状物として得た。LC/MS (方法 A) RT = 1.01 分, MS (ESI) m/z: 219.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, クロロホルム - d) 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.03 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.91 - 6.89 (m, 1H), 6.80 - 6.79 (m, 1H), 4.22 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.29 (t, J=7.0 Hz, 3H).

30

【0171】

実施例 005 B : エチル 2 - ((3 - シアノフェニル) (メチル) アミノ) - 3 - オキソヘプタノエート

40

実施例 005 A (0 . 2 4 5 g、1 . 1 2 mm o l) を T H F (1 1 . 2 3 m l) 中に溶解し、- 7 8 に冷却した。冷却溶液に L H M D S (0 . 1 3 3 m L、1 . 1 2 mm o l) を加え、反応混合物を 2 5 分間攪拌させた。ペントノイルクロライド (0 . 1 3 3 m l、1 . 1 2 mm o l) を加え、反応混合物を 1 時間にわたり、ゆっくりと環境温度に昇温させた。反応混合物を水および E t O A c で希釈した。層を分離して、有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。残留物を、0 - 1 0 0 % E t O A c / ヘキサンを用いて、4 0 g カラム上で、I S C O で精製し、実施例 005 B (0 . 1 5 0 g、0 . 4 9 6 mm o l、収率 4 4 . 2 %) を無色の油状物として得た。LC/MS (方法 A) RT = 1.30 分, MS (ESI) m/z: 303.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, クロロホ

50

ルム - d) 12.34 (s, 1H), 7.17 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.93 (dt, J=7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.80 - 6.76 (m, 1H), 6.76 - 6.72 (m, 1H), 4.17 - 3.97 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.27 - 2.12 (m, 2H), 1.54 - 1.47 (m, 2H), 1.23 (dt, J=15.0, 7.5 Hz, 2H), 1.05 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.79 (t, J=7.4 Hz, 3H).

【0172】

実施例 005C : (E) - エチル 3 - アミノ - 2 - ((3 - シアノフェニル) (メチル) アミノ) ヘプト - 2 - エノエート

実施例 005B (0.150 g、0.496 mmol) および酢酸アンモニウム (0.765 g、9.92 mmol) を、EtOH (4.96 ml) 中に溶解させ、100 に加熱した。反応混合物を一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、EtOAc および水中に溶解した。層を分離し、有機層を水で洗浄し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。残留物を、0 - 100% EtOAc / ヘキサンで溶出しながら、40 g カラムを用いて、ISCO で精製し、実施例 005C (0.137 g、0.455 mmol、収率 92%) を得た。LC/MS (方法 A) RT = 1.27 分, MS (ESI) m/z: 302.2 (M+H)+. 1H NMR (400MHz, クロロホルム - d) 7.27 - 7.20 (m, 1H), 6.96 (dt, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.88 - 6.86 (m, 1H), 6.85 - 6.81 (m, 1H), 4.21 - 3.97 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.34 - 2.11 (m, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 2H), 1.38 - 1.24 (m, 2H), 1.08 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.88 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)。

【0173】

実施例 005D : (E) - エチル 3 - (2 - ((4 - ブロモフェニル) スルホニル) アセトアミド) - 2 - ((3 - シアノフェニル) (メチル) アミノ) ヘプト - 2 - エノエート
実施例 005C (0.137 g、0.455 mmol) を、THF (4.55 ml) 中に溶解させ、炭酸カリウム (0.314 g、2.27 mmol) を加えた。2 - ((4 - ブロモフェニル) スルホニル) アセチルクロライド (0.271 g、0.909 mmol) を加えて、反応混合物を 14 時間攪拌させた。反応混合物を飽和 NH4Cl で希釈し、DCM で 3 回抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na2SO4)、濾過し、真空で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (ISCO、40 g シリカゲルカラム、0 から 50% EtOAc / ヘキサンの 19 分の勾配) によって精製し、実施例 005D (0.205 g、0.364 mmol、収率 80%) を得た。LC/MS (方法 A) RT = 1.24 分, MS (ESI) m/z: 562.2 (M+H)+. 1H NMR (400MHz, クロロホルム - d) 7.88 - 7.85 (m, 2H), 7.79 - 7.75 (m, 2H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 7.09 - 7.05 (m, 1H), 6.85 - 6.83 (m, 1H), 6.79 (dd, J=8.0, 2.3 Hz, 1H), 4.18 - 4.15 (m, 2H), 4.14 (d, J=2.4 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.89 - 2.65 (m, 2H), 1.43 - 1.24 (m, 6H), 1.08 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.84 (t, J=7.3 Hz, 3H).

【0174】

実施例 005E : 3 - ((5 - ((4 - ブロモフェニル) スルホニル) - 2 - プチル - 4, 6 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) ベンゾニトリル

実施例 005D (205 mg、0.364 mmol) を、THF (6.00 ml) 中に溶解した。水素化ナトリウム (29.2 mg、0.729 mmol、鉱油中の 60% 分散液) を加えて、反応液を一晩攪拌させた。反応液を EtOAc で希釈し、1N HCl、水、次いでブラインで洗浄し、乾燥させ (Na2SO4)、濾過し、真空で濃縮した。粗製物質を、カラムクロマトグラフィー (ISCO、24 g シリカゲルカラム、0 から 100% EtOAc / ヘキサンの 19 分の勾配) で精製し、実施例 005E (0.122 g、0.236 mmol、収率 64.8%) を得た。LC/MS (方法 A) RT = 1.15 分, MS (ESI) m/z: 516.1 (M+H)+. 1H NMR (400MHz, クロロホルム - d) 11.60 (s, 1H), 10.92 - 10.74 (m, 1H), 7.95 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 7.12 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 6.80 (dd, J=8.0, 2.3 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.59 - 2.40 (m, 2H), 1.66 - 1.58 (m, 2H), 1.43 - 1.32 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.3 Hz, 3H).

10

20

30

40

50

【0175】

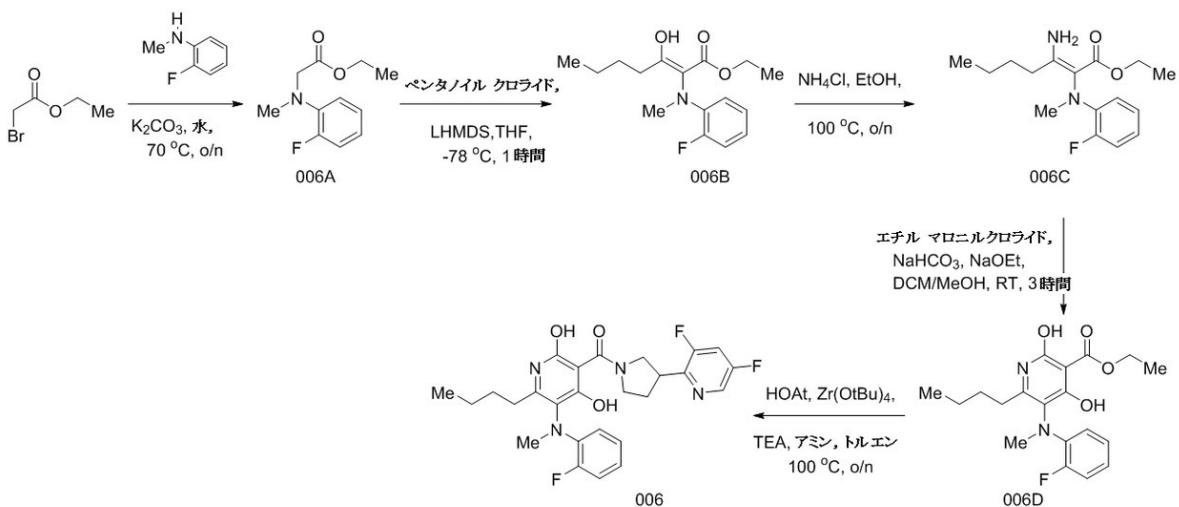
実施例 005 : 3 - ((2 - ブチル - 5 - ((4 - (2 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 4 - イル) フェニル) スルホニル) - 4 , 6 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) ベンゾニトリル

実施例 005 E (15 mg、0.029 mmol)、(2 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 4 - イル) ボロン酸 (13.50 mg、0.0870 mmol)、および Pd C 12 (dppf) - CH₂C₁₂ 付加体 (2.37 mg、2.90 μmol) を、THF (830 μL) 中に溶解させ、1.5 M 炭酸ナトリウム水溶液 (58.1 μL、0.0870 mmol) を加えた。反応混合物を窒素で 10 分間脱気した。反応混合物の溶液をついで密閉し、マイクロ波照射下、110 °C で 30 分間加熱した。反応混合物を濾過し、真空で濃縮した。残留物を DMF 中に溶解させ、濾過し、以下の条件：カラム：X Bridge C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5 : 95 アセトニトリル：水；移動相 B：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95 : 5 アセトニトリル：水；勾配：20 分にわたり、15 - 55 % B、次いで 5 分間、100 % B で保持；流速：20 mL / 分を用いて、分取 LC / MS によって精製し、AB - 0.05 (11 mg、0.020 mmol、収率 69%) を得た：LC/MS (方法 A) RT = 1.03 分, MS (ESI) m/z: 547.0 (M+H)⁺. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 - 8.09 (m, 1H), 8.01 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.54 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.26 (br. s., 2H), 6.97 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.83 - 6.73 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.15 (s, 5H), 1.40 (br. s., 2H), 1.24 - 1.13 (m, 2H), 0.75 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった). ヒト APJ cAMP 有効範囲 A.

【0176】

実施例 006 : (6 - ブチル - 5 - ((2 - フルオロフェニル) (メチル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシピリジン - 3 - イル) (3 - (3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) メタノン

【化 88】



実施例 006 A : ベンジル 2 - ((2 - フルオロフェニル) (メチル) アミノ) アセテート

ベンジル 2 - プロモアセテート (0.50 mL、3.2 mmol)、2 - フルオロ - N - メチルアニリン (0.399 g、3.19 mmol)、および炭酸カリウム (2.202 g、15.93 mmol) を、水 (9.11 mL) 中に溶解させ、70 °C で 14 時間加熱した。反応混合物を水および EtOAc で希釈した。層を分離し、有機層をブライインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。残留物を 40 g カラム上で、ISC O 0 - 100% EtOAc / ヘキサンで精製し、実施例 006 A (0.750 g、2.33 mmol、収率 73.2%) を得た。化合物 006 A をさらに精製せず用いた。LC /

10

20

30

40

50

MS (方法 A) RT = 1.14 分, MS (ESI) m/z: 274.1 (M+H)⁺.

【 0 1 7 7 】

実施例 0 0 6 B : ベンジル 2 - ((2 - フルオロフェニル) (メチル) アミノ) - 3 - オキソヘプタノエート

実施例 0 0 6 A (0.750 g、2.74 mmol) を、THF (27.4 ml) 中に溶解させ、-78 に冷却した。冷却溶液に LHMDS (5.49 ml、5.49 mmol) を加えた。反応混合物を 25 分間攪拌させ、ペンタノイルクロライド (0.326 ml、2.74 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を 1 時間かけてゆっくりと環境温度に昇温させた。反応混合物を水および EtOAc で希釈した。層を分離し、有機層をブレインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。残留物を 0 - 100% EtOAc / ヘキサンで溶出しながら、80 g のカラムを用いて、ISCO で精製し、実施例 0 0 6 B (0.202 g、0.565 mmol、21%)を得た。LC/MS (方法 A) RT = 1.34 分, MS (ESI) m/z: 358.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 12.04 (s, 1H), 7.10 - 7.07 (m, 2H), 6.93 (ddd, J=4.3, 3.2, 2.2 Hz, 2H), 6.78 (d, J=8.1 Hz, 3H), 6.63 - 6.53 (m, 2H), 5.01 (d, J=5.1 Hz, 2H), 2.92 (d, J=2.2 Hz, 3H), 2.37 - 2.17 (m, 2H), 1.49 - 1.32 (m, 2H), 1.22 - 1.07 (m, 2H), 0.71 (t, J=7.3 Hz, 3H).

【 0 1 7 8 】

実施例 0 0 6 C . (E) - ベンジル 3 - アミノ - 2 - ((2 - フルオロフェニル) (メチル) アミノ) ヘプト - 2 - エノエート

実施例 0 0 6 B (0.561 g、1.57 mmol) および酢酸アンモニウム (2.42 g、31.4 mmol) を、EtOH (15.70 ml) 中に溶解させ、100 に加熱した。反応混合物を 14 時間攪拌させた。反応混合物を濃縮し、EtOAc および水に溶解させた。層を分離し、有機層を水で洗浄し、ブレインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。残留物を 0 - 100% EtOAc / ヘキサンで溶出しながら、40 g カラムを用いて、ISCO で精製し、実施例 0 0 6 C (0.332 g、0.931 mmol、収率 59.3%)を得た。LC/MS (方法 A) RT = 1.29 分, MS (ESI) m/z: 357.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, クロロホルム-d) 7.28 - 7.21 (m, 4H), 7.11 (dd, J=7.3, 2.3 Hz, 2H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 6.76 - 6.71 (m, 1H), 6.71 - 6.66 (m, 2H), 5.12 (d, J=9.6 Hz, 2H), 3.13 (d, J=3.0 Hz, 3H), 2.51 - 2.31 (m, 2H), 1.54 - 1.46 (m, 2H), 1.39 - 1.32 (m, 2H), 0.89 (t, J=7.3 Hz, 3H).

【 0 1 7 9 】

実施例 0 0 6 D : エチル 6 - ブチル - 5 - ((2 - フルオロフェニル) (メチル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシコチネート

実施例 0 0 6 C (0.100 g、0.281 mmol) を DCM (1.403 ml) 中に溶解させ、重炭酸ナトリウム (1.403 ml、1.403 mmol) を加えた。エチルマロニルクロライド (0.106 ml、0.842 mmol) を、0.5 mL の DCM 中に溶解させ、滴下して加えた。反応混合物を環境温度で 14 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH₄Cl で希釈し、DCM で 3 回洗浄した。有機層を合わせて、ブレインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空で濃縮した。残留物に、EtOH (1.403 ml) およびナトリウムエトキシド (0.419 ml、1.12 mmol) を加えた。反応混合物を環境温度で 14 時間攪拌させた。反応混合物を真空で濃縮した。残留物を 1 N HCl および DCM で希釈した。層を分離し、水層を DCM × 2 で逆抽出した。有機層を合わせて、ブレインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。残留物を EtOAc / DCM 0 - 100% で溶出しながら、80 g カラムを用いて、ISCO で精製し、実施例 0 0 6 D (0.041 g、0.113 mmol、収率 40.3%)を得た。

LC/MS (方法 A) RT = 1.13 分, MS (ESI) m/z: 363.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 13.76 (s, 1H), 10.15 - 9.68 (m, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 6.96 (ddd, J=13.8, 8.0, 1.3 Hz, 1H), 6.89 - 6.76 (m, 2H), 4.53 - 4.39 (m, 2H), 3.23 (d, J=1.8 Hz, 3H), 2.77 - 2.51 (m, 2H), 1.67 - 1.59 (m, 2H), 1.44 (t

10

20

30

40

50

, J=7.0 Hz, 3H), 1.39 - 1.30 (m, 2H), 0.90 (t, J=7.3 Hz, 3H).

【0180】

実施例006：(6-ブチル-5-((2-フルオロフェニル)(メチル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシピリジン-3-イル)(3-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)メタノン

実施例006D(0.025g、0.069mmol)および3,5-ジフルオロ-2-(ピロリジン-3-イル)ピリジン(0.013g、0.069mmol)の、トルエン(1.150ml)中の溶液に、TEA(0.019ml、0.14mmol)を加えた。反応混合物を5分間攪拌した。攪拌した反応混合物に、HOAt(5.63mg、0.0410mmol)、次いでt-ブトキシドジルコニウム(IV)(0.016ml、0.0411mmol)を加えた。反応混合物を100℃で4時間攪拌した。混合物に1N HCl(3mL)を加えて、環境温度で反応を停止させた。反応混合物をDCMで抽出した。有機層を合わせて、乾燥させ、真空で濃縮した。残留物をDMF中に溶解させ、濾過し、以下の条件：カラム：XBridge C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5：95 アセトニトリル：水；移動相B：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95：5 アセトニトリル：水；勾配：19分にわたり、30-70% B、次いで5分間、100% Bで保持；流速：20mL/分を用いて、分取LC/MSによって精製し、実施例006(4.1mg、8.2μmol、収率12%)を得た。LC/MS(方法A) RT = 0.95 分, MS (ESI) m/z: 501.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.48 (br. s., 1H), 7.92 (br. s., 1H), 7.05 (br. s., 4H), 3.91 (s, 1H), 3.85 - 3.49 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 2.26 (d, J=7.3 Hz, 4H), 1.46 - 1.06 (m, 4H), 0.71 (t, J=6.9 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった). ヒトAPJ cAMP 有効範囲 A.

