

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-504243

(P2007-504243A)

(43) 公表日 平成19年3月1日(2007.3.1)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 O 6 C	4 C O 5 O
C O 7 D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 1	4 C O 6 5
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	C O 7 D 487/04 C S P	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 164 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-525454 (P2006-525454)	(71) 出願人	500015456
(86) (22) 出願日	平成16年9月3日 (2004.9.3)		ニューロジェン・コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成18年4月26日 (2006.4.26)		アメリカ合衆国コネチカット州06405
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/028663		, プランフォード, ノースイースト・イン
(87) 国際公開番号	W02005/028480		ダストリアル・ロード 35
(87) 国際公開日	平成17年3月31日 (2005.3.31)	(71) 出願人	501138884
(31) 優先権主張番号	60/500,033		アヴェンティス ファーマシューティカル
(32) 優先日	平成15年9月3日 (2003.9.3)		ズ インコーポレイテッド
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0
			8807 ブリッジウォーター サマセッ
			ト コーポレイト ブールヴァード 30
			O
		(74) 代理人	100102668
			弁理士 佐伯 憲生
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 5-アリール-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン類、ピリジン類、ピラジン類及び関連化合物

(57) 【要約】

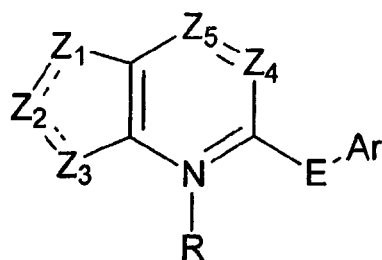
C R F 1 受容体の選択的調節剤として作用する、5-アリール-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン類、6-アリール-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン類及び関連化合物、更に化学的に関連する化合物も提供する。これら化合物は、多くの CNS 及び末梢障害、特にストレス、不安神経症、うつ病、心臓血管障害、及び摂食障害の治療に有用である。このような障害の治療方法更に包装された医薬組成物も提供する。本発明の化合物は、C R F 受容体の局在化のためのプローブとして、又 C R F 受容体結合試験の標準としても有用である。受容体局在化の研究に当該化合物を使用する方法も提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 0 0 1】



Formula I

10

[式中、

E は、単結合、O、S (O)_m、NR₁₀ 又は CR₁₀R₁₁ であり；

Ar は、

モノ、ジ又はトリ置換されているフェニル；

モノ、ジ又はトリ置換されていてもよい 1-ナフチル及び 2-ナフチル；及び

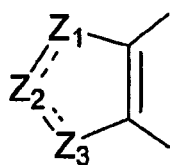
モノ、ジ又はトリ置換されていてもよい、ヘテロアリール（このヘテロアリールは、それぞれの環に 5 から 7 個の環員原子を有し、1 つ以上の環に、N、O、及び S よりなる群から、それぞれ選ばれる 1 から約 3 個のヘテロ原子を有する、1 から 3 個の環を有している）；から選ばれ（ここに於いて、Ar は式 I で示される Ar の結合位に対するオルト位の少なくとも 1 つは置換されている）

20

R は、存在しないか又は酸素であり；

基：

【化 0 0 2】



30

は、2 又は 3 個の窒素原子を含有する飽和、不飽和又は芳香族の 5 員環系を示し；

Z₁ は、CR₁、CR₁R₁' 又は NR₁" であり；

Z₂ は、窒素又は NR₂" であり；

Z₃ は、CR₃、CR₃R₃'、窒素、NR₃"、酸素、硫黄、スルホキシド又はスルホンであり；

R₁ は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいモノ及びジアルキルアミノ、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい（シクロアルキル）アルキル、置換されていてもよい（ヘテロシクロアルキル）アルキル、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換されていてもよいモノ及びジアルキルカルボキサミド、置換されていてもよい炭素環アリール、置換されていてもよい（アリール）シクロアルキル、置換されていてもよい（アリール）ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい（ヘテロアリール）シクロアルキル、及び置換されていてもよい（ヘテロアリール）ヘテロシクロアルキル（ここに於いて、ヘテロアリールは、それぞれの環に 5 から 7 個の環員原子を有し、1 つ以上の環に N、O、及び S よりなる群から、選ばれる 1 から約 3 個のヘテロ原子を有する、1 から 3 個の環を有している）から選ばれ；

40

50

R_1 は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい（シクロアルキル）アルキル、置換されていてもよい（ヘテロシクロアルキル）アルキル、置換されていてもよいモノ及びジアルキルアミノ、置換されていてもよいアルカノイル、置換されていてもよい炭素環アリール、置換されていてもよい（アリール）シクロアルキル、置換されていてもよい（アリール）ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい（ヘテロアリール）シクロアルキル、及び置換されていてもよい（ヘテロアリール）ヘテロシクロアルキル（ここに於いて、ヘテロアリールの各々は、それぞれの環に5から7個の環員原子を有し、1つ以上の環にN、O、及びSよりなる群から、選ばれる1から約3個のヘテロ原子を有する、1から3個の環を有している）から選ばれ；

10

R_3 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アミノアルキル、並びにモノ及びジアルキルアミノから選ばれ；

R_1' 及び R_3' は、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル及びアミノアルキルからそれぞれ独立して選ばれ；

R_2 及び R_3 は、水素、アルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいモノ及びジアルキルアミノ、置換されていてもよいアルカノイル、及びアミノアルキルから、それぞれ独立して選ばれ；

Z_4 は、NR 及び CR_4 から選ばれ；

Z_5 は、NR 及び CR_5 から選ばれ；

20

R_4 及び R_5 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいモノ及びジアルキルアミノ、置換されていてもよい（シクロアルキル）アルキル、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換されていてもよいモノ及びジアルキルカルボキサミド、置換されていてもよい炭素環アリール、及び置換されていてもよいヘテロアリール（このヘテロアリールは、それぞれの環に5から7個の環員原子を有し、1つ以上の環にN、O、及びSよりなる群から、選ばれる1から約3個のヘテロ原子を有する、1から3個の環を有している）から、それぞれ独立して選ばれ；

30

R_4 及び R_5 は、水素、アルキル、ハロアルキル、及びアミノアルキルから、それぞれ独立して選ばれ；

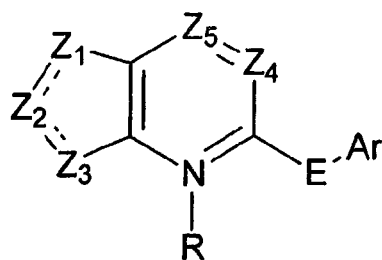
R_{10} 及び R_{11} は、それぞれ独立して水素又は $C_1 - C_4$ アルキルであり；そして m は、0、1、又は2である]

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

式I：

【化003】



Formula I

40

[式中、

Rは、存在しないか又は酸素であり；

Eは、単結合、O、又は $S(O)_m$ であり；

50

mは、0、1、又は2であり；

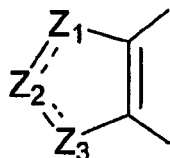
A rは、

R_Aでモノ、ジ、又はトリ置換されているフェニル、及びR_Aでモノ、ジ、又はトリ置換されていてもよい、1-ナフチル、2-ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジジニル、イミダゾーピリジル、イミダゾーピリミジニル、イミダゾーピラジニル、イミダゾーピリジジニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピロリル、フラニル、及びトリアゾリルから選ばれ；（ここに於いて、A rは式Iで示されるA rの結合位に対するオルト位の少なくとも1つは置換されている）

基：

【化004】

10



は、2又は3個の隣接窒素原子を含有する飽和、不飽和又は芳香族の5員環系を示し；

Z₁は、CR₁、CR₁R₁'又はNR₁"であり；

Z₂は、窒素又はNR₂"であり；

Z₃は、CR₃、CR₃R₃'、窒素、NR₃"、酸素、硫黄、スルホキシド又はスルホンであり； 20

R₁は、

(i) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₁-C₆アルコキシC₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルコキシ、C₅-C₇ヘテロアリール、モノ及びジ(C₁-C₆)アルキルアミノ、-XR_C、ハロ(C₁-C₆)炭化水素、-O(ハロ(C₁-C₆)炭化水素)、S(O)_n(C₁-C₆炭化水素)、-O(C₃-C₇シクロ炭化水素)C₁-C₄炭化水素、及びS(O)_n(C₁-C₆炭化水素)から、それぞれ独立して選ばれる0又はそれ以上の置換基で置換されている、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C₁-C₁₀炭化水素、-O(C₁-C₆炭化水素)、モノ及びジ(C₁-C₆炭化水素)アミノ、(C₃-C₇シクロ炭化水素)C₁-C₄炭化水素、(C₃-C₇ヘテロシクロ炭化水素)C₀-C₄炭化水素、(ベンゾC₃-C₇シクロアルキル)C₀-C₄炭化水素、(ベンゾC₃-C₇ヘテロシクロアルキル)C₀-C₄炭化水素、(C₁-C₆)ハロアルキル、モノ及びジ(C₁-C₆)アルキルアミノ、及びC₂-C₆アルカノイル；そして 30

(ii) R_Aでモノ、ジ、又はトリ置換されているフェニル、及びR_Aでモノ、ジ、又はトリ置換されていてもよい、1-ナフチル、2-ナフチル、ピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジジニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピロリル、フラニル、及びトリアゾリル；から選ばれ； 40

R₁"は、

(i) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₁-C₆アルコキシC₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルコキシ、C₅-C₇ヘテロアリール、モノ及びジ(C₁-C₆)アルキルアミノ、並びに-XR_Cから、それぞれ独立して選ばれる0又はそれ以上の置換基で置換されている、C₁-C₁₀炭化水素、(C₃-C₇シクロアルキル)C₁-C₄炭化水素、ハロ(C₁-C₆)炭化水素、(C₃-C₆ヘテロシクロアルキル)C₀-C₄炭化水素、(ベンゾC₃-C₇シクロアルキル)C₀-C₄炭化水素、(ベンゾC₃-C₇ヘテロシクロアルキル)C₀-C₄炭化水素、モノ及びジ(C₁-C₆)アルキルアミノ、及びC₂-C₆アルカノイル；そして 50

(i i) R_A でモノ、ジ、又はトリ置換されている、フェニル、並びに R_A でモノ、ジ、又はトリ置換されていてもよい、ベンジル、1-ナフチル、2-ナフチル、ピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジジニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピロリル、フラニル、及びトリアゾリル；から選ばれ；

R_3 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノから、選ばれ；

R_1' 及び R_3' は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル及びアミノ ($C_1 - C_6$) アルキルから、それぞれ独立して選ばれ；

R_2'' 及び R_3'' は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、モノ及びジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルカノイル及びアミノ ($C_1 - C_6$) アルキルから、それぞれ独立して選ばれ；

Z_4 は、NR 及び CR_4 から選ばれ；

Z_5 は、NR 及び CR_5 から選ばれ；

R_4 及び R_5 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ 炭化水素) アミノ、 $C_1 - C_6$ 炭化水素、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ 炭化水素、 $-O$ ($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ 炭化水素、ハロ ($C_1 - C_6$) 炭化水素、 $-O$ (ハロ ($C_1 - C_6$) 炭化水素)、 $-O$ ($C_1 - C_6$ 炭化水素)、 $S(O)_n$ ($C_1 - C_6$ 炭化水素)、 $N(H)S(O)_n$ ($C_1 - C_6$ 炭化水素)、及び $N(C_1 - C_6$ 炭化水素) $S(O)_n$ ($C_1 - C_6$ 炭化水素) から、それぞれ独立して選ばれ；

(ここに於いて、炭化水素は、それぞれ独立して直鎖、分枝鎖又は環状で、0 又は 1 若しくはそれ以上の 2 重又は 3 重結合を含み、そしてハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_4$) アルキルアミノから、それぞれ独立して選ばれる 1 又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい；そして

$C_3 - C_7$ シクロアルキルは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_4$) アルキルアミノから、それぞれ独立して選ばれる 1 又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい)；

R_4'' 及び NR_5'' は、水素から、それぞれ独立して選ばれ；

R_A は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、0 から 2 個の R_B で置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、0 から 2 個の R_B で置換されている $C_2 - C_6$ アルケニル、0 から 2 個の R_B で置換されている $C_2 - C_6$ アルキニル、0 から 2 個の R_B で置換されている $C_3 - C_7$ シクロアルキル、0 から 2 個の R_B で置換されている ($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキル、0 から 2 個の R_B で置換されている $C_1 - C_6$ アルコキシ、0 から 2 個の R_B で置換されている $-NH$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 - C_6$ アルキル) ($C_1 - C_6$ アルキル) (ここに於いて、 $C_1 - C_6$ アルキルは、それぞれ独立して 0 から 2 個の R_B で置換されている)、0 から 2 個の R_B で置換されている $-S(O)_n$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-XR_C$ 、及び Y から、それぞれ独立して選ばれ；

R_B は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O$ ($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 - C_4$ アルキル) ($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-S(O)_n$ (アルキル)、ハロ ($C_1 - C_4$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$) アルコキシ、 CO ($C_1 - C_4$ アルキル)、 $CONH$ ($C_1 - C_4$ アルキル)、 CON ($C_1 - C_4$ アルキル) ($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-XR_C$ 、及び Y から、それぞれ独立して選ばれ；

R_C 及び R_D は、同一又は異なっており、そして水素、並びに直鎖、分枝鎖及び環状のアルキル基及び (シクロアルキル) アルキル基から、それぞれ独立して選ばれ (ここに於いて、直鎖、分枝鎖又は環状のアルキル基、 $C_5 - C_7$ ヘテロアリール ($C_0 - C_4$ アルキル)、及び (シクロアルキル) アルキル基は、0 又は 1 つ若しくはそれ以上の 2 重又は 3 重結合を有し、そしてオキソ、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_6$ ア

10

20

30

40

50

ルコキシ、 $-\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_n(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $\text{S}(\text{O})_n(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $\text{S}(\text{O})_n\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $\text{S}(\text{O})_n\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 及び Z から、それぞれ独立して選ばれる 1 又はそれ以上の置換基でさらに置換されていてもよい 1 から 8 個の炭素原子からなる)；

X は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHR}_D-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}_D-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_D-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}_D-$ 、 $-\text{OC}(=\text{S})\text{S}-$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}_D\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}_D-$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_n-$ 、 $-\text{OSiH}_2-$ 、 $-\text{OSiH}(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル})-$ 、 $-\text{OSi}(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル})(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル})-$ 、及び $-\text{NR}_D\text{S}(\text{O})_n-$ よりなる群から、それぞれ独立して選ばれ；

Y 及び Z は、飽和、不飽和、又は芳香族で、更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、 $\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル})(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル})$ 、及び $\text{S}(\text{O})_n$ (アルキル) から、それぞれ独立して選ばれる 1 又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい、3 から 7 員の炭素環又は複素環の基から、それぞれ独立して選ばれ (ここに於いて、3 から 7 員の複素環基は、炭素又は窒素の何れかと結合する位置で、N、O 及び S から、それぞれ独立して選ばれる 1 又はそれ以上のヘテロ原子を含有している)；そして

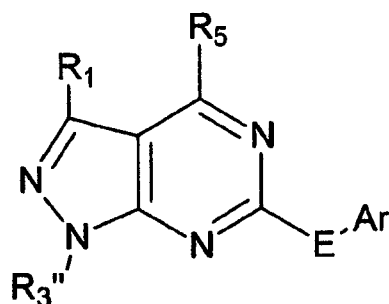
n は、0、1 及び 2 から、それぞれ独立して選ばれる]

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

式 I I：

【化 005】



Formula II

(式中の R_1 、 R_3'' 、 R_5 、E 及び Ar は、請求項 2 で定義された通りである)で表される、請求項 2 に記載の化合物又は塩。

【請求項 4】

R_1 が、請求項 3 で定義されたものであり；

R_3'' が、水素及び $\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル}$ から選ばれ；

R_5 が、水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル}$ 、 $\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルコキシ}$ 、 $\text{C}_3 - \text{C}_7 \text{ シクロアルキル}$ 、 $(\text{C}_3 - \text{C}_7 \text{ シクロアルキル})\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル}$ 、 $(\text{C}_3 - \text{C}_7 \text{ シクロアルキル})\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルコキシ}$ 、モノ及びジ ($\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル}$) アミノ、アミノ ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) アルキル、モノ及びジ ($\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル}$) アミノ $\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル}$ 、ハロ ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) アルキル並びにハロ ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) アルコキシから選ばれ；

Ar が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロ ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) アルキル、ハロ ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換されている $\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル}$ 、 $\text{C}_2 - \text{C}_6 \text{ アルケニル}$ 、 $\text{C}_2 - \text{C}_6 \text{ アルキニル}$ 、 $\text{C}_3 - \text{C}_7 \text{ シクロアルキル}$ 、 $(\text{C}_3 - \text{C}_7 \text{ シクロアルキル})\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ アルキル}$ 、 $\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルコキシ}$ 、モノ及びジ ($\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ アルキル}$)

アミノ、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノから、それぞれ独立して選ばれる置換基でモノジ又はトリ置換されている、フェニル、ピリジル及びピリミジニル (ここに於いて、Ar は式 I I で示される Ar の結合位に対するオルト位の少なくとも 1 つは置換されている)、よりなる群から選ばれる；
 ところの、請求項 3 に記載の化合物又は塩。

【請求項 5】

R_1 が、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_4$) アルキルアミノから、それぞれ独立して選ばれる 0 又はそれ以上の置換基で置換されている、 $C_1 - C_{10}$ アルキル及び ($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキルから選ばれる、請求項 3 に記載の化合物又は塩。

10

【請求項 6】

R_1 が、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ及び $X R_C$ から、選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、 $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル及び ($C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキルから選ばれる、請求項 3 に記載の化合物又は塩。

【請求項 7】

R_1 が；

(i) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、又は

20

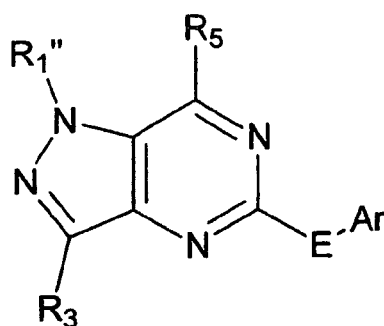
(ii) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 - C_2$ アルコキシ、又は $C_3 - C_7$ ヘテロシクロアルキルから、選ばれる 0 又は 1 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_4$) アルキルアミノ；
 から、それぞれ独立して選ばれる 0 から 2 個の置換基で置換されている、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、[2. 2. 1] - アザビシクロ環、[2. 2. 2] - アザビシクロ環、[3. 3. 1] - アザビシクロ環、キヌクリジニル、アゼチジニル、アゼチジノニル、オキシインドリル、ジヒドロイミダゾリル、及びピロリジノニルから選ばれる、請求項 3 に記載の化合物又は塩。

【請求項 8】

30

式 I I I：

【化 0 0 6】



40

Formula III

(式中、 R_1'' 、 R_3 、 R_5 、E 及び Ar は、請求項 2 で定義された通りである) で表される、請求項 2 に記載の化合物又は塩。

【請求項 9】

R_1'' が、請求項 8 で定義された通りであり；

R_3 が、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルから選ばれ；

R_5 が、水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキ

50

シ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、及びハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシから選ばれ；そして

A r が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノから、それぞれ独立して選ばれる置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている、フェニル、ピリジル及びピリミジニルよりなる群から選ばれる（ここに於いて、A r は式 I I I で示される A r の結合位に対するオルト位の少なくとも 1 つは置換されている）、請求項 8 に記載の化合物又は塩。

10

【請求項 10】

R_1 " が、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_4$) アルキルアミノから、それぞれ独立して選ばれる 0 個又はそれ以上の置換基で置換されている、 $C_1 - C_{10}$ アルキル及び ($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキルから選ばれる、請求項 8 に記載の化合物又は塩。

【請求項 11】

20

R_1 " が、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルコキシ、モノ並びにジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、及び $X R_C$ から、それぞれ独立して選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、 $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル及び ($C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキルから選ばれる、請求項 8 に記載の化合物又は塩。

【請求項 12】

R_1 " が、

(i) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、又は

(i i) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 - C_2$ アルコキシ、 $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキルから、それぞれ独立して選ばれる 0 又は 1 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_4$) アルキルアミノ；から、それぞれ独立して選ばれる 0 から 2 個の置換基で置換されている、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ペラジニル、[2. 2. 1] -アザビシクロ環、[2. 2. 2] -アザビシクロ環、[3. 3. 1] -アザビシクロ環、キヌクリジニル、アゼチジニル、アゼチジノニル、オキシインドリル、ジヒドロイミダゾリル、及びピロリジノニルから選ばれる、請求項 8 に記載の化合物又は塩。

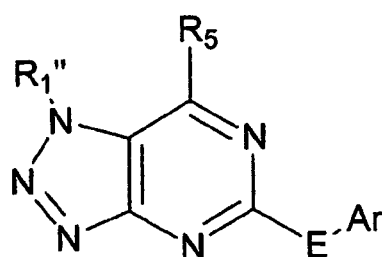
30

【請求項 13】

式 I V :

40

【化 007】



Formula IV

50

(式中、 R_1 、 R_5 、E、及びArは請求項2で定義された通りである)
で表される、請求項2に記載の化合物又は塩。

【請求項14】

R_1 が、請求項13で定義された通りであり；

R_5 が、水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルコキシ、モノ及びジ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、アミノ($C_1 - C_6$) アルキル、モノ及びジ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ($C_1 - C_6$) アルキル、及びハロ($C_1 - C_6$) アルコキシから選ばれ；そして

10

Arが、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、モノ及びジ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、アミノ($C_1 - C_6$) アルキル、並びにモノ及びジ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノから、それぞれ独立して選ばれる置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている、フェニル、ピリジル及びピリミジニルよりなる群から選ばれる(ここに於いて、Arは式IVで示されるArの結合位に対するオルト位の少なくとも1つは置換されている)、請求項13に記載の化合物又は塩。

【請求項15】

20

R_1 が、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ($C_1 - C_4$) アルキルアミノから、それぞれ独立して選ばれる0又はそれ以上の置換基で置換されている、 $C_1 - C_{10}$ アルキル及び($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキルから選ばれる、請求項13に記載の化合物又は塩。

【請求項16】

R_1 が、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルコキシ、モノ及びジ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、及び $X R_C$ から、選ばれる0から4個の置換基で置換されている、 $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル及び($C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキルから選ばれる、請求項13に記載の化合物又は塩。

30

【請求項17】

R_1 が；

(i) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、又は

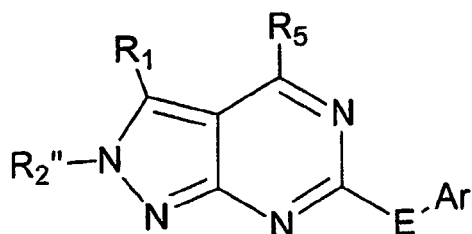
(ii) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 - C_2$ アルコキシ、又は $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキルから、選ばれる0又は1個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ($C_1 - C_4$) アルキルアミノ；
から、それぞれ独立して選ばれる0から2個の置換基で置換されている、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、[2. 2. 1] -アザビシクロ環、[2. 2. 2] -アザビシクロ環、[3. 3. 1] -アザビシクロ環、キヌクリジニル、アゼチジニル、アゼチジノニル、オキシインドリル、ジヒドロイミダゾリル、及びピロリジノニルから選ばれる、請求項13に記載の化合物又は塩。

40

【請求項18】

式V：

【化 0 0 8】



Formula V

(式中、 R_1 、 R_2'' 、 R_5 、E、及びArは請求項2で定義された通りである)
の請求項2に記載の化合物又は塩。

10

【請求項19】

R_1 が、請求項18で定義された通りであり；

R_2'' が、水素、メチル、及びエチルから選ばれ；

R_5 が、水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルコキシ、モノ及びジ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、アミノ($C_1 - C_6$) アルキル、モノ及びジ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ($C_1 - C_6$) アルキル、及びハロ($C_1 - C_6$) アルコキシから選ばれ；そして

20

Ar が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、モノ及びジ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、アミノ($C_1 - C_6$) アルキル、並びにモノ及びジ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノから、それぞれ独立して選ばれる置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている、フェニル、ピリジル及びピリミジニルよりなる群から選ばれる(ここに於いて、Arは式Vで示されるArの結合位に対するオルト位の少なくとも1つは置換されている)、請求項18に記載の化合物又は塩。

【請求項20】

30

R_1 が、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ($C_1 - C_4$) アルキルアミノから、それぞれ独立して選ばれる0又はそれ以上の置換基で置換されている、 $C_1 - C_{10}$ アルキル及び($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキルから選ばれる、請求項18に記載の化合物又は塩。

【請求項21】

R_1 が、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルコキシ、モノ及びジ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、及び $X R_C$ から、それぞれ選ばれる0から4個の置換基で置換されている、 $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル及び($C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキルから選ばれる、請求項18に記載の化合物又は塩。

40

【請求項22】

R_1 が；

(i) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、又は

(ii) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 - C_2$ アルコキシ、又は $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキルから、選ばれる0又は1個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ($C_1 - C_4$) アルキルアミノ；
から、それぞれ独立して選ばれる0から2個の置換基で置換されている、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、[2. 2. 1]-アザビシクロ環、[2. 2. 2]-アザビシクロ環、[3. 3. 1

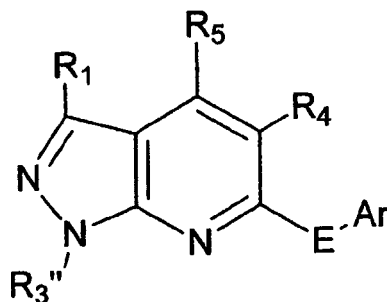
50

〕ーアザビシクロ環、キヌクリジニル、アゼチジニル、アゼチジノニル、オキシインドリル、ジヒドロイミダゾリル、及びピロリジノニルから選ばれる、請求項 18 に記載の化合物又は塩。

【請求項 23】

式 I X :

【化 009】



Formula IX

(式中、 R_1 、 R_3'' 、 R_4 、 R_5 、E、及び Ar は請求項 2 で定義された通りである) で表される、請求項 2 に記載の化合物又は塩。

【請求項 24】

R_1 が、請求項 2 で定義された通りであり；

R_3'' が、水素、及び $C_1 - C_6$ アルキルから選ばれ；

R_4 及び R_5 が、水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ $C_1 - C_6$ アルキル及びハロ $C_1 - C_6$ アルコキシから、それぞれ独立して選ばれ；そして

Ar が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノから、それぞれ独立して選ばれる置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている、フェニル、ピリジル及びピリミジニルよりなる群から選ばれる (ここに於いて、Ar は式 I X で示される Ar の結合位に対するオルト位の少なくとも 1 つは置換されている)、請求項 23 に記載の化合物又は塩。

【請求項 25】

R_1 が、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_4$) アルキルアミノから、それぞれ独立して選ばれる 0 又はそれ以上の置換基で置換されている、 $C_1 - C_{10}$ アルキル及び ($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキルから選ばれる、請求項 23 に記載の化合物又は塩。

【請求項 26】

R_1 が、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、及び $X R_C$ から、それぞれ選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、 $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル及び ($C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキルから選ばれる、請求項 23 に記載の化合物又は塩。

【請求項 27】

R_1 が；

10

20

30

40

50

(i) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、又は

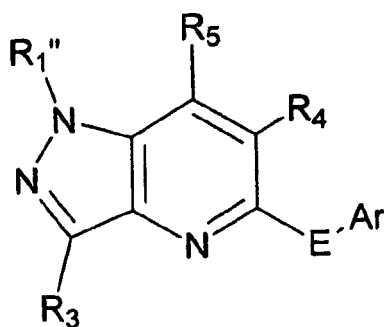
(ii) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 - C_2$ アルコキシ、又は $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキルから、選ばれる 0 又は 1 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_4$) アルキルアミノ；
 から、それぞれ独立して選ばれる 0 から 2 個の置換基で置換されている、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、[2. 2. 1]-アザビシクロ環、[2. 2. 2]-アザビシクロ環、[3. 3. 1]-アザビシクロ環、キヌクリジニル、アゼチジニル、アゼチジノニル、オキシインドリル、ジヒドロイミダゾリル、及びピロリジノニルから選ばれる、請求項 23 に記載の化合物又は塩。

10

【請求項 28】

式 X：

【化 010】



Formula X

20

(式中、 R_1'' 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、E、及び Ar は請求項 2 で定義された通りである) で表される、請求項 2 に記載の化合物又は塩。

【請求項 29】

R_1'' が、請求項 2 で定義された通りであり；

R_4 及び R_5 が、水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、及びハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシから選ばれ；そして