10

20

【0181】

以下の表に列挙される化合物は、前記の方法を用いて合成した。

30

40

50

【表3】

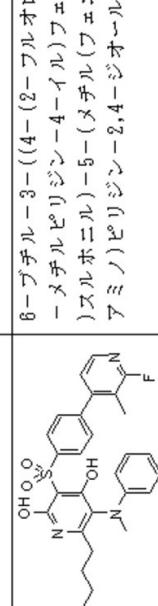
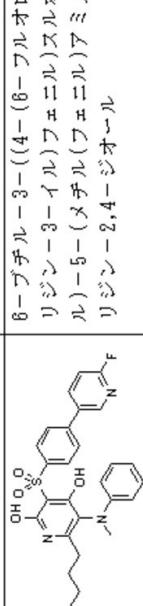
実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分) 方法 M+H	cAMP EC ₅₀ 有効範囲
007		(S)-(6-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-5-(メチル(フェニル)アミノ)ピリジン-3-イル)(3-フェニルピロリジン-1-イル)メタノン	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.31 (m, 4H), 7.23 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.16 A - 7.06 (m, 2H), 6.62 (t, J=6.4 Hz, 1H), 6.51 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.54 - 3.29 (m, 2H), 3.04 (m, 3H), 2.22 (m, 3H), 2.00 - 1.84 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 0.72 (m, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかつた)	0.99 A 446.4	B
008		(R)-(6-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-5-(メチル(フェニル)アミノ)ピリジン-3-イル)(3-フェニルピロリジン-1-イル)メタノン	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.31 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.51 (m, 2H), 3.92 - 3.67 (m, 1H), 3.64 - 3.29 (m, 1H), 3.04 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.22 (m, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.41 (m, 2H), 1.17 (m, 2H), 0.74 (m, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかつた)	0.99 A 446.4	B

【表4】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分) 方法 M+H	hRPI cAMP EC ₅₀ 有効範囲
009		(R)-(6-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-5-(イソドリン-1-イル)ピリジン-3-イル)(3-フェニルピロリジン-1-イル)メタノン	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.39 – 7.20 (m, 5H), 7.10 – 7.03 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.56 (t, J=7.1 Hz, 1H), 6.03 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.57 – 3.32 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.49 – 2.42 (m, 2H), 2.40 – 2.19 (m, 3H), 2.07 – 1.88 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.25 – 1.14 (m, 2H), 0.76 (m, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	0.98 A 458.2	B
010		3-((4-(4-ブロモフェニル)スルホニル)-6-ブチル-5-(メチル(フェニル)アミノ)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.95 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.85 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.17 (t, J=7.7 Hz, 2H), 6.69 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.37 – 2.26 (m, 2H), 1.41 (dt, J=15.1, 7.5 Hz, 2H), 1.22 – 1.14 (m, 2H), 0.73 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.02 A 491/493	B

【0182】

【表 5】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分) 方法 M+H	hAPI cAMP EC ₅₀ 有効範囲
011		6-ブチル-3-((4-((2-フルオロエチル)ビニル)スルホニル)-5-(メチル(フェニル)アミノ)ビリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.13 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.81 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.27 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.11 (t, J=7.4 Hz, 2H), 6.62 (t, J=6.9 Hz, 1H), 6.52 (d, J=7.7 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.23 (br, s., 2H), 2.15 (s, 3H), 1.41 (dd, J=15.0, 7.3 Hz, 2H), 1.23 – 1.11 (m, 2H), 0.74 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.00	A 522.2
012		6-ブチル-3-((4-((6-フルオロピリジン-3-イル)スルホニル)-5-(メチル(フェニル)アミノ)ビリジン-2,4-ジオール)-3-((4-((6-フルオロピリジン-3-イル)スルホニル)-5-(メチル(フェニル)アミノ)ビリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.62 (br, s., 1H), 8.40 – 8.33 (m, 1H), 8.07 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.91 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.13 (t, J=7.7 Hz, 2H), 6.64 (t, J=7.1 Hz, 1H), 6.53 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.25 (d, J=6.9 Hz, 2H), 1.41 (dd, J=15.4, 7.9 Hz, 2H), 1.22 – 1.10 (m, 2H), 0.74 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.00	A 508.1

【表 6】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分) 方法 M+H	hAFJ cAMP EC ₅₀ 有効範囲
013		6-ブチル-5-(インドリン-1-イル)-3-((4-(3-メチルピリジン-4-イル)フェニル)スルホニル)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, J=4.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.25 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.83 - 6.77 (m, 1H), 6.49 - 6.43 (m, 1H), 5.86 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 2H), 2.36 (d, J=13.1 Hz, 2H), 2.29 - 2.23 (m, 2H), 2.20 (br. s., 3H), 1.45 - 1.36 (m, 2H), 1.19 (dt, J=14.7, 7.4 Hz, 2H), 0.78 - 0.70 (m, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	0.87	A 516.3
014		6-ブチル-5-(メチル(フェニル)アミノ)-3-((4-(3-メチルピリジン-4-イル)フェニル)スルホニル)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.51 (br. s., 2H), 7.97 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.48 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.26 (br. s., 1H), 7.04 (t, J=7.6 Hz, 2H), 6.52 (t, J=7.0 Hz, 1H), 6.44 (d, J=7.9 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.12 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.38 (d, J=5.4 Hz, 2H), 1.22 - 1.12 (m, 2H), 0.75 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	0.87	A 504.3

【0183】

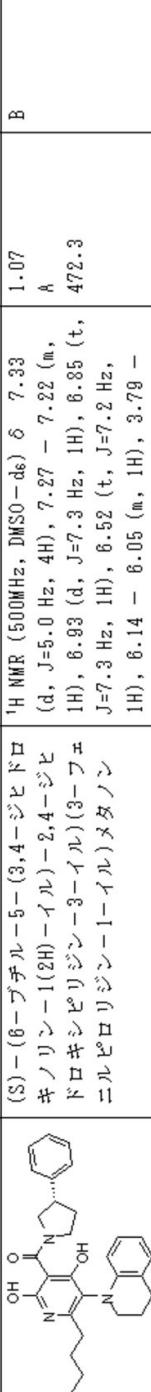
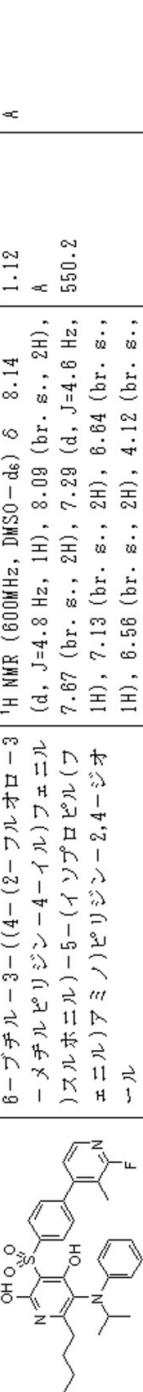
【表7】

【表 8】

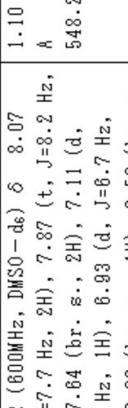
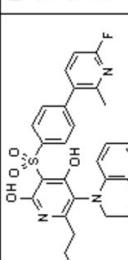
実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hAPI cAMP EC ₅₀ 有効範囲
017		6-ブチル-5-(メチル(フェニル)アミノ)-3-((4-(2-メチルビリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.52 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.71 – 7.63 (m, 3H), 7.35 (dd, J=7.3, 5.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.7 Hz, 2H), 6.89 (t, J=7.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J=8.1 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.37 – 2.23 (m, 2H), 1.51 – 1.36 (m, 2H), 1.25 – 1.13 (m, 2H), 0.75 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	0.82 A	504.2
018		1-(4-((6-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-5-(メチル(フェニル)アミノ)ピリジン-3-イル)スルホニル)フエニル)-5-クロロピリジン-2(1H)-オノン	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.01 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.96 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=9.9, 2.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.06 (t, J=7.7 Hz, 2H), 6.58 – 6.50 (m, 2H), 6.46 (d, J=8.1 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.13 (t, J=7.7 Hz, 2H), 1.39 (br. s., 2H), 1.21 – 1.10 (m, 2H), 0.75 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.40 A	540.1

【0184】

【表 9】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hAFU cAMP EC ₅₀
019		(S)-(6-ブチル-5-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-2,4-ジヒドロキシビリジン-3-イル)(3-フェニルビロビリジン-1-イル)メタノン	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.33 (d, J=5.0 Hz, 4H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 6.93 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.85 (t, J=7.3 Hz, 1H), 6.52 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.14 – 6.05 (m, 1H), 3.79 – 3.48 (m, 6H), 3.22 (d, J=5.2 Hz, 1H), 2.88 – 2.69 (m, 2H), 2.39 – 2.31 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.08 – 1.88 (m, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.28 – 1.16 (m, 2H), 0.77 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.07 A 472.3	B
020		6-ブチル-3-((4-((2-フルオロオロ-3-メチルビリジン-4-イル)フェニル)スルホニル)-5-(イソプロピル(フェニル)アミノ)ビリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (600MHz, DMSO-d ₆) δ 8.14 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.09 (br. s., 2H), 7.87 (br. s., 2H), 7.29 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.13 (br. s., 2H), 6.64 (br. s., 1H), 6.58 (br. s., 2H), 4.12 (br. s., 1H), 4.05 – 3.87 (m, 2H), 2.43 – 2.20 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.46 – 1.31 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.14 (br. s., 6H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.12 A 550.2	A

【表10】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hAPJ cAMP EC ₅₀ 有効範囲
			方法 M+H		A
021		6-ブチル-5-((3,4-ジヒドロキノリ)ン-1(2H)-イル)-3-((4-(6-フルオロ-2-メチルビリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)ビリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (600MHz, DMSO-d ₆) δ 8.07 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.87 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.64 (br. s., 2H), 7.11 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J=6.7 Hz, 1H), 6.86 (br. s., 1H), 6.52 (br. s., 1H), 6.12 (d, J=7.9 Hz, 1H), 2.83 – 2.70 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.36 – 2.24 (m, 2H), 2.03 – 1.88 (m, 2H), 1.53 – 1.40 (m, 2H), 1.28 – 1.17 (m, 4H), 0.76 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかつた)	1.10	A
022		6-ブチル-5-((3,4-ジヒドロキノリ)ン-1(2H)-イル)-3-((4-(3-メチルビリジン-4-イル)フェニル)スルホニル)ビリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.75 – 6.68 (m, 1H), 6.36 (td, J=7.2, 0.8 Hz, 1H), 6.08 – 6.01 (m, 1H), 3.58 – 3.50 (m, 1H), 3.06 – 2.99 (m, 1H), 2.81 – 2.61 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 – 2.09 (m, 2H), 1.97 – 1.82 (m, 2H), 1.42 (dtt, J=11.3, 7.5, 3.6 Hz, 2H), 1.21 (sxt, J=7.4 Hz, 2H), 0.78 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかつた)	0.90	A

【 0 1 8 5 】

【表 1 1】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hPLC 方法 cAMP EGso 有効範囲
023		(R)-(6-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-5-(イソブロピル(フェニル)アミノ)ピリジン-3-イル)(3-フェニルビロリジン-1-イル)メタノン	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.39 – 7.18 (m, 5H), 7.07 (br. s., 2H), 6.61 – 6.45 (m, 3H), 4.18 – 3.23 (m, 3H), 2.35 – 2.13 (m, 3H), 1.98 – 1.82 (m, 4H), 1.42 (br. s., 2H), 1.19 – 1.03 (m, 8H), 0.71 (d, J=6.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.98 B M+H 474.2	B
024		6-ブチル-5-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-3-((4-(2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.51 (d, J=4.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.72 – 7.62 (m, 3H), 7.36 (dd, J=7.4, 5.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.88 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.55 (t, J=7.3 Hz, 1H), 6.14 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.50 (br. s., 1H), 3.29 – 3.17 (m, 1H), 2.88 – 2.68 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.41 – 2.30 (m, 2H), 2.04 – 1.88 (m, 2H), 1.50 – 1.37 (m, 2H), 1.21 (dq, J=14.8, 7.2 Hz, 2H), 0.76 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	0.89 A 530.2	A

【表 1 2】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分) 方法 M+H	cAMP EC ₅₀ 有効範囲
025		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.50 (d, J=3.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.66 (dd, J=17.3, 7.8 Hz, 3H), 7.35 (dd, J=7.4, 4.8 Hz, 1H), 7.13 (t, J=7.6 Hz, 2H), 6.64 (t, J=6.9 Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.12 (br. s., 1H), 2.43 (s, 3H), 2.39 (d, J=18.1 Hz, 1H), 2.25 (br. s., 1H), 1.48 – 1.30 (m, 2H), 1.13 (dd, J=14.0, 6.3 Hz, 8H), 0.69 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	0.90 A	A	
026		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.82 (s, 1H), 11.32 (br. s., 1H), 8.12 – 8.06 (m, 2H), 7.91 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 2H), 7.19 – 7.12 (m, 3H), 6.68 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J=8.1 Hz, 2H), 4.17 (dt, J=12.8, 6.4 Hz, 1H), 2.46 – 2.38 (m, 4H), 2.34 – 2.25 (m, 1H), 1.50 – 1.32 (m, 2H), 1.21 – 1.09 (m, 8H), 0.70 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.11 A	A	

【0 1 8 6】

【表 1 3】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分) 方法 M+H	hAPI cAMP EC ₅₀ 有効範囲
027		6-ブチル-5-(イソプロピル(フェニル)アミノ)-3-((4-(3-メチルビニル)フェニル)スルホニル)ビリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.50 (br. s., 1H), 8.45 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.03 (t, J=7.7 Hz, 2H), 6.51 (t, J=7.0 Hz, 1H), 6.46 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.95 (br. s., 1H), 2.26 – 2.03 (m, 5H), 1.46 – 1.33 (m, 2H), 1.20 – 1.11 (m, 2H), 1.09 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.99 (d, J=6.2 Hz, 3H), 0.71 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	0.91 A 532.2	A
028		6-ブチル-5-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-3-((4-(2-フロオロ-3-メチルビニル)フェニル)スルホニル)ビリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (600MHz, DMSO-d ₆) δ 8.11 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.25 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.76 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.41 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.06 (d, J=8.3 Hz, 1H), 3.57 – 3.45 (m, 1H), 3.10 – 3.03 (m, 1H), 2.81 – 2.63 (m, 2H), 2.20 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.98 – 1.84 (m, 2H), 1.46 – 1.38 (m, 2H), 1.20 (sxt, J=7.3 Hz, 2H), 0.77 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.10 A 548.2	A

【表 1 4】

実施例	構造	名前	¹ H NMR 方法 M+H	LC/MS RT (分) 方法 M+H	cAMP EC ₅₀ 有効範囲 n
029		6-ブチル-3-((4-(2-フルオロ-3-メチルピリジン-4-イル)フェニル)スルホニル)-5-((3-メトキシブチル)(メチル)アミノ)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.13 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.55 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.27 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.97 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.18 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.09 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.99 (br. s., 1H), 3.17 (br. s., 3H), 2.99 (br. s., 3H), 2.16 (s, 5H), 1.40 (d, J=6.2 Hz, 2H), 1.22 - 1.16 (m, 2H), 0.77 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.10	A
030		6-ブチル-3-((4-(6-フルオロ-3-メチルピリジン-4-イル)フェニル)スルホニル)-5-((3-メトキシブチル)(メチル)アミノ)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.09 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.88 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.06 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.30 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.15 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.07 (br. s., 1H), 3.51 (br. s., 3H), 3.08 (s, 2H), 2.42 - 2.23 (m, 5H), 1.43 (d, J=7.7 Hz, 2H), 1.23 - 1.14 (m, 2H), 0.74 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.10	B

【 0 1 8 7 】

【表 15】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)		cAMP EC ₅₀ 有効範囲
				方法 M+H	DAPI cAMP EC ₅₀	
031		6-(ブチル)-5-((3-メトキシブチニル)(メチル)アミノ)-3-((4-(3-メトキシブチニル)フェニル)アミノ)-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.52 (br. s., 1H), 8.48 (br. s., 1H), 7.97 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.25 (d, J=4.5 Hz, 1H), 6.95 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.15 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.07 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.97 (br. s., 1H), 3.17 (br. s., 3H), 2.96 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.14 (br. s., 2H), 1.47 - 1.36 (m, 2H), 1.23 - 1.14 (m, 2H), 0.77 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかつた)	0.91 A 534.2	B	
032		6-(ブチル)-3-((4-(6-フルオロ-2-メチルビリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)-5-((4-メトキシフェニル)(メチル)アミノ)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.08 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.88 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.12 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.51 (d, J=8.7 Hz, 2H), 3.47 (br. s., 3H), 3.05 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (d, J=8.0 Hz, 2H), 1.42 (br. s., 2H), 1.26 - 1.16 (m, 2H), 0.76 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかつた)	1.10 A 552.2	B	

【表 1 6】

【 0 1 8 8 】

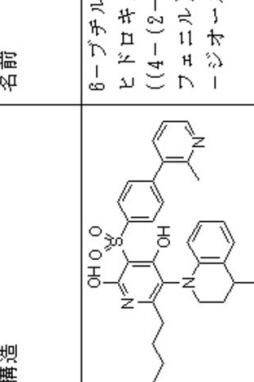
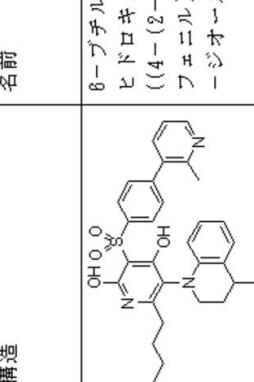
【表 1 7】

【表 18】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hAPI cAMP EC ₅₀ 有効範囲
039		6-ブチル-5-((3-メトキシブチニル)(メチル)アミノ)-3-((4-(2-メチルビリジン-3-イル)フェニル)エチルホニル)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.51 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.71 – 7.61 (m, 3H), 7.35 (dd, J=7.4, 4.9 Hz, 1H), 7.05 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.28 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.15 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.08 (br. s., 1H), 3.68 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.34 – 2.24 (m, 2H), 1.50 – 1.37 (m, 2H), 1.27 – 1.15 (m, 2H), 0.76 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかつた)	0.91 M+H A	534.2
040		6-ブチル-5-((4-メチル-5-((4-(3-メチルブチル)ビリジン-4-イル)フェニル)スルホニル)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.61 – 8.38 (m, 3H), 7.99 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.25 (d, J=4.6 Hz, 1H), 6.66 (br. s., 1H), 6.56 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.97 (d, J=7.9 Hz, 1H), 3.52 (br. s., 1H), 2.76 – 2.60 (m, 2H), 2.29 – 2.15 (m, 5H), 2.09 (s, 3H), 1.98 – 1.81 (m, 2H), 1.43 (br. s., 2H), 1.28 – 1.18 (m, 2H), 0.78 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかつた)	1.06 B	544.3

【0189】

【表 19】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)		cAMP EC ₅₀ 有効範囲
				方法	M+H	
042		6-ブチル-5-((4-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-3-((4-(2-メチルビリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)ビリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.50 (dd, J=16.7, 4.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.48 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J=5.7 Hz, 2H), 6.76 (br. s., 1H), 6.69 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 2.83 - 2.61 (m, 2H), 2.46 - 2.40 (m, 3H), 2.38 - 2.29 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.04 - 1.91 (m, 2H), 1.52 - 1.39 (m, 2H), 1.28 - 1.18 (m, 3H), 0.77 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	LC/MS RT: 1.05 方法: A	B	
044		8-ブチル-3-((4-(2-フルオロ-3-メチルビリジン-4-イル)フェニル)-5-(4-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)ビリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.16 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.68 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.31 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.05 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.51 (t, J=8.9 Hz, 1H), 2.82 - 2.70 (m, 2H), 2.39 - 2.31 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.04 - 1.87 (m, 2H), 1.49 - 1.41 (m, 2H), 1.30 - 1.20 (m, 2H), 0.78 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	LC/MS RT: 1.26 方法: A	A	

【表 20】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分) 方法	cAMP EC ₅₀ 有効範囲
045		(6-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-5-(4-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)ピリジン-3-イル)((S)-3-フェニルピロリジン-1-イル)メタノン	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.40 – 7.13 (m, 6H), 6.71 (m, 2H), 6.06 – 5.91 (m, 1H), 3.59 – 3.47 (m, 1H), 3.35 – 3.06 (m, 2H), 2.82 – 2.61 (m, 2H), 2.27 (m, 3H), 2.10 (br. s., 3H), 2.03 – 1.94 (m, 2H), 1.80 (m, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.23 (m, 3H), 0.78 (m, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.24 M+H Δ	A
046		6-ブチル-5-(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-3-((4-(2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.68 (br. s., 1H), 8.14 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.95 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.57 (br. s., 1H), 6.98 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.59 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.16 (d, J=8.1 Hz, 1H), 2.94 – 2.70 (m, 3H), 2.48 – 2.45 (s, 3H), 2.39 – 2.26 (m, 2H), 2.02 (br. s., 1H), 1.76 (br. s., 1H), 1.47 (d, J=7.6 Hz, 2H), 1.20 (dt, J=15.0, 7.6 Hz, 2H), 1.05 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.74 (t, J=7.4 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.04 M+H Δ 544.3	A

【0190】

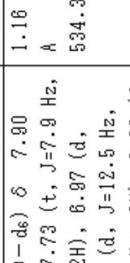
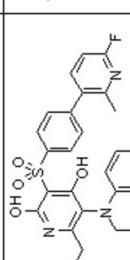
【表 2 1】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hAPJ cAMP EC ₅₀ 有効範囲
			方法 M+H		A
047		6-ブチデル-3-((4-(6-ブチルオロ-3-メチルビリジン-4-イル)フェニル)スルホニル)-5-(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリシン-1(2H)-イル)ビリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.10 (d, J=4.7 Hz, 1H), 7.99 – 7.92 (m, 2H), 7.48 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 6.86 – 6.80 (m, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 1H), 6.39 (t, J=7.1 Hz, 1H), 6.06 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.51 (m, 3H), 2.82 – 2.62 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.52 – 1.34 (m, 2H), 1.23 – 1.13 (m, 2H), 0.96 – 0.90 (m, 3H), 0.78 – 0.69 (m, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.25	A
048		6-ブチデル-3-((4-(6-ブチルオロ-3-メチルビリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)-5-(2-メチル-3,4-ジヒドロキノリシン-1(2H)-イル)ビリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.16 – 8.06 (m, 2H), 7.90 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.13 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J=6.7 Hz, 1H), 6.89 (br. s., 1H), 6.82 – 6.51 (m, 1H), 6.19 – 6.07 (m, 1H), 3.67 (d, J=10.8 Hz, 1H), 2.81 (d, J=19.2 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.35 – 2.26 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.47 (m, 2H), 1.27 – 1.14 (m, 3H), 1.04 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.78 – 0.68 (m, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.25	A

【表 2 2】

【 0 1 9 1 】

【表 2 3】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hAPJ cAMP EC ₅₀ 有効範囲
			方法		
051		δ -(シクロプロピルメチル)-5-(エチル(フェニル)アミノ)-3-((4-(6-フルオロ-2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.90 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.73 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.46 (br. s., 2H), 6.97 (d, J=6.9 Hz, 3H), 6.46 (d, J=12.5 Hz, 1H), 6.40 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.03 (d, J=3.4 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.13 – 1.98 (m, 2H), 0.96 (br. s., 3H), 0.73 – 0.70 (m, 1H), 0.20 (br. s., 1H), 0.14 (br. s., 1H), 0.00 (br. s., 1H), -0.15 (br. s., 1H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.16 A	A
052		δ -(シクロプロピルメチル)-5-(エチル(フェニル)アミノ)-3-((4-(3-メチルピリジン-4-イル)フェニル)スルホニル)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.39 (s, 1H), 8.34 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.42 (d, J=6.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J=4.4 Hz, 1H), 6.94 (t, J=7.1 Hz, 2H), 6.44 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.38 (d, J=7.6 Hz, 2H), 3.04 (d, J=2.9 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.10 – 1.94 (m, 2H), 0.94 (t, J=6.8 Hz, 3H), 0.75 (br. s., 1H), 0.20 (br. s., 1H), 0.15 (br. s., 1H), 0.00 (br. s., 1H), -0.14 (d, J=4.1 Hz, 1H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	0.92 A	A

【表 2 4】

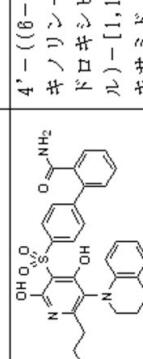
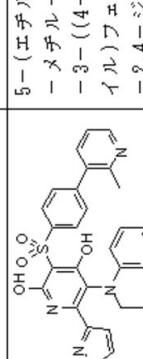
実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hAPI cAMP EC ₅₀ 有効範囲
			方法 M+H		
053		(6-(シクロプロピルメチル)-5-(2,4-ジフルオロキシビリジン-3-イル)(3-(3,5-ジフルオロビリジン-2-イル)ビロリジン-1-イル)メタノン	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.21 (m, 1H), 7.69 (t, J=8.5 Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.37 (m, 3H), 3.83 – 3.69 (m, 3H), 3.61 – 3.37 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.20 – 3.02 (m, 1H), 2.04 (m, 3H), 1.07 – 0.87 (m, 3H), 0.74 (m, 1H), 0.29 – 0.11 (m, 2H), 0.00 (m, 1H), -0.13 (m, 1H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.09 A 495.3	B
054		4'-(6-ブチル-5-(3,4-ジヒドロキシン-1(2H)-イル)-2,4-ジヒドロキシビリジン-3-イル)スルホニル)-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.04 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.61 – 7.48 (m, 5H), 7.39 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.87 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.54 (t, J=7.1 Hz, 1H), 6.14 (d, J=8.2 Hz, 1H), 3.35 (m, 2H), 2.80 – 2.70 (m, 2H), 2.55 (s, 6H), 2.35 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.48 – 1.40 (m, 2H), 1.23 – 1.17 (m, 2H), 0.76 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.18 A 586.3	B

【0 1 9 2】

【表 25】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RI (分)	hRPLC cAMP EC ₅₀ 方法 M+H	有効範囲
U55		4'-(5-((6-(シクロプロピルメチル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシリジン-3-イル)スルホニル)-N-メチル-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.03 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.84 – 7.76 (m, 2H), 7.44 – 7.39 (m, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 5H), 6.93 (t, J=7.6 Hz, 2H), 6.42 (t, J=6.9 Hz, 1H), 6.36 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.33 – 3.16 (m, 2H), 2.47 (d, J=4.5 Hz, 3H), 2.06 – 1.92 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.74 (m, 1H), 0.27 – 0.16 (m, 2H), 0.00 (m, 1H), -0.11 (m, 1H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.15 A 558.3	A	
U56		4'-(5-((エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシリ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)エリジン-3-イル)スルホニル)-N-メチル-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.21 (br. s., 1H), 8.01 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.72 (br. s., 1H), 7.55 (d, J=7.3 Hz, 3H), 7.50 – 7.39 (m, 3H), 7.13 (d, J=7.0 Hz, 2H), 6.68 – 6.59 (m, 3H), 6.29 (br. s., 1H), 3.88 (s, 3H), 3.44 – 3.31 (m, 2H), 2.60 (d, J=4.4 Hz, 3H), 1.01 (t, J=7.1 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.07 A 584	A	

【表 2 6】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hRPLC cAMP EC ₅₀ 有効範囲
057		4'-(4-((6-ブチル-5-((3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-2,4-ジヒドロキシビリジン-3-イル)スルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド)	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.92 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.78 (br. s., 1H), 7.53 – 7.42 (m, 5H), 7.38 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.33 (br. s., 1H), 6.35 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.77 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.41 (t, J=7.1 Hz, 1H), 6.06 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.51 (t, J=9.4 Hz, 1H), 3.06 (br. s., 1H), 2.80 – 2.62 (m, 2H), 2.19 (br. s., 2H), 1.94 – 1.82 (m, 2H), 1.40 (d, J=6.3 Hz, 2H), 1.21 – 1.15 (m, 2H), 0.76 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.17	A
058		5-(エチル(フェニル)アミノ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-((4-(2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)リジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.46 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.44 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 1H), 7.02 (t, J=7.7 Hz, 2H), 6.58 – 6.44 (m, 3H), 6.21 (d, J=1.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.37 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 0.91 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	0.90	A

【0 1 9 3】

【表 27】

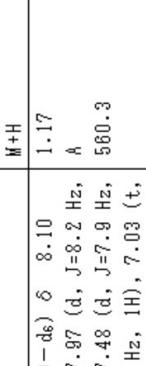
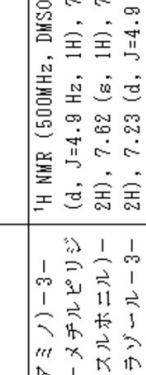
実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 有効範囲
059		5-(エチル(フェニル)アミノ)-3-((4-(6-((6-((4-((2-ヒドロフェニル)アミノ)エチル)アミノ)メチル)フェニル)アミノ)スルホニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.94 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.80 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.10 – 6.98 (m, 3H), 6.56 – 6.45 (m, 3H), 6.20 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.36 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 0.90 (t, J=7.1 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.21 A	A
060		4'-(5-(エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.88 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.51 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.39 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.02 (t, J=7.6 Hz, 2H), 6.56 – 6.46 (m, 3H), 6.20 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.36 (d, J=5.4 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.40 (br. s., 3H), 0.91 (t, J=7.1 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.14 A	A

【表 28】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分) 方法 M+H	HRP cAMP EC ₅₀ 有効範囲
061		4'-(6-((6-((2R,3S)-2,3-dihydro-1H-inden-6-yl)oxy)-2,4-dihydro-3H-1,2-dioxolo[4,3-e]indolin-3-yl)methyl)-N-(2-methylpropyl)-1,1'-bifuran-2-carboxamide	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.14 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 3H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 4H), 6.83 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.75 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.39 (t, J=6.9 Hz, 1H), 6.04 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.50 (m, 2H), 2.78 - 2.62 (m, 2H), 2.57 (d, J=4.5 Hz, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 1.20 - 1.13 (m, 2H), 0.75 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.17 A 572.3	A
062		4'-(6-((6-((2R,3S)-2,3-dihydro-1H-inden-6-yl)oxy)-2,4-dihydro-3H-1,2-dioxolo[4,3-e]indolin-3-yl)methyl)-N-(2-methylpropyl)-1,1'-bifuran-2-carboxamide	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.79 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.30 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.23 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.92 (t, J=7.6 Hz, 2H), 6.40 (t, J=7.0 Hz, 1H), 6.35 (d, J=7.8 Hz, 2H), 3.31 - 3.15 (m, 2H), 2.44 (s, 6H), 2.05 - 1.92 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.74 (m, 1H), 0.26 - 0.13 (m, 2H), 0.01 (m, 1H), -0.11 (m, 1H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.20 A 572.3	A

【0194】

【表 2 9】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR 方法 M+H	LC/MS RT (分) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 有効範囲 A
063		5-(エチル(フェニルアミノ)メチル)アミノ)-3-((4-(2-フルオロフェニルオキシ)メチル)アミノ)スルホニルホニル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.23 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.03 (t, J=7.5 Hz, 2H), 6.56 – 6.46 (m, 3H), 6.22 (s, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.37 (d, J=5.8 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 0.92 (t, J=7.0 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロト	8.10 1.17 A	560.3
064		5-(エチル(フェニルアミノ)メチル)-3-((4-(3-メチルブチルアミノ)メチル)アミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)スルホニルホニル)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ (br. s., 1H), 8.45 (br. s., 1H), 7.96 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.24 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.08 – 6.98 (m, 2H), 6.57 – 6.47 (m, 3H), 6.22 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.38 (d, J=6.7 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 0.93 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	8.51 0.92 A	542.3

10

20

30

40

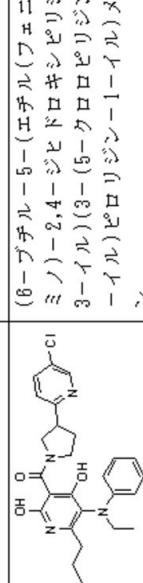
50

【表 3 0】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分) 方法 M+H	cAMP EC ₅₀ 有効範囲
065		4'-(6-ブチル-2,4-ジヒドロキシリジン-3-イル)スルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.88 (m, 2H), 7.74 (br. s., 1H), 7.55 - 7.41 (m, 5H), 7.39 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.31 (br. s., 1H), 7.11 - 7.12 (m, 2H), 6.55 (t, J=6.9 Hz, 1H), 6.47 (d, J=7.9 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.14 (d, J=7.3 Hz, 2H), 1.40 (br. s., 2H), 1.21 - 1.14 (m, 2H), 0.75 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.16 A 532.3	A
066		(R)-4'-(6-ブチル-2,4-ジヒドロキシリジン-3-イル)(3-フェニルビロリジン-1-イル)メタノン	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.32 (br. s., 4H), 7.24 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.13 (br. s., 2H), 6.64 (br. s., 1H), 6.55 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.04 - 3.15 (m, 8H), 2.26 (br. s., 4H), 1.98 (br. s., 1H), 1.41 (br. s., 2H), 1.20 - 1.07 (m, 5H), 0.72 (br. s., 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	0.975 A 460.2	B

【0 1 9 5】

【表 3 1】

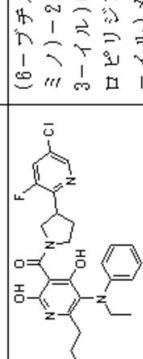
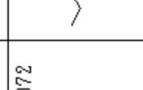
実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分) 方法 M+H	hRPLC cAMP EC ₅₀ 有効範囲
067		(6-ブチル-5-((エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシビリジン-3-イル)(3-(5-クロロビリジン-2-イル)ビロリジン-1-イル)メタノン	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.56 (br. s., 1H), 7.88 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.44 (br. s., 1H), 7.11 (br. s., 2H), 6.72 – 6.48 (m, 3H), 3.96 – 3.14 (m, 4H), 2.40 – 2.00 (m, 8H), 1.40 (br. s., 3H), 1.19 – 1.06 (m, 5H), 0.71 (t, J=6.8 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	0.925 A	A
068		(S)-(6-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-5-(フェニル(プロピル)アミノ)ビリジン-3-イル)(3-(フェニルビロリジン-1-イル)メタノン	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.33 (br. s., 4H), 7.16 – 7.05 (m, 3H), 6.71 – 6.61 (m, 1H), 6.54 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.94 – 3.62 (m, 2H), 3.60 – 3.29 (m, 1H), 2.50 – 2.38 (m, 2H), 2.35 – 2.19 (m, 4H), 2.17 – 1.90 (m, 2H), 1.61 – 1.50 (m, 2H), 1.41 (br. s., 2H), 1.15 (br. s., 2H), 0.89 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.71 (br. s., 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.03 B	B

【表 3 2】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hAPI cAMP EC ₅₀ 有効範囲
			方法 M+H		B
069		(R)-(6-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-5-(フェニル(プロピル)アミノ)ピリジン-3-イル)(3-フェニルビロリジン-1-イル)メタノン	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.39 – 7.21 (m, 5H), 7.13 (br. s., 2H), 6.71 – 6.61 (m, 1H), 6.54 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.96 – 3.26 (m, 4H), 2.26 (br. s., 5H), 1.62 – 1.50 (m, 2H), 1.41 (br. s., 2H), 1.26 – 1.09 (m, 4H), 0.89 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.71 (br. s., 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	7.39 – 7.21 (m, 5H), 7.13 (br. s., 2H), 6.54 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.96 – 3.26 (m, 4H), 2.26 (br. s., 5H), 1.62 – 1.50 (m, 2H), 1.41 (br. s., 2H), 1.26 – 1.09 (m, 4H), 0.89 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.71 (br. s., 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	A
070		(6-ブチル-5-(エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシピリジン-3-イル)(3-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)メタノン	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.49 (br. s., 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.13 (br. s., 2H), 6.65 (br. s., 1H), 6.54 (br. s., 2H), 3.91 – 3.28 (m, 4H), 2.50 – 2.46 (m, 2H), 2.26 (d, J=7.2 Hz, 4H), 2.12 (br. s., 1H), 1.40 (br. s., 2H), 1.23 – 1.04 (m, 5H), 0.71 (br. s., 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	8.49 (br. s., 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.13 (br. s., 2H), 6.65 (br. s., 1H), 6.54 (br. s., 2H), 3.91 – 3.28 (m, 4H), 2.50 – 2.46 (m, 2H), 2.26 (d, J=7.2 Hz, 4H), 2.12 (br. s., 1H), 1.40 (br. s., 2H), 1.23 – 1.04 (m, 5H), 0.71 (br. s., 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	A
071		(6-ブチル-5-(エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシピリジン-3-イル)(3-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)メタノン	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.48 (br. s., 1H), 7.92 (br. s., 1H), 7.33 – 7.00 (m, 2H), 6.74 – 6.46 (m, 3H), 4.04 – 3.28 (m, 5H), 2.40 – 2.02 (m, 5H), 1.40 (br. s., 3H), 1.19 – 1.06 (m, 5H), 0.71 (br. s., 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	8.48 (br. s., 1H), 7.92 (br. s., 1H), 7.33 – 7.00 (m, 2H), 6.74 – 6.46 (m, 3H), 4.04 – 3.28 (m, 5H), 2.40 – 2.02 (m, 5H), 1.40 (br. s., 3H), 1.19 – 1.06 (m, 5H), 0.71 (br. s., 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	A

【 0 1 9 6 】

【表 3 3】

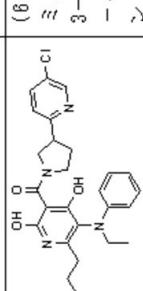
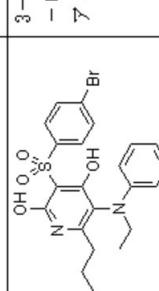
実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分) 方法 M+H	hAFU cAMP EC ₅₀ 有効範囲
072		(6-ブチル-5-(エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシピリジン-3-イル)(3-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)メタノン	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.49 (br. s., 1H), 8.06 (br. s., 1H), 7.13 (br. s., 2H), 6.65 (br. s., 1H), 6.55 (br. s., 2H), 3.91 – 3.28 (m, 4H), 2.50 – 2.44 (m, 2H), 2.26 (d, J=7.2 Hz, 4H), 2.12 (br. s., 1H), 1.40 (br. s., 2H), 1.21 – 1.04 (m, 5H), 0.71 (br. s., 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.00 A	A
073		(6-ブチル-5-(エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシピリジン-3-イル)(3-(3,5-ジフルオロビリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)メタノン	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.48 (br. s., 1H), 7.92 (br. s., 1H), 7.26 – 7.06 (m, 2H), 6.66 – 6.56 (m, 3H), 3.77 – 3.69 (m, 5H), 2.40 – 2.02 (m, 5H), 1.40 (br. s., 3H), 1.40 – 1.10 (m, 5H), 0.71 (br. s., 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	0.958 A	A

【表 3 4】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 有効範囲
074		(6-ブチル-5-(エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシピリジン-3-イル)(4-(2,3-ジクロロベンジル)ピペラジン-1-イル)メタノン	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.69 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.45 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.14 (t, J=7.7 Hz, 2H), 6.86 (t, J=7.1 Hz, 1H), 6.54 (d, J=8.1 Hz, 2H), 3.66 – 3.34 (m, 4H), 3.06 – 2.86 (m, 2H), 2.55 (s, 4H), 2.20 (br. s., 2H), 1.56 – 1.22 (m, 3H), 1.19 – 1.04 (m, 6H), 0.88 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかつた)	0.908 A 557.2	B
075		(6-ブチル-5-(エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシピリジン-3-イル)(3-(2-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)メタノン	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.48 – 7.40 (m, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 1H), 7.22 – 7.10 (m, 4H), 6.70 – 6.62 (m, 1H), 6.55 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.02 – 3.37 (m, 5H), 2.26 (br. s., 5H), 1.41 (br. s., 3H), 1.19 – 1.07 (m, 5H), 0.71 (br. s., 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかつた)	1.23 A 478.9	A

【0 1 9 7】

【表 3 5】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hAPJ cAMP EC ₅₀ 有効範囲
			方法 M+H		
076		(6-ブチル-5-(エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシピリジン-3-イル)(3-(5-クロロビリジン-2-イル)ビロリジン-1-イル)メタノン	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.56 (br. s., 1H), 7.88 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.44 (br. s., 1H), 7.10 (br. s., 2H), 6.73 – 6.44 (m, 3H), 3.98 – 3.34 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.34 – 2.16 (m, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.91 (s, 2H), 1.41 (br. s., 2H), 1.15 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.09 (d, J=6.2 Hz, 3H), 0.72 (t, J=6.8 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった。)	0.956 A 495.2	B
077		3-((4-(4-ブロモフェニル)スルホニル)-6-ブチル-5-(エチル(フェニル)アミノ)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, クロロホルム-d) δ 11.53 (s, 1H), 10.84 (br. s., 1H), 7.96 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 6.85 (t, J=7.3 Hz, 1H), 6.62 (d, J=7.7 Hz, 2H), 2.72 – 2.41 (m, 2H), 1.63 – 1.59 (m, 2H), 1.43 – 1.24 (m, 5H), 0.96 – 0.79 (m, 5H)	1.09 A 505.0	B