30

R_3 が、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルから選ばれ；そして

Ar が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノから、それぞれ独立して選ばれる置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている、フェニル、ピリジル及びピリミジニルよりなる群から、それぞれ独立して選ばれる (ここに於いて、Ar は式 X で示される Ar の結合位に対するオルト位の少なくとも 1 つは置換されている)、請求項 28 に記載の化合物又は塩。

40

【請求項 30】

R_1'' が、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_4$) アルキルアミノから、それぞれ独立して選ばれる 0 又はそれ以上の置換基で置換されている、 $C_1 - C_{10}$ アルキル及び ($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキルから選ばれる、請求項 28 に記載の化合物又は塩。

【請求項 31】

R_1'' が、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、C

50

$C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、及び $X R_C$ から、それぞれ選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、 $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル及び ($C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキルから選ばれる、請求項 28 に記載の化合物又は塩。

【請求項 32】

R_1'' が；

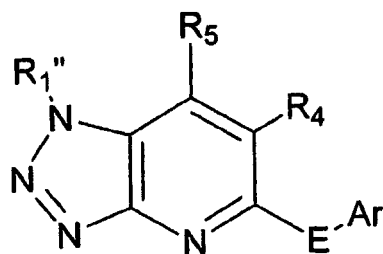
(i) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、又は

(ii) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 - C_2$ アルコキシ、又は $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキルから、選ばれる 0 又は 1 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_4$) アルキルアミノ；
から、それぞれ独立して選ばれる 0 から 2 個の置換基で置換されている、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、[2. 2. 1]-アザビシクロ環、[2. 2. 2]-アザビシクロ環、[3. 3. 1]-アザビシクロ環、キヌクリジニル、アゼチジニル、アゼチジノニル、オキシインドリル、ジヒドロイミダゾリル、及びピロリジノニルから選ばれる、請求項 28 に記載の化合物又は塩。

【請求項 33】

式 XI：

【化 011】



Formula XI

(式中、 R_1'' 、 R_4 、 R_5 、E、及び Ar は請求項 2 で定義された通りである) で表される、請求項 2 に記載の化合物又は塩。

【請求項 34】

R_1'' が、請求項 2 で定義された通りであり；

R_4 及び R_5 が、水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $(C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキル、 $(C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、及びハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシから選ばれ；そして

Ar が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $(C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノから、それぞれ独立して選ばれる置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている、フェニル、ピリジル及びピリミジニルよりなる群から選ばれる (ここに於いて、Ar は式 XI で示される Ar の結合位に対するオルト位の少なくとも 1 つは置換されている)、請求項 33 に記載の化合物又は塩。

【請求項 35】

R_1'' が、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_4$) アルキルアミノから、それぞれ独立して選ばれる 0 又は

それ以上の置換基で置換されている、 $C_1 - C_{10}$ アルキル及び ($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキルから選ばれる、請求項 33 に記載の化合物又は塩。

【請求項 36】

R_1 が、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、及び $X R_C$ から、それぞれ選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、 $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル及び ($C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキルから選ばれる、請求項 33 に記載の化合物又は塩。

【請求項 37】

R_1 が；

(i) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、又は

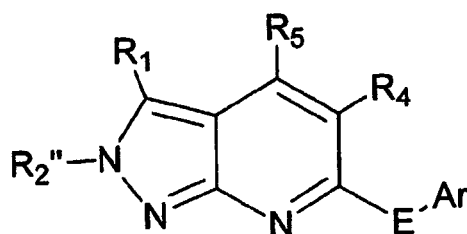
(ii) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 - C_2$ アルコキシ、又は $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキルから、選ばれる 0 又は 1 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_4$) アルキルアミノ；

から、それぞれ独立して選ばれる 0 から 2 個の置換基で置換されている、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、[2. 2. 1]-アザビシクロ環、[2. 2. 2]-アザビシクロ環、[3. 3. 1]-アザビシクロ環、キヌクリジニル、アゼチジニル、アゼチジノニル、オキシインドリル、ジヒドロイミダゾリル、及びピロリジノニルから選ばれる、請求項 33 に記載の化合物又は塩。

【請求項 38】

式 X I I：

【化 0 1 2】



Formula XII

(式中、 R_1 、 R_2'' 、 R_4 、 R_5 、E、及び Ar は請求項 2 で定義された通りである) で表される、請求項 2 に記載の化合物又は塩。

【請求項 39】

R_1 が、請求項 2 で定義された通りであり；

R_2'' が、水素、メチル、及びエチルから選ばれ；

R_4 及び R_5 が、水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、及びハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシから選ばれ；そして

Ar が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノから、それぞれ独立して選ばれる置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている、フェニル、ピリジル及びピリミジニルよりなる群から選ばれる (ここに於いて、Ar は式 X I I で

10

20

30

40

50

示される Ar の結合位に対するオルト位の少なくとも 1 つは置換されている)、請求項 38 に記載の化合物又は塩。

【請求項 40】

R_1 が、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_4$) アルキルアミノから、それぞれ独立して選ばれる 0 又はそれ以上の置換基で置換されている、 $C_1 - C_{10}$ アルキル及び ($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキルから選ばれる、請求項 38 に記載の化合物又は塩。

【請求項 41】

R_1 が、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、及び $X R_C$ から、それぞれ選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、 $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル及び ($C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキルから選ばれる、請求項 38 に記載の化合物又は塩。

【請求項 42】

R_1 が；

(i) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、又は

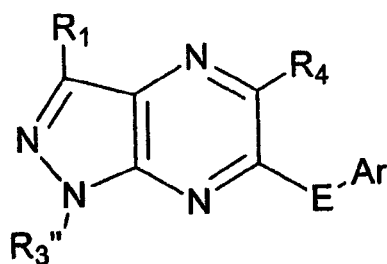
(ii) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 - C_2$ アルコキシ、又は $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキルから、選ばれる 0 又は 1 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_4$) アルキルアミノ；

から、それぞれ独立して選ばれる 0 から 2 個の置換基で置換されている、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、[2. 2. 1]-アザビシクロ環、[2. 2. 2]-アザビシクロ環、[3. 3. 1]-アザビシクロ環、キヌクリジニル、アゼチジニル、アゼチジノニル、オキシインドリル、ジヒドロイミダゾリル、及びピロリジノニルから選ばれる、請求項 38 に記載の化合物又は塩。

【請求項 43】

式 XVI：

【化 013】



Formula XVI

(式中、 R_1 、 R_3'' 、 R_4 、E、及び Ar は請求項 2 で定義された通りである) で表される、請求項 2 に記載の化合物又は塩。

【請求項 44】

R_1 が、請求項 43 で定義された通りであり；

R_3'' が、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルから選ばれ；

R_4 が、水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、及びハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシから、それぞれ選ばれ；そして

Ar が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ ア

ルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノから、それぞれ独立して選ばれる置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている、フェニル、ピリジル及びピリミジニルよりなる群から選ばれる (ここに於いて、Ar は式 X V I で示される Ar の結合位に対するオルト位の少なくとも 1 つは置換されている)、請求項 4 3 に記載の化合物又は塩。

【請求項 4 5】

R_1 が、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_4$) アルキルアミノから、それぞれ独立して選ばれる 0 又はそれ以上の置換基で置換されている、 $C_1 - C_{10}$ アルキル及び ($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキルから選ばれる、請求項 4 3 に記載の化合物又は塩。

10

【請求項 4 6】

R_1 が、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、及び $X R_C$ から、それぞれ選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、 $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル及び ($C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキルから選ばれる、請求項 4 3 に記載の化合物又は塩。

【請求項 4 7】

20

R_1 が；

(i) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、又は

(ii) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 - C_2$ アルコキシ、又は $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキルから、選ばれる 0 又は 1 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_4$) アルキルアミノ；

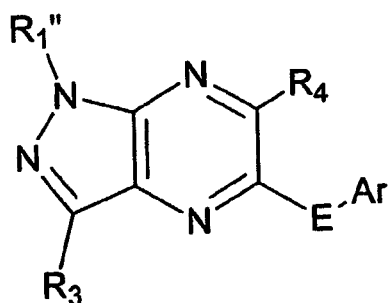
から、それぞれ独立して選ばれる 0 から 2 個の置換基で置換されている、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、[2. 2. 1]-アザビシクロ環、[2. 2. 2]-アザビシクロ環、[3. 3. 1]-アザビシクロ環、キヌクリジニル、アゼチジニル、アゼチジノニル、オキシインドリル、ジヒドロイミダゾリル、及びピロリジノニルから選ばれる、請求項 4 3 に記載の化合物又は塩。

30

【請求項 4 8】

式 X V I I：

【化 0 1 4】



40

Formula XVII

(式中の R_1'' 、 R_3 、 R_4 、E、及び Ar は請求項 2 で定義された通りである) で表される、請求項 2 に記載の化合物又は塩。

【請求項 4 9】

R_1'' が、請求項 4 8 で定義された通りであり；

R_3 が、水素及び $C_1 - C_4$ アルキルから選ばれ；

50

R₄ が、水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₃ - C₇ シクロアルキル、(C₃ - C₇ シクロアルキル) C₁ - C₄ アルキル、(C₃ - C₇ シクロアルキル) C₁ - C₄ アルコキシ、モノ及びジ (C₁ - C₆ アルキル) アミノ、アミノ (C₁ - C₆) アルキル、モノ及びジ (C₁ - C₆ アルキル) アミノ (C₁ - C₆) アルキル、ハロ (C₁ - C₆) アルキル、及びハロ (C₁ - C₆) アルコキシから選ばれ；そして

A_r が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロ (C₁ - C₆) アルキル、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換されている C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₃ - C₇ シクロアルキル、(C₃ - C₇ シクロアルキル) C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、モノ及びジ (C₁ - C₆ アルキル) アミノ、アミノ (C₁ - C₆) アルキル、並びにモノ及びジ (C₁ - C₆ アルキル) アミノから、それぞれ独立して選ばれる置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている、フェニル、ピリジル及びピリミジニルよりなる群から選ばれる（ここに於いて、A_r は式 X V I I で示される A_r の結合位に対するオルト位の少なくとも 1 つは置換されている）、請求項 48 に記載の化合物又は塩。

10

【請求項 50】

R₁ " が、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、C₁ - C₄ アルコキシ、並びにモノ及びジ (C₁ - C₄) アルキルアミノから、それぞれ独立して選ばれる 0 又はそれ以上の置換基で置換されている、C₁ - C₁₀ アルキル及び (C₃ - C₇ シクロアルキル) C₀ - C₄ アルキルから選ばれる、請求項 48 に記載の化合物又は塩。

20

【請求項 51】

R₁ " が、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ ヒドロキシアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ C₁ - C₆ アルキル、(C₁ - C₆) ハロアルキル、(C₁ - C₆) ハロアルコキシ、モノ及びジ (C₁ - C₆) アルキルアミノ、及び X R_C から、それぞれ選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、C₃ - C₆ ヘテロシクロアルキル及び (C₃ - C₆ ヘテロシクロアルキル) C₁ - C₄ アルキルから選ばれる、請求項 48 に記載の化合物又は塩。

【請求項 52】

R₁ " が；

(i) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、又は

30

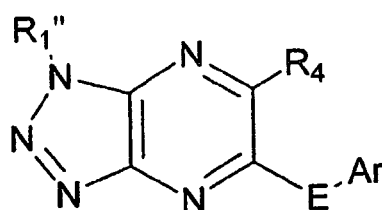
(i i) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁ - C₂ アルコキシ、又は C₃ - C₆ ヘテロシクロアルキルから、選ばれる 0 又は 1 個の置換基で置換されている、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、並びにモノ及びジ (C₁ - C₄) アルキルアミノ；
から、それぞれ独立して選ばれる 0 から 2 個の置換基で置換されている、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、[2. 2. 1]-アザビシクロ環、[2. 2. 2]-アザビシクロ環、[3. 3. 1]-アザビシクロ環、キヌクリジニル、アゼチジニル、アゼチジノニル、オキシインドリル、ジヒドロイミダゾリル、及びピロリジノニルから選ばれる、請求項 48 に記載の化合物又は塩。

【請求項 53】

40

式 X V I I I :

【化 015】



Formula XVIII

50

(式中の R_1 、 R_4 、E、及び Ar は請求項 2 で定義された通りである)
で表される、請求項 2 に記載の化合物又は塩。

【請求項 5 4】

R_1 が、請求項 5 3 で定義された通りであり；

R_4 が、水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、及びハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシから選ばれ；そして

10

Ar が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノから、それぞれ独立して選ばれる置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている、フェニル、ピリジル及びピリミジニルよりなる群から選ばれる (ここに於いて、Ar は式 XVII I で示される Ar の結合位に対するオルト位の少なくとも 1 つは置換されている)、請求項 5 3 に記載の化合物又は塩。

【請求項 5 5】

20

R_1 が、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_4$) アルキルアミノから、それぞれ独立して選ばれる 0 又はそれ以上の置換基で置換されている、 $C_1 - C_{10}$ アルキル及び ($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキルから選ばれる、請求項 5 3 に記載の化合物又は塩。

【請求項 5 6】

R_1 が、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、及び $X R_C$ から、選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、 $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル及び ($C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキルから選ばれる、請求項 5 3 に記載の化合物又は塩。

30

【請求項 5 7】

R_1 が；

(i) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、又は

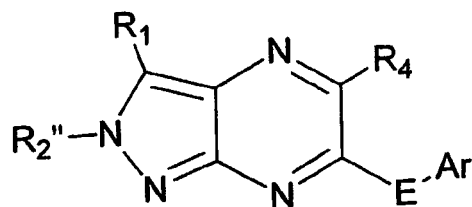
(ii) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 - C_2$ アルコキシ、又は $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキルから、選ばれる 0 又は 1 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_4$) アルキルアミノ；
から、それぞれ独立して選ばれる 0 から 2 個の置換基で置換されている、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、[2. 2. 1]-アザビシクロ環、[2. 2. 2]-アザビシクロ環、[3. 3. 1]-アザビシクロ環、キヌクリジニル、アゼチジニル、アゼチジノニル、オキシインドリル、ジヒドロイミダゾリル、及びピロリジノニルから選ばれる、請求項 5 3 に記載の化合物又は塩。

40

【請求項 5 8】

式 XIX：

【化 0 1 6】



Formula XIX

(式中の R_1 、 R_2'' 、 R_4 、E、及び Ar は請求項 2 で定義された通りである)
で表される、請求項 2 に記載の化合物又は塩。

10

【請求項 59】

R_1 が、請求項 58 で定義された通りであり；

R_2'' が、水素、メチル、及びエチルから選ばれ；

R_4 が、水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、及びハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシから選ばれ；そして

20

Ar が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノから、それぞれ独立して選ばれる置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている、フェニル、ピリジル及びピリミジニルよりなる群から選ばれる (ここに於いて、Ar は式 XIX で示される Ar の結合位に対するオルト位の少なくとも 1 つは置換されている)、請求項 58 に記載の化合物又は塩。

【請求項 60】

30

R_1 が、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_4$) アルキルアミノから、それぞれ独立して選ばれる 0 又はそれ以上の置換基で置換されている、 $C_1 - C_{10}$ アルキル及び ($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキルから選ばれる、請求項 58 に記載の化合物又は塩。

【請求項 61】

R_1 が、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、及び $X R_C$ から、選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、 $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル及び ($C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキルから選ばれる、請求項 58 に記載の化合物又は塩。

40

【請求項 62】

R_1 が；

(i) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、又は

(ii) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 - C_2$ アルコキシ、又は $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキルから、選ばれる 0 又は 1 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_4$) アルキルアミノ；
から、それぞれ独立して選ばれる 0 から 2 個の置換基で置換されている、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、[2. 2. 1]-アザビシクロ環、[2. 2. 2]-アザビシクロ環、[3. 3. 1

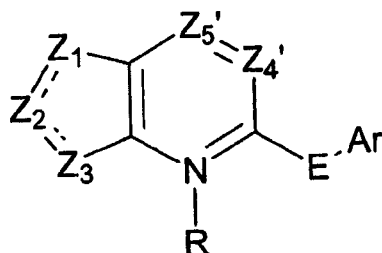
50

〕ーアザビシクロ環、キヌクリジニル、アゼチジニル、アゼチジノニル、オキシインドリル、ジヒドロイミダゾリル、及びピロリジノニルから選ばれる、請求項 58 に記載の化合物又は塩。

【請求項 63】

式 XXIII :

【化 017】



Formula XXIII

10

[式中、

Ar は、

モノ、ジ又はトリ置換されているフェニル；

モノ、ジ又はトリ置換されていてもよい 1-ナフチル及び 2-ナフチル；及び

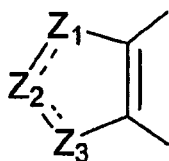
モノ、ジ又はトリ置換されていてもよいヘテロアリール（このヘテロアリールは、それぞれの環に 5 から 7 個の環員原子を有し、1 つ以上の環に N、O、及び S よりなる群から、それぞれ選ばれる 1 から約 3 個のヘテロ原子を有する、1 から 3 個の環を有している）から選ばれ（ここに於いて、Ar は式 XXIII で示される Ar の結合位に対するオルト位の少なくとも 1 つは置換されている）；

20

R は存在しないか又は酸素であり；

基；

【化 018】



30

は、2 又は 3 個の窒素原子を含有する飽和、不飽和又は芳香族の 5-員環系を示し；

Z₁ は、CR₁、CR₁R₁'、又は NR₁" であり；

Z₂ は、窒素又は NR₂" であり；

Z₃ は、CR₃、CR₃R₃'、窒素、NR₃"、酸素、硫黄、スルホキシド又はスルホンであり；

R₁ は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいモノ又はジアルキルアミノ、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい（シクロアルキル）アルキル、置換されていてもよい（ヘテロシクロアルキル）アルキル、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換されていてもよいモノ又はジアルキルカルボキサミド、置換されていてもよい炭素環アリール、置換されていてもよい（アリール）シクロアルキル、置換されていてもよい（アリール）ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい（ヘテロアリール）シクロアルキル、置換されていてもよい（ヘテロアリール）ヘテロシクロアルキル（ここに於いて、ヘテロアリールの各々は、それぞれの環に 5 から 7 個の環員原子を有し、1 個以上の環に N、O、及び S よりなる群から、それぞれ選ばれ

40

50

る 1 から約 3 個のヘテロ原子を有する、1 から 3 個の環を有している) から選ばれ;

R_1 は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい(シクロアルキル)アルキル、置換されていてもよい(ヘテロシクロアルキル)アルキル、置換されていてもよいモノ又はジアルキルアミノ、置換されていてもよいアルカノイル、置換されていてもよい炭素環アリール、置換されていてもよい(アリール)シクロアルキル、置換されていてもよい(アリール)ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい(ヘテロアリール)シクロアルキル、置換されていてもよい(ヘテロアリール)ヘテロシクロアルキル(ここに於いて、ヘテロアリールの各々は、それぞれの環に 5 から 7 個の環員原子を有し、1 以上の環に N、O、及び S よりなる群から、それぞれ選ばれる 1 から約 3 個のヘテロ原子を有する、1 から 3 個の環を有している) から選ばれ;

10

R_3 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アミノアルキル、並びにモノ及びジアルキルアミノから選ばれ;

R_1' 及び R_3' は、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル及びアミノアルキルから、それぞれ独立して選ばれ;

R_2 及び R_3 は、水素、アルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいモノ又はジアルキルアミノ、置換されていてもよいアルカノイル、及びアミノアルキルから、それぞれ独立して選ばれ;

Z_4' は、 NR_4 又は $C=O$ であり;

20

Z_5' は、 NR_5 又は $C=O$ であり;

ここに於いて、 Z_4' 又は Z_5' のうちの 1 個は $C=O$ であり; そして

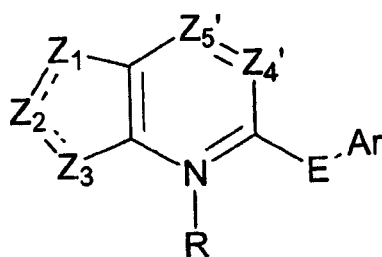
R_4 及び R_5 は、水素、アルキル、アミノアルキル、及びハロアルキルから、それぞれ独立して選ばれる]

で表される、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 64】

式 XXIII:

【化 019】



30

Formula XXIII

[式中、

R は、存在しないか又は酸素であり;

E は、単結合、O、又は $S(O)_m$ であり;

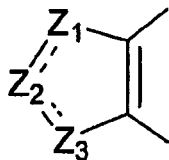
40

m は、0、1、又は 2 であり;

Ar は、 R_A でモノ、ジ、又はトリ置換されているフェニル、及び R_A でモノ、ジ、又はトリ置換されていてもよい、1-ナフチル、2-ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジジニル、イミダゾーピリジル、イミダゾーピリミジニル、イミダゾーピラジニル、イミダゾーピリジジニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピロリル、フラニル、及びトリアゾリルから選ばれ、(ここに於いて、Ar は式 XXIII で示される Ar の結合位に対するオルト位の少なくとも 1 つは R_A で置換されている);

基:

【化 0 2 0】



は、2 又は 3 個の窒素原子を包含する、飽和、不飽和又は芳香族の環系を示し；

ここに於いて、

Z_1 は、 CR_1 、 CR_1R_1' 、又は NR_1'' であり；

Z_2 は、窒素又は NR_2'' あり；

Z_3 は、 CR_3 、 CR_3R_3' 、窒素、 NR_3'' 、酸素、硫黄、スルホキシド又はスルホンであり；

R_1 は、

(i) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_5-C_7 ヘテロアリール、モノ及びジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、 $-XR_C$ 、ハロ (C_1-C_6) 炭化水素、 $-O$ (ハロ (C_1-C_6) 炭化水素)、 $S(O)_n$ (C_1-C_6 炭化水素)、 $-O$ (C_3-C_7 シクロ炭化水素) C_1-C_{14} 炭化水素、及び $S(O)_n$ (C_1-C_6 炭化水素) から、それぞれ独立して選ばれる 0 又はそれ以上の置換基で置換されている、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、 C_1-C_{10} 炭化水素、 $-O$ (C_1-C_6 炭化水素)、モノ又はジ (C_1-C_6 炭化水素) アミノ、(C_3-C_7 シクロアルキル) C_1-C_4 炭化水素、(C_3-C_6 ヘテロシクロアルキル) C_0-C_4 炭化水素、(ベンゾ C_3-C_7 シクロアルキル) C_0-C_4 炭化水素、(ベンゾ C_3-C_6 ヘテロシクロアルキル) C_0-C_4 炭化水素、(C_1-C_6) ハロアルキル、モノ及びジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、及び C_2-C_6 アルカノイル；そして

(ii) R_A でモノ、ジ、又はトリ置換されているフェニル、及び R_A でモノ、ジ、又はトリ置換されていてもよい、1-ナフチル、2-ナフチル、ピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジジニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピロリル、フラニル、及びトリアゾリル；から選ばれ；

R_1'' は、

(i) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_5-C_7 ヘテロアリール、モノ及びジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、及び $-XR_C$ から、それぞれ独立して選ばれる 0 又はそれ以上の置換基で置換されている、 C_1-C_{10} 炭化水素、(C_3-C_7 シクロアルキル) C_1-C_4 炭化水素、ハロ (C_1-C_6) 炭化水素、(C_3-C_7 ヘテロシクロアルキル) C_0-C_4 炭化水素、(ベンゾ C_3-C_7 シクロアルキル) C_0-C_4 炭化水素、(ベンゾ C_3-C_6 ヘテロシクロアルキル) C_0-C_4 炭化水素、(C_1-C_6) はハロアルキル、並びにモノ及びジ (C_1-C_6) アルキルアミノ；そして

(ii) R_A でモノ、ジ、又はトリ置換されているフェニル、及び R_A でモノ、ジ、又はトリ置換されていてもよい、1-ナフチル、2-ナフチル、ピリジル、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン。ピリミジニル、ピラジニル、ピリジジニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピロリル、フラニル、及びトリアゾリル；から選ばれ；

R_3 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 C_1-C_6 アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、アミノ (C_1-C_6) アルキル、並びにモノ及びジ (C_1-C_6) アルキルアミノから選ばれ；

10

20

30

40

50

R_1' 及び R_3' は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、及びアミノ ($C_1 - C_6$) アルキルから、それぞれ独立して選ばれ；

R_2'' 及び R_3'' は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、モノ又はジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、 $C_1 - C_6$ アルカノイル及びアミノ ($C_1 - C_6$) アルキルから、それぞれ独立して選ばれ；

Z_4' は、 NR_4'' 又は $C=O$ であり；

Z_5' は、 NR_5'' 又は $C=O$ であり；

ここに於いて、 Z_4' 又は Z_5' のうちの 1 個は $C=O$ であり；

R_4'' 及び R_5'' は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、及びハロ ($C_1 - C_6$) アルキルから、それぞれ独立して選ばれ；

R_A は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、0 から 2 個の R_B で置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、0 から 2 個の R_B で置換されている $C_2 - C_6$ アルケニル、0 から 2 個の R_B で置換されている $C_2 - C_6$ アルキニル、0 から 2 個の R_B で置換されている $C_3 - C_7$ シクロアルキル、0 から 2 個の R_B で置換されている ($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキル、0 から 2 個の R_B で置換されている $C_1 - C_6$ アルコキシ、0 から 2 個の R_B で置換されている $-NH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ (ここに於いて、 $C_1 - C_6$ アルキルは 0 から 2 個の R_B で置換されている)、0 から 2 個の R_B で置換されている $-S(O)_n(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-XR_C$ 、及び Y から、それぞれ独立して選ばれ；

R_B は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $S(O)_n$ (アルキル)、ハロ ($C_1 - C_4$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$) アルコキシ、 $CO(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $CONH(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $CON(C_1 - C_4 \text{ アルキル})(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-XR_C$ 、及び Y から、それぞれ独立して選ばれ；

R_C 及び R_D は、同一又は異なっており、水素、並びに直鎖、分枝鎖及び環状のアルキル基、及び (シクロアルキル) アルキル基から、それぞれ独立して選ばれ (ここに於いて、直鎖、分枝鎖又は環状のアルキル基、 $C_5 - C_7$ ヘテロアリール ($C_0 - C_4$ アルキル) 及び (シクロアルキル) アルキル基は、0 又は 1 つ若しくはそれ以上の 2 重又は 3 重結合を有し、そしてオキソ、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-NH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(=O)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})C(=O)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHS(O)_n(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $S(O)_n(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $S(O)_nNH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $S(O)_nN(C_1 - C_6 \text{ アルキル})(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、及び Z から、それぞれ独立して選ばれる 1 又はそれ以上で置換されていてもよい 1 から 8 個の炭素原子からなる)；

X は、 $-CH_2-$ 、 $-CHR_D-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=S)O-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR_D-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NR_D-$ 、 $-S(O)_nNH-$ 、 $-S(O)_nNR_D-$ 、 $-OC(=S)S-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-NR_DC(=O)-$ 、 $-C(=S)NR_D-$ 、 $-NHS(O)_n-$ 、 $-OSiH_2-$ 、 $-OSiH(C_1 - C_4 \text{ アルキル})-$ 、 $-OSi(C_1 - C_4 \text{ アルキル})(C_1 - C_4 \text{ アルキル})-$ 、及び $-NR_DS(O)_n-$ よりなる群から、それぞれ独立して選ばれ；

Y 及び Z は、飽和、不飽和、又は芳香族で、更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、及び $S(O)_n$ (アルキル) から、それぞれ独立して選ばれ (ここに於いて、3 から 7 員の複素環基は、炭素又は窒素の何れかで結合する位置で、 N 、 O 及び S から、それぞれ独立して選ばれる 1 個又はそれ以上のヘテロ原子を含有している)；そして

10

20

30

40

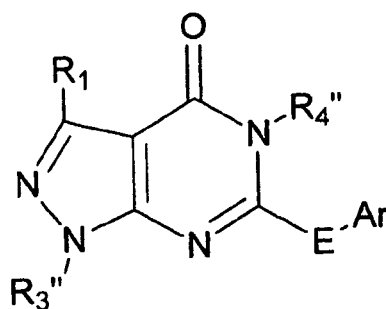
50

n は、0、1、及び2から、それぞれ独立して選ばれる]
で表される、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項65】

式XXIV:

【化021】



Formula XXIV

10

(式中、 R_1 、 R_3'' 、 R_4'' 、E、及びArは請求項64で定義された通りである)
で表される、請求項64に記載の化合物又は塩。

【請求項66】

R_1 が、請求項65に定義されており；

R_3'' が、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルから選ばれ；

R_4'' が、水素、メチル、及びエチルから選ばれ；そして

Ar が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、モノ及びジ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、アミノ($C_1 - C_6$) アルキル、並びにモノ及びジ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノから、それぞれ独立して選ばれる置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている、フェニル、ピリジル及びピリミジニルよりなる群から選ばれる。(ここに於いて、Arは式XXIVで示されるArの結合位に対するオルト位の少なくとも1つは置換されている)、請求項65に記載の化合物又は塩。