【表 3 6】

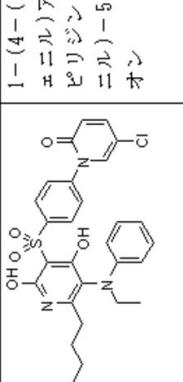
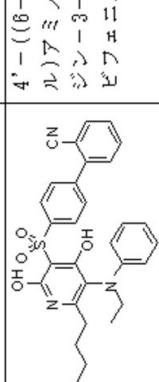
実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RI (分)	hAPI cAMP EC ₅₀ 有効範囲
			方法 M+H		
078		6-(ブチル-5-(エチル(フェニル)アミノ)-3-((4-(3-メチルビリジン-4-イル)フェニル)スルホニル)ビリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (600MHz, DMSO-d ₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.47 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.58 (br. s., 2H), 7.27 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.09 (br. s., 2H), 6.64 – 6.55 (m, 1H), 6.51 (d, J=6.9 Hz, 2H), 3.17 (d, J=3.4 Hz, 2H), 2.24 (s, 5H), 1.44 – 1.34 (m, 2H), 1.16 (d, J=7.5 Hz, 2H), 1.09 (t, J=6.9 Hz, 3H), 0.72 (t, J=7.4 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	0.89 A	A
079		6-(ブチル-5-(エチル(フェニル)アミノ)-3-((4-(2-(2-メチルビリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)ビリジン-2-4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.47 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.33 (dd, J=7.4、5.0 Hz, 1H), 7.06 (t, J=7.7 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.47 (d, J=8.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.32 – 2.11 (m, 2H), 1.51 – 1.34 (m, 2H), 1.22 (s, 2H), 1.19 – 1.11 (m, 2H), 1.07 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.71 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	0.88 A	A

【0 1 9 8】

【表 3 7】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hAPI cAMP EC ₅₀ 有効範囲
080		6-ブチル-5-(エチル(フェニル)アミノ)-3-((4-(2-(フルオロエチル)フェニル)エチル)スルホニル)ビリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (600MHz, DMSO-d ₆) δ 8.12 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.04 (br. s., 2H), 7.57 (br. s., 2H), 7.26 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.08 (br. s., 2H), 6.56 (d, J=6.1 Hz, 1H), 6.50 (br. s., 2H), 3.17 (d, J=4.4 Hz, 3H), 2.15 (s, 4H), 1.44 – 1.38 (m, 2H), 1.19 – 1.13 (m, 2H), 1.11 – 1.02 (m, 3H), 0.72 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかつた)	1.09 M+H A 536.3	A
081		6-ブチル-5-(エチル(フェニル)アミノ)-3-((4-(2-メトキシビリジン-4-イル)フェニル)スルホニル)ビリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.28 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.3 Hz, 2H), 8.01 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.37 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.88 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.56 (br. s., 2H), 2.44 – 2.22 (m, 2H), 1.47 – 1.31 (m, 2H), 1.14 (t, J=7.2 Hz, 5H), 0.69 (s, 3H)	1.07 M+H A 534.2	A

【表 3 8】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分) 方法 M+H	hAPI cAMP EC ₅₀ 有効範囲
082		1-((4-((6-ブチル-5-(エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシピリジン-3-イル)スルホニル)フェニル)-5-クロロピリジン-2(1H)-オノン	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.98 (br. s., 3H), 7.61 (d, J=9.4 Hz, 3H), 7.10 (br. s., 2H), 6.68 – 6.36 (m, 4H), 3.61 (br. s., 2H), 2.40 – 2.07 (m, 2H), 1.98 – 1.63 (m, 2H), 1.37 (br. s., 2H), 1.11 (br. s., 3H), 0.69 (br. s., 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.05 A	A
083		4'-(6-ブチル-5-(エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシピリジン-3-イル)スルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボニトリル	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.01 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.96 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.85 – 7.78 (m, 1H), 7.69 – 7.58 (m, 4H), 7.03 (t, J=7.7 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.45 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.67 – 3.14 (m, 2H), 2.25 – 2.06 (m, 2H), 1.39 (d, J=7.1 Hz, 2H), 1.22 – 1.11 (m, 2H), 1.05 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.72 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.09 A 528.2	A

【0 1 9 9】

【表 3 9】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)		hAPI cAMP EC ₅₀ 有効範囲
				方法 M+H	方法 M+H	
084		6-(ブチル)-5-(エチル(フェニル)アミノ)-3-(フェニルスルホニル)エタノール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.72 (m, 2H), 7.53 (br. s., 3H), 7.06 (br. s., 2H), 6.69 – 6.13 (m, 3H), 3.68 – 3.01 (m, 2H), 2.38 – 1.47 (m, 4H), 1.39 – 0.96 (m, 5H), 0.68 (br. s., 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.05 A	1.05 A	B
085		4'-(4-((β-ブチル-5-(エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシビリジン-3-イル)スルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド)	¹ H NMR (600MHz, DMSO-d ₆) δ 7.90 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.74 (br. s., 1H), 7.52 – 7.41 (m, 5H), 7.38 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.31 (br. s., 1H), 7.05 (t, J=7.7 Hz, 2H), 6.53 (t, J=7.0 Hz, 1H), 6.47 (d, J=8.1 Hz, 2H), 3.53 (br. s., 2H), 2.25 – 2.19 (m, 2H), 1.40 (dd, J=13.8, 7.0 Hz, 2H), 1.20 – 1.12 (m, 2H), 1.07 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.73 (t, J=7.4 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	0.99 A	0.99 A	A

【表 4 0】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hAFU cAMP EC ₅₀ 有効範囲
			方法 M+H		
086		6-ブチル-5-(エチル(フェニル)アミノ)-3-((4-(6-(フルオロ-2-メチルビリジン-3-イル)フェニル)オロ-2-メチルホニル)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.97 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.83 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.13 - 6.99 (m, 3H), 6.53 (t, J=7.1 Hz, 1H), 6.46 (d, J=8.2 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.16 (br. s., 2H), 1.39 (br. s., 2H), 1.22 (s, 2H), 1.18 - 1.09 (m, 2H), 1.06 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.71 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.10 A 536.2	A
087		6-ブチル-5-(エチル(フェニル)アミノ)-3-((2'-(メトキシメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)スルホニル)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.98 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J=6.6 Hz, 3H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.30 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.08 (t, J=7.5 Hz, 2H), 6.58 (br. s., 1H), 6.50 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.50 - 2.49 (m, 2H), 2.20 (br. s., 2H), 1.47 - 1.34 (m, 2H), 1.18 (d, J=7.3 Hz, 2H), 1.09 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.72 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.13 A 547.3	A

【0200】

【表 4-1】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR 方法 M+H	LC/MS RT (分) 方法	cAMP EC ₅₀ 有効範囲
088		3-((1,1'-bifluorene-2,4-diyl)oxy)-5-(4-((2-hydroxyethyl)amino)butyl)furan-2(5H)-one	¹ H NMR (600MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.99 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.78 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.71 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.50 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.43 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.07 (t, J=7.6 Hz, 2H), 6.60 – 6.54 (m, 1H), 6.49 (d, J=7.9 Hz, 2H), 3.35 – 3.24 (m, 2H), 2.31 – 2.13 (m, 2H), 1.47 – 1.32 (m, 2H), 1.20 – 1.11 (m, 2H), 1.08 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.71 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.19 A 503.2	B
090		6-((2-hydroxyethyl)amino)-3-((4-((3-methylbiphenyl-2-yl)methyl)phenyl)oxy)-2,4-dioxoheptane	¹ H NMR (600MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.59 – 8.42 (m, 2H), 8.05 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.59 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.27 (d, J=4.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.45 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.37 – 6.26 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.25 (s, 5H), 2.18 (s, 3H), 1.47 – 1.36 (m, 2H), 1.24 – 1.12 (m, 2H), 0.75 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	0.94 A 518.2	A

10

20

30

40

50

【表 4 2】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	cAMP EC ₅₀
091		6-ブチル-3-((4-(2-フuryルオキシ)-4-エイル)ピリジン-5-(p-トルソリル)エチルホニル)-2,4-ジジン-2,4-ジオール(アミノ)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (600MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.12 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.60 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.26 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.98 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.44 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.36 – 6.28 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.22 (br. s., 2H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.47 – 1.36 (m, 2H), 1.24 – 1.14 (m, 2H), 0.75 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.13 M+H 536.2	A
092		6-ブチル-3-((4-(2-フuryルオキシ)-4-エイル)ピリジン-5-(p-トルソリル)エチルホニル)-2,4-ジジン-2,4-ジオール(アミノ)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (600MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.02 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.16 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.31 (d, J=8.3 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.19 – 2.09 (m, 2H), 2.04 (d, J=3.0 Hz, 6H), 1.37 – 1.24 (m, 2H), 1.13 – 1.01 (m, 2H), 0.64 (t, J=7.4 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.13 A 536.2	A

【0 2 0 1】

【表 4 3】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分) 方法 M+H	¹ H NMR cAMP EC ₅₀ 有効範囲
093		3-((4-(4-ブロモフェニル)スルホニル)-5-(メチル(3-トリル)アミノ)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (400MHz, クロロホルム- δ) δ 11.52 (br. s., 1H), 10.52 (br. s., 1H), 8.08 – 7.85 (m, 2H), 7.67 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.15 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.87 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.46 – 6.33 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.66 – 2.39 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.64 – 1.57 (m, 2H), 1.35 (dd, J=15.2, 7.3 Hz, 2H), 0.91 (t, J=7.4 Hz, 3H)	1.15 A 505.1	B
094		6-ブチル-5-(メチル(p-トリル)アミノ)-3-((4-(3-メチルピリジン-4-イル)フェニル)スルホニル)-2,4-ジオール	¹ H NMR (600MHz, DMSO-d ₆) δ 8.53 (br. s., 1H), 8.48 (d, J=3.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.61 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.28 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.44 (d, J=8.1 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.25 (s, 5H), 2.16 (s, 3H), 1.47 – 1.37 (m, 2H), 1.22 – 1.15 (m, 2H), 0.75 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	0.94 A 518.2	

【表 4-4】

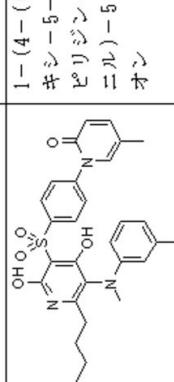
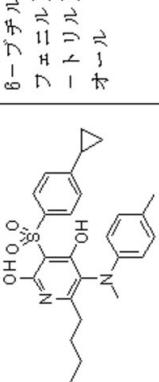
実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分) 方法 M+H	hRPI cAMP EC ₅₀ 有効範囲
095		6-ブチル-3-((4-(6-ブチルオロ-2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)スルボニル)-5-(メチル(3-トトリル)アミノ)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (600MHz, DMSO-d ₆) δ 8.06 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.86 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.10 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.01 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.47 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.39 - 6.29 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.30 - 2.23 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.42 (d, J=7.7 Hz, 2H), 1.23 - 1.13 (m, 2H), 0.75 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.12 A 536.2	B
096		6-ブチル-5-(メチル(3-トトリル)アミノ)-3-((4-(2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)スルボニル)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.51 (d, J=4.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.75 - 7.61 (m, 3H), 7.35 (dd, J=7.4, 4.9 Hz, 1H), 7.04 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.40 (br. s., 1H), 6.35 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.30 (d, J=7.9 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.49 - 1.37 (m, 2H), 1.24 - 1.12 (m, 2H), 0.75 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	0.93 A 518.2	A

【0202】

【表 4 5】

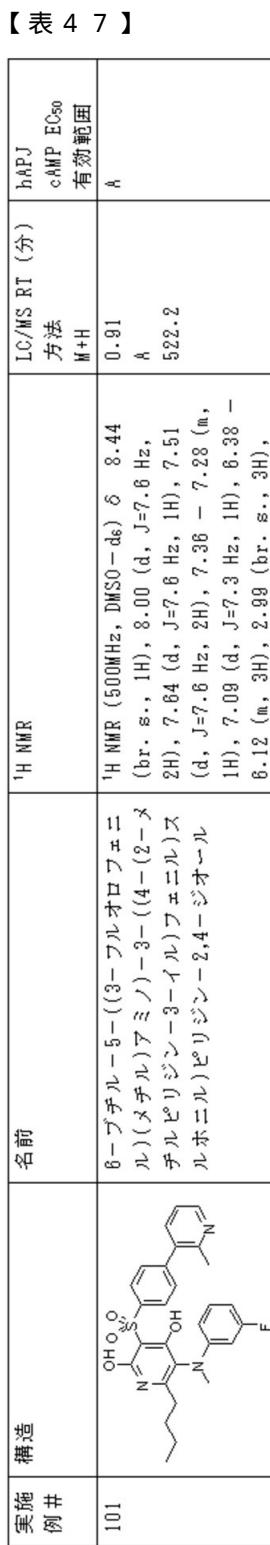
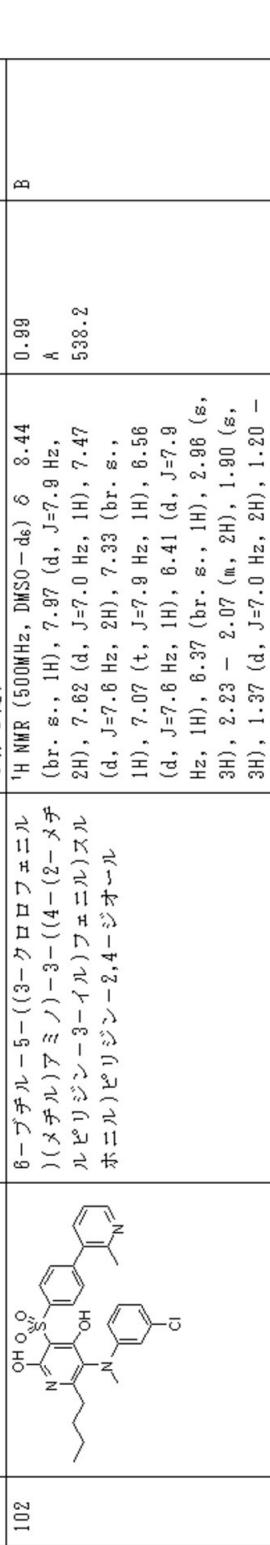
実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hAPI cAMP EC ₅₀ 有効範囲
087		6-ブチル-5-((メチル(p-トキルアミノ)-3-イル)フェニルビリジン-3-イル)スルホニルボニルビリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.50 (d, J=4.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.79 – 7.56 (m, 3H), 7.35 (dd, J=7.4, 4.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.45 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (br. s., 2H), 2.17 (s, 3H), 1.42 (d, J=7.3 Hz, 2H), 1.24 – 1.14 (m, 2H), 0.75 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかつた)	0.94 M+H	B
088		1-((4-((6-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-5-(メチル(p-トキルアミノ)ビリジン-3-イル)スルホニルボニル)エニル)-5-メチルビリジン-2(1H)-オニン	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.01 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 3H), 7.41 (d, J=9.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J=7.9 Hz, 2H), 6.45 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.37 (d, J=8.2 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.14 (s, 5H), 2.05 (s, 3H), 1.40 (br. s., 2H), 1.25 – 1.14 (m, 2H), 0.76 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかつた)	1.09 A	A

【表 4 6】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hAPI cAMP EC ₅₀ 有効範囲
099		1-(4-((6-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-5-(メチル(6-トトリル)アミノ)ピリジン-3-イル)スルホニル)フェニル)-5-メチルピリジン-2(1H)-オニン	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.14 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.54 (br. s., 1H), 7.44 (dd, J=9.3, 2.2 Hz, 1H), 7.09 – 6.91 (m, 1H), 6.59 – 6.32 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.37 – 2.27 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.51 – 1.37 (m, 2H), 1.25 – 1.11 (m, 2H), 0.75 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	M+H 1.08 A 534.2	B
100		6-ブチル-3-((4-シクロプロロピルフェニル)スルホニル)-5-(メチル(6-トトリル)アミノ)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.74 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.12 (d, J=7.9 Hz, 2H), 6.86 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.34 (d, J=7.9 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.14 (s, 5H), 2.01 – 1.87 (m, 1H), 1.43 – 1.34 (m, 2H), 1.22 – 1.12 (m, 2H), 1.00 (d, J=6.4 Hz, 2H), 0.80 – 0.67 (m, 5H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	M+H 1.15 A 467.3	B

【0 2 0 3】

【表 4 7】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分) 方法 M+H	HRP cAMP EC ₅₀ 有効範囲
101		6-ブチル-5-((3-フルオロフェニル)(メチルアミノ)-3-((4-(2-メチルビリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)ビリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.44 (br. s., 1H), 8.00 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 1H), 7.09 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.38 – 6.12 (m, 3H), 2.99 (br. s., 3H), 2.39 (s, 3H), 2.19 (d, J=7.3 Hz, 2H), 1.38 (d, J=7.3 Hz, 2H), 1.24 – 1.11 (m, 2H), 0.72 (t, J=7.0 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかつた)	0.91 A	A
102		6-ブチル-5-((3-クロロフェニル)(メチルアミノ)-3-((4-(2-メチルビリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)ビリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.44 (br. s., 1H), 7.97 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.62 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.33 (br. s., 1H), 7.07 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.56 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.41 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.37 (br. s., 1H), 2.96 (s, 3H), 2.23 – 2.07 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.37 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.20 – 1.10 (m, 2H), 0.72 (t, J=7.0 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかつた)	0.99 A	B

【表 4-8】

【 0 2 0 4 】

【表 4 9】

実施例 #	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hAPI cAMP EC ₅₀
			方法		有効範囲
105		6-ブチル-5-((3-クロロフェニル)(メチル)アミノ)-3-((4-(6-ブチロ-2-メチルビリジン-3-イル)フェニル)スルホニルボニル)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d ₆) δ 8.08 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.88 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.19 – 7.09 (m, 2H), 6.70 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.58 (br, s, 1H), 6.51 (d, J=8.2 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.33 – 2.21 (m, 2H), 1.42 (dt, J=15.0, 7.6 Hz, 2H), 1.24 – 1.12 (m, 2H), 0.75 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.14 M+H A	B
106		6-ブチル-3-((4-((2-フルオロオロロ-3-メチルビリジン-4-イル)フェニル)スルホニル)アミノ)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d ₆) δ 8.16 – 8.09 (m, 3H), 7.67 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.49 – 6.43 (m, 1H), 6.37 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.27 (dd, J=16.7, 6.8 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.54 – 1.34 (m, 2H), 1.24 – 1.07 (m, 2H), 0.75 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.12 A	A

【表 5 0】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hAPJ cAMP EC ₅₀ 有効範囲
			方法		
			M+H		
107	<p>8-ブチル-5-((3-クロロフェニル)(メチル)アミノ)-3-((4-(2-ブチロ-3-メチルビリジン-4-イル)フェニル)スルホニル)ビリジン-2,4-ジオール</p>		¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.18 – 8.08 (m, 3H), 7.66 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.15 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.58 (br. s., 1H), 6.51 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.27 (dd, J=19.2, 6.4 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.54 – 1.32 (m, 2H), 1.26 – 1.13 (m, 2H), 0.76 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.19	A
		(2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)			
108	<p>8-ブチル-5-((4-クロロフェニル)(メチル)アミノ)-3-((4-(3-(メチルビリジン-4-イル)フェニル)スルホニル)ビリジン-2,4-ジオール</p>		¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.58 – 8.42 (m, 2H), 8.08 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.83 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.28 (br. s., 1H), 7.15 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.56 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.27 – 2.93 (m, 3H), 2.24 (br. s., 5H), 1.41 (br. s., 2H), 1.25 – 1.10 (m, 2H), 0.74 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.01	A

【 0 2 0 5 】

【表 5 1】

実施例番号	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hAPJ 方法	cAMP EC ₅₀	有効範囲
109		6-ブチル-3-((4-(6-フルオロ-2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.09 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.64 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.14 (dd, J=15.8, 7.9 Hz, 2H), 6.46 (br. s., 1H), 6.38 (d, J=9.2 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.29 (dd, J=18.8, 9.5 Hz, 2H), 1.52 – 1.37 (m, 2H), 1.27 – 1.14 (m, 2H), 0.76 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.11 M+H	A	B	
110		6-ブチル-5-((3-クロロフェニル)(メチルアミノ)-3-((4-(3-メチルピリジン-4-イル)フェニル)スルホニル)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.77 – 8.61 (m, 2H), 8.17 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.58 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.22 – 7.11 (m, 1H), 6.73 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.63 (br. s., 1H), 6.54 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.32 (s, 5H), 1.57 – 1.33 (m, 2H), 1.26 – 1.14 (m, 2H), 0.75 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかつた)	1.01 A	A		

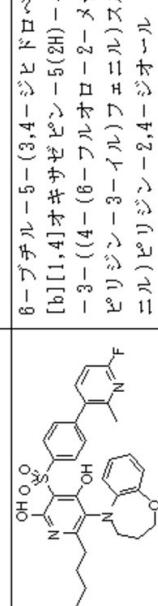
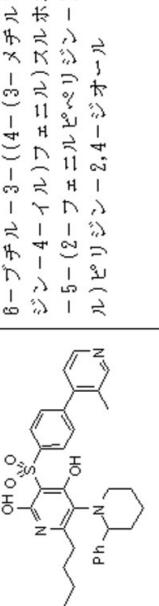
【表 5 2】

【 0 2 0 6 】

【表 5 3】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hPLC cAMP EC ₅₀ 有効範囲
1113		3-((2-ブチル-4,6-ジヒドロキシ-5-((4-(3-メチルビリジン-4-イル)フェニル)スルホニル)ビリジン-3-イル)(メチル)アミノ)ベンゾニトリル	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.46 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.25 (d, J=4.6 Hz, 2H), 6.95 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.77 (br. s., 2H), 3.01 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.21 – 2.07 (m, 2H), 1.40 (d, J=7.9 Hz, 2H), 1.23 – 1.14 (m, 2H), 0.76 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかつた)	0.81 M+H	A 529.0
1114		5-(エチル(フェニル)アミノ)-3-((4-(6-フルオロ-2-メチルビリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)-6-(n-トトリル)ビリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.13 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.89 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.26 – 7.07 (m, 7H), 6.98 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J=7.9 Hz, 2H), 3.30 – 3.02 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 0.83 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかつた)	1.10 A 570.3	A

【表 5 4】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hAPI cAMP EG50 方法 M+H	hAPI cAMP EG50 有効範囲
115		[b][1,4]オキサゼン-5(2H)-イル -3-((4-(6-フルオロ-2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)スルホニアリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.11 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.89 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.80 - 6.75 (m, 1H), 6.70 - 6.65 (m, 1H), 6.37 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.37 - 4.04 (m, 2H), 3.94 - 3.34 (m, 2H), 2.46 - 2.28 (m, 5H), 1.99 (br. s., 2H), 1.44 - 1.24 (m, 2H), 1.20 - 1.12 (m, 2H), 0.72 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかつた)	1.02 Δ 504.2	B	
116		6-(ブチル-3-((4-(3-メチルピリジン-4-イル)フェニル)スルホニアリジン-1-イル)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.05 - 8.45 (m, 2H), 7.88 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.36 - 7.17 (m, 5H), 7.15 - 6.99 (m, 1H), 4.33 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.09 - 2.90 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.15 - 1.86 (m, 2H), 1.80 - 1.61 (m, 4H), 1.47 - 1.39 (m, 2H), 1.38 - 1.29 (m, 2H), 1.16 (t, J=7.2 Hz, 2H), 0.93 (t, J=7.1 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかつた)	0.97 Δ 558.3	B	

【0 2 0 7】

【表 5 5】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hAPI cAMP EC ₅₀ 有効範囲
117		3-((2-ブチル-5-((4-(6-フルオロ-2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)-4,6-ジヒドロキシピリジン-3-イル)(メチル)アミノ)ベンゾニトリル	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.92 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.82 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.22 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.76 – 6.70 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.21 – 2.03 (m, 2H), 1.38 (d, J=7.2 Hz, 2H), 1.22 – 1.13 (m, 2H), 0.75 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.03 M+H 547.0	A
118		6-ブチル-3-((4-(6-フルオロ-2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)-5-((2-フルオロフェニル)(メチル)アミノ)ピリジン-2-ヨードール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.08 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.89 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.15 – 7.10 (m, 1H), 7.07 – 6.98 (m, 2H), 6.91 (t, J=8.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J=4.0 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.37 – 2.32 (m, 2H), 1.49 – 1.20 (m, 2H), 1.19 – 1.06 (m, 2H), 0.72 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.07 A 540.3	A

【表 5 6】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分) 方法 M+H	cAMP EC ₅₀ 有効範囲
119		3-((2-ブチル-4,6-ジヒドロキシ-5-((4-(2-メチルビリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)ビリジン-3-イル)(メチル)アミノ)ベンゾ二トリル	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.49 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.35 – 7.31 (m, 1H), 7.26 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J=14.3 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.27 – 2.09 (m, 2H), 1.41 (d, J=5.5 Hz, 2H), 1.25 – 1.14 (m, 2H), 0.76 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかつた)	0.80 A 529.0	A
120		5-(エチル(フェニルアミノ)-3-((4-(3-メチルビリジン-4-イル)フェニル)スルホニル)-6-(m-トリル)ビリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.61 – 8.46 (m, 2H), 8.14 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.69 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.30 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=18.8, 10.5 Hz, 5H), 7.08 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.68 (t, J=6.9 Hz, 1H), 6.61 (d, J=7.9 Hz, 2H), 3.28 – 3.02 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 0.83 (t, J=7.0 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかつた)	0.84 A 552.3	A

【0208】

【表 5 7】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	cAMP EC ₅₀
122		5-(エチル(フェニルアミノ)-3-((4-(2-フルオロ-3-メチルビュタジエン-4-イル)フェニル)スルホニル)-6-(m-トリル)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.16 (d, J=6.1 Hz, 3H), 7.70 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.31 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 5H), 7.10 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.87 (t, J=7.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J=7.9 Hz, 2H), 3.30 – 3.05 (m, 2H), 2.19 (d, J=6.7 Hz, 6H), 0.83 (t, J=7.0 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかつた)	1.10 A	A 570.3
123		6-ブチル-5-(3,4-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼビン-5(2H)-イル)-3-((4-(2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.51 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.73 – 7.58 (m, 3H), 7.39 – 7.28 (m, 1H), 6.83 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.69 – 6.63 (m, 1H), 6.36 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.37 – 4.04 (m, 2H), 3.73 – 3.43 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.37 – 2.26 (m, 2H), 2.05 – 1.91 (m, 2H), 1.42 – 1.23 (m, 2H), 1.20 – 1.13 (m, 2H), 0.73 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかつた)	0.88 B	A 546.3

【表 5 8】

実施例番号	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hAPJ cAMP EG ₅₀ 有効範囲
124		6-ブチル-3-((2-フルオロエチル)(メチル)アミノ)-3-((4-(2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)ビリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.50 (d, J=3.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.01 - 6.91 (m, 2H), 6.78 - 6.65 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.27 (br. s., 2H), 1.47 - 1.23 (m, 2H), 1.20 - 1.11 (m, 2H), 0.74 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	0.88 M+H	A
125		6-ブチル-3-((4-(2-フルオロエチル)-4-イソブチリジン-4-イル)フェニル)スルホニル)ビリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.14 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.09 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.29 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 2H), 6.85 (br. s., 1H), 6.75 (br. s., 1H), 3.11 (s, 3H), 2.31 (br. s., 2H), 2.16 (s, 3H), 1.23 (br. s., 2H), 1.15 (d, J=5.2 Hz, 2H), 0.72 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.11 M+H	A

【 0 2 0 9 】

【表 5 9】

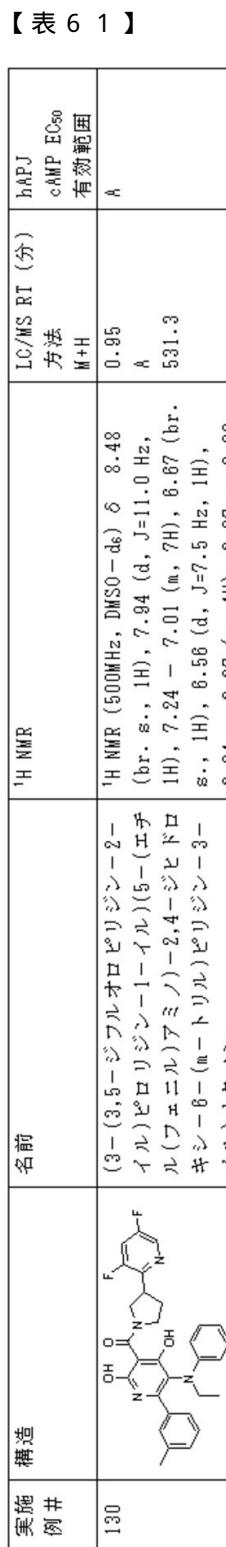
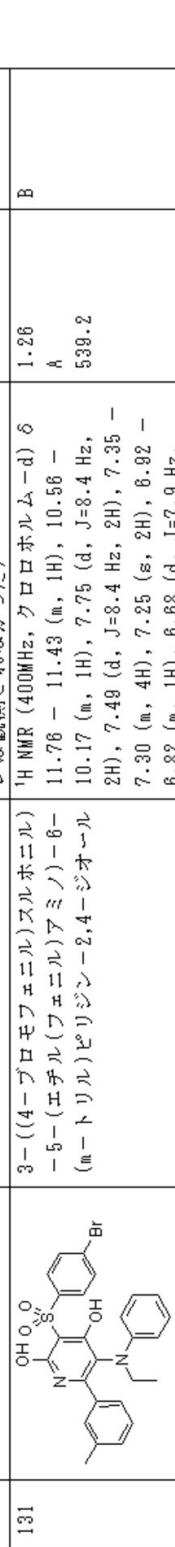
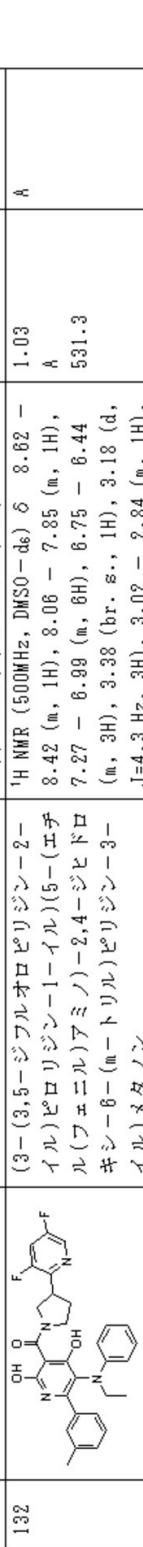
実施例 #	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RI (分)	hRPLC cAMP EC ₅₀ 有効範囲
			方法 M+H		
126		6-ブチル-3-((4-((6-フルオロ-2-メチルホエニル)-5-(2-フルオエニル)ビペリジン-1-イル)ビリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.92 – 7.83 (m, 3H), 7.66 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 7.21 (t, J=7.3 Hz, 2H), 7.16 – 7.09 (m, 2H), 4.33 (d, J=10.7 Hz, 1H), 3.51 – 3.16 (m, 2H), 3.08 – 2.84 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.92 – 1.58 (m, 5H), 1.51 – 1.30 (m, 5H), 0.93 (t, J=7.0 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.18 A 576.3	B
127		6-ブチル-5-(3,4-ジヒドロベンゾ[1,4]オキサゼビン-5(2H)-イル)-3-((4-((2-フルオロ-3-メチルビリジン-4-イル)フルオロ-3-メチルビリジン-2,4-ジオール)スルホニル)ビリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.14 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.60 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.28 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.74 – 6.67 (m, 1H), 6.61 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.31 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.36 – 4.03 (m, 2H), 3.68 (d, J=10.1 Hz, 1H), 2.89 (d, J=7.3 Hz, 1H), 2.40 – 2.24 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.05 – 1.88 (m, 2H), 1.44 – 1.25 (m, 2H), 1.21 – 1.12 (m, 2H), 0.74 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.08 A 564.3	A

【表 6 0】

実施例番号	構造	名前	¹ H NMR 方法 M+H	LC/MS RT (分) 方法 M+H	hATJ cAMP EC ₅₀ 有効範囲
128		6-ブチル-3-((4-(2-フルオロエチル)ピリジン-4-イル)フェニル)スルホニル)-5-(2-ブチルピリジン-2,4-ジオール)-1-イソブチリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.15 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.66 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.30 - 7.15 (m, 5H), 7.11 (d, J=6.7 Hz, 1H), 4.34 (d, J=10.7 Hz, 1H), 3.54 (br. s., 2H), 3.06 - 2.78 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.90 - 1.58 (m, 5H), 1.50 - 1.28 (m, 5H), 0.92 (t, J=6.9 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	8.15 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.90 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.66 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.30 - 7.15 (m, 5H), 7.11 (d, J=6.7 Hz, 1H), 4.34 (d, J=10.7 Hz, 1H), 3.54 (br. s., 2H), 3.06 - 2.78 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.90 - 1.58 (m, 5H), 1.50 - 1.28 (m, 5H), 0.92 (t, J=6.9 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	B
129		6-ブチル-5-(3,4-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼビン-5(2H)-イル)-3-((4-(3-メチルビリジン-4-イル)フェニル)スルホニル)-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 (m, 2H), 8.00 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.50 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.26 (br. s., 1H), 6.77 - 6.69 (m, 1H), 6.65 - 6.60 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.24 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.37 - 4.05 (m, 2H), 3.72 - 3.20 (m, 2H), 2.25 (s, 5H), 1.91 (s, 2H), 1.32 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.22 - 1.10 (m, 2H), 0.73 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	8.85 (m, 2H), 8.00 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.50 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.26 (br. s., 1H), 6.77 - 6.69 (m, 1H), 6.65 - 6.60 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.24 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.37 - 4.05 (m, 2H), 3.72 - 3.20 (m, 2H), 2.25 (s, 5H), 1.91 (s, 2H), 1.32 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.22 - 1.10 (m, 2H), 0.73 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	A

【 0 2 1 0 】

【表 6 1】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hAPI cAMP EC ₅₀ 有効範囲
			M+H		A
130		(3-(3,5-ジフルオロオキシ-1-イール)(5-(エチルビロリジン-1-イール)-2,4-ジヒドロ(フェニルアミノ)-2-(m-トリル)ピリジン-3-イル)メタノン	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.48 (br. s., 1H), 7.94 (d, J=11.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.01 (m, 7H), 6.87 (br. s., 1H), 6.56 (d, J=7.5 Hz, 1H), 3.94 - 3.37 (m, 4H), 3.27 - 2.90 (m, 2H), 2.18 (br. s., 6H), 0.79 (br. s., 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	0.95 A 531.3	
131		3-((4-(4-ブロモフェニル)スルホニル)-5-(エチル(フェニルアミノ)-2,4-ジオキソール(m-トリル)ピリジン-2,4-ジオキアル	¹ H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 11.76 - 11.43 (m, 1H), 10.56 - 10.17 (m, 1H), 7.75 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 4H), 7.25 (s, 2H), 6.92 - 6.82 (m, 1H), 6.68 (d, J=7.9 Hz, 2H), 3.44 - 3.12 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 0.94 (t, J=7.2 Hz, 3H)	1.26 A 539.2	B
132		(3-(3,5-ジフルオロオキシ-1-イール)(5-(エチルビロリジン-1-イール)-2,4-ジヒドロ(フェニルアミノ)-2-(m-トリル)ピリジン-3-イル)メタノン	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.62 - 8.42 (m, 1H), 8.06 - 7.85 (m, 1H), 7.27 - 6.99 (m, 6H), 6.75 - 6.44 (m, 3H), 3.38 (br. s., 1H), 3.18 (d, J=4.3 Hz, 3H), 3.02 - 2.84 (m, 1H), 2.19 (br. s., 4H), 1.92 (s, 1H), 1.29 - 1.11 (m, 2H), 0.78 (br. s., 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.03 A 531.3	A

【表 6 2】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hATP cAMP EG ₅₀ 有効範囲
133		6-(ブチルアミノ)-3-((4-(3-メチルブチル)ビリジン-4-イル)フェニル)スルホニルホニルビリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.58 – 8.46 (m, 2H), 8.08 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.28 (br. s., 1H), 6.31 (br. s., 1H), 6.16 (s, 2H), 2.50 – 2.48 (m, 2H), 2.25 (s, 5H), 2.15 (s, 6H), 1.48 – 1.36 (m, 2H), 1.20 – 1.14 (m, 2H), 1.11 (t, J=6.9 Hz, 3H), 0.73 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	0.99 A 546.3	hATP cAMP EG ₅₀ 有効範囲
134		3-((4-(ブチルアミノ)スルホニル)フェニル)-6-(4-ジメチルアミノ)ビリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 11.55 (br. s., 1H), 10.74 (br. s., 1H), 7.94 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.22 (s, 2H), 3.70 – 3.45 (m, 2H), 2.55 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.38 (s, 6H), 1.68 – 1.58 (m, 2H), 1.41 – 1.31 (m, 2H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.91 (t, J=7.3 Hz, 3H)	1.21 A 533.2	B

【 0 2 1 1 】

【表 6 3】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hAPI cAMP EC ₅₀ 有効範囲
			方法		
135		6-(ブチル-5-(((3,5-ジメチルフェニル)(エチル)アミノ)-3-((4-(2-フルオロ-2-メチルピリジン-3-イド)フェニル)スルホニル)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.02 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.90 - 7.78 (m, 1H), 7.58 (d, J=7.1 Hz, 2H), 7.10 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.26 (br. s., 1H), 6.12 (br. s., 2H), 3.16 (br. s., 2H), 2.37 (s, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.40 (br. s., 2H), 1.19 - 1.12 (m, 2H), 1.07 (t, J=6.9 Hz, 3H), 0.72 (t, J=7.0 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.18 M+H A 564.3	A
136		6-(ブチル-5-(((3,5-ジメチルフェニル)(エチル)アミノ)-3-((4-(2-フルオロ-3-メチルピリジン-4-イド)フェニル)スルホニル)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.12 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.27 (d, J=4.3 Hz, 1H), 6.28 (br. s., 1H), 6.13 (br. s., 2H), 3.57 - 3.19 (m, 2H), 2.40 - 2.20 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 9H), 1.39 (d, J=7.6 Hz, 2H), 1.19 - 1.12 (m, 2H), 1.08 (t, J=6.9 Hz, 3H), 0.72 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.16 A 564.3	A

【表 6 4】

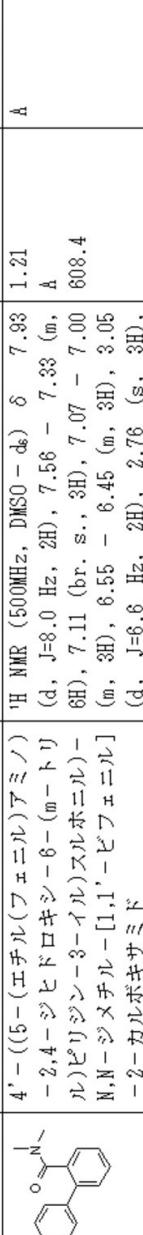
実施例#	構造	名前	¹ H NMR 方法	LC/MS RT (分)	hMPJ cAMP EC ₅₀ 有効範囲
137		4' - ((6-ブチル-5-(((3-シアノフェニル)(メチル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシビリジン-3-イル)スルホニアリル)-N-メチル-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.15 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 3H), 7.45 - 7.38 (m, 3H), 7.30 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.89 - 6.80 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.58 (d, J=4.6 Hz, 3H), 2.32 - 2.14 (m, 2H), 1.39 (dd, J=16.3, 7.2 Hz, 2H), 1.19 - 1.11 (m, 2H), 0.72 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.14 M+H	A
138		4' - ((6-ブチル-5-(((3-シアノフェニル)(メチル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシビリジン-3-イル)スルホニアリル)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ 7.94 (br. s., 1H), 7.73 (br. s., 1H), 7.53 - 7.35 (m, 5H), 7.30 (br. s., 1H), 7.24 (br. s., 1H), 6.93 (br. s., 1H), 6.74 (br. s., 2H), 3.47 (br. s., 2H), 2.98 (br. s., 2H), 1.92 (br. s., 2H), 1.23 (s, 5H), 0.74 (br. s., 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.07 M+H	A