20

30

【請求項67】

R_1 が、それぞれがハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、及びモノ及びジ($C_1 - C_4$) アルキルアミノから、それぞれ独立して選ばれる0個又はそれ以上の置換基で置換されている、 $C_1 - C_{10}$ アルキル及び($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキルから選ばれる、請求項65に記載の化合物又は塩。

【請求項68】

R_1 が、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルコキシ、モノ及びジ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、及び XR_C から、それぞれ独立して選ばれる0から4個の置換基で置換されている、 $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル及び($C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキルから選ばれる、請求項65に記載の化合物又は塩。

40

【請求項69】

R_1 が；

(i) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、又は

(ii) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 - C_2$ アルコキシ、又は $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキルから、選ばれる0又は1個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ($C_1 - C_4$) アルキルアミノ；
から、それぞれ独立して選ばれる0から2個の置換基で置換されている、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジ

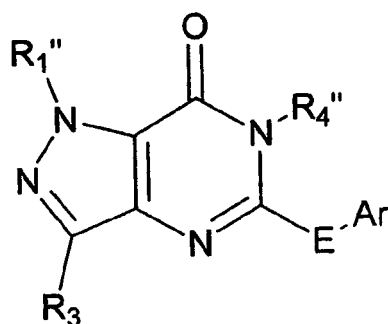
50

ニル、[2. 2. 1]-アザビシクロ環、[2. 2. 2]-アザビシクロ環、[3. 3. 1]-アザビシクロ環、キヌクリジニル、アゼチジニル、アゼチジノニル、オキシインドリル、ジヒドロイミダゾリル、及びピロリジノニルから選ばれる、請求項65に記載の化合物又は塩。

【請求項70】

式XXV：

【化022】



Formula XXV

(式中、 R_1'' 、 R_3 、 R_4'' 、E、及びArは請求項64で定義された通りである)で表される、請求項64に記載の化合物又は塩。

【請求項71】

R_1'' が、請求項70に定義されており；

R_3 が、水素及び C_1-C_6 アルキルから選ばれる；

R_4'' が、水素、メチル、及びエチルから選ばれる；そして

Arが、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロ(C_1-C_6)アルキル、ハロ(C_1-C_6)アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換されている C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、(C_3-C_7 シクロアルキル) C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、モノ及びジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ、アミノ(C_1-C_6)アルキル、並びにモノ及びジ(C_1-C_6 アルキル)アミノから、それぞれ独立して選ばれる置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている、フェニル、ピリジル及びピリミジニルよりなる群から選ばれる(ここに於いて、Arは式XXVで示されるArの結合位に対するオルト位の少なくとも1つは置換されている)、請求項70に記載の化合物又は塩。

【請求項72】

R_1'' が、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、 C_1-C_4 アルコキシ、並びにモノ及びジ(C_1-C_4)アルキルアミノから、それぞれ独立して選ばれる0個又はそれ以上の置換基で置換されている、 C_1-C_{10} アルキル及び(C_3-C_7 シクロアルキル) C_0-C_4 アルキルから選ばれる、請求項70に記載の化合物又は塩。

【請求項73】

R_1'' が、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ C_1-C_6 アルキル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、モノ及びジ(C_1-C_6)アルキルアミノ、及び XR_C から、それぞれ選ばれる0から4個の置換基で置換されている、 C_3-C_6 ヘテロシクロアルキル及び(C_3-C_6 ヘテロシクロアルキル) C_1-C_4 アルキルから選ばれる、請求項70に記載の化合物又は塩。

【請求項74】

R_1'' が；

(i) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、又は

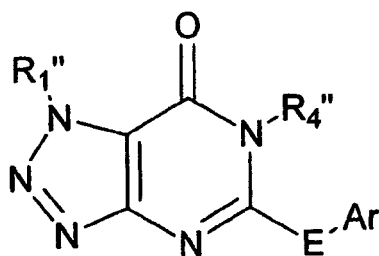
(ii) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 C_1-C_2 アルコキシ、又は C_3-C_6 ヘテロシクロアルキルから、選ばれる0又は1個の置換基で置換されている、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、並びにモノ及びジ(C_1-C_4)アルキルアミノ；

から、それぞれ独立して選ばれる 0 から 2 個の置換基で置換されている、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、[2. 2. 1]ーアザビシクロ環、[2. 2. 2]ーアザビシクロ環、[3. 3. 1]ーアザビシクロ環、キヌクリジニル、アゼチジニル、アゼチジノニル、オキシインドリル、ジヒドロイミダゾリル、及びピロリジノニルから選ばれる、請求項 70 に記載の化合物又は塩。

【請求項 75】

式 XXVI :

【化 023】



Formula XXVI

(式中、 R_1'' 、 R_4'' 、E、及び Ar は請求項 64 で定義された通りである) で表される、請求項 64 に記載の化合物又は塩。

【請求項 76】

R_1'' が、請求項 75 に定義されており；

R_3'' が、水素、メチル、及びエチルから選ばれ；

R_4'' が、水素、メチル、及びエチルから選ばれ；そして

Ar が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノから、それぞれ独立して選ばれる置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている、フェニル、ピリジル及びピリミジニルよりなる群から選ばれる (ここに於いて、Ar は式 XXVI で示される Ar の結合位に対するオルト位の少なくとも 1 つは置換されている)、請求項 75 に記載の化合物又は塩。

【請求項 77】

R_1'' が、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_4$) アルキルアミノから、それぞれ独立して選ばれる 0 個又はそれ以上の置換基で置換されている、 $C_1 - C_{10}$ アルキル及び ($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキルから選ばれる、請求項 75 に記載の化合物又は塩。

【請求項 78】

R_1'' が、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルコキシ、モノ並びにジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、及び XR_C から、それぞれ選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、 $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル及び ($C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキルから選ばれる、請求項 75 に記載の化合物又は塩。

【請求項 79】

R_1'' が；

(i) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、又は

(ii) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 - C_2$ アルコキシ、又は $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキルから、選ばれる 0 又は 1 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_4$ アル

10

20

30

40

50

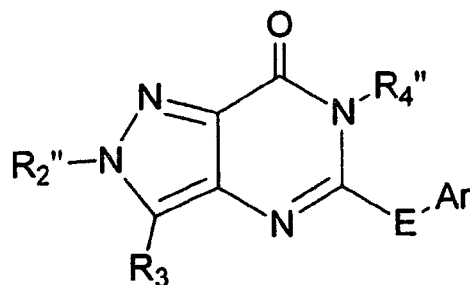
キル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_4$) アルキルアミノ；
 から、それぞれ独立して選ばれる 0 から 2 個の置換基で置換されている、テトラヒドロフ
 ラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジ
 ニル、[2. 2. 1] -アザビシクロ環、[2. 2. 2] -アザビシクロ環、[3. 3. 1]
] -アザビシクロ環、キヌクリジニル、アゼチジニル、アゼチジノニル、オキシインドリ
 ル、ジヒドロイミダゾリル、及びピロリジノニルから選ばれる、請求項 75 に記載の化合
 物又は塩。

【請求項 80】

式 XXVII I I :

【化 024】

10



Formula XXVII

(式中、 R_2'' 、 R_3 、 R_4'' 、E、及び Ar は請求項 64 で定義された通りである)
 で表される、請求項 64 に記載の化合物又は塩。

20

【請求項 81】

R_2'' が、請求項 80 に定義されており；

R_3 が、水素、メチル、及びエチルから選ばれ；

R_4'' が、水素、メチル、及びエチルから選ばれ；そして

Ar が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$)
) アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ ア
 ルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、($C_3 - C_7$ シクロアル
 キル) $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル)
 アミノ、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミ
 ノから、それぞれ独立して選ばれる置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている、フェニル
 、ピリジル及びピリミジニルよりなる群から選ばれる (ここに於いて、Ar は式 XXVII
 I I で示される Ar の結合位に対するオルト位の少なくとも 1 つは置換されている)、請求
 項 80 に記載の化合物又は塩。

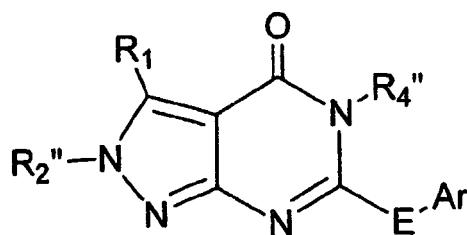
30

【請求項 82】

式 XXXI I :

【化 025】

40



Formula XXXI

(式中、 R_1 、 R_2'' 、 R_4'' 、E、及び Ar は請求項 64 で定義された通りである)
 で表される、請求項 64 に記載の化合物又は塩。

【請求項 83】

R_1 が、請求項 82 に定義されており；

R_2'' が、水素、メチル、及びエチルから選ばれ；

50

R_4 が、水素、メチル、及びエチルから選ばれ；そして

A_r が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノから、それぞれ独立して選ばれる置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている、フェニル、ピリジル及びピリミジニルよりなる群から選ばれる (ここに於いて、 A_r は式 XXXI で示される A_r の結合位に対するオルト位の少なくとも 1 つは置換されている)、請求項 82 に記載の化合物又は塩。

10

【請求項 84】

R_1 が、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_4$) アルキルアミノから、それぞれ独立して選ばれる 0 個又はそれ以上の置換基で置換されている、 $C_1 - C_{10}$ アルキル及び ($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキルから選ばれる、請求項 82 に記載の化合物又は塩。

【請求項 85】

R_1 が、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、及び $X R_C$ から、それぞれ選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、 $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル及び ($C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキルから選ばれる、請求項 82 に記載の化合物又は塩。

20

【請求項 86】

R_1 が、

(i) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、又は

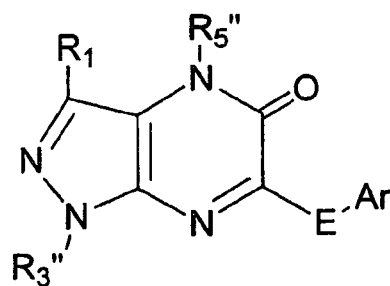
(ii) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 - C_2$ アルコキシ、又は $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキルから、選ばれる 0 又は 1 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_4$) アルキルアミノ；
から、それぞれ独立して選ばれる 0 から 2 個の置換基で置換されている、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、[2. 2. 1]-アザビシクロ環、[2. 2. 2]-アザビシクロ環、[3. 3. 1]-アザビシクロ環、キヌクリジニル、アゼチジニル、アゼチジノニル、オキシインドリル、ジヒドロイミダゾリル、及びピロリジノニルから選ばれる、請求項 82 に記載の化合物又は塩。

30

【請求項 87】

式 XXXII :

【化 026】



Formula XXXII

40

(式中、 R_1 、 R_3'' 、 R_5'' 、E、及び A_r は請求項 64 で定義された通りである) で表される、請求項 64 に記載の化合物又は塩。

【請求項 88】

R_1 が、請求項 87 に定義されており；

50

R_3 が、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルから選ばれ；

R_5 が、水素、メチル、及びエチルから選ばれ；そして

Ar が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノから、それぞれ独立して選ばれる置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている、フェニル、ピリジル及びピリミジニルよりなる群から選ばれる (ここに於いて、 Ar は式 XXXI で示される Ar の結合位に対するオルト位の少なくとも 1 つは置換されている)、請求項 87 に記載の化合物又は塩。 10

【請求項 89】

R_1 が、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_4$) アルキルアミノから、それぞれ独立して選ばれる 0 個又はそれ以上の置換基で置換されている、 $C_1 - C_{10}$ アルキル及び ($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキルから選ばれる、請求項 87 に記載の化合物又は塩。

【請求項 90】

R_1 が、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、及び XR_C から、それぞれ選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、 $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル及び ($C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキルから選ばれる、請求項 87 に記載の化合物又は塩。 20

【請求項 91】

R_1 が、；

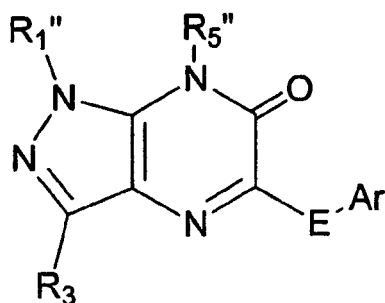
(i) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、又は

(ii) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 - C_2$ アルコキシ、又は $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキルから、選ばれる 0 又は 1 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_4$) アルキルアミノ；
から、それぞれ独立して選ばれる 0 から 2 個の置換基で置換されている、テトラヒドロフ
ラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジ
ニル、[2. 2. 1]-アザビシクロ環、[2. 2. 2]-アザビシクロ環、[3. 3. 1]
-アザビシクロ環、キヌクリジニル、アゼチジニル、アゼチジノニル、オキシインドリ
ル、ジヒドロイミダゾリル、及びピロリジノニルから選ばれる、請求項 87 に記載の化合
物又は塩。 30

【請求項 92】

式 XXXIII：

【化 027】



Formula XXXIII

(式中、 R_1 、 R_3 、 R_5 、E、及び Ar は請求項 64 で定義された通りである) 50

で表される、請求項 64 に記載の化合物又は塩。

【請求項 93】

R_1 が、請求項 92 に定義されており；

R_5 が、水素、メチル、及びエチルから選ばれ；

R_3 が、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルから選ばれ；そして

Ar が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノから、それぞれ独立して選ばれる置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている、フェニル、ピリジル及びピリミジニルよりなる群から選ばれる（ここに於いて、 Ar は式 XXXI I I で示される Ar の結合位に対するオルト位の少なくとも 1 つは置換されている）、請求項 92 に記載の化合物又は塩。

10

【請求項 94】

R_1 が、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_4$) アルキルアミノから、それぞれ独立して選ばれる 0 個又はそれ以上の置換基で置換されている、 $C_1 - C_{10}$ アルキル及び ($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキルから選ばれる、請求項 92 に記載の化合物又は塩。

【請求項 95】

R_1 が、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、及び XR_C から、それぞれ選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、 $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル及び ($C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキルから選ばれる、請求項 92 に記載の化合物又は塩。

20

【請求項 96】

R_1 が；

(i) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、又は

(ii) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 - C_2$ アルコキシ、又は $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキルから、選ばれる 0 又は 1 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_4$) アルキルアミノ；
から、それぞれ独立して選ばれる 0 から 2 個の置換基で置換されている、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、[2. 2. 1]-アザビシクロ環、[2. 2. 2]-アザビシクロ環、[3. 3. 1]-アザビシクロ環、キヌクリジニル、アゼチジニル、アゼチジノニル、オキシインドリル、ジヒドロイミダゾリル、及びピロリジノニルから選ばれる、請求項 92 に記載の化合物又は塩。

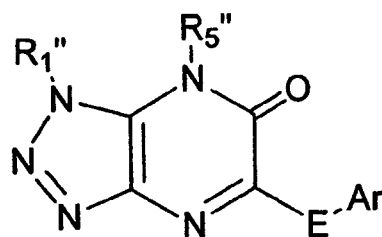
30

【請求項 97】

式 XXXI V：

40

【化 028】



Formula XXXIV

(式中、 R_1 、 R_5 、E、及び Ar は請求項 64 で定義された通りである)

50

で表される、請求項 64 に記載の化合物又は塩。

【請求項 98】

R_1 が、請求項 97 に定義されており；

R_5 が、水素、メチル、及びエチルから選ばれ；そして

A_r が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノから、それぞれ独立して選ばれる置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている、フェニル、ピリジル及びピリミジニルよりなる群から選ばれる（ここに於いて、 A_r は式 XXXI V で示される A_r の結合位に対するオルト位の少なくとも 1 つは置換されている）、請求項 97 に記載の化合物又は塩。 10

【請求項 99】

R_1 が、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、及びモノ及びジ ($C_1 - C_4$) アルキルアミノから、それぞれ独立して選ばれる 0 個又はそれ以上の置換基で置換されている、 $C_1 - C_{10}$ アルキル及び ($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_0 - C_4$ アルキルから選ばれる、請求項 97 に記載の化合物又は塩。

【請求項 100】

R_1 が、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルキル、($C_1 - C_6$) ハロアルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、及び $X R_C$ から、それぞれ選ばれる 0 から 4 個の置換基で置換されている、 $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル及び ($C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキルから選ばれる、請求項 97 に記載の化合物又は塩。 20

【請求項 101】

R_1 が、；

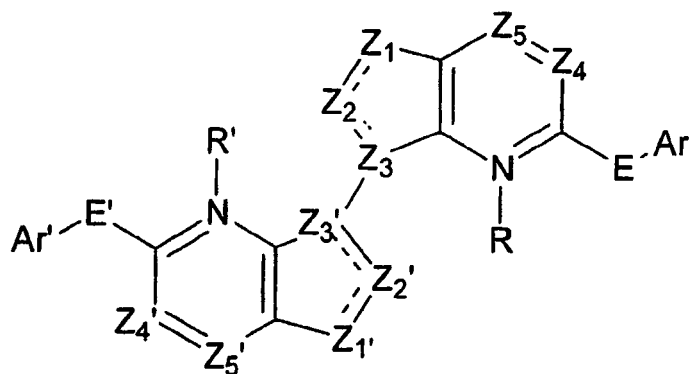
(i) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、又は

(ii) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 - C_2$ アルコキシ、又は $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキルから、選ばれる 0 又は 1 個の置換基で置換されている、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_4$) アルキルアミノ； 30
から、それぞれ独立して選ばれる 0 から 2 個の置換基で置換されている、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、[2. 2. 1]-アザビシクロ環、[2. 2. 2]-アザビシクロ環、[3. 3. 1]-アザビシクロ環、キヌクリジニル、アゼチジニル、アゼチジノニル、オキシインドリル、ジヒドロイミダゾリル、及びピロリジノニルから選ばれる、請求項 97 に記載の化合物又は塩。

【請求項 102】

式 XXXVII I I I：

【化 0 2 9】



10

Formula XXXVIII

〔式中、

R 及び R' は、それぞれ独立して存在しないか又は酸素であり；

E 及び E' は、単結合、O、又は S (O)_m であり；

m は 0、1、又は 2 であり；

Ar 及び Ar' は、R_A でモノ、ジ、又はトリ置換されているフェニル、及び R_A でモノ、ジ、又はトリ置換されていてもよい、1-ナフチル、2-ナフチル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリジジニル、イミダゾーピリジル、イミダゾーピリミジニル、イミダゾーピラジニル、イミダゾーピリジジニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピロリル、フラニル、及びトリアゾリルから、それぞれ独立して選ばれ、（ここに於いて、Ar 及び Ar' は式 XXXVII I で示される Ar 及び Ar' の結合位に対してオルト位の少なくとも 1 つは置換されている）；

基

【化 0 3 0】



30

は、2 又は 3 個の隣接窒素原子を含有する、飽和、不飽和又は芳香族の環系を示し；

ここに於いて、

Z₁ 及び Z₁' は、C R₁、C R₁ R₁'、又は N R₁ " から、それぞれ独立して選ばれ；Z₂ 及び Z₂' は、窒素又は N R₂ " あり；Z₃ 及び Z₃' は、C R₃、C R₃ R₃'、窒素、N R₃ "、酸素、硫黄、スルホキシド又はスルホンであり；

40

R₁ は、

(i) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ ヒドロキシアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルコキシ、C₅ - C₇ ヘテロアリール、モノ及びジ (C₁ - C₆) アルキルアミノ、-X R_C、ハロ (C₁ - C₆) 炭化水素、-O (ハロ (C₁ - C₆) 炭化水素)、S (O)_m (C₁ - C₆ 炭化水素)、-O (C₃ - C₇ シクロ炭化水素) C₁ - C₄ 炭化水素、及び S (O)_m (C₁ - C₆ 炭化水素) から、それぞれ独立して選ばれる 0 又はそれ以上の置換基で置換されている、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C₁ - C₁₀ 炭化水素、-O (C₁ - C₆ 炭化水素)、モノ又はジ (C₁ - C₆ 炭化水素) アミノ、(C₃ - C₇ シクロ炭化水素) C₁ - C₄ 炭化水素、(C₃ - C₆ ヘテロシ

50

クロアルキル) $C_0 - C_4$ 炭化水素、(ベンゾ $C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_0 - C_4$ 炭化水素、(ベンゾ $C_3 - C_7$ ヘテロシクロアルキル) $C_0 - C_4$ 炭化水素、($C_1 - C_6$) ハロアルキル、モノ及びジ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ及び $C_2 - C_6$ アルカノイル；そして

(i i) R_A でモノ、ジ、又はトリ置換されているフェニル、及び R_A でモノ、ジ、又はトリ置換されていてもよい、1-ナフチル、2-ナフチル、ピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジジニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピロリル、フラニル、及びトリアゾリル；から選ばれ；

R_1 ”は、

(i) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、 $C_5 - C_7$ ヘテロアリール、モノ及びジ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、及び $-X R_C$ から、それぞれ独立して選ばれる 0 又はそれ以上の置換基で置換されている、 $C_1 - C_{10}$ 炭化水素、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ 炭化水素、ハロ($C_1 - C_6$) 炭化水素、($C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル) $C_0 - C_4$ 炭化水素、(ベンゾ $C_3 - C_6$ シクロアルキル) $C_0 - C_4$ 炭化水素、(ベンゾ $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル) $C_0 - C_4$ 炭化水素、($C_1 - C_6$) ハロアルキル、モノ及びジ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ及び $C_2 - C_6$ アルカノイル；そして

(i i) R_A でモノ、ジ、又はトリ置換されているフェニル、及び R_A でモノ、ジ、又はトリ置換されていてもよい、ベンジル、1-ナフチル、2-ナフチル、ピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジジニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピロリル、フラニル、及びトリアゾリル；

から選ばれ；

R_3 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ($C_1 - C_6$) アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、アミノ($C_1 - C_6$) アルキル、並びにモノ及びジ($C_1 - C_6$) アルキルアミノから選ばれ；

R_1' 及び R_3' は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ($C_1 - C_6$) アルキル、及びアミノ($C_1 - C_6$) アルキルから、それぞれ独立して選ばれ；

R_2'' 及び R_3'' は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ($C_1 - C_6$) アルキル、モノ又はジ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、 $C_1 - C_6$ アルカノイル及びアミノ($C_1 - C_6$) アルキルから、それぞれ独立して選ばれ；

Z_4 及び Z_4' は、NR 及び CR_4 から選ばれ；

Z_5 及び Z_5' は、NR 及び CR_5 から選ばれ；

R_4 及び R_5 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ又はジ($C_1 - C_6$ 炭化水素) アミノ、 $C_1 - C_6$ 炭化水素、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ 炭化水素、 $-O$ ($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ 炭化水素、ハロ($C_1 - C_6$) 炭化水素、 $-O$ (ハロ($C_1 - C_6$) 炭化水素)、 $-O$ ($C_1 - C_6$ 炭化水素)、 $S(O)_n$ ($C_1 - C_6$ 炭化水素)、 $N(H)$ ($S(O)_n$ ($C_1 - C_6$ 炭化水素))、及び $N(C_1 - C_6$ 炭化水素) ($S(O)_m$ ($C_1 - C_6$ 炭化水素)) から、それぞれ独立して選ばれ(ここに於いて、炭化水素は、それぞれ独立して直鎖、分枝鎖又は環状であり、0 又は 1 個又はそれ以上の 2 重又は 3 重結合を含み、そしてハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ($C_1 - C_4$) アルキルアミノから、それぞれ独立して選ばれる 1 個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい、そして $C_3 - C_7$ シクロアルキルは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ($C_1 - C_4$) アルキルアミノから、それぞれ独立して選ばれる 1 個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい)；

R_A は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、0 から 2 個の R_B で置換されている $C_1 - C_6$ アル

10

20

30

40

50

キル、0 から 2 個の R_B で置換されている $C_2 - C_6$ アルケニル、0 から 2 個の R_B で置換されている $C_2 - C_6$ アルキニル、0 から 2 個の R_B で置換されている $C_3 - C_7$ シクロアルキル、0 から 2 個の R_B で置換されている ($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキル、0 から 2 個の R_B で置換されている $C_1 - C_6$ アルコキシ、0 から 2 個の R_B で置換されている $-NH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ (ここに於いて、 $C_1 - C_6$ アルキルは 0 から 2 個の R_B で置換されている)、0 から 2 個の R_B で置換されている $-S(O)_n(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-XR_C$ 、及び Y から、それぞれ独立して選ばれ；

R_B は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $S(O)_n(\text{アルキル})$ 、ハロ ($C_1 - C_4$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$) アルコキシ、 $CO(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $CONH(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $CON(C_1 - C_4 \text{ アルキル})(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-XR_C$ 、及び Y から、それぞれ独立して選ばれ；

R_C 及び R_D は、同一又は異なっており、そして水素、並びに直鎖、分枝鎖及び環状のアルキル基、及び (シクロアルキル) アルキル基から、それぞれ独立して選ばれ (ここに於いて、直鎖、分枝鎖、及び環状のアルキル基、 $C_5 - C_7$ ヘテロアリール ($C_0 - C_4$ アルキル) 及び (シクロアルキル) アルキル基は、0 又は 1 つ若しくはそれ以上の 2 重又は 3 重結合を有し、そしてオキソ、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-NH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(=O)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})C(=O)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHS(O)_n(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $S(O)_n(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $S(O)_nNH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $S(O)_nN(C_1 - C_6 \text{ アルキル})(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 及び Z から、それぞれ独立して選ばれる 1 個又はそれ以上の置換基でさらに置換されていてもよい 1 から 8 個の炭素原子からばる)；

X は、 $-CH_2-$ 、 $-CHR_D-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=S)O-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR_D-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NR_D-$ 、 $-S(O)_nNH-$ 、 $-S(O)_nNR_D-$ 、 $-OC(=S)S-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-NR_DC(=O)-$ 、 $-C(=S)NR_D-$ 、 $-NHS(O)_n-$ 、 $-OSiH_2-$ 、 $-OSiH(C_1 - C_4 \text{ アルキル})-$ 、 $-OSi(C_1 - C_4 \text{ アルキル})(C_1 - C_4 \text{ アルキル})-$ 、及び $-NR_DS(O)_n-$ よりなる群から、それぞれ独立して、選ばれ；

Y 及び Z は、飽和、不飽和、又は芳香族で、更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 及び $S(O)_n(\text{アルキル})$ から、それぞれ独立して選ばれる 1 又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい、3 から 7 員の炭素環又は複素環の基から、それぞれ独立して選ばれ (ここに於いて、3 から 7 員の複素環基は、炭素又は窒素の何れかと結合する位置で、 N 、 O 及び S からそれぞれ独立して選ばれるヘテロ原子を含有している)；そして

n は、0、1、及び 2 から、それぞれ独立して、選ばれる]

で表される、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 103】

化合物が、

1 - (1 - エチル - プロピル) - (2 - メトキシ - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 6 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピラジン；

1 - (1 - エチル - プロピル) - 5 - (2 - メトキシ - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 3, 6 - ジメチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン；

3 - (1 - エチル - プロピル) - 6 - (2 - メトキシ - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピラジン；

1, 1' - ビス - (1 - エチル - プロピル) - 5, 5' - ビス - (2 - メトキシ - 4 -

トリフルオロメトキシフェニル) - 6, 6' - ジメチル - 1H, 1' H - [3, 3']
 ビ [ピラゾロ [3, 4-b] ピラジニル] ;

1 - (1 - エチル - プロピル) - 5 - (2 - メトキシ - 4 - トリフルオロメトキシフェ
 ニル) - 6 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン ;

ジエチル - {4 - エチル - 5 - [3 - (1 - エチル - プロピル) - 1, 5 - ジメチル -
 1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン - 6 - イル] - ピリジン - 2 - イル} アミン ;

3 - (1 - エチル - プロピル) - 6 - (2 - メトキシ - 4 - トリフルオロメトキシフェ
 ニル) - 1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン ;

5 - エチル - 3 - (1 - エチル - プロピル) - 6 - (2 - メトキシ - 4 - トリフルオロ
 メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン ;

(1 - エチル - プロピル) - {5 - [3 - (1 - エチル - プロピル) - 1, 5 - ジメチ
 ル - 1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン - 6 - イル] - 3 - メトキシ - 6 - メチル -
 ピラジン - 2 - イル} - アミン ;

6 - (2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - (1 - エチル - プロピル) 1, 5
 - ジメチル - 1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン ;

5 - クロロ - 6 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - 4 - トリフルオロメトキシフェニル)
 - 3 - (1 - エチル - プロピル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン
 ;

5 - クロロ - 3 - (1 - エチル - プロピル) - 6 - (2 - メトキシ - 4 - トリフルオロ
 メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン ;

5 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - (1 - エチル - プロピル) - 3, 6 - ジメ
 チル - 1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン ;

1 - (1 - エチル - プロピル) - 5 - (6 - イソプロピル - 2 - メトキシ - ピリジン -
 3 - イル) - 3, 6 - ジメチル - 1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン ;

[5 - (5 - エチル - 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4-b]
 ピリジン - 6 - イル) - 3 - メトキシ - 6 - メチル - ピラジン - 2 - イル] - (1 - エチ
 ル - プロピル) - アミン ;

{5 - [1 - (1 - エチル - プロピル) - 3, 6 - ジメチル - 1H - ピラゾロ [3, 4
 - b] ピラジン - 5 - イル] - 4 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル} - ジメチル - アミン
 ;

{5 - [1 - (1 - エチル - プロピル) - 3, 6 - ジメチル - 1H - ピラゾロ [3, 4
 - b] ピラジン - 5 - イル] - 4 - イソプロポキシ - ピリジン - 2 - イル} - ジメチル -
 アミン ;

ジエチル - {4 - エチル - 5 - [6 - エチル - 1 - (1 - エチル - プロピル) - 3 - メ
 チル - 1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン - 5 - イル] - ピリジン - 2 - イル} - ア
 ミン ;

6 - エチル - 1 - (1 - エチル - プロピル) - 5 - (6 - イソプロピル - 2 - メトキシ
 - ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン ;

5 - (2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 6 - エチル - 1 - (1 - エチル - プロ
 ピル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン ;

6 - エチル - 1 - (1 - エチル - プロピル) - 5 - (2 - メトキシ - 4 - トリフルオロ
 メトキシフェニル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン ;

{5 - [6 - エチル - 1 - (1 - エチル - プロピル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [3,
 4-b] ピラジン - 5 - イル] - 4 - イソプロポキシ - ピリジン - 2 - イル} - ジメ
 チル - アミン ;

ジエチル - {4 - エチル - 5 - [1 - (1 - エチル - プロピル) - 3, 6 - ジメチル -
 1H - ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン - 5 - イル] - ピリジン - 2 - イル} - アミン ;

2 - ({3 - [6 - エチル - 1 - (1 - エチル - プロピル) - 3 - メチル - 1H - ピラ
 ゴロ [3, 4-b] ピラジン - 5 - イル] - 6 - イソプロピル - ピリジン - 2 - イル} -
 メチル - アミノ) - エタノール ;

10

20

30

40

50

1 - ({ 3 - [6 - エチル - 1 - (1 - エチル - プロピル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 5 - イル] - 6 - イソプロピル - ピリジン - 2 - イル } - ピロリジン - 3 - オール ;

{ 3 - [6 - エチル - 1 - (1 - エチル - プロピル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 5 - イル] - 6 - イソプロピル - ピリジン - 2 - イル } - (2 - メトキシ - エチル) - アミン ;

{ 3 - [6 - エチル - 1 - (1 - エチル - プロピル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 5 - イル] - 6 - イソプロピル - ピリジン - 2 - イル } - ジメチル - アミン ;

3' - [6 - エチル - 1 - (1 - エチル - プロピル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 5 - イル] - 6' - イソプロピル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2'] ビピリジニル ; 10

1 - (1 - エチル - プロピル) - 5 - (6 - イソプロピル - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン ;

{ 3 - [1 - (1 - エチル - プロピル) - 3 , 6 - ジメチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 5 - イル] - 6 - イソプロピル - ピリジン - 2 - イル } - (2 - メトキシ - エチル) - アミン ;

{ 3 - [1 - (1 - エチル - プロピル) - 3 , 6 - ジメチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 5 - イル] - 6 - イソプロピル - ピリジン - 2 - イル } - [2 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル)] - アミン ; 20

1 - (1 - エチル - プロピル) - 5 - (6 - イソプロピル - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル) - 3 , 6 - ジメチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン ;

N - (2 - { 3 - [1 - (1 - エチル - プロピル) - 3 , 6 - ジメチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 5 - イル] - 6 - イソプロピル - ピリジン - 2 - イル } - アミノ - エチル) - アセトアミド ;

N' - { 3 - [1 - (1 - エチル - プロピル) - 3 , 6 - ジメチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 5 - イル] - 6 - イソプロピル - ピリジン - 2 - イル } - N , N' - ジメチル - ペンタン - 1 , 5 - ジアミン ;

{ 3 - [1 - (1 - エチル - プロピル) - 3 , 6 - ジメチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 5 - イル] - 6 - イソプロピル - ピリジン - 2 - イル } - メチル - アミン ; 30

{ 3 - [1 - (1 - エチル - プロピル) - 3 , 6 - ジメチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 5 - イル] - 6 - イソプロピル - ピリジン - 2 - イル } - ジメチル - アミン ;

{ 3 - [6 - エチル - 1 - (1 - エチル - プロピル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 5 - イル] - 6 - イソプロピル - ピリジン - 2 - イル } - メチル - アミン ;

5 - (2 - アゼチジン - 1 - イル - 6 - イソプロピル - ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - エチル - プロピル) - 3 , 6 - ジメチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン ;

N' - { 3 - [1 - (1 - エチル - プロピル) - 3 , 6 - ジメチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 5 - イル] - 6 - イソプロピル - ピリジン - 2 - イル } - N , N' - ジメチル - エタン - 1 , 2 - ジアミン ; 40

{ 3 - [6 - エチル - 1 - (1 - エチル - プロピル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 5 - イル] - 6 - イソプロピル - ピリジン - 2 - イル } - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - アミン ;

(1 - { 3 - [6 - エチル - 1 - (1 - エチル - プロピル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 5 - イル] - 6 - イソプロピル - ピリジン - 2 - イル } - ピロリジン - 3 - イル) - ジメチル - アミン ;

N - [5 - (6 - ジエチルアミノ - 4 - エチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - エチル - プロピル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 6 - イル] - 50

C, C, C-トリフルオロ-N-メチル-メタンスルホンアミド;

[1-(1-エチル-プロピル)-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル]-メチル-アミン;

{3-[6-エチル-1-(1-エチル-プロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル}-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-アミン;

1-ベンジル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3, 6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン;

6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシ-1-メチル-エチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン;

1-(1-エチル-プロピル)-6-メトキシ-5-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン;

ジエチル-{4-エチル-5-[1-(1-エチル-プロピル)-6-メトキシ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-5-イル]-ピリジン-2-イル}-アミン;

{3-[6-エチル-1-(2-メトキシ-1-メチル-エチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル}-メチル-アミン;

6-エチル-5-(2-エチル-6-イソプロピル-ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシ-1-メチル-エチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン;

1-イソプロピル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3, 6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン;

6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシ-1-メトキシメチル-エチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン;

[1-(1-エチル-プロピル)-5-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル]-メチル-アミン;

[5-(6-ジエチルアミノ-4-エチル-ピリジン-3-イル)-1-(1-エチル-プロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル]-メチル-アミン;

{3-[6-エチル-1-(1-メトキシメチル-プロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル}-メチル-アミン;

[3-(1-ベンジル-6-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-5-イル)-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル]-メチル-アミン;

1-(2-ベンジルオキシ-1-メトキシメチル-エチル)-6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン;

3-ベンジルオキシ-2-[6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-1-イル]-プロパン-1-オール;

5-(6-ジメチルアミノ-4-エチル-ピリジン-3-イル)-1-(1-エチル-プロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-オール;

[3-(1-sec-ブチル-6-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-5-イル)-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル]-メチル-アミン;

2-[6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-

3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル]-3-メトキシ-プロパン-1-オール;

シクロブチル- {2-[6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル]-3-メトキシ-プロピル}-アミン;

6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1-(1-メトキシメチル-2-ピロリジン-1-イル-エチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン;

エチル- {2-[6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル]-3-メトキシ-プロピル}-メチル-アミン;

6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1-(1-メトキシメチル-2-モルホリン-4-イル-エチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン;

6-エチル-1-イソプロピル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン;

シクロブチル- {2-[6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル]-プロピル}-アミン;

6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1-(1-メチル-2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン;

エチル- {2-[6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル]-プロピル}-メチル-アミン;

6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1-(1-メチル-2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン;

{3-[1-(1-ジエトキシメチル-プロピル)-6-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル}-メチル-アミン;

{3-[6-エチル-3-メチル-1-(1-モルホリン-4-イルメチル-プロピル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル}-メチル-アミン;

{3-[6-エチル-1-(2-メトキシ-1-メトキシメチル-エチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル}-メチル-アミン;

{3-[6-エチル-1-(2-メトキシ-1-メトキシメチル-エチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル}-ジメチル-アミン;

6-エチル-5-(2-エチル-6-イソプロピル-ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシ-1-メトキシメチル-エチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン; 及び

5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシ-1-メトキシメチル-エチル)-3, 6-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン;

よりなる群から選ばれる、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項104】

化合物が、標準インビトロCRF受容体結合試験に於いて、CRF受容体に対し1マイクロモル以下のIC₅₀値を示す、請求項1~103に記載の化合物又は塩。

10

20

30

40

50

【請求項 105】

化合物が、標準インビトロ C R F 受容体結合試験に於いて、C R F 受容体に対し 100 ナノモル以下の IC_{50} 値を示す、請求項 1～103 に記載の化合物又は塩。

【請求項 106】

化合物が、標準インビトロ C R F 受容体結合試験に於いて、C R F 受容体に対し 10 ナノモル以下の IC_{50} 値を示す、請求項 1～103 に記載の化合物又は塩。

【請求項 107】

不安障害、ストレス関連障害、又は摂食障害の治療を必要とする患者に治療有効量の請求項 1～103 に記載の化合物又は塩を投与することを含有してなる、不安障害、ストレス関連障害、又は摂食障害を治療する方法。

10

【請求項 108】

うつ病又は躁うつ病の治療を必要とする患者に治療有効量の請求項 1～103 に記載の化合物又は塩を投与することを含有してなる、うつ病又は躁うつ病を治療する方法。

【請求項 109】

拒食症、過食症、又は肥満症の治療を必要とする患者に治療有効量の請求項 1～103 に記載の化合物又は塩を投与することを含有してなる、拒食症、過食症、又は肥満症を治療する方法。

【請求項 110】

化合物が、標準のインビトロナトリウムチャンネル機能試験に於いて、統計的有意性を調べる標準パラメトリック検定に於いて、有意性レベル $p < 0.05$ では統計的に有意な検出可能なナトリウムチャンネル調節活性を示さない、請求項 1～103 に記載の化合物又は塩。

20

【請求項 111】

複数の対応細胞又は組織試料を調製する；

（細胞及び組織試料中で C R F の C R F 受容体への結合を許容する条件下で）1つ以上の対応細胞又は組織試料（請求項 1～103 に記載の何れの化合物又は塩にも前もって接触させていない）を、請求項 1～103 の何れかに記載の化合物又は塩から選択され、検出可能に標識された調製物を第一測定モル濃度で含有している対照溶液（当該対照溶液は更に選択された化合物又は塩の標識されていない調製物を第一測定濃度より高濃度の第二測定モル濃度で含有している）と接触させて、1つ以上の対照試料を調製する；

30

（細胞又は組織試料中で C R F の C R F 受容体への結合を許容する条件下で）1つ以上の対応細胞又は組織試料（請求項 1～103 に記載の何れの化合物又は塩にも前もって接触させていない）を、選択された化合物又は塩の検出可能な程度に標識された調製物を第一測定モル濃度で含有している試験溶液（当該試験溶液は請求項 1～103 に記載の化合物又は塩の標識されていない調製物の何れをも第一測定濃度以上の濃度で含有していない）と接触させて、1つ以上の試験試料を調製する；

1つ以上の対照試料を洗浄して、選択された化合物又は塩のうち結合しなかったものを除去し、洗浄された1つ以上の対照試料を作成する；

1つ以上の試験試料を洗浄して、選択された化合物又は塩のうち結合しなかったものを除去し、洗浄された1つ以上の試験試料を作成する；

40

洗浄された1つ以上の対照試料中に残存している、選択され、検出可能に標識された化合物又は塩のうち結合したものの、検出可能な標識の量を測定する；

1つ以上の洗浄された試験試料中に残存している、選択され、検出可能に標識された化合物又は塩のうち結合したものの、検出可能な標識の量を測定する；

洗浄された1つ以上の試験試料中の測定された検出可能な標識の量を、洗浄された1つ以上の対照試料中の測定された検出可能な標識の量とそれぞれ比較する；

当該比較により、洗浄された1つ以上の試験試料中で、洗浄された1つ以上の対照試料中で測定された何れよりも多くの量の検出可能な標識の検出が示されれば、試験試料中に C R F 受容体が存在することが証明される；

ことを含有してなる、細胞又は組織中に C R F 受容体が存在することを証明する方法。

50

【請求項 1 1 2】

C R F 及び請求項 1 ～ 1 0 3 に記載の化合物又は塩を含有する溶液を、C R F 受容体を発現する細胞と接触させる（ここに於いて、化合物又は塩は、インビトロで C R F が I M R 3 2 細胞に結合するのを阻害するのに十分な濃度で前記溶液中に存在する）ことを含有してなる、C R F が C R F 1 受容体に結合するのを阻害する方法。

【請求項 1 1 3】

C R F を発現する細胞が、動物にインビボで接触している神経細胞であり、溶液が前記動物の体液である、請求項 1 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 1 4】

動物がヒト患者である、請求項 1 1 1 に記載の方法。

10

【請求項 1 1 5】

薬学的に許容される担体及び請求項 1 ～ 1 0 3 の何れかに記載の化合物又は塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項 1 1 6】

請求項 1 1 5 に記載の医薬組成物を容器中に含有してなり、そして更に、前記組成物を不安障害を患っている患者の治療に用いるための指示、又は前記組成物をストレス関連障害を患っている患者の治療に用いるための指示、又は前記組成物を摂食障害を患っている患者の治療に用いるための指示、の 1 つ以上を含む指示書を含有してなる、包装物。

【請求項 1 1 7】

請求項 1 1 6 に記載の医薬組成物を容器中に含有してなり、そして更に；前記組成物をうつ病を患っている患者の治療に用いるための指示、又は前記組成物を躁うつ病を患っている患者の治療に用いるための指示、の 1 つ以上を含む指示書を含有してなる、包装物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

(関連出願)

本発明は、2 0 0 3 年 9 月 3 日出願の米国の仮出願第 6 0 / 5 0 0 , 0 3 3 号の優先権を主張する。

30

【背景技術】

【0 0 0 2】

本発明は、C R F 受容体（コルチコトロピン放出因子受容体；C o r t i c o t r o p i n R e l e a s i n g F a c t o r R e c e p t o r）に高い選択性及び／又は高親和性で結合する、5-アリール-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン類、6-アリール-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン類及び関連化合物に関する。本発明はこのような化合物を含有してなる医薬組成物及び大うつ、不安関連障害、心的外傷後ストレス障害、核上麻痺及び摂食障害を包含する、精神障害及び神経系疾患の治療、更には精神病理学的障害及びストレスに関連する免疫、心臓血管及び心臓関連の疾患及び結腸過敏症の治療に於けるこのような化合物の使用に関する。また、本発明は、細胞及び組織中の C R F 受容体の局在化のためのプローブとして、このような化合物を使用することに関する。好ましい C R F 受容体は、C R F 1 受容体である。

40

【0 0 0 3】

4 1 アミノ酸のペプチドであるコルチコトロピン放出因子（C R F）は、脳下垂体前葉からのプロオピオメラノコルチン（P O M C）由来ペプチドの分泌を生理的に調節する主要な調節剤である。その脳下垂体に於ける内分泌の役割に加えて、C R F の免疫組織化学的局在によって、当該ホルモンは、中枢神経系内で広い視床下部外分布を有し、かつ、脳内の神経伝達物質又は神経調節物質としての役割と一致する、自律的、電気生理学的及び行動学的な広範な効果をもたらすものであることが実証された。C R F が生理学的、心理学的及び免疫学的なストレスに対して免疫系の応答を統括する上で重要な役割を担っ

50

ていることも証明されている。

【0004】

臨床データは、うつ、不安関連障害及び摂食障害を含む精神障害並びに神経疾患においてCRFがある種の役割を担っているという証拠を提供している。中枢神経系内のCRF神経細胞の機能不全に関連することから、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、進行性核上不全麻痺及び筋萎縮性側索硬化症の病因及び病態生理におけるCRFの役割は自明のものとされている。

【0005】

情動障害、又は大うつに於いて、CRFの濃度は、薬物投与を受けていない患者の脳脊髄液(CSF)中で有意に増大している。更に、CRF受容体の密度は、CRFの過剰分泌と一致して、自殺者の前頭皮質中で著しく減少している。更に、うつ病患者においては、CRF(静脈内投与された)に対する副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)の応答鈍化が観察される。ラット及びヒト以外の霊長類での前臨床的な研究によって、CRFの過剰分泌が、ヒトのうつ病に見られる症状に関与しているかもしれないという仮説に付加的な裏付けを提供している。また、三環性の抗うつ薬はCRFレベルを変化させ、それによって脳内のCRF受容体の数を調節することができるという予備的な証拠も存在する。

【0006】

CRFは不安関連障害の病因にも関与しているとされている。CRFは、動物に於いて不安発生效果を生じさせ、ベンゾジアゼピン／非ベンゾジアゼピン抗不安薬とCRF間の相互作用は、多様な行動不安モデルに於いて立証されている。多様な行動規範における、推定上のCRF受容体拮抗薬、 α -ラセンヒツジCRF(9-41)を使用した予備研究は、当該拮抗薬がベンゾジアゼピン類に質的に類似である「抗不安薬様」効果を生じさせることを立証している。神経化学、内分泌及び受容体結合の研究はすべて、CRFとベンゾジアゼピン抗不安薬との間の相互作用を立証しており、このような障害におけるCRFの関与についての更なる証拠を提供している。クロルジアゼポキシドは、ラットにおける葛藤試験及び聴覚驚愕試験の双方で、CRFの「不安発生」効果を減衰させる。オペラント葛藤試験において、単独では行動活性を示さなかったベンゾジアゼピン受容体アンタゴニストRo15-1788は、用量依存的にCRFの効果を逆転させたが、ベンゾジアゼピン反作用薬(inverse agonist)FG7142は、CRFの作用を増強した。

【0007】

CRFは、高血圧症、頻脈性及びうつ血性心不全、卒中及び骨粗しょう症のようなある種の免疫的、心臓血管又は心臓関連疾患、また精神病理学的障害及びストレスに関連する、早産、精神性・社会性小人症(psychosocial dwarfism)、ストレス誘発性の発熱、潰瘍、下痢、手術後の腸閉塞及び大腸過敏症の発症機序に関与しているとされている。

【0008】

従来の抗不安薬及び抗うつ薬の治療効果を生ずるメカニズム及び作用部位については十分に解明されていない。しかしながら、この様な疾患にみられるCRF過剰分泌の抑制にこれらの薬剤が関与していると仮定されている。特に興味深いのは、多様な行動パラダイムに於けるCRF受容体拮抗ペプチド(α -ヘリカルCRF₉₋₄₁)の効果を検討する予備的研究によりCRF拮抗薬がベンゾジアゼピンと同質の「抗不安薬様」の効果を生じることが実証されていることである。

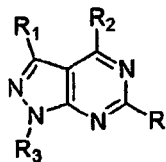
【0009】

(関連技術の記載)

Madroneroら(An. R. Acad. Farm. 1988, 31, 1309-1314)は、一般式：

【0010】

【化 0 3 1】



【0 0 1 1】

(式中、Rはフェニル又は $p\text{-ClC}_6\text{H}_4$ であり、 R_1 はH、メチル、又はフェニルであり、 R_2 はアルキル、アリール、ベンジル、アルキルチオ、又はPhSであり、そして R_3 はメチルである)；

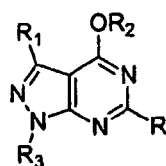
10

で表される、一連の置換されていてもよいピラゾロ[3,4-d]ピリミジンの調製を記載している。

Breuerら(米国特許第3,732,225号)は、式；

【0 0 1 2】

【化 0 3 2】



20

【0 0 1 3】

(式中、Rは(非)置換されているフェニル又はシクロアルキルであり； R_1 は水素、低級-アルキル、シクロアルキル又は(非)置換されているフェニルであり； R_2 はH、又は低級-アルキルであり； R_3 は低級-アルキル、シクロアルキル、フェニル又は置換されているフェニルである)；

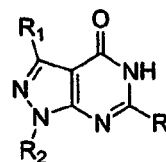
で表される、ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを血糖降下剤として開示している。

Baconら(国際公開第9628448号)は、心不全及び／又は高血圧を治療するための、式

30

【0 0 1 4】

【化 0 3 3】



【0 0 1 5】

(式中、Rは(非)置換されているフェニルであり； R_1 は低級アルキル、フェニル-低級アルキルであり； R_2 はtBU又はシクロペンチルである)；

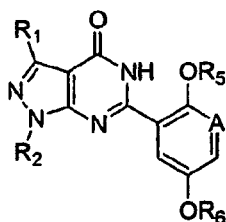
40

の6-アリールピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オンを開示している。

Bunnageら(EP995751)は性機能障害の治療のためのcGMP PDE 5の阻害剤として、式；

【0 0 1 6】

【化 0 3 4】



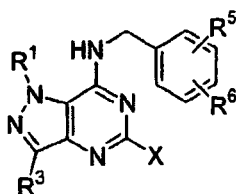
【0 0 1 7】

(式中、AはCH又はNであり；R₁はR₂と同様に定義されて、H、(非)置換されているアルキル、又は(非)置換されている複素環であり；R₅は(非)置換されているアルキルであり；R₆はSO₂NR^{1 2}R^{1 3}であり；R^{1 2}R^{1 3}はHetであり；Hetは、1つ以上のN原子及びN、S、及びOから選ばれる1つ又はそれ以上の以上のヘテロ原子を含有している、4～12員の複素環である)；
のピラゾロピリミジノンを開示している。

Jonasら(WO0118004)は、心臓血管障害及び性機能障害の治療のためのホスホジエステラーゼV阻害剤である、式；

【0 0 1 8】

【化 0 3 5】



【0 0 1 9】

(式中、R⁵及びR⁶は、H、A、OH、OA又はハロゲンであってよく；R⁵及びR⁶は、アルキレン、OCH₂CH₂、CH₂OCH₂、OCH₂O、又はOCH₂CH₂Oであり；R¹及びR³は、H又はAであり；Xは、R^{1 0}で置換されているR⁷、R⁸、又はR⁹であり；R⁷は、アルキレン又はアルケニレンであり；R⁸は、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキレンであり；R⁹は、フェニル、フェニルCH₂であり；R^{1 0}は、CO₂H、CO₂A、CONH₂、CONHA、CONA₂又はシアノであり；そしてAはアルキルである)；
で表される、ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジンを開示した。

DeWaldら(J. Med. Chem. 1988, 31 (2), 454-461)は、一般式；

【0 0 2 0】

【化 0 3 6】



【0 0 2 1】

(式中、Rはアルキル又はアルコキシであり；R¹はアルキルであり；そしてXは、H、アルキル、フェニル、又はベンジルである)；
で表される、置換3-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジンの合成を記載している。

Ratajczykら(米国特許第3939161号)は、抗けいれん、鎮静、抗炎症、胃酸分泌抑制及び中枢神経系活性化作用を有する化合物である、一般式；

10

20

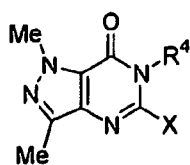
30

40

50

【0022】

【化037】



【0023】

(式中、 R^4 は、H、メチル、フェニル、置換されているフェニルであり；Xは、H、
メチル、 $ClCH_2$ 、モルホリノメチル、又はピペリジノメチルである)； 10

で表される、ピラゾロピリミジノンを開示している。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0024】

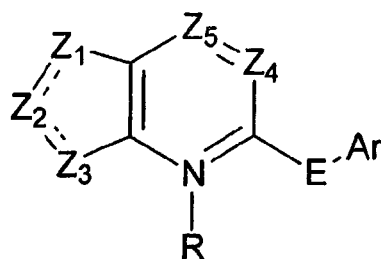
(発明の要約)

本発明は、式 I (以下に示されている) の新規化合物、及び式 I の化合物及び 1 つ以上
の薬学的に許容される担体又は賦形剤を、含有してなる医薬組成物を提供する。このよう
な化合物は、細胞表面受容体、好ましくは G-結合蛋白受容体、特に CRF 受容体 (CR
F 1 及び CRF 2 受容体を含む) そして最も好ましくは CRF 1 受容体に結合する。本発 20
明の好ましい化合物は CRF 受容体、好ましくは CRF 1 受容体に対して高い親和性を示
す。また、本発明の好ましい化合物は、CRF 受容体に対して高い特異性も示す (すなわ
ち、これらの非 CRF 受容体への結合に比べて、高い選択性を示す)。好ましくは、これ
らは CRF 1 受容体に対して高い特異性を示す。

従って、本発明の広範な実施態様は、式 I の化合物及びその薬学的に許容される塩を対
象としている。

【0025】

【化038】



Formula I

30

【0026】

式に於いて；

E は、単結合、O、 $S(O)_m$ 、 NR_{10} 又は $CR_{10}R_{11}$ である。 40

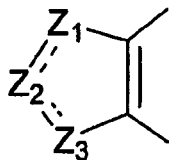
Ar は、モノ、ジ又はトリ置換されているフェニル；モノ、ジ又はトリ置換されてい
てもよい 1-ナフチル及び 2-ナフチル；及びモノ、ジ又はトリ置換されていてもよいヘテ
ロアリール (このヘテロアリールは、それぞれの環に 5 から 7 個の環員原子を有し、1 つ
以上の環に、N、O、及び S よりなる群から、選ばれる 1 から約 3 個のヘテロ原子を有す
る、1 から 3 個の環を有している) から選ばれる (ここに於いて、Ar は式 I で示される
Ar の結合位に対するオルト位の少なくとも 1 つは置換されている)。

R は、存在しないか又は酸素である。

基

【0027】

【化 0 3 9】



【0 0 2 8】

は、2又は3個の窒素原子を含有する飽和、不飽和又は芳香族の5員環系を示す。

Z_1 は、 CR_1 、 CR_1R_1' 、又は NR_1'' である。

Z_2 は、窒素、又は NR_2'' である。

Z_3 は、 CR_3 、 CR_3R_3' 、窒素、 NR_3'' 、酸素、硫黄、スルホキシド又はスルホンである。

R_1 は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいモノ及びジアルキルアミノ、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい（シクロアルキル）アルキル、置換されていてもよい（ヘテロシクロアルキル）アルキル、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換されていてもよいモノ及びジアルキルカルボキサミド、置換されていてもよい炭素環アリール、置換されていてもよい（アリール）シクロアルキル、置換されていてもよい（アリール）ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい（ヘテロアリール）シクロアルキル、及び置換されていてもよい（ヘテロアリール）ヘテロシクロアルキル（ここに於いて、ヘテロアリールの各々は、それぞれの環に5から7個の環員原子を有し、1個以上の環にN、O、及びSよりなる群から、選ばれる1から約3個のヘテロ原子を有する、1から3個の環を有している）から選ばれる。

【0 0 2 9】

R_1'' は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい（シクロアルキル）アルキル、置換されていてもよい（ヘテロシクロアルキル）アルキル、置換されていてもよいモノ又はジアルキルアミノ、置換されていてもよいアルカノイル、置換されていてもよい炭素環アリール、置換されていてもよい（アリール）シクロアルキル、置換されていてもよい（アリール）ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい（ヘテロアリール）シクロアルキル、及び置換されていてもよい（ヘテロアリール）ヘテロシクロアルキル（ここに於いて、ヘテロアリールの各々は、それぞれの環に5から7個の環員原子を有し、1以上の環にN、O、及びSよりなる群から、選ばれる1から約3個のヘテロ原子を有する、1から3個の環を有している）から選ばれる。

【0 0 3 0】

R_3 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アミノアルキル、及びモノ及びジアルキルアミノから選ばれる。

R_1' 及び R_3' は、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル及びアミノアルキルから、それぞれ独立して選ばれる。

R_2'' 及び R_3'' は、水素、アルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいモノ又はジアルキルアミノ、置換されていてもよいアルカノイル、及びアミノアルキルから、それぞれ独立して選ばれる。