【0 2 1 2】

【表 6 5】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR 方法 M+H	LC/MS RT (分)	hAPI CHAMP EC ₅₀ 有効範囲
139		4' - ((6-ブチル-5-((3-シアノブチル)(メチル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシピリジン-3-イル)スルホニル)-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d ₆) δ 7.96 (d, J=7.0 Hz, 2H), 7.61 - 7.46 (m, 5H), 7.36 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.01 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.92 - 6.77 (m, 2H), 2.55 (s, 6H), 2.49 (br. s., 3H), 2.33 - 2.13 (m, 2H), 1.46 - 1.34 (m, 2H), 1.21 - 1.14 (m, 2H), 0.75 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.11 A	585.3
140		4' - ((6-ブチル-5-((3,5-ジメチルブチニル)(エチル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシピリジン-3-イル)スルホニル)-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d ₆) δ 7.91 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.56 - 7.42 (m, 5H), 7.35 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.19 (br. s., 1H), 6.08 (s, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.55 (s, 6H), 2.11 (s, 8H), 1.41 (br. s., 2H), 1.20 - 1.12 (m, 2H), 1.04 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.74 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.25 A	602.3

【表 6 6】

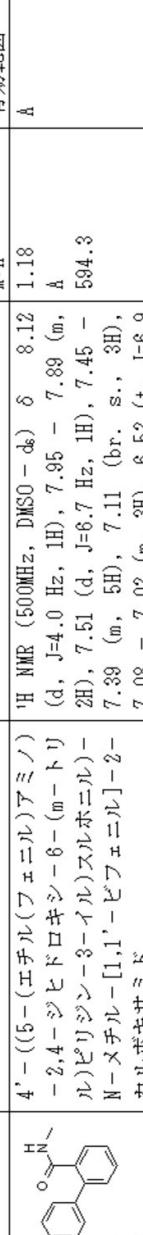
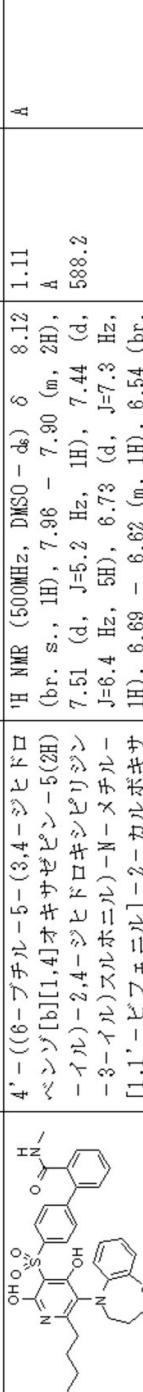
実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分) 方法 M+H	InAPJ cAMP EC ₅₀ 有効範囲
141		4'-(5-((5-(エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシ-6-(m-トリル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d ₆) δ 7.93 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.56 - 7.33 (m, 6H), 7.11 (br. s., 3H), 7.07 - 7.00 (m, 3H), 6.55 - 6.45 (m, 3H), 3.05 (d, J=6.6 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.45 (br. s., 3H), 2.17 (s, 3H), 0.71 (t, J=7.1 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかつた)	1.21 A	A
142		4'-(6-(ブチル-5-(3,4-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼビシン-5(2H)-イル)-2,4-ジヒドロキシピリジン-3-イル)スルホニル)-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d ₆) δ 7.91 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.52 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J=3.3 Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.71 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.65 - 6.59 (m, 1H), 6.52 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.22 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.30 - 4.03 (m, 2H), 3.73 - 3.56 (m, 2H), 2.31 - 2.14 (m, 2H), 1.98 - 1.79 (m, 8H), 1.37 - 1.25 (m, 2H), 1.18 - 1.07 (m, 2H), 0.72 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかつた)	1.14 B	B

【0 2 1 3】

【表 6 7】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR 方法	LC/MS RT (分)	hAPI CAMP EC ₅₀ 有効範囲
143		4' - ((6-ブチル-5-(((3,5-ジメチルフェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシビリジン-3-イル)スルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d ₆) δ 7.89 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.73 (br. s., 1H), 7.47 (d, J=11.3 Hz, 5H), 7.38 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.30 (br. s., 1H), 6.18 (br. s., 1H), 6.08 (br. s., 2H), 3.32 - 3.14 (m, 2H), 2.21 - 2.05 (m, 8H), 1.41 (br. s., 2H), 1.16 (d, J=7.3 Hz, 2H), 1.05 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.74 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.15 M+H	Å
144		4' - ((5-((エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシ-6-(m-トリル)ビリジン-3-イル)スルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d ₆) δ 7.82 (br. s., 1H), 7.44 (m, 4H), 7.42 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.35 (br. s., 1H), 7.20 - 7.12 (m, 4H), 7.08 (d, J=6.7 Hz, 1H), 6.63 (br. s., 1H), 6.57 (d, J=7.3 Hz, 2H), 3.22 - 3.03 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.29 - 1.20 (m, 2H), 0.79 (t, J=6.9 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	8.02 1.13 Å	580.3

【表 6 8】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	InAPJ 方法 M+H	cAMP EC ₅₀	有効範囲
145		4' - ((5-((エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシ-6-(m-トリル)ピリシン-3-イル)スルホニル)-N-メチル-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d ₆) δ 8.12 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.51 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 5H), 7.11 (br. s., 3H), 7.08 - 7.02 (m, 3H), 6.52 (t, J=6.9 Hz, 1H), 6.47 (d, J=7.9 Hz, 2H), 3.07 (d, J=6.7 Hz, 2H), 2.59 (d, J=4.0 Hz, 3H), 2.17 (s, 3H), 0.72 (t, J=7.0 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかつた)	1.18	A	A	
146		4' - ((6-ブチル-5-(3,4-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼビン-5(2H)-イル)-2,4-ジヒドロキシビリジン-3-イル)スルホニル)-N-メチル-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d ₆) δ 8.12 (br. s., 1H), 7.96 - 7.90 (m, 2H), 7.51 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J=6.4 Hz, 5H), 6.73 (q, J=7.3 Hz, 1H), 6.69 - 6.62 (m, 1H), 6.54 (br. s., 1H), 6.27 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.32 - 4.07 (m, 2H), 3.70 (br. s., 2H), 2.59 (d, J=4.3 Hz, 3H), 2.33 - 2.16 (m, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.41 - 1.27 (m, 2H), 1.21 - 1.13 (m, 2H), 0.74 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかつた)	1.11	A	A	

【0 2 1 4】

【表 6 9】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	cAMP EC ₅₀
			方法 M+H		有効範囲
147		4'-(5-((6-(シクロアロピルメチル)-5-(エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシピリジン-3-イル)スルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ 7.82 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.63 (br. s., 1H), 7.43 - 7.25 (m, 6H), 7.20 (br. s., 1H), 6.96 (t, J=7.5 Hz, 2H), 6.48 - 6.42 (m, 1H), 6.39 (d, J=7.9 Hz, 2H), 3.33 - 3.20 (m, J=7.6 Hz, 2H), 2.03 (dd, J=18.5, 6.6 Hz, 2H), 0.96 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.74 (d, J=16.8 Hz, 1H), 0.27 - 0.13 (m, 2H), 0.04 - 0.04 (m, 1H), -0.08 - 0.16 (m, 1H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかつた)	1.15	A
148		4'-(5-((エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ 8.06 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (br. s., 1H), 7.74 (br. s., 1H), 7.64 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.57 - 7.37 (m, 4H), 7.17 (d, J=7.3 Hz, 2H), 6.72 - 6.61 (m, 3H), 6.31 (br. s., 1H), 3.47 - 3.39 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.03 (t, J=6.7 Hz, 3H) (4つの交換可能なプロトンは観測されなかつた)	1.10	A

【表70】

【 0 2 1 5 】

【表 7 1】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR 方法	LC/MS RT (分)	hAPJ cAMP EC ₅₀
152		5-(エチル(フェニル)アミノ)-3-((4-(6-(フルオロ-2-メチルビリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ 8.15 (br, s., 1H), 8.07 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.87 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.71 (br, s., 1H), 7.60 (d, J=6.1 Hz, 2H), 7.19 - 7.07 (m, 3H), 6.68 - 6.59 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.52 - 3.36 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 0.99 (t, J=6.6 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.13 M+H	A
153		N-シクロプロピル-4'-(((5-(エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ 7.98 (br, s., 1H), 7.92 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.24 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 5H), 6.81 (t, J=7.6 Hz, 2H), 6.32 - 6.25 (m, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.27 - 3.05 (m, 4H), 0.67 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.26 (d, J=5.8 Hz, 2H), 0.01 (br, s., 2H) (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.84 A	A

【表 7 2】

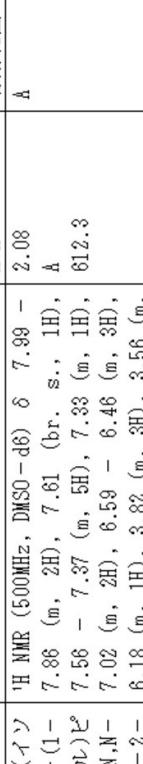
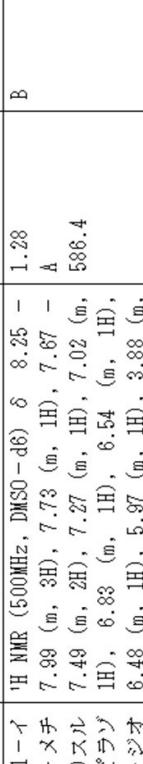
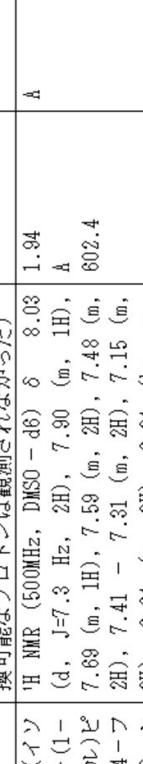
実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分) 方法 M+H	hAPI cAMP EC ₅₀ 有効範囲
154		4'-(5-((5-((エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ (br. s., 1H), 7.98 (d, J=6.7 Hz, 2H), 7.67 (br. s., 1H), 7.56 - 7.44 (m, 5H), 7.35 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.10 (br. s., 2H), 6.58 (d, J=7.9 Hz, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.47 - 3.34 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.45 (br. s., 3H), 0.95 (t, J=6.7 Hz, 3H) (1つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.86 A	A
155		4'-(5-((5-((エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-4-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド F	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ (br. s., 1H), 7.94 (br. s., 2H), 7.86 (br. s., 1H), 7.66 (br. s., 1H), 7.50 (br. s., 2H), 7.44 (br. s., 2H), 7.39 - 7.25 (m, 2H), 7.11 (br. s., 2H), 6.59 (br. s., 3H), 3.77 (s, 3H), 3.55 - 3.41 (m, 2H), 1.02 - 0.89 (m, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	0.04 A 588.3	A

【0 2 1 6】

【表 7 3】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hAPI cAMP EC ₅₀ 有効範囲
			M+H		Å
156		5-((エチル(フェニル)アミノ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-((4-(3-メチルビリジン-4-イル)フェニル)スルホニル)ビリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ 8.52 (s, 1H), 8.46 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.24 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.04 (t, J=7.6 Hz, 2H), 6.56 – 6.48 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.40 – 3.23 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 0.90 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	0.89 Å 542.3	
157		3-((4-(6-フルオロ-2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)-5-((イソプロピル(フェニル)アミノ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ビリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ 8.13 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.90 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J=9.8 Hz, 2H), 7.28 – 7.04 (m, 4H), 6.67 (d, J=7.6 Hz, 3H), 6.25 (br. s., 1H), 3.87 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.29 – 1.13 (m, 4H), 0.92 (d, J=6.1 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	2.24 Å 574.2	
158		4'-(2,4-ジヒドロキシ-5-((イソプロピル(フェニル)アミノ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-N-メチル-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ 8.21 – 8.14 (m, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.46 (m, 3H), 7.14 (m, 2H), 6.64 (m, 3H), 6.24 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.44 (m, 3H), 2.59 (m, 3H), 1.18 (m, 3H), 0.93 (m, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.93 Å 598.1	

【表 7 4】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hAPI cAMP EC ₅₀ 有効範囲
			M+H		A
159		4' - ((2,4-ジヒドロキシ-5-(イソプロピル(フェニル)アミノ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ビリジン-3-イル)スルホニル)-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフュニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.99 - 7.86 (m, 2H), 7.81 (br. s., 1H), 7.56 - 7.37 (m, 5H), 7.33 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.59 - 6.46 (m, 3H), 6.18 (m, 1H), 3.82 (m, 3H), 3.56 (m, 3H), 2.71 (m, 3H), 1.06 (m, 3H), 0.88 (m, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	2.08 A 612.3	
160		5-(3,3-ジメチルイソドリン-1-イル)-3-((4-(2-フルオロ-3-メチルビリジン-4-イル)フルオロ-3-メチルホニル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ビリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.25 - 7.98 (m, 3H), 7.73 (m, 1H), 7.67 - 7.43 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 5.97 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.39 (m, 3H), 2.15 (m, 3H), 1.37 (m, 3H), 1.24 (m, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.28 A 586.4	B
161		4' - ((2,4-ジヒドロキシ-5-(イソプロピル(フェニル)アミノ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ビリジン-3-イル)スルホニル)-4-フルオロ-[1,1'-ビフュニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.03 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.90 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.64 (m, 3H), 6.24 (br. s., 1H), 4.16 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.18 (d, J=4.3 Hz, 3H), 0.92 (d, J=5.8 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.94 A 602.4	

【0217】

【表 7 5】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hAPI CAMP EC ₅₀
			方法 M+H		有効範囲
162		N-シクロプロピル-4'-((2,4-ジヒドロキシ-5-(イソプロピル(フェニル)アミノ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.00 (m, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.37 - 7.20 (m, 6H), 6.93 (m, 2H), 6.43 (m, 3H), 6.04 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.60 (br. s., 3H), 2.29 (m, 1H), 0.97 (br. s., 3H), 0.74 (br. s., 3H), 0.31 (d, J=5.8 Hz, 2H), 0.00 (br. s., 2H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	2.05 A	
163		4'-((2,4-ジヒドロキシ-5-(イソプロピル(フェニル)アミノ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-N-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.00 (m, 1H), 8.19 - 8.01 (m, 3H), 7.97 - 7.79 (m, 4H), 7.68 - 7.56 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 6.61 (m, 2H), 6.21 (br. s., 1H), 4.12 (m, 1H), 3.58 (br. s., 3H), 2.81 (d, J=4.3 Hz, 3H), 1.14 (br. s., 3H), 0.90 (br. s., 3H) (3つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	2.04 A	
164		3-((4-(2-fluoro-3-methylbutyl)pyridin-4-yl)methyl)pyridine-2,4-dichlorophenylcarboxylic acid	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.11 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.37 - 7.12 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 6.50 (m, 2H), 6.17 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.83 (br. s., 3H), 2.12 (br. s., 3H), 1.03 (br. s., 3H), 0.87 (br. s., 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.27 A	

【表 7-6】

【 0 2 1 8 】

【表 7 7】

10

20

30

40

50

【表 7-8】

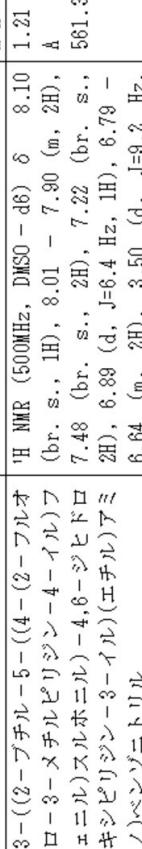
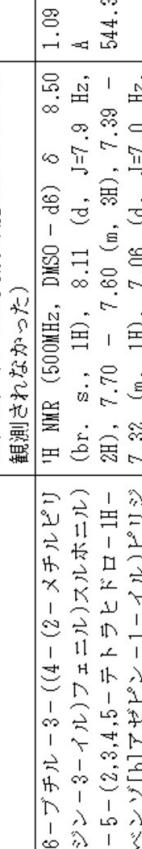
実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分) 方法 M+H	cAMP EC ₅₀ 有効範囲
168		4'-(6-ブチル-5-((3,4-ジヒドロ-2,4-ジヒドロキシリジン-5-イル)-2,4-ジヒドロキシリジン-3-イル)スルホニル)-[1,1'-カルボキサミド]	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ 8.01 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.79 (br. s., 1H), 7.57 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.42 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.34 (br. s., 1H), 6.80 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.77 - 6.72 (m, 1H), 6.67 - 6.60 (m, 1H), 6.35 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.37 - 4.06 (m, 2H), 3.68 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.40 - 3.15 (m, 1H), 2.45 - 2.24 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.42 - 1.25 (m, 2H), 1.21 - 1.12 (m, 2H), 0.73 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.18 A	A
169		6-ブチル-3-((4-(3-メチルジヒドロ-4-イソブチリニル)スルホニル)スルホニル)-5-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-1-イル)ビリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ 8.52 (s, 1H), 8.46 (d, J=4.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.26 (d, J=4.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.78 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.64 - 6.56 (m, 1H), 6.40 (d, J=7.9 Hz, 1H), 3.44 - 3.15 (m, 2H), 2.84 - 2.64 (m, 2H), 2.26 (s, 5H), 2.15 (d, J=8.9 Hz, 2H), 1.72 - 1.56 (m, 2H), 1.30 (br. s., 2H), 1.17 - 1.06 (m, 2H), 0.70 (t, J=7.0 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.06 B	B

【0219】

【表 7 9】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分) 方法 M+H	cAMP EC ₅₀ 有効範囲
170		3-((2-ブチル-4,6-ジヒドロキシ-5-((4-(3-メチルピリジン-4-イル)フェニル)スルホニル)ビリジン-3-イル)(エチル)アミノ)ベンゾ二トリル	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.67 - 8.55 (m, 1H), 8.14 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.71 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.43 (br. s., 1H), 7.35 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.13 (m, 1H), 7.09 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J=5.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.49 (br. s., 2H), 2.29 (s, 5H), 1.41 (d, J=17.1 Hz, 2H), 1.20 - 1.10 (m, 5H), 0.71 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	0.98 A	A
171		4'-(((6-ブチル-5-(((2-ブチルオキシ)フェニル)(メチル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシピリジン-3-イル)スルホニル)-N,N-ジメチル-[1,1'-エニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.01 - 7.47 (m, 5H), 7.37 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.07 - 6.95 (m, 2H), 6.89 (br. s., 1H), 6.76 (br. s., 1H), 3.56 - 3.46 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.92 - 2.70 (m, 6H), 2.32 (br. s., 2H), 1.13 (d, J=5.5 Hz, 2H), 0.70 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.18 A	A