Z_4 は、 NR 及び CR_4 から選ばれる。

Z_5 は、 NR 及び CR_5 から選ばれる。

（ここに於いて、ある好ましい化合物では、 Z_4 及び Z_5 は共に窒素ではない。）

【0 0 3 1】

10

20

30

40

50

R₄ 及び R₅ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいモノ又はジアルキルアミノ、置換されていてもよい（シクロアルキル）アルキル、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換されていてもよいモノ並びにジアルキルカルボキサミド、置換されていてもよい炭素環アリール、及び置換されていてもよいヘテロアリール（この置換されていてもよいヘテロアリールは、それぞれの環に 5 から 7 個の環員原子を有し、1 つ以上の環に N、O、及び S よりなる群から、選ばれる 1 から約 3 個のヘテロ原子を有する、1 から 3 個の環を有している）から、それぞれ独立して選ばれる。

10

R₁₀ 及び R₁₁ は、それぞれ独立して水素又は C₁ - C₄ アルキルである。そして m は、0、1、又は 2 である。

式 I の有る好ましい化合物に於いては、R₅ がアルコキシのときは、Ar は 2-ブロモフェニルではない。

【課題を解決するための手段】

【0032】

本発明は更に、1 つ以上の本発明化合物治療有効量を用いて、ある種の障害を有する患者を治療する方法を包含している。これらの障害は、CNS 障害、特に情動障害、不安障害、ストレス関連障害、摂食障害及び薬物乱用を包含する。これらの障害に罹っている患者はヒト又は飼い馴らされたコンパニオンアニマル（ペット）又は家畜のような、他の動物（好ましくは哺乳動物）であってよい。このような治療目的にあった好ましい本発明化合物は、CRF の CRF 受容体（好ましくは CRF1、あまり好ましくないのは CRF2 受容体）への結合に拮抗するものである。拮抗薬として作用する化合物の能力は、以下に記載されているような IC₅₀ 値として測定することができる。

20

【0033】

他の態様によれば、本発明は、式 I ~ 式 XXXIII の化合物又はその薬学的に許容される塩（この用語は薬学的に許容される溶媒和物も包含する）を含有してなる医薬組成物を提供し、この組成物は上で示した障害の治療に有用である。本発明は更に、本発明の化合物又は組成物の治療有効量を用いて、上で示した障害のいずれかに罹っている患者を治療する方法を提供する。

30

また、本発明は、本発明の化合物（特に標識化された本発明の化合物）を細胞及び組織中の受容体の局在化のためのプローブとして、また試験化合物の受容体結合性の測定に用いるための標準物質及び試薬として、使用するのに関するものである。

【0034】

本発明の好ましい 5-アリールピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン、6-アリールピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン及び関連化合物は、優れた活性、すなわち以下の実施例 24 の標準インビトロ CRF 受容体結合試験に於いて、1 ミリモル以下の最大半量の阻害濃度（IC₅₀）を示す。本発明の特に好ましい 5-アリールピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン、6-アリールピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン及び関連化合物は、このような標準インビトロ CRF 受容体結合試験に於いて、約 1 マイクロモル以下の IC₅₀ を、より好ましくは約 100 ナノモル以下の IC₅₀、更に好ましくは約 10 ナノモル以下の IC₅₀ を示す。本発明のある特に好ましい化合物は、このように定義された標準インビトロ CRF 受容体結合試験に於いて、1 ナノモル以下の IC₅₀ を示す。

40

（発明の詳細な説明）

【0035】

上記の式 I の化合物に加えて、本発明は更に、

R が、存在しないか又は酸素であり；

E が、単結合、O、又は S(O)_m であり；

m が、0、1、又は 2 であり；

Ar が、R_A でモノ、ジ、又はトリ置換されているフェニル、及び R_A でモノ、ジ、又

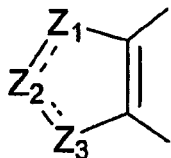
50

はトリ置換されていてもよい、1-ナフチル、2-ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジジニル、イミダゾーピリジル、イミダゾーピリミジニル、イミダゾーピラジニル、イミダゾーピリジジニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピロリル、フラニル、及びトリアゾリル（ここに於いて、Arは式Iで示されるArの結合位に対するオルト位の少なくとも1つはR_Aで置換されている）から選ばれ；

基

【0036】

【化040】



10

【0037】

が、2又は3個の隣接窒素原子を含有する飽和、不飽和又は芳香族の5-員環系を示し；

Z₁ が、CR₁、CR₁R₁'、又はNR₁"であり；

Z₂ が、窒素又はNR₂"であり；

Z₃ が、CR₃、CR₃R₃'、窒素、NR₃"、酸素、硫黄、スルホキシド又はスルホンであり；

20

【0038】

R₁ が、

(i) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₁-C₆アルコキシC₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルコキシ、C₅-C₇ヘテロアリール、モノ及びジ(C₁-C₆)アルキルアミノ、-XR_C、ハロ(C₁-C₆)炭化水素、-O(ハロ(C₁-C₆)炭化水素)、S(O)_n(C₁-C₆炭化水素)、-O(C₃-C₇シクロ炭化水素)C₁-C₄炭化水素、及びS(O)_n(C₁-C₆炭化水素)から、それぞれ独立して選ばれる0又はそれ以上の置換基で置換されている、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C₁-C₁₀炭化水素、-O(C₁-C₆炭化水素)、モノ又はジ(C₁-C₆炭化水素)アミノ、(C₃-C₇シクロ炭化水素)C₁-C₄炭化水素、(C₃-C₇ヘテロシクロ炭化水素)C₀-C₄炭化水素、(ベンゾC₃-C₇シクロアルキル)C₀-C₄炭化水素、(C₁-C₆)ハロアルキル、モノ及びジ(C₁-C₆)アルキルアミノ、及びC₂-C₆アルカノイル；及び

30

(ii) R_Aでモノ、ジ、又はトリ置換されているフェニル、及びR_Aでモノ、ジ、又はトリ置換されていてもよい、1-ナフチル、2-ナフチル、ピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジジニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピロリル、フラニル、及びトリアゾリル；から選ばれ；

【0039】

40

R₁"が、

(i) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、C₁-C₆アルコキシC₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルコキシ、C₅-C₇ヘテロアリール、モノ及びジ(C₁-C₆)アルキルアミノ、及び-XR_Cから、それぞれ独立して選ばれる0又はそれ以上の置換基で置換されている、C₁-C₁₀炭化水素、(C₃-C₇シクロアルキル)C₁-C₄炭化水素、ハロ(C₁-C₆)炭化水素、(C₃-C₆ヘテロシクロアルキル)C₀-C₄炭化水素、(ベンゾC₃-C₇シクロアルキル)C₀-C₄炭化水素、(ベンゾC₃-C₇ヘテロシクロアルキル)C₀-C₄炭化水素、モノ及びジ(C₁-C₆)アルキルアミノ、及びC₂-C₆アルカノイル；及び

50

(i i) R_A でモノ、ジ、又はトリ置換されているフェニル、及び R_A でモノ、ジ、又はトリ置換されていてもよい、ベンジル、1-ナフチル、2-ナフチル、ピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジジニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピロリル、フラニル、及びトリアゾリル；

から選ばれ；

【0040】

R_3 が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノから選ばれ；

R_1' 及び R_3' が、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル及びアミノ ($C_1 - C_6$) アルキルから、それぞれ独立して選ばれ；

R_2'' 及び R_3'' が、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、モノ並びにジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルカノイル及びアミノ ($C_1 - C_6$) アルキルから、それぞれ独立して選ばれ；

Z_4 が、NR 及び CR_4 から選ばれ；

Z_5 が、NR 及び CR_5 から選ばれ；

(ここに於いて、ある好ましい化合物では、 R_4 と Z_5 が共に窒素ではない)；

【0041】

R_4 及び R_5 が、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ 炭化水素) アミノ、 $C_1 - C_6$ 炭化水素、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ 炭化水素、 $-O(C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ 炭化水素、ハロ ($C_1 - C_6$) 炭化水素、 $-O$ (ハロ ($C_1 - C_6$) 炭化水素)、 $-O(C_1 - C_6$ 炭化水素)、及び $S(O)_n$ ($C_1 - C_6$ 炭化水素) から、それぞれ独立して選ばれ (ここに於いて、炭化水素は、それぞれ独立して直鎖、分枝鎖又は環状で、0 又は 1 個又はそれ以上の 2 重又は 3 重結合を含み、そしてハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_4$) アルキルアミノから、それぞれ独立して選ばれる 1 個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい、そして $C_3 - C_7$ シクロアルキルはハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_4$) アルキルアミノから、それぞれ独立して選ばれる 1 個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい)；

【0042】

R_A が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、0 から 2 個の R_B で置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、0 から 2 個の R_B で置換されている $C_2 - C_6$ アルケニル、0 から 2 個の R_B で置換されている $C_2 - C_6$ アルキニル、0 から 2 個の R_B で置換されている $C_3 - C_7$ シクロアルキル、0 から 2 個の R_B で置換されている ($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキル、0 から 2 個の R_B で置換されている $C_1 - C_6$ アルコキシ、0 から 2 個の R_B で置換されている $-NH(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル) ($C_1 - C_6$ アルキル) (ここに於いて、 $C_1 - C_6$ アルキルは、0 から 2 個の R_B でそれぞれ独立して置換されている)、0 から 2 個の R_B で置換されている $-S(O)_n(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-XR_C$ 、及び Y から、それぞれ独立して選ばれ；

【0043】

R_B が、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-NH(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_4$ アルキル) ($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-S(O)_n$ (アルキル)、ハロ ($C_1 - C_4$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$) アルコキシ、 $CO(C_1 - C_4$ アルキル)、 $CONH(C_1 - C_4$ アルキル)、 $CON(C_1 - C_4$ アルキル) ($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-XR_C$ 、及び Y から、それぞれ独立して選ばれ；

【0044】

10

20

30

40

50

R_C 及び R_D が、同一又は異なっており、そして水素、並びに直鎖、分枝鎖及び環状のアルキル基、及び（シクロアルキル）アルキル基から、それぞれ独立して選ばれ（ここに於いて、直鎖、分枝鎖又は環状のアルキル基、 $C_5 - C_7$ ヘテロアリール（ $C_0 - C_4$ アルキル）、及び（シクロアルキル）アルキル基は、0又は1個若しくはそれ以上の2重又は3重結合を有し、そしてオキソ、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-NH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ （ $C_1 - C_6$ アルキル）、 $-NHC(=O)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})C(=O)(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHS(O)_n(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_n(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_nNH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_nN(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ （ $C_1 - C_6$ アルキル）及び Z から、それぞれ独立して選ばれる1又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい1から8個の炭素原子からなる）；

10

【0045】

X が、 $-CH_2-$ 、 $-CHR_D-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=S)O-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR_D-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NR_D-$ 、 $-S(O)_nNH-$ 、 $-S(O)_nNR_D-$ 、 $-OC(=S)S-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-NR_DC(=O)-$ 、 $-C(=S)NR_D-$ 、 $-NHS(O)_n-$ 、 $-OSiH_2-$ 、 $-OSiH(C_1 - C_4 \text{ アルキル})-$ 、 $-OSi(C_1 - C_4 \text{ アルキル})(C_1 - C_4 \text{ アルキル})-$ 、及び $-NR_DS(O)_n-$ よりなる群から、それぞれ独立して選ばれ；

【0046】

20

Y 及び Z が、飽和、不飽和、又は芳香族で、更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、及び $-S(O)_n$ （アルキル）から、それぞれ独立して選ばれる1又はそれ以上の置換基で置換されている、3から7員の炭素環又は複素環の基から、それぞれ独立して選ばれ（ここに於いて、3から7員の複素環基は、炭素又は窒素の何れかと結合する位置で、 N 、 O 及び S よりなる群から、それぞれ独立して選ばれる1個又はそれ以上のヘテロ原子を含有している）；そして n は、0、1、及び2から、それぞれ独立して選ばれる；

である式 I の化合物及びその薬学的に許容される塩を対象としている。

【0047】

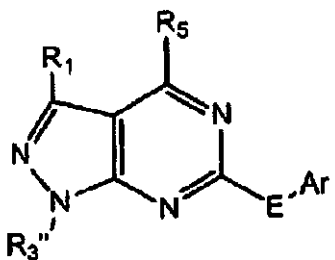
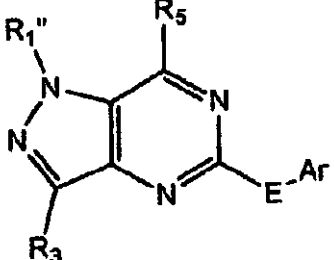
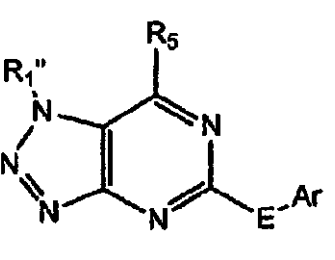
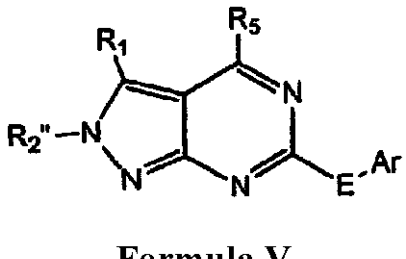
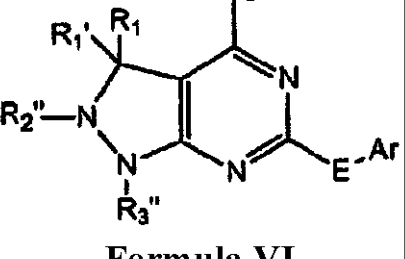
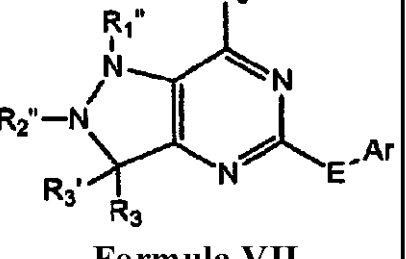
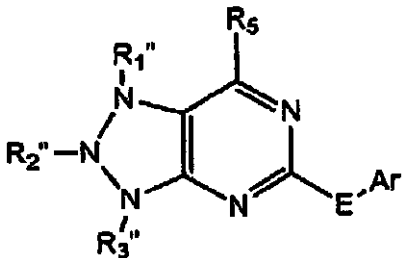
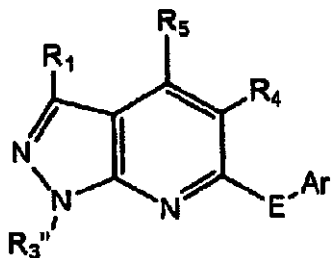
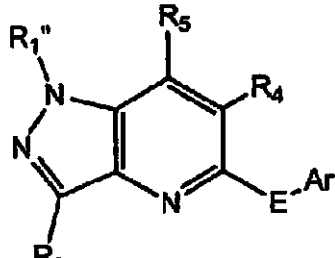
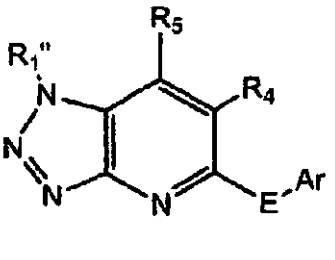
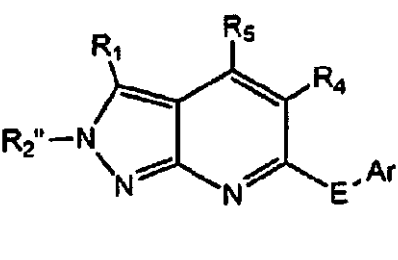
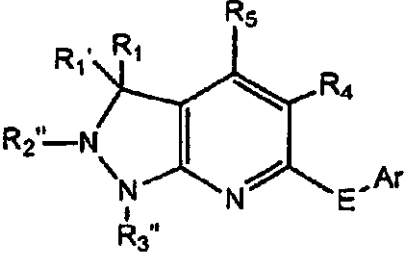
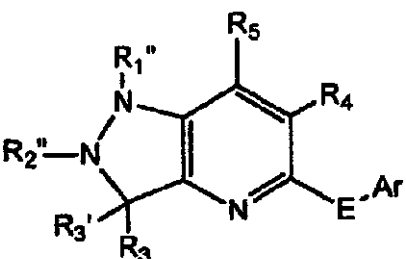
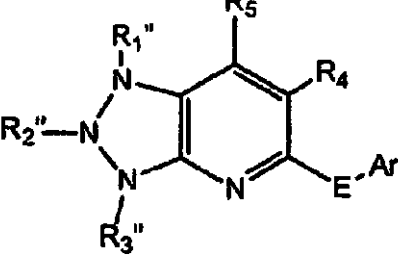
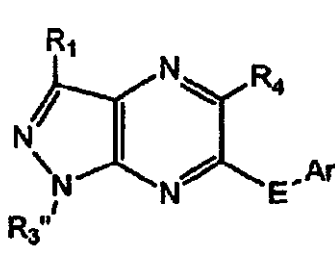
30

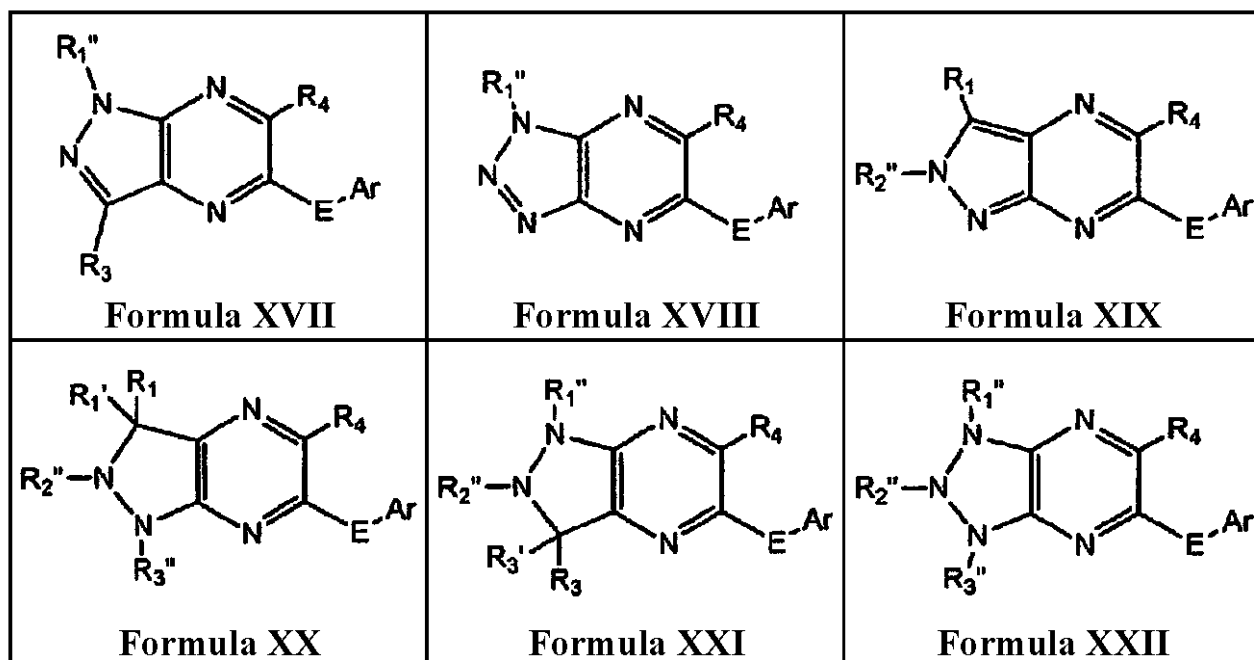
このような化合物及び塩を、式 I A の化合物及び塩として参照する。

本発明によって特に具体化されるのは表 1 に示されている、式 I I ～式 X X I I の化合物及びその薬学的に許容される塩である。

【0048】

【表 1】

TABLE 1		
 Formula II	 Formula III	 Formula IV
 Formula V	 Formula VI	 Formula VII
 Formula VIII	 Formula IX	 Formula X
 Formula XI	 Formula XII	 Formula XIII
 Formula XIV	 Formula XV	 Formula XVI



10

【0049】

20

式 I I ～式 X X I I の化合物及びその薬学的に許容される塩についての、 R_1 、 R_1' 、 R_1'' 、 R_2'' 、 R_3 、 R_3' 、 R_3'' 、 R_4 、 R_5 、及び Ar は式 I について定義されたようなものであるか、又はより好ましくは式 I A について定義されたようなものである。

【0050】

式 I I ～式 X X I I の好ましい化合物及びその薬学的に許容される塩は、

E が、単結合、 O 、又は $S(O)_m$ であり；

m が、0、1、又は 2 であり；

R_1 及び R_1'' が、式 I について定義されたようなものであるか、又はより好ましくは式 I A について定義されたようなものであり；

30

R_1' が、水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R_2'' が、水素、メチル、及びエチルから選ばれ；

R_3 及び R_3' が、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルから、それぞれ独立して選ばれ；そして

R_3'' が、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルから選ばれ；

【0051】

R_4 及び R_5 が、水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、及びハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシから、それぞれ独立して選ばれ；そして

40

【0052】

Ar が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ、アミノ ($C_1 - C_6$) アルキル並びにモノ及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノから、それぞれ独立して選ばれる置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている、フェニル、ピリジル及びピリミジニル、イミダゾーピリジル、イミダゾーピリミジニル、イミダゾー

50

ピラジニル、イミダゾーピリジジニル（ここに於いて、A rは式 I I～X X I Iで示されるA rの結合位に対するオルト位の少なくとも1つは置換されている）よりなる群から選ばれる、ようなものである。

【0053】

式 I I～式 X X I I のある好ましい化合物は、R₁ 又は R₁ " が、2-エチルブチル又は2-エチルプロピルから選ばれ、そしてA rが、ジ又はトリ置換されているフェニル又はピリジルであるものである。

式 I I～式 X X I I の他の好ましい化合物は、R₁ 又は R₁ " が、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、C₁ - C₄ アルコキシ、及びモノ及びジ（C₁ - C₄）アルキルアミノから、それぞれ独立して選ばれる0又はそれ以上の置換基で置換されている、C₁ - C₁₀ アルキル及び（C₃ - C₇ シクロアルキル）C₀ - C₄ アルキルから選ばれるような化合物を包含する。

10

【0054】

式 I I～式 X X I I のある好ましい化合物は、R₁ 又は R₁ " が、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ ヒドロキシアルキル、C₁ - C₆ アルコキシC₁ - C₆ アルキル、（C₁ - C₆）ハロアルキル、（C₁ - C₆）ハロアルコキシ、モノ及びジ（C₁ - C₆）アルキルアミノ、及びX R_C から、それぞれ独立して選ばれる0から4個の置換基で置換されている、C₃ - C₆ ヘテロシクロアルキル及び（C₃ - C₆ ヘテロシクロアルキル）C₁ - C₄ アルキルから選ばれるような化合物を包含する。式 I I～式 X X I I のある好ましい化合物に於いては、R₁ 又は R₁ " は、；（i）ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、又は（i i）ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁ - C₂ アルコキシ、又はC₃ - C₆ ヘテロシクロアルキルから、選ばれる0又は1個の置換基で置換されている、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、並びにモノ及びジ（C₁ - C₄）アルキルアミノ；から、それぞれ独立して選ばれる0から2個の置換基で置換されている、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、[2. 2. 1]-アザビシクロ環、[2. 2. 2]-アザビシクロ環、[3. 3. 1]-アザビシクロ環、キヌクリジニル、アゼチジニル、アゼチジノニル、オキシインドリル、ジヒドロイミダゾリル、及びピロリジノニルから選ばれる。

20

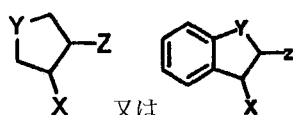
【0055】

式 I I～式 X X I I のある他の好ましい化合物は、R₁ 又は R₁ " が、3-ペンチル、2-ブチル、1-メトキシ-ブタン-2-イル、1-ジメチルアミノ-ブタン-2-イル、3-（チアゾール-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル、及び次の式の基から選ばれるような化合物を包含する。

30

【0056】

【化041】



40

【0057】

式中の、Xはイミダゾ環の窒素への結合位置を示す。

Yは、CH₂、O、S、S(O)、SO₂、NC₁ - C₈ アルキル（直鎖及び分枝鎖のアルキル基を含む）、NC₁ - C₆ ハロアルキル、NC₃ - C₈ シクロアルキル、NC(O)C₁ - C₈ アルキル（直鎖及び分枝鎖のアルキル基を含む）、NC(O)C₁ - C₆ ハロアルキル、NC(O)C₃ - C₈ シクロアルキル、N-ベンゾイル、N-ベンジル、NCOOC₁ - C₈ アルキル（直鎖及び分枝鎖のアルキル基を含む）、NCOOC₁ - C₆ ハロアルキル、NCOOC₃ - C₈ シクロアルキルから選ばれる。そして

【0058】

Zは、水素、ヒドロキシ、アミノ、NC₁ - C₈ アルキル（直鎖及び分枝鎖のアルキル

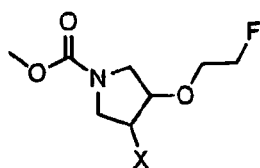
50

基を含む)、 $\text{NHC}_1 - \text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{NHC}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{NHC}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{NHC}(\text{O})\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル、 NH -ベンゾイル、 NH -ベンジル、 $\text{NHCOOC}_1 - \text{C}_8$ アルキル (直鎖及び分枝鎖のアルキル基を含む)、 $\text{NHCOOC}_1 - \text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{NCOOC}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルコキシ (直鎖及び分枝鎖のアルコキシ基を含む)、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ハロアルコキシ、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルコキシ、 $\text{OC}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル (直鎖及び分枝鎖のアルキル基を含む)、 $\text{OC}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{OC}(\text{O})\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル、ベンゾイルオキシ、ベンジルオキシ、 $\text{OCONHC}_1 - \text{C}_8$ アルキル (直鎖及び分枝鎖のアルキル基を含む)、 $\text{OCONHC}_1 - \text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{OCONHC}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキルチオ (直鎖及び分枝鎖のアルキル基を含む)、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ハロアルキルチオ、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキルチオ、 $\text{S}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル (直鎖及び分枝鎖のアルキル基を含む)、 $\text{S}(\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{S}(\text{O})\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{SO}_2\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル (直鎖及び分枝鎖のアルキル基を含む)、 $\text{SO}_2\text{C}_1 - \text{C}_6$ ハロアルキル、及び $\text{SO}_2\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキルから選ばれる。

更なる他の態様に於いて、式 I I ~ 式 X X I I の好ましい化合物は、 R_1 又は R_1 " が

【 0 0 5 9 】

【 化 0 4 2 】



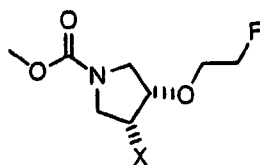
20

【 0 0 6 0 】

又はより好ましくは、式：

【 0 0 6 1 】

【 化 0 4 3 】



30

【 0 0 6 2 】

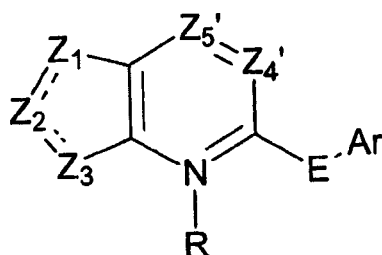
(式中、Xはイミダゾ環の窒素への結合位置を示す)

の基から選ばれるような化合物を包含する。

本発明は更に、式 X X I I I の化合物及びその薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 0 6 3 】

【 化 0 4 4 】



Formula XXIII

40

【 0 0 6 4 】

式中の、Eは、単結合、O、又は $\text{S}(\text{O})_m$ である。

50

mは、0、1、又は2である。

A rは、

モノ、ジ、又はトリ置換されている、フェニル；

モノ、ジ、又はトリ置換されていてもよい、1-ナフチル及び2-ナフチル；及び

モノ、ジ、又はトリ置換されていてもよいヘテロアリール（このヘテロアリールは、それぞれの環に5から7個の環員原子、1個以上の環にN、O、及びSよりなる群から選ばれる1から約3個のヘテロ原子を有する1から3個の環を有する）；

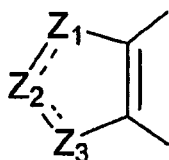
から選ばれる（ここに於いて、A rは式X X I I Iで示されるA rの結合位に対するオルト位の少なくとも1つは置換されている）。

Rは存在しないか又は酸素である。

基：

【0065】

【化045】



10

【0066】

は、飽和、不飽和又は芳香族の2又は3個の窒素原子を有する5員の環系を示す。

上記の式に於いて、

Z₁は、CR₁、CR₁R₁'、又はNR₁"である。

Z₂は、窒素、又はNR₂"である

Z₃は、CR₃、CR₃R₃'、窒素、NR₃"、酸素、硫黄、スルホキシド又はスルホンである。

【0067】

R₁は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいモノ及びジアルキルアミノ、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい（シクロアルキル）アルキル、置換されていてもよい（ヘテロシクロアルキル）アルキル、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換されていてもよいモノ及びジアルキルカルボキサミド、置換されていてもよい炭素環アリール、置換されていてもよい（アリール）シクロアルキル、置換されていてもよい（アリール）ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい（ヘテロアリール）シクロアルキル、及び置換されていてもよい（ヘテロアリール）ヘテロシクロアルキル（ここに於いて、ヘテロアリールの各々は、それぞれの環に5から7個の環員原子を有し、1個以上の環にN、O、及びSから選ばれる1から約3個のヘテロ原子を有する、1から3個の環を有している）から選ばれる。

20

30

40

【0068】

R₁"は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい（シクロアルキル）アルキル、置換されていてもよい（ヘテロシクロアルキル）アルキル、置換されていてもよいモノ及びジアルキルアミノ、置換されていてもよいアルカノイル、置換されていてもよい炭素環アリール、置換されていてもよい（アリール）シクロアルキル、置換されていてもよい（アリール）ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい（ヘテロアリール）シクロアルキル、及び置換されていてもよい（ヘテロアリール）ヘテロシクロアルキル（ここに於いて、ヘテロアリールの各々は、それぞれの環に5から7個の環員原子を有し、1以上の環にN、O

50

、及びSよりなる群から、選ばれる1から約3個のヘテロ原子を有する、1から3個の環を有している)から選ばれる。

【0069】

R₃ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アミノアルキル、並びにモノ及びジアルキルアミノから選ばれる。

R₁ ' 及び R₃ ' は、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、及びアミノアルキルから、それぞれ独立して選ばれる。

R₂ " 及び R₃ " は、水素、アルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいモノ及びジアルキルアミノ、置換されていてもよいアルカノイル、及びアミノアルキルから、それぞれ独立して選ばれる。

10

Z₄ ' は、NR₄ " 又は C=O である。

Z₅ ' は、NR₅ " 又は C=O である。

ここに於いて、Z₄ ' 又は Z₅ ' のうちの1つは、C=O である。そして

R₄ " 及び R₅ " は、水素、アルキル、アミノアルキル、及びハロアルキルから、それぞれ独立して選ばれる。

【0070】

式 XX I I I の好ましい化合物及びその薬学的に許容される塩は、次のようなものである。

R、Ar、Z₁、Z₂、及び Z₃ が、式 1 A で定義された通りである。

Z₄ ' が、NR₄ " 又は C=O である

20

Z₅ ' が、NR₅ " 又は C=O であり；

ここに於いて、Z₄ ' 又は Z₅ ' のうちの1つは、C=O である。そして

R₄ " 及び R₅ " が、水素、C₁ - C₆ アルキル、アミノ (C₁ - C₆) アルキル、及びハロ (C₁ - C₆) アルキルから、それぞれ独立して選ばれる。

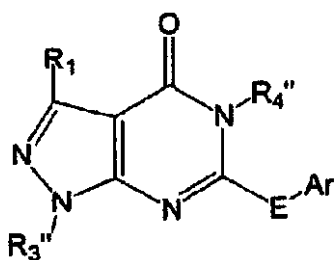
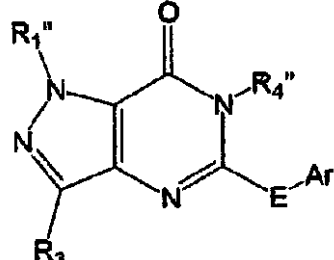
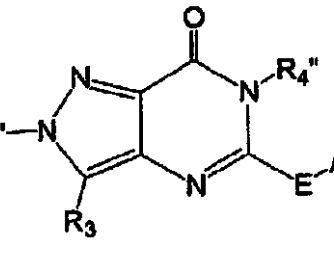
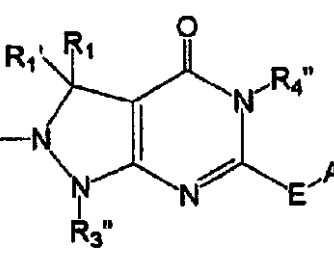
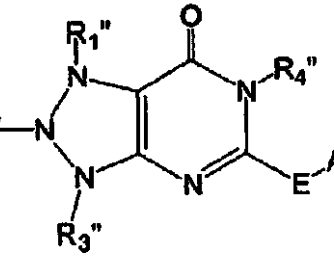
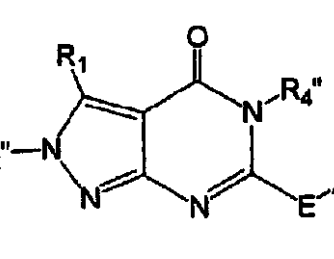
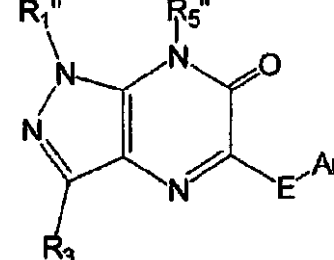
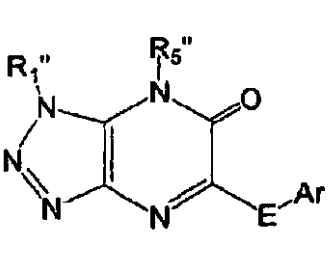
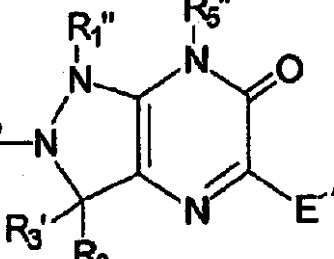
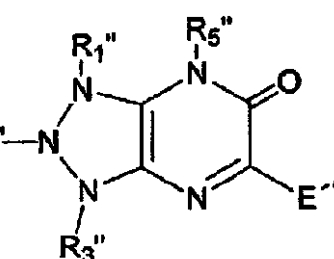
このような化合物は、式 XX I I I A の化合物として参照される。

表 2 に示されている式 XX I V ~ 式 XX X V I I の化合物も本発明によって特に具体化されたものである。

【0071】

【表 2】

Table II

 Formula XXIV	 Formula XXV
 Formula XXVII	 Formula XXVIII
 Formula XXX	 Formula XXXI
 Formula XXXIII	 Formula XXXIV
 Formula XXXVI	 Formula XXXVI

10

20

30

40

【0072】

50

式XXIV～式XXXVIIの化合物に於いて、 R_1 、 R_1' 、 R_1'' 、 R_2'' 、 R_3 、 R_3' 、 R_3'' 、 R_4'' 、 R_5'' 、E及びArは、式XXIIIの化合物及び塩で定義された通りであるか、又はより好ましくは式XXIIIAの化合物で定義された通りである。

【0073】

式XXIV～式XXXVIIの好ましい化合物及び薬学的に許容される塩は次のようなものである。

R_1 及び R_1'' が、式XXIIIで定義された通りであるか、又はより好ましくは式XXIIIAの化合物で定義された通りである。

Eが、単結合、O、又は $S(O)_m$ である。

10

mが、0、1、又は2である。

R_1' が、水素又は C_1-C_6 アルキルである。

R_3 及び R_3' が、水素及び C_1-C_6 アルキルから、それぞれ独立して選ばれる。

R_2'' 及び R_3'' が、水素及び C_1-C_6 アルキルから、それぞれ独立して選ばれる。

R_4'' 及び R_5'' が、水素、メチル、及びエチルから選ばれる。

【0074】

Arが、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロ(C_1-C_6)アルキル、ハロ(C_1-C_6)アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換されている C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル、(C_3-C_7 シクロアルキル) C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、モノ及びジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ、アミノ(C_1-C_6)アルキル、並びにモノ及びジ(C_1-C_6 アルキル)アミノから、それぞれ独立して選ばれる置換基でモノ、ジ又はトリ置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、イミダゾーピリジル、イミダゾーピリミジニル、イミダゾーピラジニル、及びイミダゾーピリジジニル(ここに於いて、Arは式XXIV～XXXVIIで示されるArの結合位に対するオルト位の少なくとも1つは置換されている)よりなる群から選ばれる。

20

【0075】

式XXIV～式XXXVIIのある好ましい化合物は、 R_1 又は R_1'' が、2-エチルブチル又は2-エチルプロピルから選ばれ、そしてArがジ又はトリ置換されているフェニル又はピリジルであるようなものである。

30

式XXIV～式XXXVIIの他の好ましい化合物は、 R_1 又は R_1'' が、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、 C_1-C_4 アルコキシ、並びにモノ及びジ(C_1-C_4)アルキルアミノから、それぞれ独立して選ばれる0個又はそれ以上の置換基で置換されている、 C_1-C_{10} アルキル及び(C_3-C_7 シクロアルキル) C_0-C_4 アルキルから選ばれる、ような化合物を包含する。

【0076】

式XXIV～式XXXVIIの他の好ましい化合物は、 R_1 又は R_1'' が、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ C_1-C_6 アルキル、(C_1-C_6)ハロアルキル、(C_1-C_6)ハロアルコキシ、モノ及びジ(C_1-C_6)アルキルアミノ、及び XR_C からそれぞれ選ばれる0から4個の置換基で置換されている、 C_3-C_6 ヘテロシクロアルキル及び(C_3-C_6 ヘテロシクロアルキル) C_1-C_4 アルキルから選ばれるような化合物を包含する。

40

式XXIV～式XXXVIIのある好ましい化合物に於いては、 R_1 又は R_1'' が、；
(i)ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、又は(ii)ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 C_1-C_2 アルコキシ、又は C_3-C_6 ヘテロシクロアルキルから選ばれる0又は1個の置換基で置換されている、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、並びにモノ及びジ(C_1-C_4)アルキルアミノ；から、それぞれ独立して選ばれる0から2個の置換基で置換されている、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、[2.2.1]-アザビシクロ環、[2

50

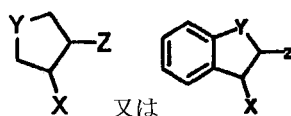
． 2． 2] - アザビシクロ環、 、 [3． 3． 1] - アザビシクロ環、 キヌクリジニル、 アゼチジニル、 アゼチジノニル、 オキシインドリル、 ジヒドロイミダゾリル、 及びピロリジノニルから選ばれる。

【 0 0 7 7 】

式 X X I V ~ 式 X X X V I I の他の好ましい化合物は、 R_1 又は R_1 " が、 3 - ペンチル、 2 - ブチル、 1 - メトキシ - ブタン - 2 - イル、 1 - ジメチルアミノ - ブタン - 2 - イル、 3 - (チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル、 及び次の式の基から選ばれるような化合物を包含する。

【 0 0 7 8 】

【 化 0 4 6 】



10

【 0 0 7 9 】

式中の、 X はイミダゾ環の窒素への結合位置を示す。

Y は、 CH_2 、 O、 S、 $S(O)$ 、 SO_2 、 $NC_1 - C_8$ アルキル (直鎖及び分枝鎖のアルキル基を含む)、 $NC_1 - C_6$ ハロアルキル、 $NC_3 - C_8$ シクロアルキル、 $NC(O)C_1 - C_8$ アルキル (直鎖及び分枝鎖のアルキル基を含む)、 $NC(O)C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $NC(O)C_3 - C_8$ シクロアルキル、 N - ベンゾイル、 N - ベンジル、 $NCOOC_1 - C_8$ アルキル (直鎖及び分枝鎖のアルキル基を含む)、 $NCOOC_1 - C_6$ ハロアルキル、 及び $NCOOC_3 - C_8$ シクロアルキルから選ばれる。そして

20

【 0 0 8 0 】

Z は、 水素、 ヒドロキシ、 アミノ、 $NC_1 - C_8$ アルキル (直鎖及び分枝鎖のアルキル基を含む)、 $NHC_1 - C_6$ ハロアルキル、 $NHC_3 - C_8$ シクロアルキル、 $NHC(O)C_1 - C_8$ アルキル (直鎖及び分枝鎖のアルキル基を含む)、 $NHC(O)C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $NHC(O)C_3 - C_8$ シクロアルキル、 NH - ベンゾイル、 NH - ベンジル、 $NHCOOC_1 - C_8$ アルキル (直鎖及び分枝鎖のアルキル基を含む)、 $NHCOOC_1 - C_6$ ハロアルキル、 $NHCOOC_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ (直鎖及び分枝鎖のアルコキシ基を含む)、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、 $C_3 - C_8$ シクロアルコキシ、 $OC(O)C_1 - C_8$ アルキル (直鎖及び分枝鎖のアルキル基を含む)、 $OC(O)C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $OC(O)C_3 - C_8$ シクロアルキル、 ベンゾイルオキシ、 ベンジルオキシ、 $OCONHC_1 - C_8$ アルキル (直鎖及び分枝鎖のアルキル基を含む)、 $OCONHC_1 - C_6$ ハロアルキル、 $OCONHC_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_8$ アルキルチオ (直鎖及び分枝鎖のアルキル基を含む)、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルチオ、 $C_3 - C_8$ シクロアルキルチオ、 $S(O)C_1 - C_8$ アルキル (直鎖及び分枝鎖のアルキル基を含む)、 $S(O)C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $S(O)C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $SO_2C_1 - C_8$ アルキル (直鎖及び分枝鎖のアルキル基を含む)、 $SO_2C_1 - C_6$ ハロアルキル、 及び $SO_2C_3 - C_8$ シクロアルキルから選ばれる。

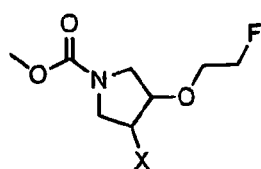
30

更なる他の態様に於いて、 式 X X I V ~ 式 X X X V I I の好ましい化合物は、 R_1 又は R_1 " が、

40

【 0 0 8 1 】

【 化 0 4 7 】



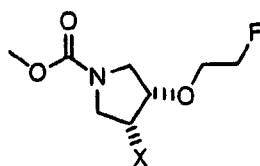
【 0 0 8 2 】

又はより好ましくは、 式

50

【0083】

【化048】



【0084】

(式中、Xはイミダゾ環の窒素への結合位置を示す)

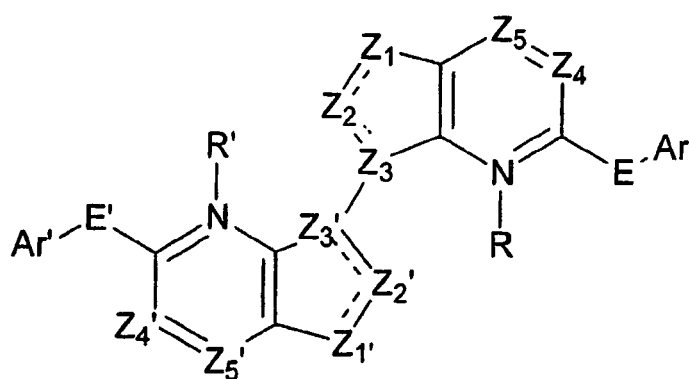
の基から選ばれるような化合物を包含する。

10

更なる他の態様に於いて、本発明は式XXXXVIIの化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0085】

【化049】



20

Formula XXXVIII

【0086】

式に於いて、

Rは、存在しないか又は酸素である。

30

Eは、単結合、O、又はS(O)_mである。

mは、0、1、又は2である。

Ar及びAr'は、R_Aでモノ、ジ、又はトリ置換されているフェニル、及びそれぞれがR_Aでモノ、ジ、又はトリ置換されていてもよい、1-ナフチル、2-ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジジニル、イミダゾーピリジル、イミダゾーピリミジニル、イミダゾーピラジニル、イミダゾーピリジジニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピロリル、フラニル、及びトリアゾリルから、それぞれ独立して選ばれる(ここに於いて、Ar及びAr'は、式XXIIIで示されるAr及びAr'の結合位に対してオルト位の少なくともは置換されている)。

式XXXXVIIに示されるAr'はR_Aで置換されている。

40

基：

【0087】

【化050】



【0088】

50

は、飽和、不飽和又は芳香族の、2又は3個の隣接する窒素原子を有する5員の環系を示す。

上記の式に於いて、

Z_1 及び Z_1' は、 CR_1 、 CR_1R_1' 、又は NR_1'' から、それぞれ独立して選ばれる。

Z_2 及び Z_2' は、窒素、又は NR_2'' である。

Z_3 及び Z_3' は、 CR_3 、 CR_3R_3' 、窒素、 NR_3'' 、酸素、硫黄、スルホキッド又はスルホンである。

【0089】

R_1 は、

(i) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_5-C_7 ヘテロアリール、モノ及びジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、 $-XR_C$ 、ハロ (C_1-C_6) 炭化水素、 $-O$ (ハロ (C_1-C_6) 炭化水素)、 $S(O)_n$ (C_1-C_6 炭化水素)、 $-O$ (C_3-C_7 シクロ炭化水素) C_1-C_4 炭化水素、及び $S(O)_n$ (C_1-C_6 炭化水素) から、それぞれ独立して選ばれる0又はそれ以上の置換基で置換されている、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、 C_1-C_{10} 炭化水素、 $-O$ (C_1-C_6 炭化水素)、モノ又はジ (C_1-C_6 炭化水素) アミノ、(C_3-C_7 シクロ炭化水素) C_1-C_4 炭化水素、(C_3-C_7 ヘテロシクロ炭化水素) C_0-C_4 炭化水素、(ベンゾ C_3-C_7 シクロアルキル) C_0-C_4 炭化水素、(ベンゾ C_3-C_7 ヘテロシクロアルキル) C_0-C_4 炭化水素、(C_1-C_6) ハロアルキル、モノ又はジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、又は C_2-C_6 アルカノイル；及び

(ii) R_A でモノ、ジ、又はトリ置換されているフェニル、又は R_A でモノ、ジ、又はトリ置換されていてもよい、1-ナフチル、2-ナフチル、ピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジジニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピロリル、フラニル、及びトリアゾリル；から選ばれる。

【0090】

R_1'' は、

(i) ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ヒドロキシアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_5-C_7 ヘテロアリール、モノ及びジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、及び $-XR_C$ から、それぞれ独立して選ばれる0又はそれ以上の置換基で置換されている、 C_1-C_{10} 炭化水素、(C_3-C_7 シクロアルキル) C_1-C_4 炭化水素、ハロ (C_1-C_6) 炭化水素、(C_3-C_6 ヘテロシクロアルキル) C_0-C_4 炭化水素、(ベンゾ C_3-C_6 シクロアルキル) C_0-C_4 炭化水素、(ベンゾ C_3-C_7 ヘテロシクロアルキル) C_0-C_4 炭化水素、(C_1-C_6) ハロアルキル、モノ及びジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、又は C_2-C_6 アルカノイル；及び

(ii) R_A でモノ、ジ、又はトリ置換されているフェニル、又は R_A でモノ、ジ、又はトリ置換されていてもよい、ベンジル、1-ナフチル、2-ナフチル、ピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジジニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピロリル、フラニル、及びトリアゾリル；から選ばれる。

【0091】

R_3 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 C_1-C_6 アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、アミノ (C_1-C_6) アルキル、及びモノ及びジ (C_1-C_6) アルキルアミノから選ばれる。

R_1' 及び R_3' は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、ハロ (C_1-C_6) アル

10

20

30

40

50

キル及びアミノ ($C_1 - C_6$) アルキルから、それぞれ独立して選ばれる。

R_2 ” 及び R_3 ” は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、モノ及びジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルカノイル及びアミノ ($C_1 - C_6$) アルキルから、それぞれ独立して選ばれる。

Z_4 及び Z_4' は、NR 及び CR_4 から選ばれる。

Z_5 及び Z_5' は、NR 及び CR_5 から選ばれる (ある好ましい化合物に於いては、 Z_4 及び Z_5 の 0 個又は 1 個が NR であり、 Z_4' 及び Z_5' の 0 個又は 1 個が NR である)。

【0092】

R_4 及び R_5 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ及びジ ($C_1 - C_6$ 炭化水素) アミノ、 $C_1 - C_6$ 炭化水素、($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ 炭化水素、 $-O$ ($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ 炭化水素、ハロ ($C_1 - C_6$) 炭化水素、 $-O$ (ハロ ($C_1 - C_6$) 炭化水素)、 $-O$ ($C_1 - C_6$ 炭化水素)、 $S(O)_n$ ($C_1 - C_6$ 炭化水素)、 $N(H)S(O)_n$ ($C_1 - C_6$ 炭化水素)、及び $N(C_1 - C_6$ 炭化水素) ($S(O)_n$ ($C_1 - C_6$ 炭化水素) から、それぞれ独立して選ばれる。
(ここに於いて、炭化水素は、それぞれ独立して直鎖、分枝鎖又は環状で、0 又は 1 個又はそれ以上の 2 重又は 3 重結合を含み、そしてハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_4$) アルキルアミノから、それぞれ独立して選ばれる 1 個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい、そして $C_3 - C_7$ シクロアルキルはハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、並びにモノ及びジ ($C_1 - C_4$) アルキルアミノから、それぞれ独立して選ばれる 1 個又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい。)

【0093】

R_A は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、0 から 2 個の R_B で置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、0 から 2 個の R_B で置換されている $C_2 - C_6$ アルケニル、0 から 2 個の R_B で置換されている $C_2 - C_6$ アルキニル、0 から 2 個の R_B で置換されている $C_3 - C_7$ シクロアルキル、0 から 2 個の R_B で置換されている ($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $C_1 - C_4$ アルキル、0 から 2 個の R_B で置換されている $C_1 - C_6$ アルコキシ、0 から 2 個の R_B で置換されている $-NH$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 - C_6$ アルキル) ($C_1 - C_6$ アルキル) (ここに於いて、 $C_1 - C_6$ アルキルは、それぞれ独立して 0 から 2 個の R_B で置換されている)、0 から 2 個の R_B で置換されている $-S(O)_n$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-XR_C$ 、及び Y から、それぞれ独立して選ばれる。

【0094】

R_B は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O$ ($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-NH$ ($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 - C_4$ アルキル) ($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-S(O)_n$ (アルキル)、ハロ ($C_1 - C_4$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$) アルコキシ、 CO ($C_1 - C_4$ アルキル)、 $CONH$ ($C_1 - C_4$ アルキル)、 CON ($C_1 - C_4$ アルキル) ($C_1 - C_4$ アルキル)、 $-XR_C$ 、及び Y から、それぞれ独立して選ばれる。

【0095】

R_C 及び R_D は、同一又は異なっており、そして水素、並びに直鎖、分枝鎖及び環状のアルキル基、及び (シクロアルキル) アルキル基から、それぞれ独立して選ばれ (ここに於いて、直鎖、分枝鎖又は環状のアルキル基、 $C_5 - C_7$ ヘテロアリール ($C_0 - C_4$ アルキル)、及び (シクロアルキル) アルキル基は、0 又は 1 若しくはそれ以上の 2 重又は 3 重結合を含有し、そしてオキソ、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-NH$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 - C_6$ アルキル) ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NHC(=O)$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 - C_6$ アルキル) $C(=O)$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NHS(O)_n$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-S(O)_n$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $S(O)_n NH$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $S(O)_n N$ (

10

20

30

40

50

C₁ - C₆ アルキル) (C₁ - C₆ アルキル)、及び Z から、それぞれ独立して選ばれる 1 又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい、1 から 8 個の炭素原子からなる)。

【0096】

X はそれぞれ独立して、-CH₂-、-CHR_D-、-O-、-C(=O)-、-C(S)-、-C(=O)O-、-C(=S)O-、-S(O)_n-、-NH-、-NR_D-、-C(=O)NH-、-C(=O)NR_D-、-S(O)_nNH-、-S(O)_nNR_D-、-OC(=S)S-、-NHC(=O)-、-NR_DC(=O)-、-C(=S)NR_D-、-NHSS(O)_n-、-OSSiH₂-、-OSSiH(C₁-C₄ アルキル)-、-OSSi(C₁-C₄ アルキル)(C₁-C₄ アルキル)-、及び -NR_DS(O)_n- よりなる群から、選ばれる。

10

【0097】

Y 及び Z は、飽和、不飽和、又は芳香族で、更にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、C₁ - C₄ アルキル、-O(C₁ - C₄ アルキル)、-NH(C₁ - C₄ アルキル)、-N(C₁ - C₄ アルキル)(C₁ - C₄ アルキル)、及び -S(O)_n(アルキル) から、それぞれ独立して選ばれる 1 又はそれ以上の置換基で置換されていてもよい、3 から 7 員の炭素環又は複素環の基から、それぞれ独立して選ばれる。

ここに於いて、3 から 7 員の複素環基は、結合点が炭素又は窒素の何れかであって、N、O、及び S から、それぞれ独立して選ばれる 1 個又はそれ以上のヘテロ原子を含有している。そして

n は、0、1、及び 2 から、それぞれ独立して選ばれる。

20

【0098】

本発明の化合物は、情動障害、不安障害、ストレス障害、摂食障害、及び薬物嗜癖を包含する多種の病気の治療に於いて有用である。

情動障害は、全ての型のうつ病、躁うつ病、循環気質、及び気分変調を包含する。

不安障害は、全般性不安障害、パニック、恐怖症及び強迫性障害を包含する。

ストレス関連障害は、外傷後ストレス障害、出血ストレス、ストレス誘発精神病の発症、心理社会的な小人症、ストレス性の頭痛、ストレス誘発発熱のようなストレス誘発免疫系障害、及びストレス関連睡眠障害を包含する。

摂食障害は、拒食症、過食症、及び肥満症を包含する。

【0099】

30

CRF 受容体の調節剤は、核上麻痺、エイズ関連認知症、多発脳梗塞性認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、及びハンチントン病のような神経変性障害、頭部外傷、脊髄損傷、虚血性神経損傷、筋萎縮性側索硬化、繊維筋痛のような疼痛知覚の障害、及びてんかんを包含する神経障害の治療(例えば、対症療法)に於いても有用である。

【0100】

また、式 I の化合物は、多くの胃腸、心臓血管、ホルモン、自己免疫及び炎症の病気の治療(例えば、対症療法)に於いて CRF 受容体の調節剤として有用である。このような疾患は、過敏性腸症候群、潰瘍、クローン病、けいれん性結腸、下痢、術後腸閉塞、及び精神病理学的障害又はストレスに関連する結腸過敏症、高血圧、頻脈、うっ血性心不全、不妊症、甲状腺正常機能病症候群、関節リウマチ並びに変形性関節症による炎症症状、疼痛、喘息、乾癬及びアレルギーを包含する。

40

【0101】

式 I の化合物は、異常な CRF レベルに関連する動物の障害の治療に於いて、CRF 1 受容体の調節剤として有用である。このような障害は、ブタのストレス症候群、ウシの輸送熱、ウマの発作性細動、及びニワトリの監禁、ヒツジの薄着ストレス又はイヌのヒトー動物相互関係に関連するストレスが誘引する機能障害、心理社会的な小人症及び低血糖症を包含する。

【0102】

本発明の化合物を投与できる典型的な対象は、哺乳動物、特に霊長類、殊にヒトである。獣医学的な適用については、多種多様な対象に適している。例えば、ウシ、ヒツジ、ヤ

50

ギ、乳牛、ブタ等のような家畜；ニワトリ、アヒル、ガチョウ、七面鳥等の家禽；並びに他の家畜特にイヌ及びネコのようなペットである。診断又は研究の適用については、げっ歯類（例えば、マウス、ラット、ハムスター）、ウサギ、霊長類、及び同系交配ブタのようなブタ等を包含する多種多様の動物が適切な対象である。また、インビトロ診断及び研究適用のような、インビトロの適用については、上記対象の体液（例えば、血液、血漿、血清、CSF、リンパ液、細胞間質液、房水、唾液、滑液、糞便、又は尿）、並びに細胞及び組織試料が使用に適している。

【0103】

本発明で提供される化合物及びその標識化誘導体は、試験化合物（例えば、潜在的な薬剤）のCRF受容体へ結合する能力を測定する際の標準薬及び試薬としても有用である。

10

本発明で提供されるCRF拮抗化合物の標識化誘導体は、陽電子放出断層撮影（PET）又は単光子放射型コンピュータ断層撮影（SPECT）用の放射性追跡子としても有用である。

【0104】

更に詳細には、本発明の化合物は、細胞又は組織試料中にCRF受容体が存在することを実証するために用いることができる。複数の対応細胞又は組織試料を調整して、これの1つ以上を実験試料として調整し、またこれの1つ以上を対照試料として調整することによって行うことができる。試験試料は、未だ、どの本発明の化合物又は塩とも接触していない1つ以上の対応細胞又は組織試料を（細胞及び組織試料中でCRFがCRF受容体に結合することを許容する条件下で）、選択された化合物又は塩の検出可能に標識化された調整物を第1回測定モル濃度で含有している実験溶液に接触させる。対照試料を実験試料と同じ方法で調整して、同じ成分を含有しているが、標識化されていない本発明の同じ化合物又は塩の調整物も第1回測定モル濃度より大きいモル濃度で含有している溶液中で培養する。