【表 8 0】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR 方法	LC/MS RT (分) 方法	hAPJ cAMP EC ₅₀ 有効範囲
172		3-((2-ブチル-5-(((4-(2-ブチルオロ-3-メチルピリジン-4-イル)フェニル)スルホニル)オキシ)-4-6-ジヒドロキシピリジン-3-イル)(エチルアミノ)ベンゾン二トリル	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ 8.10 (br. s., 1H), 8.01 - 7.90 (m, 2H), 7.48 (br. s., 2H), 7.22 (br. s., 2H), 6.88 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.79 - 6.64 (m, 2H), 3.50 (d, J=9.2 Hz, 2H), 2.27 - 2.05 (m, 5H), 1.37 (br. s., 2H), 1.15 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.02 (br. s., 3H), 0.71 (t, J=7.0 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.21 A	A
173		6-ブチル-3-(((4-(2-メチルピリシン-3-イル)フェニル)スルホニル)オキシ)-5-((2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾ[b]アゼビン-1-イル)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ 8.50 (br. s., 1H), 8.11 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.70 - 7.60 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.06 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.73 (t, J=7.0 Hz, 1H), 6.47 (d, J=7.9 Hz, 1H), 3.49 (br. s., 2H), 3.43 - 3.22 (m, 2H), 2.92 - 2.73 (m, 2H), 2.44 (br. s., 3H), 2.27 (d, J=7.3 Hz, 2H), 1.94 - 1.74 (m, 2H), 1.70 - 1.47 (m, 2H), 1.45 - 1.28 (m, 2H), 0.69 (t, J=6.6 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかつた)	1.09 B	B

【 0 2 2 0 】

【表 8-1】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hAPJ cAMP EC ₅₀ 有効範囲
			方法		Å
174		4'-(((6-ブチル-5-((2-フェニルアミノ)-2,4-ジヒドロキシピリジン-3-イル)スルホルホニア)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ 8.00 (br. s., d, J=7.9 Hz, 2H), 7.83 (br. s., d, J=7.7 Hz, 2H), 7.55 – 550.3 (m, 5H), 7.09 – 6.98 (m, 2H), 6.88 (br. s., 1H), 6.76 (br. s., 1H), 3.12 (br. s., 3H), 2.44 – 2.26 (m, 2H), 1.42 (br. s., 2H), 1.15 (br. s., 2H), 0.72 (t, J=7.0 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.14	h
175		3-((2-(ブチル-4,6-ジヒドロキシピリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)ビリジン-3-イリル)(エチル)アミノ)ベンゾトリル	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ 8.45 (br. s., 1H), 7.92 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.60 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 7.21 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.66 (br. s., 1H), 3.44 – 3.29 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.25 – 2.05 (m, 2H), 1.36 (br. s., 2H), 1.18 – 1.10 (m, 2H), 1.02 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.71 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測された)	0.96	Å

【表 8 2】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hRPLC cAMP EC ₅₀ 有効範囲
			方法 M+H		A
176		4'-((6-ブチル-5-((2-フルオロフェニル)ビドロキシリジン-3-イル)スルホニル)-N-メチル-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ 8.10 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.98 - 7.83 (m, 2H), 7.50 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.42 (br. s., 5H), 7.00 - 6.88 (m, 2H), 6.62 (s, J=7.0 Hz, 2H), 3.03 (br. s., 3H), 2.58 (d, J=4.6 Hz, 3H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 1.38 (br. s., 2H), 1.18 - 1.09 (m, 2H), 0.73 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンには観測されなかった)	1.14 A	
177		6-ブチル-3-((4-(6-フルオロ-2-メチルビドロキシリジン-3-イル)フルオロ-2-メチルスルホニル)-5-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼビシン-1-イル)ビリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ 8.14 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.89 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 6.98 (br. s., 1H), 6.77 (br. s., 1H), 6.50 (d, J=7.4 Hz, 1H), 3.46 (br. s., 2H), 2.76 (br. s., 2H), 2.39 (br. s., 3H), 2.29 (d, J=7.3 Hz, 2H), 1.97 - 1.74 (m, 2H), 1.72 - 1.48 (m, 2H), 1.47 - 1.30 (m, 2H), 1.13 (br. s., 2H), 0.69 (br. s., 3H) (2つの交換可能なプロトンには観測されなかった)	1.29 A 562.3	B

【 0 2 2 1 】

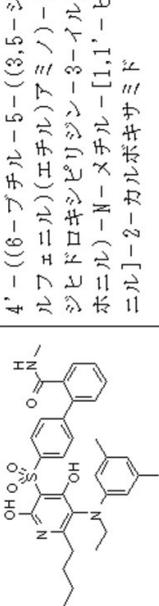
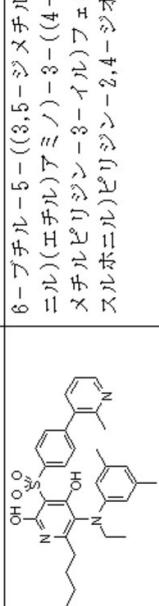
【表 8 3】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hAPJ cAMP EC ₅₀ 有効範囲
			方法 M+H		Å
178		3-((2-ブチル-5-(((4-(6-ブチルオロ-2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)-4,6-ジヒドロキシピリジン-3-イル)(エチル)アミノ)ベンゾエトリル	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ 8.06 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.87 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.30 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.95 (br. s., 1H), 6.87 (d, J=8.3 Hz, 1H), 3.52 – 3.39 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.33 – 2.19 (m, 2H), 1.40 (d, J=6.1 Hz, 2H), 1.20 – 1.08 (m, 5H), 0.72 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.20 Å	561.3
179		4'-((6-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-5-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾ[b]アゼビン-1-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフュール]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ 8.10 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.66 – 7.50 (m, 5H), 7.38 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.99 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.84 – 6.73 (m, 1H), 6.51 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.31 (d, J=12.6 Hz, 2H), 2.89 (s, 4H), 2.51 – 2.50 (m, 6H), 2.34 – 1.90 (m, 2H), 1.78 (br. s., 2H), 1.49 – 1.28 (m, 2H), 1.13 (br. s., 2H), 0.69 (t, J=6.7 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.26 Å	600.4

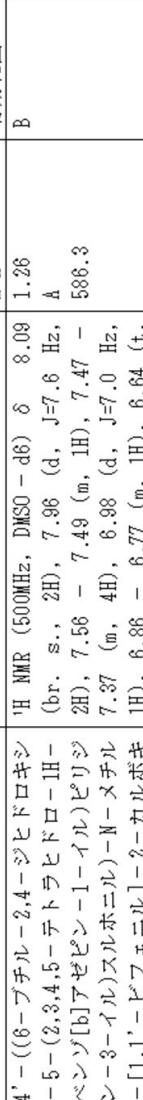
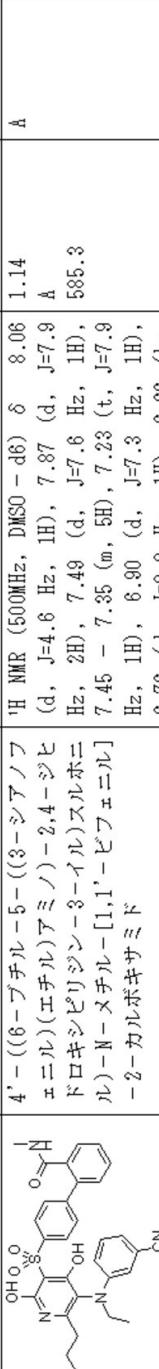
【表 8 4】

【 0 2 2 2 】

【表 8 5】

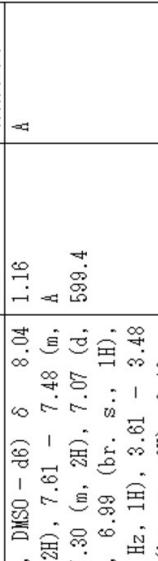
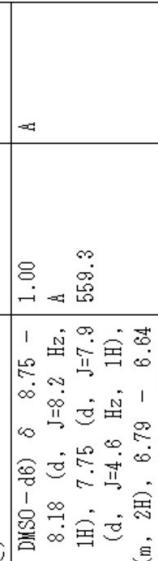
実施例#	構造	名前	¹ H NMR 方法 M+H	LC/MS RT (分) 方法 M+H	hAP1 cAMP EC ₅₀ 有効範囲
182		4'-(4-((6-ブチル-5-ジメチルフエニル)(エチル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシピリジン-3-イル)スルホニル-N-メチル-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ 8.22 (br. s., 1H), 7.37 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.53 (d, J=7.1 Hz, 3H), 7.48 – 7.40 (m, 3H), 6.28 (br. s., 1H), 6.15 (br. s., 2H), 2.59 (d, J=4.4 Hz, 3D), 2.35 – 2.22 (m, 2D), 2.17 – 2.10 (m, 6H), 1.47 – 1.37 (m, 2H), 1.23 (s, 2H), 1.20 – 1.13 (m, 2H), 1.10 (t, J=6.9 Hz, 3H), 0.73 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.18	A
183		6-ブチル-5-(((3,5-ジメチルフェニル)(エチル)アミノ)-3-((4-(2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)ピリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ 8.49 (br. s., 1H), 8.06 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.72 – 7.56 (m, 3H), 7.35 (br. s., 1H), 6.30 (br. s., 1H), 6.15 (br. s., 2H), 3.65 – 3.58 (m, 1H), 3.52 – 3.36 (m, 1H), 2.43 (br. s., 3H), 2.38 – 2.21 (m, 2H), 2.14 (br. s., 6H), 1.41 (d, J=7.3 Hz, 2H), 1.22 – 1.06 (m, 5H), 0.73 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	0.97	B

【表 8 6】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR 方法	LC/MS RT (分)	hAPI cIMF EC ₅₀ 有効範囲
184		4'-(6-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-5-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼビン-1-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-N-メチル-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ 8.09 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 4H), 6.98 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.88 - 6.77 (m, 1H), 6.64 (t, J=7.0 Hz, 1H), 6.37 (d, J=7.9 Hz, 1H), 3.25 (d, J=12.5 Hz, 2H), 2.87 - 2.65 (m, 2H), 2.58 (d, J=4.0 Hz, 3H), 2.36 - 2.13 (m, 2H), 2.04 - 1.84 (m, 2H), 1.75 - 1.54 (m, 2H), 1.41 - 1.24 (m, 2H), 1.11 (br. s., 2H), 0.67 (t, J=6.6 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.26 M+H ⁺	B
185		4'-(6-ブチル-5-((3-シアノフェニル)(エチル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシピリジン-3-イル)スルホニル)-N-メチル-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ 8.06 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.23 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.90 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.66 (br. s., 1H), 3.46 - 3.27 (m, 2H), 2.50 - 2.50 (m, 3H), 2.27 - 2.04 (m, 2H), 1.34 (d, J=6.7 Hz, 2H), 1.16 - 1.08 (m, 2H), 1.02 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.68 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.14 A	A

【0 2 2 3】

【表 8 7】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hAFI cAMP EC ₅₀ 有効範囲
			方法 M+H		Å
186		4'-(6-ブチル)-5-(((3-シアノフェニル)(エチル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシビリジン-3-イル)スルホニル)-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ 8.04 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.61 - 7.48 (m, 5H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.07 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.99 (br. s., 1H), 6.89 (d, J=7.0 Hz, 1H), 3.61 - 3.48 (m, 2H), 2.51 (br. s., 8H), 2.42 - 2.21 (m, 2H), 1.46 - 1.31 (m, 2H), 1.17 - 1.09 (m, 5H), 0.70 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.16 A	599.4
187		5-(エチル(フェニル)アミノ)-3-((4-(3-メチルビリジン-4-イル)フェニル)スルホニル)-6-(2-メチルチアゾール-5-イル)ビリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ 8.75 - 8.58 (m, 2H), 8.18 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.75 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.55 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 6.79 - 6.84 (m, 3H), 3.56 (br. s., 2H), 2.67 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.05 (t, J=7.0 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.00 A	559.3

【表 8 8】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分) 方法 M+H	cAMP EC ₅₀ 有効範囲
188		4'-(5-((5-(エチルフェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシ-6-(2-メチルチアゾール-5-イル)ピリシン-3-イル)スルボニル)-N-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ 8.60 (d, J=4.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.13 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.98 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.90 (t, J=6.7 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.18 (t, J=7.8 Hz, 2H), 6.74 - 6.64 (m, 3H), 3.48 (br. s., 2H), 2.89 (s, 3H), 2.82 (d, J=4.3 Hz, 3H), 1.04 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.15 A	A
189		N-シクロプロピル-4'-(5-(エチルフェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシ-6-(2-メチルチアゾール-5-イル)ピリシン-3-イルスルボニル-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ 8.01 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 3H), 7.31 - 7.21 (m, 3H), 6.98 (t, J=7.6 Hz, 2H), 6.55 - 6.45 (m, 3H), 3.34 - 3.32 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.42 - 2.37 (m, 1H), 0.85 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.30 (d, J=7.3 Hz, 2H), 0.00 (br. s., 2H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.18 A	A

【0 2 2 4】

【表 8 9】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hAPI cAMP EC ₅₀ 有効範囲
190		5-(エチル(フェニル)アミノ)-3-((4-(6-(2-フロオロ-2-メチルビリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)-6-(2-メチルチアゾール-5-イル)ビリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ 8.11 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.89 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.66 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.12 (d, J=6.1 Hz, 1H), 6.73 - 6.65 (m, 3H), 3.57 - 3.47 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.03 (t, J=7.0 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.24 M+H	A
191		5-(エチル(フェニル)アミノ)-3-((4-(2-(2-フロオロ-3-メチルビリジン-4-イル)フェニル)スルホニル)-6-(2-メチルチアゾール-5-イル)ビリジン-2,4-ジオール	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ 8.12 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.08 (t, J=7.6 Hz, 2H), 6.59 (d, J=8.2 Hz, 3H), 3.43 (br. s., 2H), 2.90 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 0.96 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.24 M+H	A
192		4'-(((5-(エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシ-6-(2-メチルチアゾール-5-イル)ビリジン-3-イル)スルホニル)-N-メチル-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド)	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ 8.20 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 3H), 7.50 - 7.40 (m, 3H), 7.24 - 7.12 (m, 2H), 6.75 - 6.64 (m, 3H), 3.53 (br. s., 2H), 2.66 (s, 3H), 2.60 (d, J=4.6 Hz, 3H), 1.04 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.14 M+H	A

【表 9 0】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hAPJ cAMP EC ₅₀ 有効範囲
193		6-ブチル-3-((4-(2-フルオロエチル)アミノ)-2-メチルプロパノイル)アミノ-2-メチルプロパン酸	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.17 - 8.05 (m, 2H), 7.63 (d, J=7.0 Hz, 2H), 7.25 (br. s., 1H), 7.12 (br. s., 2H), 6.63 (br. s., 1H), 6.53 (d, J=7.0 Hz, 2H), 3.74 (br. s., 3H), 2.39 - 2.21 (m, 2H), 2.14 (br. s., 3H), 1.38 (br. s., 2H), 1.19 - 1.07 (m, 5H), 0.70 (t, J=7.3 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかつた)	1.29 M+H	A
194		6-ブチル-5-((メチル(9-トリル)アミノ)-3-((4-(2-メチルビリジン-3-イル)フェニル)スルボニル)スルボニル)アミノ-2-メチルプロパン酸	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.10 - 7.86 (m, 2H), 7.68 - 7.55 (m, 1H), 7.42 (br. s., 2H), 7.32 (br. s., 1H), 7.01 (br. s., 2H), 6.54 - 6.34 (m, 3H), 3.67 (br. s., 3H), 2.55 (s, 3H), 2.17 (br. s., 2H), 1.38 (br. s., 2H), 1.18 - 0.97 (m, 5H), 0.72 (t, J=7.0 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかつた)	1.06 A	B

【 0 2 2 5 】

【表 9 1】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分) 方法 M+H	hAPI cAMP EC ₅₀ 有効範囲
195		4'-(6-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-5-(メチル(o-トリル)アミノ)ピリジン-3-イル)スルボニル-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.78 (br. s., 1H), 7.57 – 7.43 (m, 5H), 7.38 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.31 (br. s., 1H), 7.09 (br. s., 2H), 6.58 (br. s., 1H), 6.50 (d, J=7.3 Hz, 2H), 3.68 (br. s., 3H), 2.36 – 2.13 (m, 2H), 1.47 – 1.32 (m, 2H), 1.23 – 1.04 (m, 4H), 0.71 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.19 A	A 546.4
196		4'-(6-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-5-(メチル(o-トリル)アミノ)ピリジン-3-イル)スルボニル-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.61 – 7.49 (m, 8H), 7.37 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 2H), 6.67 (br. s., 1H), 6.56 (d, J=7.7 Hz, 2H), 3.64 – 3.61 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.51 (br. s., 6H), 2.40 – 2.21 (m, 2H), 1.38 (br. s., 2H), 1.14 (d, J=5.9 Hz, 5H), 0.70 (t, J=7.2 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.22 A	A 574.4

【表 9-2】

【 0 2 2 6 】

【表 9 3】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hAPI CAMP EC ₅₀ 有効範囲
206		4'-(6-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-5-(メチル(o-トリル)アミノ)ピリジン-3-イル)スルホニル)-N-メチル-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ 7.94 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.58 - 7.36 (m, 5H), 7.08 (t, J=7.5 Hz, 2H), 6.58 (br, s., 1H), 6.50 (d, J=7.9 Hz, 2H), 3.56 (d, J=10.4 Hz, 3H), 2.58 (d, J=4.6 Hz, 3H), 2.30 - 2.08 (m, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 2H), 1.21 - 1.06 (m, 5H), 0.71 (t, J=7.3 Hz, 3H) (3つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.22 M+H	A 560.4
208		4'-(6-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-5-(メチル(o-トリル)アミノ)ピリジン-3-イル)スルホニル)-N-シクロプロロピル-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ 7.78 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.36 - 7.20 (m, 5H), 6.91 (t, J=7.5 Hz, 2H), 6.41 (t, J=6.7 Hz, 1H), 6.33 (d, J=7.9 Hz, 2H), 2.39 (d, J=3.7 Hz, 1H), 2.31 - 2.28 (m, 3H), 2.15 - 1.97 (m, 2H), 1.27 - 1.15 (m, 2H), 1.02 - 0.87 (m, 5H), 0.52 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.30 (d, J=7.3 Hz, 2H), 0.00 (br, s., 2H) (3つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.21 M+H	A 586.4

【表 9 4】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hAPI CAMP EC ₅₀ 有効範囲
210		4'-(5-((3-シアノフェニル)(エチル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ 7.87 (br. s., 2H), 7.64 (br. s., 1H), 7.51 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.46 (br. s., 2H), 7.39 (d, J=6.7 Hz, 2H), 7.33 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.22 (br. s., 1H), 6.92 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.76 (br. s., 2H), 6.15 (br. s., 1H), 3.84 (br. s., 2H), 3.60 (br. s., 3H), 2.72 (br. s., 3H), 2.39 (br. s., 3H), 0.91 (br. s., 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.12 A 623.4	A
211		3-(エチル(5-((4-(2-フルオロオキソ-3-メチルピリジン-4-イル)フェニル)スルホニル)-4,6-ジヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-シザニトリル	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ 8.10 (d, J=4.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.68 (br. s., 1H), 7.51 (d, J=6.7 Hz, 2H), 7.23 (br. s., 2H), 6.95 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.80 (br. s., 1H), 6.18 (br. s., 1H), 3.85 (s, 2H), 3.59 - 3.55 (m, 3H), 2.12 (br. s., 3H), 0.92 (br. s., 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.13 A 585.3	A

【0 2 2 7】

【表 9 5】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR 方法 M+H	LC/MS RT (分) 方法	cAMP EC ₅₀ 有効範囲
212		3-((4,6-ジヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-((4-(3-メチルビリジン-4-イソニアリル)スルホニル)ビリジン-3-イル)(エチル)アミノ)ベンゾニトリル	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.72 - 8.53 (m, 2H), 8.16 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.79 - 7.67 (m, 3H), 7.41 (br. s., 1H), 7.34 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.15 (m, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 3H), 6.96 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.58 (br. s., 2H), 2.28 (s, 3H), 1.02 (t, J=6.9 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	0.89	A
213		3-((エチルビリジン-3-イル)フェニル)スルホニルボニル-4,6-ジヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ビリジン-3-イル)アミノ)ベンゾニトリル	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.10 - 8.0 (d, J=6.8 Hz, 2H), 7.87 (br. s., 1H), 7.74 (br. s., 1H), 7.63 (br. s., 2H), 7.31 (br. s., 1H), 7.16 - 7.01 (m, 3H), 6.93 (br. s., 1H), 6.27 (br. s., 1H), 3.87 (br. s., 2H), 3.52 (br. s., 3H), 2.38 (br. s., 3H), 1.01 (br. s., 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.10	A