20

【0105】

次いで、実験及び対照試料を洗浄して、結合しなかった検出可能に標識化された化合物を除去する。それぞれの試料に残った結合している検出可能に標識化された化合物の量を測定して、試験及び対照資料中の標識化された化合物の量を比較する。1つ以上の洗浄した試験試料中で、1つ以上の洗浄した対照試料の何れかで検出された量よりも多くの量の検出可能な標識の検出を示すことは、この試験試料中にCRF受容体が存在していることを証明する。

30

【0106】

この方法で用いられる検出可能に標識化された化合物は、放射性標識；ビオチン（検出可能に標識化されたアビディンに結合させて検出できる）、酵素（例えば、比色分析試験でその活性を検出できる、アルカリホスファターゼ、ベータガラクトシダーゼ、など）のような生物学的な標識；又は直接又は間接発光標識のような、検出可能な標識で標識することができる。この方法で組織切片を用い、そして検出可能に標識化された化合物が放射性標識化されているときは、結合し、標識化された化合物はオートラジオグラフィーで、オートラジオグラムを作成して検出することができる。オートラジオグラフィーを用いるときは、試験又は対照試料の検出可能な標識の量は、オートラジオグラムを観察して、オートラジオグラムの露光濃度を比較することによって測定することができる。

40

【0107】

本発明は、CRFのCRF受容体（特にCRF1受容体）への結合を阻害する方法にも関し、本発明のCRF拮抗化合物を含有している溶液（化合物はインビトロでCRFのCRF受容体への結合を阻害するのに十分な量でこの溶液に存在している）を、CRF受容体を発現している細胞と接触させることを包含している。この方法は、例えば、式Iの化合物を、インビトロでCRFのCRF受容体への結合を阻害するのに十分な量で投与された患者に於けるように、インビボでCRFのCRF受容体への結合を阻害することを包含している。ある態様に於いて、このような方法は、過剰濃度のCRFに関連する生理的障害の治療に於いて有用である。CRFのCRF受容体への結合を阻害するのに十分な化合

50

物の量は、C R F 受容体結合試験（例えば、実施例 2 4 参照）により、又は C R F 受容体介在走化性の標準試験のような、C R F 受容体機能試験の EC_{50} から、容易に測定することができる。インビトロに於ける結合（試験）で使用される C R F 受容体は、多種の起源、例えば C R F 受容体を自然に発現している細胞、例えば I M R 3 2 細胞から、又はクローン化ヒト C R F 受容体を発現している細胞、から得ることができる。

【0108】

本発明は、C R F 受容体の活性を変化する方法にも関する。この方法は、このような受容体を発現している細胞を有効量の本発明化合物に接触することを含むこととなり、ここに於いて、化合物は、インビトロに於いて C R F 受容体を発現している細胞中の C R F に応答するシグナル変換活性を明確に変化させるのに十分な濃度で溶液中に存在している。この目的のための好ましい細胞は、高濃度の C R F 受容体（すなわち、分化した I M R - 3 2 ヒト神経芽細胞腫細胞）に見出されるものと細胞当りの C R F 受容体数が同じか高い）を発現しているもので、I M R - 3 2 細胞は C R F 1 受容体の活性を変化させるのに必要な化合物の濃度を試験するのに特に好ましい。この方法は、例えばインビトロで C R F 受容体を発現している細胞中の C R F に応答するシグナル変換活性を変化させるのに十分な量の式 I の化合物を投与された患者に於けるように、インビボに於いて C R F 受容体のシグナル変換活性を変化させることを包含する。C R F 受容体の C R F に応答するシグナル変換活性を変化させるのに十分な化合物の量も、レポーター遺伝子発現の変化をもたらす C R F の細胞表面 C R F 受容体への結合試験のような、C R F 受容体介在シグナル変換の試験によって測定することができる。

10

20

【0109】

本発明は、C R F 受容体調節の応答に関連する障害、例えば摂食障害、うつ病又はストレス、を治療するための包装された医薬組成物にも関する。この包装された医薬組成物は、治療有効量の上記のような C R F 1 受容体調節剤を 1 つ以上を入れた容器、及び患者に於ける C R F 1 受容体調節の応答に関連する障害の治療に用いるための指示書を含むしている。

【0110】

（化学的な記載及び用語）

本明細書に記載されている化合物は 1 つ以上の不斉中心又は平面を有している。非対称的に置換された原子を含む本発明の化合物は、光学活性又はラセミの形態で単離することができる。ラセミ形態（ラセミ体）の光学分割による、不斉合成による、又は光学活性な出発物質から合成することによるような、光学活性の形態を調製する方法が当該技術分野に於いてよく知られている。ラセミ体の光学分割は、例えば分割剤の存在下での結晶化、又は例えばキラルな H P L C カラムを用いるクロマトグラフィーのような、慣用的な方法によって達成できる。オレフィン、 $C=N$ の 2 重結合、その他の幾何異性体も、本明細書に記載されている化合物中に存在していてもよく、このような安定な異性体の全ては本発明内であると意図されている。本発明の化合物のシス及びトランス幾何異性体は、異性体の混合物として又は分離された異性形態として記載され、そして単離することができる。全てのキラル（エナンチオマー及びジアステレオマー）、及びラセミ形態、更に構造の幾何異性形態も、特定の立体化学又は異性体が特に示されていない限り、包含することを意図されている。

30

40

【0111】

幾つかの化合物の構成成分又は式に於いて可変基が 1 回以上現れるときは、それぞれの場所でのその定義は、全ての他の場所でのその定義から独立している。従って、例えば、ある基が 0 から 2 個の R^* で置換されるように示されているならば、この基は 2 個までの R^* 基で置換されていてもよく、それぞれの R^* 基は R^* の定義から独立して選ばれる。また、置換基及び／又は可変基の組み合わせは、このような組み合わせが安定な化合物をもたらすときのみに許容される。

【0112】

式 I は式 I A ~ X X I I の化合物を包含するが、これらに限定されるものではない。式

50

XXIIIは、式XXIIIA～式XXXVIIの化合物を包含するが、これらに限定されるものではない。上で述べたように、式I及び式XXII及びそれらの副式のAr、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、Z₅、Z₄'及びZ₅'、及び式I及び式XXII及び副式のような副式で列挙されているような置換基を含む、多種の式の種類置換基（式I～式XXXVIIの化合物）は「置換されていてもよい（されてもよい）」。本明細書で用いられている「置換されている（された）」という用語は、指定された原子又は基の1つ以上の何れかの水素原子が、指定原子の通常の価数が過剰にならない、そして置換が安定な化合物をもたらすという条件下で、指定された置換基の群から選択されたもので置き換わることを意味している。置換基がオキソ（ケト、すなわち、=O）のときは、1個の原子上の2個の水素が置き換わる。本発明は本発明化合物に生じる全ての同位体（放射性同位体を含む）を包含するように意図されている。

10

【0113】

Ar、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、Z₅、Z₄'及びZ₅'のような置換基が更に置換されるときは、これらは1箇所以上の利用できる位置、具体的には1から3又は4箇所を本明細書に開示されているような1つ以上の適切な置換基で置換され得る。「置換されている（された）」Ar、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、Z₅、Z₄'及びZ₅'又は他の基に存在できる適切な基は、例えばハロゲン；シアノ；ヒドロキシ；ニトロ；アジド；アルカノイル（アシル等のようなC₁－C₆アルカノイル基のような）；カルボキサミド；アルキル基（シクロアルキル基を含み、1から約8個、好ましくは1、2、3、4、5、又は6個の炭素原子を有する）；アルケニル及びアルキニル基（1つ以上の不飽和結合及び2から約8個、好ましくは2、3、4、5、又は6個の炭素原子を有する）；1個以上の酸素結合及び1から約8個、好ましくは1、2、3、4、5、又は6個の炭素原子を有するアルコキシ基；フェノキシのようなアリールオキシ；1個以上のチオエーテル結合及び1から約8個、好ましくは1、2、3、4、5、又は6個の炭素原子を有するようなものを包含するアルキルチオ基；1個以上のスルフィニル結合及び1から約8個、好ましくは1、2、3、4、5、又は6個の炭素原子を有するようなものを包含するアルキルスルフィニル基；1個以上のスルホニル結合及び1から約8個、好ましくは1、2、3、4、5、又は6個の炭素原子を有するようなものを包含するアルキルスルホニル基；1個以上のN原子及び1から約8個、好ましくは1、2、3、4、5、又は6個の炭素原子を有するようなものを包含するアミノアルキル基；6個又はそれ以上の炭素原子及び1個以上の環を有する炭素環アリール（例えば、それぞれの環が置換又は非置換の芳香族である、フェニル、ビフェニル、ナフチル等）；1から3個の離れた又は縮合した環及び6から約18個の環員炭素原子を有するアリールアルキル（ベンジルが好ましいアリールアルキル基である）；1から3個の離れた又は縮合した環及び6から約18個の環員炭素原子を有するアリールオキシ（O－ベンジルが好ましいアリールオキシ基である）；環当たり3から約8個の環員原子及び1個以上のN、O又はS原子を有する1から3個の離れた又は縮合した環を有する、飽和、不飽和、又は芳香族の複素環基、例えばクマリニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、フラニル、ピロリル、チエニル、チアゾリル、トリアジニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、及びピロリジニル；を包含する。このような複素環基は、例えばヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、ハロゲン及びアミノで更に置換されていてもよい。

20

30

40

【0114】

本明細書で用いられている「アルキル」は、特定された数の炭素原子を有する分枝鎖及び直鎖の飽和脂肪族炭化水素基の両方を包含するように意図されている。アルキルの例は、メチル、エチル、n－プロピル、i－プロピル、n－ブチル、s－ブチル、t－ブチル、n－ペンチル、及びs－ペンチルを包含するが、これに限定されるものではない。好ましいアルキル基はC₁－C₁₀アルキル基である。特に好ましいアルキル基はメチル、エチル、プロピル、ブチル、及び3－ペンチルである。本明細書で用いられている用語C₁

50

—C₄ アルキルは1から4個の炭素原子からなり、シクロプロピル残基を含んでもよい、アルキル基を包含する。適切な例はメチル、エチル、及びシクロプロピルメチルである。

【0115】

「炭化水素」という用語は、飽和又は不飽和の分枝鎖及び直鎖の炭化水素基の両方を示す。すなわち、炭化水素基はアルキル、アルケニル又はアルキニルであってよい。炭素原子の数は上で指示されている様に特定できる。

「シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルのような、指定された数の炭素原子を有する、飽和環の基を包含するように意図されている。シクロアルキル基は一般に3個から約8個の環員原子を有することができる。

10

「(C₃—C₇ シクロアルキル) C₁—C₄ アルキル」という用語に於いて、シクロアルキル及びアルキルは上のように定義され、そして結合点はアルキル基上にある。この用語はシクロプロピルメチル、シクロヘキシルメチル、及びシクロヘキシルメチルを含むが、これに限定されるものではない。

【0116】

「アルケニル」は、エテニル及びペンテニルのような、鎖の安定な位置に存在する1つ以上の不飽和炭素—炭素結合を含有している、直状又は分枝状形態のどちらかの炭化水素鎖を包含するように意図されている。アルケニル基は一般的に2個から約8個の炭化水素、より一般的には2個から約6個の炭素原子を有することができる。

「アルキニル」は、エチニル及びプロピニルのような、鎖の安定な位置に存在する1つ以上の炭素—炭素の3重結合を含有している、直状又は分枝状形態のどちらかの炭化水素鎖を包含するように意図されている。アルキニル基は一般的に2個から約8個の炭化水素、より一般的には2個から約6個の炭素原子を有することができる。

20

【0117】

「ハロアルキル」は、1個以上のハロゲン原子で置換されている、指定された数の炭素原子を有する、分枝鎖及び直鎖の両方の飽和炭化水素基を包含するように意図されている。ハロアルキルの例は、モノ、ジ、又はトリフルオロメチル、モノ、ジ、又はトリクロロメチル、モノ、ジ、トリ、テトラ、又はペンタフルオロエチル、及びモノ、ジ、トリ、テトラ、又はペンタクロロエチルを包含するが、これに限定されるものではない。一般的なハロアルキル基は1から約8個、更一般的には1から6個の炭素原子を有する。

30

【0118】

「アルコキシ」は、酸素原子を介して付加する指定された数の炭素原子を有する、上で定義されたアルキル基を示す。アルコキシの例は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ビトキシ、2-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペントキシ、2-ペントキシ、3-ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、n-ヘキソキシ、2-ヘキソキシ、3-ヘキソキシ、及び3-メチルペントキシを包含するが、これに限定されるものではない。アルコキシ基は一般的に1個から約8個の炭素原子、より一般的には1個から約6個の炭素原子を有する。

「ハロアルコキシ」は、酸素原子を介して付加する、指定された数の炭素原子を有する、上で定義されたハロアルキル基を示す。

40

【0119】

本明細書で用いられている「アルキルチオ」という用語は、1つ以上のチオエーテル結合及び好ましくは1個から約8個の炭素原子、より一般的には1個から約6個の炭素原子を有するような基を包含する。

本明細書で用いられている「アルキルスルフィニル」という用語は、1つ以上のスルホキシド(SO)結合基及び一般的に1個から約8個の炭素原子、より一般的には1個から約6個の炭素原子を有するような基を包含する。

本明細書で用いられている「アルキルスルホニル」という用語は、1つ以上のスルホニル(SO₂)結合基及び一般的に1個から約8個の炭素原子、より一般的には1個から約6個の炭素原子を有するような基を包含する。

50

本明細書で用いられている「アルキルアミノ」という用語は、1つ以上の1級、2級及び／又は3級のアミノ基及び一般的に1個から約8個の炭素原子、より一般的には1個から約6個の炭素原子を有するような基を包含する。

【0120】

本明細書で用いられている「ハロ」又は「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードを示し；「対イオン」は、クロライド、ブロマイド、ヒドロキシド、アセテート、サルフェート等のような、弱く負に帯電した種を示す。

本明細書で用いられている「炭素環基」は、安定な3から7員の単環系又は2環系の又は7から13員の単環系又は2環系の基を意味するように意図されており、こらはいずれもが飽和、部分飽和、又は芳香族であってよい。本明細書の他の箇所では例示されているものにも物に加え、このような炭素環の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロオクチル、[3.3.0]ビシクロオクタニル、[4.3.0]ビシクロノナニル、[4.4.0]ビシクロデカニル、[2.2.2]ビシクロオクタニル、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、及びテトラヒドロナフチルを包含するが、これに限定されるものではない。

【0121】

本明細書で用いられている「複素環基」という用語は、N、O又はSから選ばれる原子を有する1つ以上の環を含有する、環当たり3個から約8個の環員原子を有する1個から3個の（好ましくは縮合した）環を含有する、飽和、部分飽和、又は不飽和（芳香族）の基を、包含するように意図されている。窒素及び硫黄のヘテロ原子は、酸化されていてもよい。「ヘテロシクロアルキル」という用語は、 C_3-C_6 ヘテロシクロアルキルのような1個以上の炭素ではない環員原子（例えば、N、O、S、P、Si等）及び指定された数の炭素原子を有する飽和複素環を示すために用いられる。

【0122】

この複素環は、安定な構造をもたらすように、何れかのヘテロ原子又は炭素原子に懸吊している基に付加してもよい。本明細書に記載されている複素環は、得られる化合物が安定であるならば、炭素原子又は窒素原子が置換されていてもよい。複素環中の窒素は4級化されていてもよい。

本明細書で用いられている「芳香族複素環系」という用語は、炭素原子及びN、O及びSよりなる群からそれぞれ独立して選ばれる1個から4個のヘテロ原子、を含有している、安定な5から7員の単環系又は10から14員の2環系の複素環芳香族環系を包含するように意図されている。芳香族複素環中のS及びO原子の総数が、2個以下であることが好ましく、1個以下がより好ましい。

【0123】

複素環の例は、本明細書の他の箇所では例示されたものを包含し、更にアクリジニル、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、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベゾテトラゾリル、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、NH-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、イソキサゾリル、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、オキサゾリジニル、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、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリ

ニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロール、ピロール、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、チオフエニル、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、及びキサンテニルを包含するが、これに限定されるものではない。

10

【0124】

好ましい複素環基は、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、及びイミダゾリルを包含するが、これに限定されるものではない。例えば、上記の複素環を含有する縮合環及びスピロ化合物も包含される。

本明細書で用いられている「炭素環アリール」という用語は、環員原子としてヘテロ原子を有していない、1から3個の離れた又は縮合した環及び6個から約18個の環員原子を有する基を包含する。特に好ましい炭素環アリール基は、フェニル、及び1-ナフチル及び2-ナフチルを含むナフチルを包含する。

【0125】

本明細書で用いられている「薬学的に許容される塩」は、親化合物がその非毒性の酸又は塩基の塩に形成されることによって修飾されている、開示化合物の誘導体を示し、そして更に、このような化合物又は塩の薬学的に許容される溶媒和物を示す。薬学的に許容される塩の例は、アミンのような塩基性の残基の鉱酸又は有機酸塩；カルボン酸のような酸性残基のアルカリ又は有機塩；などを包含するが、これに限定されるものではない。薬学的に許容される塩は、例えば非毒性の無機又は有機酸から形成される、親化合物の通常の実用性塩及び4級アンモニウム塩を包含する。例えば、通常の実用性塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などのような無機酸から誘導されるもの；及び酢酸、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、パモン酸、マレイン酸、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、メシル酸、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、エタンスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ （ここに於いて、 n は0～4である）などのような有機酸から調製される塩；を包含する。

20

30

【0126】

本発明の薬学的に許容される塩は、塩基又は酸残基を含有している親化合物から通常の方法によって合成することができる。一般に、このような塩は、これらの化合物の遊離酸形態を、化学量論的量の適切な塩基（Na、Ca、Mg、又はKのヒドロキシド、カーボネート、ビカーボネートなどのような）と反応させるか、あるいはこれらの化合物の遊離塩基形態を化学量論的量の適切な酸と反応させることによって調製することができる。このような反応は一般的に水又は有機溶媒中で、又はこの2つの混合物中で実施される。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、又はアセトニトリルのような非水溶媒が好ましく、実用的である。追加の適切な塩のリストは例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, p.1418 (1985) 中に見出すことができる。

40

【0127】

「プロドラッグ」は、哺乳動物の被験者に投与すると、例えばプロドラッグの代謝の進行によって、式Iの化合物になる化合物を包含するように意図されている。プロドラッグの例は、式Iの化合物中の官能基（アルコール又はアミノ基のような）の酢酸、ギ酸は安息香酸エステル誘導体を包含するが、これに限定されるものではない。

50

【0128】

置換基及び／又は可変基の組み合わせは、このような組み合わせが安定な化合物又は有用な中間体をもたらす場合のみ許容される。安定な化合物又は安定な構造とは、反応混合物からの単離、及び引き続く有効な治療剤への製剤化を切り抜けるのに十分耐えられる化合物を意味するつもりである。

本発明の化合物の「治療有効量」という用語は、ヒト又は非ヒト患者に投与したときに、症状の改善のような治療効果をもたらすのに有効な量を意味し、例えば発病する濃度のCRFに有効に拮抗させる、又はストレス障害、情動障害、不安又はうつ病の症状を治療するのに有効な量である。

【0129】

(医薬製剤)

一般式Iの化合物は、非毒性の薬学的に許容される担体、補助剤及び賦形剤を含有する単回用量製剤で、経口で、局所的に、経皮で、非経口で、吸入又は噴霧で、経直腸で又は経膣で投与できる。本明細書で用いられる用語、非経口は、皮下、静脈内、筋肉内、鞘内等の注射又は注入技術を包含する。また、一般式Iの化合物及び薬学的に許容される担体を含有している医薬製剤を提供する。一般式Iの1つ以上の化合物は、1つ以上の非毒性の薬学的に許容される担体及び／又は希釈剤及び／又は補助剤及び必要により他の活性成分と一緒に存在させることができる。一般式Iの化合物を含有する医薬組成物は、経口使用、例えば錠剤、トローチ、薬用キャンジー、水性又は油性懸濁剤、分散性粉末又は顆粒、乳剤、硬又は軟カプセル、又はシロップ又はエリキシル、に適した形態にすることができる。

【0130】

経口使用向きの組成物は、医薬組成物の調製の技術分野で公知のいくつかの方法に従って調製することができ、このような組成物は、薬学的に上品で口当たりのよい製剤を提供するために、甘味剤、着香剤、着色剤及び保存剤よりなる群から選ばれる1つ以上の物質を含んでいてもよい。錠剤は、活性成分を、錠剤の調製に適している非毒性の薬学的に許容される賦形剤と共に含有している。これらの賦形剤は、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムのような不活性希釈剤；造粒及び崩壊剤、例えばコーンスターチ又はアルギン酸；結合剤、例えばデンプン、ゼラチン又はアラビアゴム；及び滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクである。錠剤は被覆されていなくても、又は消化管で遅延崩壊及び吸収させて長時間にわたる徐放作用を与える公知の技術で被覆されていてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリン又はジステアリン酸グリセリンのような時間遅延物質を使用することができる。

【0131】

経口使用の製剤は、活性成分を不活性な固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリンと混合した硬ゼラチンカプセル、又は活性成分を、水又は油性媒体、例えばラッカセイ油、流動パラフィン又はオリーブオイルと混合した軟ゼラチンカプセルとしてもよい。

【0132】

水性懸濁剤は、水性懸濁剤の調製に適している賦形剤との混合物として、活性成分を含有している。このような賦形剤は、懸濁化剤（例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアラビアゴム）；分散又は湿潤剤（レクチンのような自然界にあるリン脂質、アルキレンオキシドとステアリン酸ポリオキシエチレンのような脂肪酸との縮合生成物、エチレンオキシドとヘプタデカエチレンオキシセタノールのような長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、エチレンオキシドとモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトールのような脂肪酸及びヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物、又はエチレンオキシドとモノオレイン酸ポリエチレンソルビタンのような脂肪酸及びヘキシトール無水物からから誘導される部分エステルとの縮合生成物）を包含する。水性懸濁剤は、1つ又はそれ以上の保存剤、例えばp-ヒドロキシ安息香酸

10

20

30

40

50

エチル又はn-プロピル、1つ又はそれ以上の着色剤、1つ又はそれ以上の着香剤、及び蔗糖又はサッカリンのような、1つ又はそれ以上の甘味剤も含有することができる。

【0133】

油性懸濁剤は、活性成分を植物油（例えばラッカセイ油、オリーブオイル、ゴマ油、又はココナツ油）又は流動パラフィンのような鉱物油に懸濁させることによって製剤化できる。油性懸濁剤は蜜蝋、固形パラフィン又はセチルアルコールのような増粘剤を含有していてもよい。口当たりのよい経口製剤を得るために、上記のような甘味剤及び着香剤を添加することができる。これらの組成物はアスコルビン酸のような抗酸化剤の添加によって保存することができる。

【0134】

水を加えて水性懸濁剤を調製するのに適当な分散性の粉末又は顆粒を分散剤又は湿潤剤、懸濁化剤、及び1つ又はそれ以上の保存剤と混合して活性成分を提供する。適当な分散又は湿潤剤及び懸濁化剤は既に上に例示されているが、甘味、着香及び着色剤のような追加の賦形剤も挙げられる。

【0135】

医薬組成物は水中油型乳剤として製剤化してもよい。油層は植物油（例えば、オリーブオイル又はラッカセイ油）、鉱物油（例えば、流動パラフィン）又はこれらの混合物であってよい。適当な乳化剤は、自然界に存在するガム（例えば、アラビアゴム又はトラガカントゴム）、自然界に存在するリン脂質（例えば、大豆レシチン、及び脂肪酸及びヘキシトールから誘導されるエステル又は部分エステル）、無水物（例えば、モノオレイン酸ソルビタン）及び脂肪酸とヘキシトールから誘導されるエステル又は部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物（例えばモノオレイン酸ポリエチレンソルビタン）を包含する。乳剤は1つ又はそれ以上の甘味剤及び／又は着香剤を含有していてもよい。

【0136】

シロップ及びエリキシルは、例えばグリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール又は蔗糖のような、甘味剤を用いて製剤化できる。このような製剤は、粘滑剤、保存剤、着香剤及び着色剤を含有することもできる。この医薬組成物は、無菌の注射用水性又は油性懸濁剤の形態にすることができる。この懸濁液は、上記の適切な分散又は湿潤剤及び懸濁化剤を用いる公知の方法によって、製剤化することができる。無菌注射用製剤は、例えば1, 3-ブタンジオール中の溶液のような、非毒性の注射用に許容される希釈剤又は溶媒中の無菌注射用溶液又は懸濁液としても製剤化することができる。許容される賦形剤及び溶媒のうち使用できるものは、水、リンゲル溶液及び等張食塩溶液である。また、無菌、不揮発性油は溶剤又は懸濁化媒体として通常に使用される。このために、合成モノ又はジグリセライドを含む無菌不揮発性を使用することができる。また、オレイン酸のような脂肪酸は注射剤の調製に有用である。

【0137】

一般式 I の化合物は、例えば薬剤の直腸投与用の、坐剤の形態で投与することもできる。これらの組成物は、薬剤を、常温では固体であるが体温では液体であるので体内で溶解して薬剤を放出する、適切な非毒性賦形剤と混合することによって調製することができる。このような物質は、ココアバター及びポリエチレングリコールを包含する。

【0138】

一般式 I 及び一般式 XXIII の化合物は、無菌溶剤中で非経口的に投与することができる。薬剤は用いる溶剤及び濃度に応じて、溶剤中に懸濁又は溶解することができる。効果をあげるために、保存剤、緩衝化剤、又は局所麻酔剤のような補助剤の1つ以上をこの溶剤に存在させることもできる。

【0139】

1日に体重 k g 当り、約 0.05 mg から約 100 mg 範囲の投与量が、上で示した障害の治療に有用であり、好ましい用量範囲は約 0.1 ~ 約 30 mg / k g であり、より好ましくは1日に被験者体重 k g 当り約 0.5 ~ 約 5 mg である。単回投与形態を調製するために担体物質と混合しうる活性成分の量は、治療する患者及び特定の投与方法によって

10

20

30

40

50

変化する。単回投与形態は一般に約 0.1 mg から約 750 mg の活性成分を含有している。

【0140】

投与回数も、使用する化合物及び治療する特定の疾患に応じて変化する。しかしながら、多くの CNS 及び胃腸障害の治療のためには、1 日 4 回、好ましくは 1 日 3 回、より好ましくは 1 日 2 回最も好ましくは 1 日 1 回の用法が意図されている。ストレス及びうつ病の治療のためには、1 日 2 又は 3 回の用法が特に好ましい。

しかしながら、いずれの特定の患者に対する特定の投与量は、使用する特定の化合物の活性、年齢、体重、一般健康状態、性別、食事、投与回数、投与経路、及び排泄率、混合薬（すなわち、患者を治療するために用いられる他の薬剤）及び治療している特定の病気の重症度を含む、多くの因子によって決まるであろうということを理解できるであろう。 10

【0141】

本発明の好ましい化合物はいくつかの薬理学的な特性を有し得る。このような特性は、上で検討した好ましい経口用の形態がインビボで、治療有効濃度の化合物を供与できるような、経口バイオアベイラビリティを含むが、これに限定されるものではない。血液脳関門の透過は CNS 障害の治療に用いられる多くの化合物には必要であり、一方、末梢障害の治療に用いられる化合物の低い脳濃度が、一般に好ましい。

【0142】

これらの望ましい薬理学的な特性を予測するために試験を用いることができる。バイオアベイラビリティを予測するために用いられる試験は、Caco-2 細胞単層を含む、ヒト腸細胞単層間の輸送を包含する。培養肝細胞に対する毒性は、化合物の毒性を予測するのに用いることができ、非毒性化合物が好ましい。ヒトに於ける、化合物の血液脳関門の透過は、化合物を（例えば静脈内）投与した実験動物に於ける、該化合物の脳濃度から予測できる。 20

【0143】

血清蛋白との結合率は、アルブミン結合試験から予測できる。このような試験の例は、Oravcova ら（Journal of Chromatography B (1996) volume 677, pages 1-27）による概説中に記載されている。好ましい化合物は、可逆性血清蛋白結合を示す。好ましくはこの結合が 99% 以下であり、より好ましくは 95% 以下であり、更に好ましくは 90% 以下であり、そして最も好ましくは 80% 以下である。 30

【0144】

投与回数は、一般に化合物のインビトロ半減期に反比例する。化合物のインビボ半減期は、Kunz 及び Gieschen（Drug Metabolism and Disposition, (1998) volume 26, pages 1120-1127）に記載されているような、マイクロソーム半減期のインビトロ試験から予測できる。好ましい半減期は、好ましい投与回数を可能にさせるようなものである。