【表 9 6】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hAPI cAMP EC ₅₀ 有効範囲
			方法 M-H		
214		4'-(5-((3-シアノフェニル)(エチル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリシン-3-イル)スルホニル-N-メチル-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.14 (br, s., 1H), 7.88 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 5H), 7.24 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.86 – 6.76 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.53 (d, J=2.8 Hz, 3H), 2.57 (d, J=4.5 Hz, 3H), 0.94 (t, J=7.1 Hz, 3H) (3つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.05 A	608.4
215		4'-(5-((3-シアノフェニル)(エチル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリシン-3-イル)スルホニル-N-メチル-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.00 (br, s., 1H), 7.89 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.67 (br, s., 1H), 7.59 (br, s., 1H), 7.54 – 7.46 (m, 3H), 7.29 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 6.95 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.87 – 6.75 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.47 – 3.45 (m, 2H), 0.94 (t, J=6.9 Hz, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.00 A	613.4

【0 2 2 8】

【表 9 7】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分)	hPLC cAMP EC ₅₀ 有効範囲
216		4'-(5-((3-シアノフェニル)(エチル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ 8.01 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.88 (br. s., 1H), 7.76 – 7.65 (m, 1H), 7.58 (d, J=6.7 Hz, 2H), 7.54 – 7.43 (m, 4H), 7.43 – 7.24 (m, 3H), 7.08 – 6.84 (m, 2H), 6.25 (br. s., 1H), 3.87 (br. s., 2H), 3.66 – 3.60 (m, 3H), 1.00 (br. s., 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.05 M+H A	595.4
217		3-((4,6-ジヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-((4-(2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)スルホニル)ピリジン-3-イル)(エチル)アミノ)ベンゾニトリル	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d6) δ 8.47 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.68 (br. s., 1H), 7.63 (d, J=6.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 1H), 6.97 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.85 (br. s., 2H), 6.19 (s, 1H), 3.85 (br. s., 2H), 3.73 – 3.70 (m, 3H), 2.40 (br. s., 3H), 0.94 (br. s., 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	0.87 M+H A	567.4

【表 9 8】

実施例#	構造	名前	¹ H NMR	LC/MS RT (分) 方法 M+H	IAPJ cAMP EC ₅₀ 有効範囲
218		4'-(5-((3-シアノフェニル)(エチル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル-N-シクロプロピル-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.05 (br. s., 1H), 7.87 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.54 (br. s., 1H), 7.40 – 7.32 (m, 3H), 7.30 – 7.22 (m, 3H), 7.15 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J=6.7 Hz, 2H), 6.76 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.43 – 3.38 (m, 2H), 1.00 – 0.89 (m, 1H), 0.83 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.31 (d, J=6.0 Hz, 2H), 0.00 (br. s., 2H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.06	A

10

20

30

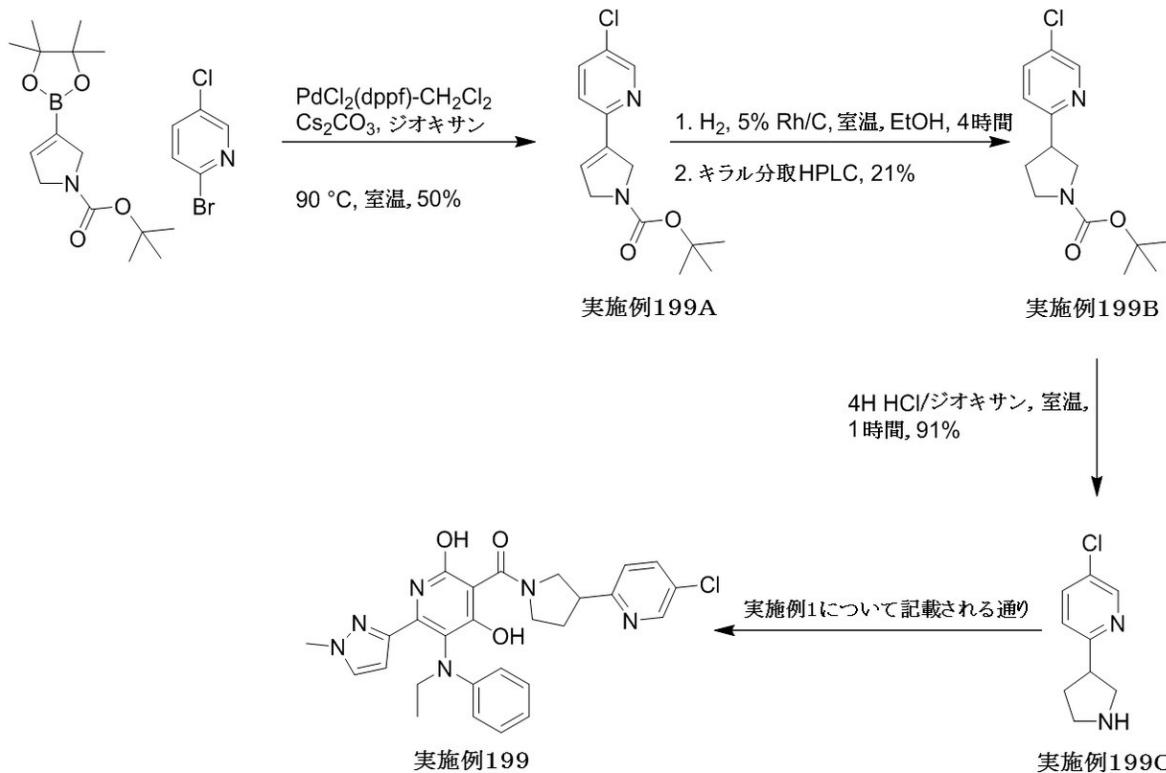
40

【0229】

実施例 199. (3 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) (5 - (エチル (フェニル) アミノ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) メタノン

50

【化 8 9】



実施例 199 A . t e r t - プチル 3 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボキシレート

t e r t - ブチル 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボキシレート (1 0 6 m g 、 0 . 3 6 0 m m o l) 、 2 - プロモ - 5 - クロロピリジン (7 6 m g 、 0 . 4 0 m m o l) 、 炭酸セシウム (3 5 0 m g 、 1 . 1 0 m m o l) および P d C l 2 (d p p f) - C H 2 C l 2 (1 8 m g 、 0 . 0 2 2 m m o l) の、 ジオキサン (2 . 4 m L) および水 (0 . 5 m L) 中の混合物を脱気し、 9 0 ° で 1 4 時間加熱した。混合物を E t O A c で希釈し、 プラインで洗浄し、 硫酸ナトリウムで乾燥させ、 濾過し、 真空で濃縮した。残留物を 0 - 1 0 0 % E t O A c / ヘキサンで溶出しながら、 シリカゲルクロマトグラフィーに付し、 実施例 1 9 9 A (5 0 m g 、 0 . 1 8 m m o l 、 収率 5 0 %) を黄色の固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) 8 . 6 2 - 8 . 4 1 (m , 1 H) , 7 . 8 2 - 7 . 5 7 (m , 1 H) , 7 . 4 0 - 7 . 1 6 (m , 1 H) , 6 . 6 0 - 6 . 3 2 (m , 1 H) , 4 . 6 0 - 4 . 4 9 (m , 2 H) , 4 . 4 1 - 4 . 2 7 (m , 2 H) , 1 . 5 2 - 1 . 4 5 (m , 9 H) .

【 0 2 3 0 】

実施例 199 B . t e r t - ブチル 3 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート

実施例 199A (530 mg、1.90 mmol) および 5% Rh/C (390 mg、0.190 mmol) の、EtOH (8 mL) 中の混合物を、水素雰囲気 (バルーン) 下で 4 時間攪拌した。混合物を、セライトを介して濾過し、真空で濃縮した。残留物を 0-100% EtOAc / ヘキサンで溶出しながら、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて、次いでキラルSFC 分取 HPLC (カラム: Chiralpak IC、30 x 250 mm、5 ミクロン; 移動相: 10% IPA / 0.1% DEA / 90% CO₂; 流速条件: 8.5 mL/分、150 bar、40 ; 波長: 220 nm) を用いて精製し、実施例 199B (異性体 1 と名付ける、110 mg、収率 21%)を得た。ピーク 1 保持時間 = 11.87 (Chiralpak IC、4.6 x 250 mm、5 ミクロン; 移動相: 10% IPA / 0.1% DEA / 90% CO₂; 流速条件: 2.0 mL/分、150 bar、40 ; 波長: 220 nm). LCMS (方法 B) Rt = 0.9

6 分, $m/z = 283.2$ ($M+H$). 1H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 8.52 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.14 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.97 - 3.29 (m, 5H), 2.34 - 2.05 (m, 2H), 1.50 - 1.44 (m, 9H).

【0231】

実施例 199C. tert-ブチル 3-(5-クロロピリジン-2-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート

実施例 199B (110mg、0.38mmol) および 4N HCl / ジオキサン (1.0mL、4.0mmol) を室温で 5 時間攪拌した。混合物をジエチルエーテルで希釈し、固体物を濾過によって回収し、実施例 199C (89mg、0.348mmol、収率 91%) を白色の固体物として得た。LCMS (方法B) $R_t = 0.47$ 分, $m/z = 183.1$ ($M+H$). 1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 7.79 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.24 - 6.97 (m, 1H), 6.83 - 6.56 (m, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.83 (s, 2H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.54 (br. s., 2H), 1.85 - 1.57 (m, 1H), 1.53 - 1.14 (m, 1H).

10

【0232】

実施例 199. (6-ブチル-5-(2,6-ジメトキシフェニル)-2,4-ジヒドロキシピリジン-3-イル) (3-(5-クロロピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)メタノン

実施例 199を、実施例 1について記載される方法を用いて、実施例 199C から合成した。LCMS (方法A) $R_t = 1.13$ 分, $m/z = 519.3$ ($M+H$). 1H NMR (500MHz, DMSO-d6) 8.56 (br. s., 1H), 7.86 (br. s., 1H), 7.68 (br. s., 1H), 7.44 (br. s., 1H), 7.12 (d, $J=6.7$ Hz, 2H), 6.60 (d, $J=8.2$ Hz, 3H), 6.23 (br. s., 1H), 3.96 - 3.81 (m, 4H), 3.46 (br. s., 3H), 3.18 (br. s., 1H), 2.35 - 2.01 (m, 4H), 1.07 - 0.93 (m, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった). ヒト APJ cAMP EC₅₀ 有効範囲 A.

20

【0233】

以下の表に列挙した化合物を、実施例 199 と同様の方法を用いて合成した。

30

40

50

【表 9 9】

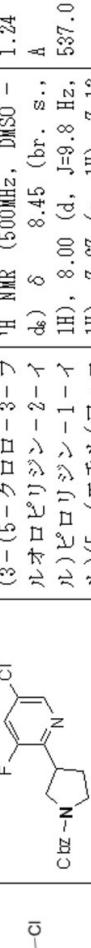
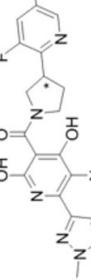
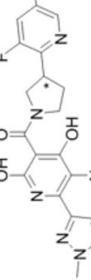
実施例 例 #	構造 式	キラルアミン	名前	¹ H NMR	LC/MS Rt (分) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 有効範囲
197			(3-(3,5-ジフルオロロジジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)(5-(エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)メタノン	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d ₆) δ 8.45 (br. s., 2H), 7.87 (br. s., 1H), 7.69 (br. s., 1H), 7.14 (br. s., 2H), 6.73 - 6.52 (m, 3H), 6.20 (br. s., 1H), 3.86 (br. s., 5H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 3.53 - 3.31 (m, 2H), 3.26 (br. s., 1H), 2.31 - 2.03 (m, 2H), 0.98 (br. s., 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかつた)	1.15 A	A
200			(3-(5-クロロロピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)(5-(エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)メタノン	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d ₆) δ 8.56 (br. s., 1H), 7.86 (br. s., 1H), 7.68 (br. s., 1H), 7.44 (br. s., 1H), 7.12 (d, J=6.7 Hz, 2H), 6.60 (d, J=0.2 Hz, 3H), 6.23 (br. s., 1H), 3.96 - 3.81 (m, 4H), 3.46 (br. s., 3H), 3.18 (br. s., 1H), 2.35 - 2.01 (m, 4H), 1.07 - 0.93 (m, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかつた)	1.14 A	A

【表 100】

実施例 #	構造	キラルアミン	名前	'H NMR		LC/MS Rt (分) 方法 M+H	hAPJ cAMP EC ₅₀ 有効範囲
				DMSO -	d ₈) δ 7.69 (br. s., A, J=7.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.01 (m, 4H), 6.69 - 6.56 (m, 3H), 6.22 (br. s., 1H), 3.87 (br. s., 7H), 2.54 (s, 3H), 2.31 - 1.97 (m, 2H), 1.03 - 0.94 (m, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなか った)		
201		異性体 2	(3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)ピロリジン-1-イル)(5-(エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリシン-3-イル)メタノン	Rt = 2.78 (異性体 2) Chiralpak IC, 4.6 × 250 mm, 5 ミクロン； 移動相：10% IPA/90% CO ₂ ； 流速条件：3.0 mL/分, 140 bar, 45 °C； 波長：220 nm	'H NMR (500MHz, DMSO - d ₈) δ 7.69 (br. s., A, J=7.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.01 (m, 4H), 6.69 - 6.56 (m, 3H), 6.22 (br. s., 1H), 3.87 (br. s., 7H), 2.54 (s, 3H), 2.31 - 1.97 (m, 2H), 1.03 - 0.94 (m, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなか った)	1.19	A
202		異性体 1	(5-(エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリシン-3-イソイル)(3-(2-フルオロフェニル)ピロリジン-1-エニル)ピロリジン-1-イル)メタノン	Rt = 10.65 (異性体 1) Chiralpak IF, 4.6 × 250 mm, 5 ミクロン； 移動相：15% IPA/90% CO ₂ ； 流速条件：2.0 mL/分, 150 bar, 40°C, 波長：220 nm	'H NMR (500MHz, DMSO - d ₈) δ 7.70 (br. s., A, J=5.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.22 (m, 2H), 7.22 - 7.10 (m, 4H), 6.69 - 6.56 (m, 3H), 6.23 (br. s., 1H), 4.00 - 3.11 (m, 7H), 2.55 (s, 3H), 2.33 - 1.93 (m, 2H), 1.07 - 0.92 (m, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなか った)	1.19	A

【0234】

【表 101】

実施例 #	構造	キラルアミン	名前	¹ H NMR	LC/MS Rt (分) 方法 M+H	hAPI chAMP EC ₅₀ 有効範囲
204			(3-(5-クロロピリジン-2-イール)ビロビリジン-1-イール)(5-(エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシ-6-(1-メチルピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)メタノン	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d ₆) δ 8.45 (br. s., 1H), 8.00 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.12 (d, J=6.7 Hz, 2H), 6.69 - 6.53 (m, 3H), 6.21 (br. s., 1H), 3.86 (s, 3H), 3.71 - 3.55 (m, 3H), 3.54 - 3.34 (m, 2H), 2.49 - 2.46 (m, 2H), 2.26 (br. s., 2H), 0.98 (br. s., 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.24 A	A
205			(5-(エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシ-6-(1-メチルピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イール)(3-(2-フルオロフェニル)エニル)ピロリジン-1-イル)メタノン	¹ H NMR (500MHz, DMSO - d ₆) δ 7.70 (br. s., 1H), 7.45 - 7.26 (m, 5H), 7.22 - 7.10 (m, 4H), 6.69 - 6.56 (m, 3H), 6.23 (br. s., 1H), 4.00 - 3.11 (m, 7H), 2.55 (s, 3H), 2.33 - 1.93 (m, 2H), 1.07 - 0.92 (m, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.17 A	A

【表 102】

実施例 #	構造	キラルアミン	名前	¹ H NMR	LC/MS Rt (分) 方法	hAPJ cAMP EC ₅₀ 有効範囲
207		Boc-N-	(3-(2,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)(5-(エチル(フェニル)アミノ)-2,4-ジヒドロキシ-6-(1-メチル-1H-ビラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)メタノン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO - d ₆) δ 7.69 (br, s, 1H), 7.47 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.01 (m, 4H), 6.69 - 6.56 (m, 3H), 6.22 (br, s, 1H), 3.87 (br, s, 7H), 2.54 (s, 3H), 2.31 - 1.97 (m, 2H), 1.03 - 0.94 (m, 3H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.20 M-H	A
208		Boc-N-	(3-(2,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)(2,4-ジヒドロキシ-5-(イソプロピル(フェニル)アミノ)-6-(1-メチル-1H-ビラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)メタノン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO - d ₆) シフト 7.85 (br, s, 1H), 7.62 (br, s, 1H), 7.50 - 7.28 (m, 2H), 7.18 (br, d, J=7.3 Hz, 1H), 7.02 (br, s, 2H), 6.61 - 6.46 (m, 2H), 6.18 (br, s, 1H), 4.59 - 4.38 (m, 1H), 3.49 (br, d, J=10.1 Hz, 6H), 3.22 - 3.14 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.23 - 2.12 (m, 2H), 2.05 - 1.90 (m, 4H) (2つの交換可能なプロトンは観測されなかった)	1.40 M-H	A

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I	C S P
A 6 1 K 31/4439(2006.01)	C 0 7 D 401/06
A 6 1 K 31/444(2006.01)	A 6 1 K 31/4439
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/444
A 6 1 K 31/4709(2006.01)	C 0 7 D 401/14
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709
C 0 7 D 213/82 (2006.01)	C 0 7 D 401/04
A 6 1 K 31/496(2006.01)	C 0 7 D 213/82
A 6 1 K 31/553(2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/4545(2006.01)	A 6 1 K 31/553
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	C 0 7 D 413/14
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	C 0 7 D 413/04
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/55
C 0 7 D 417/04 (2006.01)	C 0 7 D 417/14
	C 0 7 D 417/04

弁理士 釜平 双美

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ジェレミー・エム・リヒター

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

(72)発明者 ジェイ・アレックス・ペイツ

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

審査官 高岡 裕美

(56)参考文献 特表 2 0 1 9 - 5 1 8 0 4 1 (J P , A)

特許第 6 8 3 7 4 8 2 (J P , B 2)

特許第 6 4 8 3 2 8 8 (J P , B 2)

特表 2 0 0 9 - 5 4 4 7 3 3 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 5 / 1 8 8 0 7 3 (WO , A 1)

Cao, Jiangang; Li, Hening; Chen, Linxi , Targeting Drugs to APJ Receptor: The Prospect of Treatment of Hypertension and Other Cardiovascular Diseases , Current Drug Targets , 2015年 , 16(2) , 148-155

Yang, Peiran; Maguire, Janet J.; Davenport, Anthony P. , Apelin, Elabeled/Toddler, and biased agonists as novel therapeutic agents in the cardiovascular system , Trends in Pharmacological Sciences , 2015年 , 36(9) , 560-567

Cao, Jiangang; Li, Hening; Chen, Linxi , Targeting Drugs to APJ Receptor: The Prospect of Treatment of Hypertension and Other Cardiovascular Diseases , Current Drug Targets , 2015年 , 16(2) , 148-155

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

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