【0145】

前述のように、本発明の好ましい化合物は、標準インビトロ CRF 受容体結合試験、好ましくは以下の実施例 24 に明記されているような試験に於いて、優れた活性を示す。本明細書に於ける「標準インビトロ受容体結合試験」への言及は、以下の実施例 XXXX で明確にされている手順のような手順を参照するように意図されている。本発明の一般的に好ましい化合物は、このように特定された標準インビトロ CRF 受容体結合試験に於いて、約 1 マイクロモル以下の IC_{50} （最大半量阻止濃度）を、より好ましくは約 100 ナノモル以下の IC_{50} を、又は更に好ましくは約 10 ナノモル以下の又は更に 1 ナノモル以下の IC_{50} を有している。 40

（実施例）

【0146】

（化合物の調製）

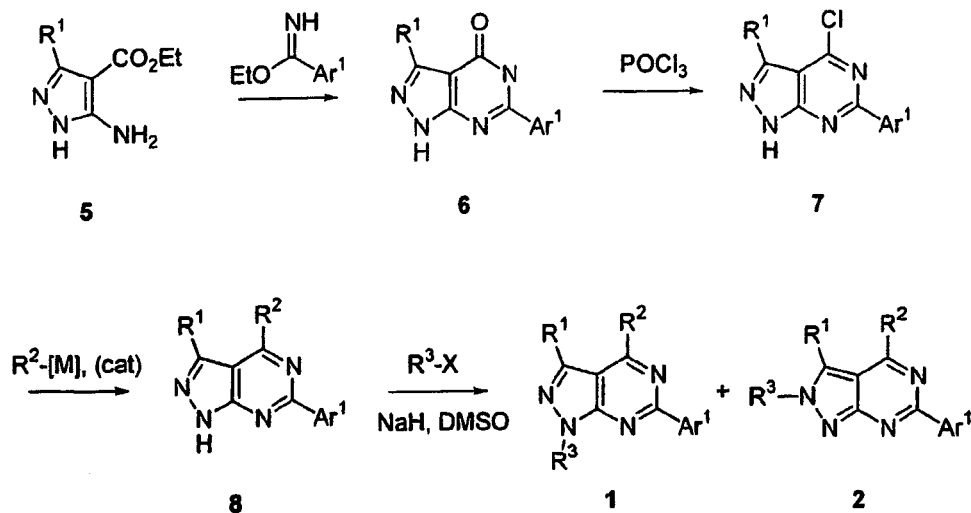
本発明の化合物は、有機合成分野の当業者に公知の多くの方法で製造することができる。本発明の化合物は、以下に記載の方法を、合成有機化学の分野で公知の合成方法、又は 50

当業者によって評価されているようなこれらの変法と共に用いて合成することができる。好ましい方法は以下に記載されている方法であるが、これに限定されるものではない。以下に引用されているそれぞれの引例は参照により本明細書に取り込まれている。本発明化合物の好ましい製造方法は、スキーム 1 から 5 に記載されているようものであるが、これに限定されるものではない。当業者は、本発明の範囲内の化合物を製造するために、出発物質を換えることができ、そして追加の工程を用いることを認識できるであろう。

【0147】

【化051】

スキーム 1



10

20

【0148】

式 5 の化合物（スキーム 1）は、公知文献の方法（引例；Bull. Chem. Soc. Jap. 1969, 42, 1653-1659）に従って製造でき、そしてピリジンのような（これに限定されないが）不活性溶媒中、0℃から 110℃の温度範囲で適切なベンズイミデートで処理すること、これに限定されないが、を包含する多くの公知方法によって、ピラゾロピリミドン 6 に環化することができる。

30

ピラゾロピリミドン 6 のピラゾロピリミジン 7 への変換は、（これに限定されないが）N, N-ジメチルアニリン又は N, N-ジエチルアニリンのような N, N-ジアルキルアニリンの存在下又は不存在下、0℃から 105℃の温度範囲で、（これに限定されないが）POCl₃ 又は SOCl₂ のような塩素化剤で処理することによって実施できる。

【0149】

化合物 8 を得るためのピラゾロピリミジン 7 中の塩素の置換は、遷移金属触媒の存在下又は不存在下で、各種の求核試薬（R²-[M]）で処理することによって達成される。この求核試薬は、ナトリウム又はカリウム（チオ）アルコキシド、アルキルアミン、及び（これに限定されないが）アルキルグリニヤール試薬、アルキル又はアリールボロン酸又はそのエステル、及びアルキル又はアリールスタンナンのような有機金属化合物を包含する。より一般的に使用される試薬／触媒の組み合わせは、アルキル又はアリールボロン酸／パラジウム（0）（スズキ反応；N. Miyaura and A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457）、アリールトリアルキルスタンナン／パラジウム（0）（シュティレ反応（Stille reaction）；T. N. Mitchell, Synthesis 1992, 803）、又はアリール亜鉛／パラジウム（0）及びアルキルグリニヤール／ニッケル（II）を包含する。パラジウム（0）は、（これに限定されないが）テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、酢酸パラジウム（II）／トリ（o-トリル）ホスフィン、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）／トリ-tert-ブチルホスフィン及びジクロロ[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィン）フェロセン]パラジウム（0）を包含するが、これに限定されない、金属／リガンド対の各種組み合わせからなる触媒を示す。ニッケル（II）は [

40

50

1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]ジクロロニッケル(II)及び[1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン]ジクロロニッケル(II)のようなニッケル含有触媒を示す。

【0150】

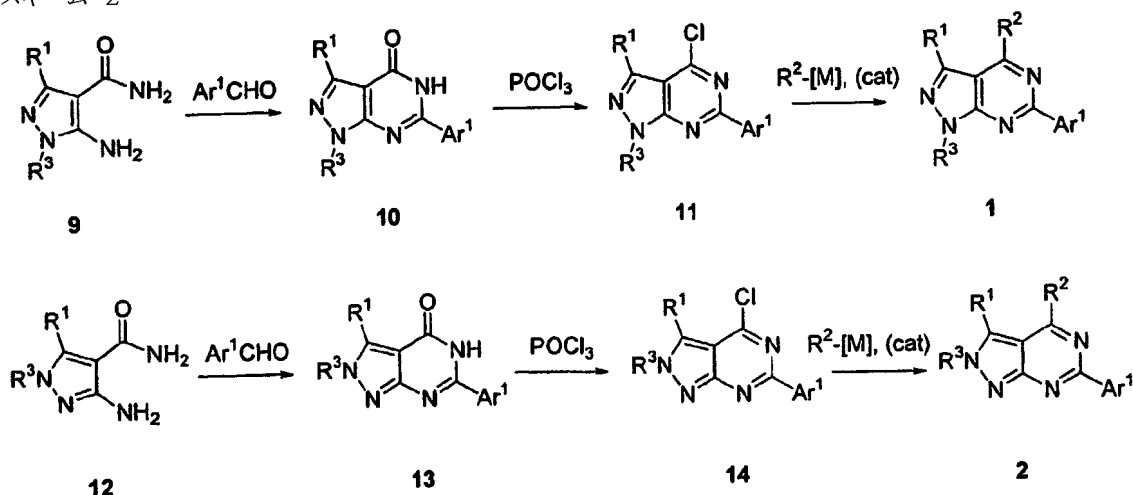
化合物1及び2を得る化合物8のN-アルキル化は、(これに限定されないが)THF, DMF、又はメチルスルホキシドのような不活性溶媒中で、アルカリ金属水素化物及びアルカリ金属アルコキシドのような塩基を用いて遂行することができる。アルキル化はアルキルハライド、適切にはブロマイド、アイオダイド、トシレート又はメシレートを用いて、-78℃から100℃の温度範囲で実施することができる。式1及び2の化合物は、(これに限定されないが)フラッシュクロマトグラフィー、結晶化又は蒸留のような方法で当業者によって分離することができる。

10

【0151】

【化052】

スキーム 2



20

【0152】

式1及び2の化合物の別の合成がスキーム2に示されている。式9及び12の化合物は、市販されているか又は公知文献(引例; Bacon ら, WO9628448及びBacon ら, 米国特許第5, 294, 612号)の方法に従って製造することができる。

30

従って、適切に置換されている5-アミノピラゾロ-4-カルボキサミド9(又は12)を、(これに限定されないが)キシレン、トルエン又はベンゼンのような不活性溶媒中、(これに限定されないが)p-トルエンスルホン酸又は酢酸のような触媒を使用して又は使用しないで、室温から反応混合物の沸点までの温度範囲で、過剰の適切に置換されているアルデヒドと反応させると、式10(又は13)の化合物が得られる。

ピラゾロピリミドン10(又は13)のピラゾロピリミジン11(又は14)への変換は、(これに限定されないが)N, N-ジメチルアニリン又はN, N-ジエチルアニリンのようなN, N-ジアルキルアニリンの存在下又は不存在下、0℃から105℃の温度範囲で、(これに限定されないが)POCl₃又はSOCl₂のような塩素化剤で処理することによって実施できる。

40

【0153】

化合物1(又は2)を得るためのピラゾロピリミジン11(又は14)中の塩素の置換は、遷移金属触媒の存在下又は不存在下で、各種の求核試薬(R²-[M])で処理することによって達成される。この求核試薬は、ナトリウム又はカリウム(チオ)アルコキシド、アルキルアミン、及び(これに限定されないが)アルキルグリニヤール試薬、アルキル又はアリールボロン酸又はそのエステル、及びアルキル又はアリールスタンナンのような有機金属化合物を包含する。より一般的に使用される試薬/触媒の組み合わせは、アルキル又はアリールボロン酸/パラジウム(0)(スズキ反応; N. Miyaura and A. Suzuki

50

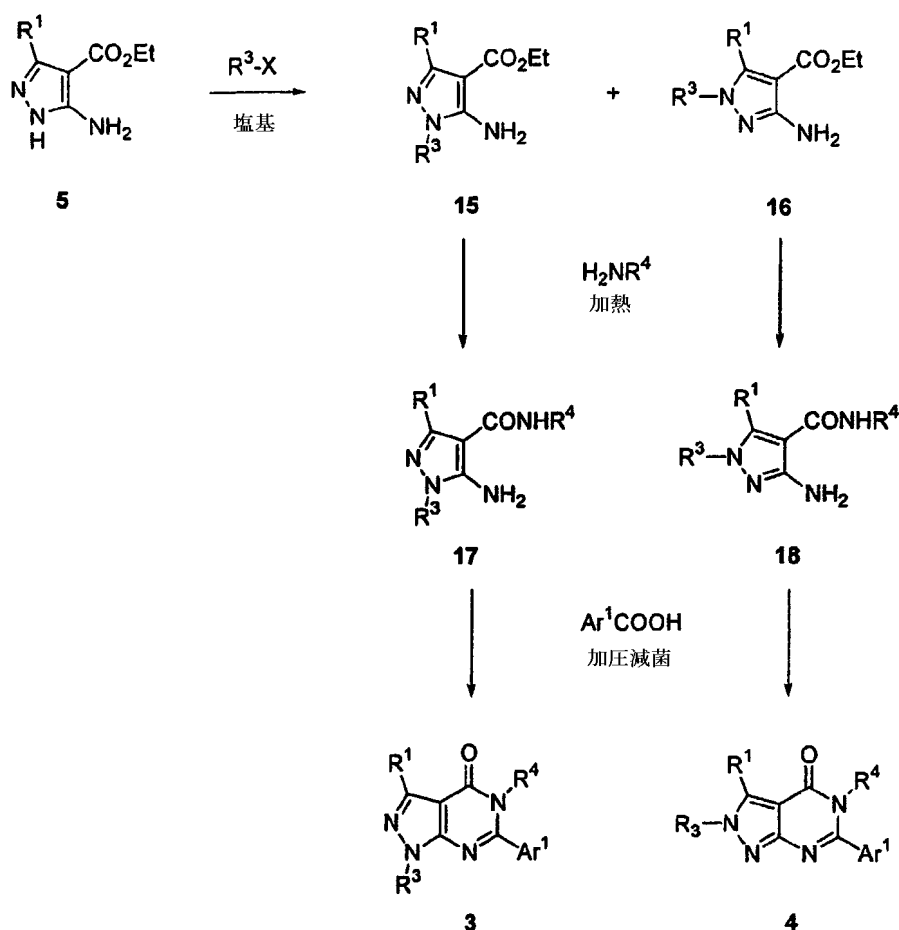
、Chem. Rev. 1995, 95, 2457)、アリールトリアルキルスタンナン／パラジウム(0)
(シュティレ反応(Stille reaction); T. N. Mitchell, Synthesis 1992, 803)、又は
アリール亜鉛／パラジウム(0)及びアルキルグリニヤール／ニッケル(II)を包含す
る。パラジウム(0)は、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、酢
酸パラジウム(II)／トリ(o-トリル)ホスフィン、トリス(ジベンジリデンアセト
ン)ジパラジウム(0)／トリtert-ブチルホスフィン及びジクロロ[1,1'-ビス
(ジフェニルホスフィン)フェロセン]パラジウム(0)を包含するが、これに限定さ
れない、金属／リガンド対の各種組み合わせからなる触媒を示す。ニッケル(II)は[
1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]ジクロロニッケル(II)及び[1,3-
ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン]ジクロロニッケル(II)のようなニッケル
含有触媒を示す。

10

【0154】

【化053】

Scheme 3



20

30

【0155】

40

式3又は4の化合物は、スキーム3に説明されているルートによって調製することができる。

ピラゾール5(引例; Bull. Chem. Soc. Jap. 1969, 42, 1653-1659)を各種の異なった条件下でN-アルキル化すると、式15及び16の化合物の混合物が得られる。アルキル化は、(これに限定されないが)THF、DMF、又はメチルスルホキシドのような不活性溶媒中で、(これに限定されないが)炭酸アルカリ金属、アルカリ金属ヒドロキシド、アルカリ金属水素化物又はアルカリ金属アルコキシドのような塩基を用い、 $-78^{\circ}C$ から $100^{\circ}C$ の温度範囲で、アルキルハライド、適切にはブロマイド、アイオダイド、トシレート又はメシレートを用いて、実施することができる。アルキル化は、アルカリハライド、適切にはブロマイド、アイオダイド、トシレート又はメシレートの使用、(これに限

50

定されないが) キシレン、トルエン又はベンゼンのような不活性溶媒中、(これに限定されないが) 炭酸アルカリ金属のような塩基及び(これに限定されないが) Adogen 464 のような相間移動触媒を用いるような、液体・固体相間移動触媒条件下でも実施することができる。式 15 及び 16 の化合物は、(これに限定されないが) フラッシュクロマトグラフィー、結晶化又は蒸留のような方法で当業者によって分離することができる。

【0156】

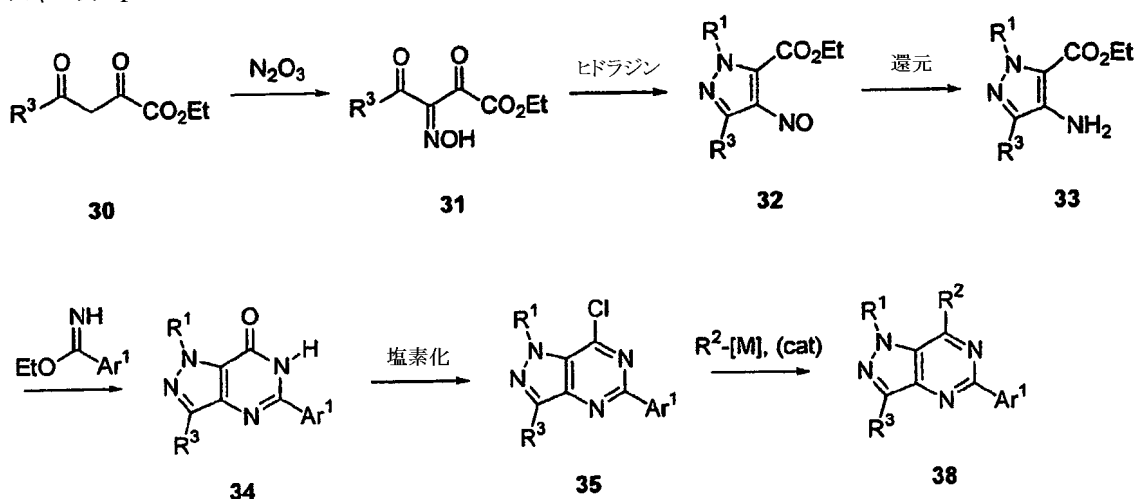
エステル 15 (又は 16) のアミド 17 (又は 18) への変換は、大過剰量の 1 級アミンと、1 級アミンの還流温度又はそれ以上の温度で処理する(封管のような適切な反応容器の使用が必要であろう) ことによって実施できる。

アミド 17 (又は 18) の環化は、オートクレーブ中、室温から 250℃ の温度範囲で、大過剰の適切な置換安息香酸で処理することによって実施できる。

【0157】

【化054】

スキーム 4



【0158】

ピルビン酸エステル 30 のオキシム 31 への変換は、硝酸ナトリウムと(これに限定されないが) 塩酸又は酢酸との処理による N_2O_3 生成を用いて実施することができる(スキーム 4)。

オキシム 31 のピラゾール 32 への環化は、(これに限定されないが) メタノール及びエタノールのような溶媒中で、(これに限定されないが) ヒドラジン、アルキルヒドラジン又はフェニルヒドラジンのような、ヒドラジン又はモノ置換ヒドラジンを用いることを含む、各種の当該技術で公知の方法によって実施することができる。

化合物 32 中のニトロソ基の還元は、水素と遷移金属触媒による水素化又は水性溶液中でのヒドロ亜硫酸ナトリウムの使用を含む、各種の当該技術で公知の方法によって実施することができ、アミン 33 が得られる。

【0159】

公知文献(引例; Journal of Organic Chemistry 1975, 40, 2825-2830)の方法でも製造することができる、式 33 の化合物は、(これに限定されないが) ピリジンのような不活性溶媒中、0℃から 115℃の温度範囲で適切なベンズイミデートで処理すること(これに限定されないが)を含む多くの公知方法によって、ピラゾロピリミドン 34 に環化する。

ピラゾロピリミドン 34 のピラゾロピリミジン 35 への変換は、(これに限定されないが) N, N-ジメチルアニリン又は N, N-ジエチルアニリンのような N, N-ジアルキルアニリンの存在下、0℃から 105℃の温度範囲で、(これに限定されないが) $POCl_3$ のような塩素化剤で処理することによって実施できる。

【0160】

10

20

30

40

50

化合物 38 を得るためのピラゾロピリミジン 35 中の塩素の置換は、遷移金属触媒の存在下又は不存在下で、各種の求核試薬 ($R^2 - [M]$) で処理することによって達成される。この求核試薬は、ナトリウム又はカリウム (チオ) アルコキシド、アルキルアミン、及び (これに限定されないが) アルキルグリニヤール試薬、アルキル又はアリールボロン酸又はそのエステル、及びアルキル又はアリールスタンナンのような有機金属化合物を包含する。より一般的に使用される試薬/触媒の組み合わせは、アルキル又はアリールボロン酸/パラジウム (0) (スズキ反応; N. Miyaura and A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457)、アリールトリアルキルスタンナン/パラジウム (0) (シュティレ反応 (Stille reaction); T. N. Mitchell, Synthesis 1992, 803)、又はアリール亜鉛/パラジウム (0) 及びアルキルグリニヤール/ニッケル (II) を包含する。パラジウム (0) は、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、酢酸パラジウム (II) /トリ (o-トリル) ホスフィン、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) /トリ tert-ブチルホスフィン及びジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィン) フェロセン] パラジウム (0) を包含するが、これに限定されない、金属/リガンド対の各種組み合わせからなる触媒を示す。ニッケル (II) は [1, 2-ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン] ジクロロニッケル (II) 及び [1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン] ジクロロニッケル (II) のようなニッケル含有触媒を示す。

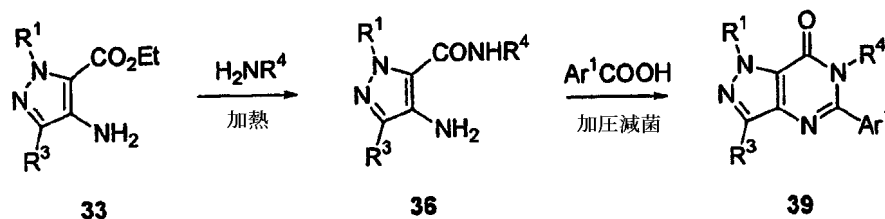
10

【0161】

【化055】

スキーム 5

20



【0162】

式 39 の化合物は、スキーム 5 に示されているルートによって調製することができる。ピラゾール 33 を大過剰の 1 級アミンと、この 1 級アミンの還流温度又はそれ以上の温度で処理する (封管のような適切な反応容器の使用が必要であろう) と、式 36 の化合物が得られる。

30

36 から 39 への環化は、オートクレーブ中、室温から 250 °C の温度範囲で、大過剰の適切な置換安息香酸で処理することによって実施することができる。

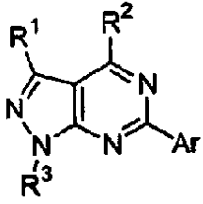
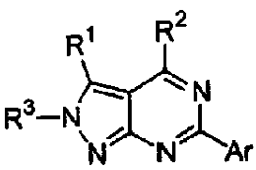
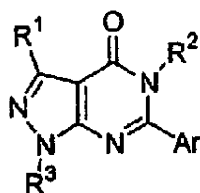
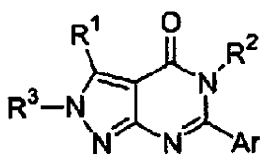
【実施例 1】

【0163】

以下の化合物を反応スキーム 1、2 及び 3 に記載の方法を用いて調製する。

【0164】

【表 3】

Table III					
 I  II  III  IV					
Ex #	Base Structure	R ¹	R ²	R ³	Ar
101	I	2-エチルプロピル	CH ₃	H	2, 4, 6-トリメチルフェニル
102	I	2-エチルプロピル	CH ₃	CH ₃	2, 4, 6-トリメチルフェニル
103	I	2-エチルプロピル	CH ₃	H	6-フルオロ-2, 4-ジメチルフェニル
104	I	2-エチルプロピル	CH ₃	CH ₃	6-フルオロ-2, 4-ジメチルフェニル
105	I	2-エチルプロピル	CH ₃	H	2, 6-ジメトキシ-4-クロロフェニル
106	I	2-エチルプロピル	CH ₃	CH ₃	2, 6-ジメトキシ-4-クロロフェニル
107	I	2-エチルプロピル	CH ₃	H	2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル
108	I	2-エチルプロピル	CH ₃	CH ₃	2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル
109	I	2-エチルプロピル	CH ₃	H	2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル
110	I	2-エチルプロピル	CH ₃	CH ₃	2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル
111	I	2-エチルプロピル	CH ₂ CH ₃	CH ₃	2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル
112	I	2-エチルプロピル	OCH ₃	CH ₃	2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル
113	II	2-エチルプロピル	CH ₃	H	2, 4, 6-トリメチルフェニル
114	II	2-エチルプロピル	CH ₃	CH ₃	2, 4, 6-トリメチルフェニル
115	II	2-エチルプロピル	CH ₃	H	6-フルオロ-2, 4-ジメチルフェニル

116	II	2-エチルプロピル	CH ₃	CH ₃	6-フルオロ-2, 4-ジメトキシフェニル
117	II	2-エチルプロピル	CH ₃	H	2, 6-ジメトキシ-4-クロロフェニル
118	II	2-エチルプロピル	CH ₃	CH ₃	2, 6-ジメトキシ-4-クロロフェニル
119	II	2-エチルプロピル	CH ₃	H	2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル
120	II	2-エチルプロピル	CH ₃	CH ₃	2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル
121	II	2-エチルプロピル	CH ₂ CH ₃	CH ₃	2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル
122	II	2-エチルプロピル	OCH ₃	CH ₃	2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル
123	III	2-エチルプロピル	CH ₃	H	2, 4, 6-トリメチルフェニル
124	III	2-エチルプロピル	CH ₃	CH ₃	2, 4, 6-トリメチルフェニル
125	III	2-エチルプロピル	CH ₃	H	6-フルオロ-2, 4-ジメトキシフェニル
126	III	2-エチルプロピル	CH ₃	CH ₃	6-フルオロ-2, 4-ジメトキシフェニル
127	III	2-エチルプロピル	CH ₃	H	2, 6-ジメトキシ-4-クロロフェニル
128	III	2-エチルプロピル	CH ₃	CH ₃	2, 6-ジメトキシ-4-クロロフェニル
129	III	2-エチルプロピル	CH ₃	H	2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル
130	III	2-エチルプロピル	CH ₃	CH ₃	2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル
131	III	2-エチルプロピル	CH ₂ CH ₃	CH ₃	2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル
132	IV	2-エチルプロピル	CH ₃	H	2, 4, 6-トリメチルフェニル
133	IV	2-エチルプロピル	CH ₃	CH ₃	2, 4, 6-トリメチルフェニル
134	IV	2-エチルプロピル	CH ₃	H	6-フルオロ-2, 4-ジメトキシフェニル
135	IV	2-エチルプロピル	CH ₃	CH ₃	6-フルオロ-2, 4-ジメトキシフェニル
136	IV	2-エチルプロピル	CH ₃	H	2, 6-ジメトキシ-4-クロロフェニル
137	IV	2-エチルプロピル	CH ₃	CH ₃	2, 6-ジメトキシ-4-クロロフェニル

10

20

30

40

138	IV	2-エチルプロピル	CH ₃	H	2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル
139	IV	2-エチルプロピル	CH ₃	CH ₃	2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル
140	IV	2-エチルプロピル	CH ₂ CH ₃	CH ₃	2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル
141	I	2-エチルブチル	CH ₃	H	2, 4, 6-トリメチルフェニル
142	I	2-エチルブチル	CH ₃	CH ₃	2, 4, 6-トリメチルフェニル
143	I	2-エチルブチル	CH ₃	H	6-フルオロ-2, 4-ジメトキシフェニル
144	I	2-エチルブチル	CH ₃	CH ₃	6-フルオロ-2, 4-ジメトキシフェニル
145	I	2-エチルブチル	CH ₃	H	2, 6-ジメトキシ-4-クロロフェニル
146	I	2-エチルブチル	CH ₃	CH ₃	2, 6-ジメトキシ-4-クロロフェニル
147	I	2-エチルブチル	CH ₃	H	2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル
148	I	2-エチルブチル	CH ₃	CH ₃	2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル
149	I	2-エチルブチル	CH ₃	H	2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル
150	I	2-エチルブチル	CH ₃	CH ₃	2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル
151	I	2-エチルブチル	CH ₂ CH ₃	CH ₃	2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル
152	I	2-エチルブチル	OCH ₃	CH ₃	2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル
153	II	2-エチルブチル	CH ₃	H	2, 4, 6-トリメチルフェニル
154	II	2-エチルブチル	CH ₃	CH ₃	2, 4, 6-トリメチルフェニル
155	II	2-エチルブチル	CH ₃	H	6-フルオロ-2, 4-ジメトキシフェニル
156	II	2-エチルブチル	CH ₃	CH ₃	6-フルオロ-2, 4-ジメトキシフェニル
157	II	2-エチルブチル	CH ₃	H	2, 6-ジメトキシ-4-クロロフェニル
158	II	2-エチルブチル	CH ₃	CH ₃	2, 6-ジメトキシ-4-クロロフェニル
159	II	2-エチルブチル	CH ₃	H	2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル

10

20

30

40

160	II	2-エチルブチル	CH ₃	CH ₃	2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル
161	II	2-エチルブチル	CH ₂ CH ₃	CH ₃	2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル
162	II	2-エチルブチル	OCH ₃	CH ₃	2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル
163	III	2-エチルブチル	CH ₃	H	2, 4, 6-トリメチルフェニル
164	III	2-エチルブチル	CH ₃	CH ₃	2, 4, 6-トリメチルフェニル
165	III	2-エチルブチル	CH ₃	H	6-フルオロ-2, 4-ジメトキシフェニル
166	III	2-エチルブチル	CH ₃	CH ₃	6-フルオロ-2, 4-ジメトキシフェニル
167	III	2-エチルブチル	CH ₃	H	2, 6-ジメトキシ-4-クロロフェニル
168	III	2-エチルブチル	CH ₃	CH ₃	2, 6-ジメトキシ-4-クロロフェニル
169	III	2-エチルブチル	CH ₃	H	2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル
170	III	2-エチルブチル	CH ₃	CH ₃	2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル
171	III	2-エチルブチル	CH ₂ CH ₃	CH ₃	2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル
172	III	2-エチルブチル	CH ₂ CH ₃	CH ₃	2, 4-ジメトキシフェニル
173	III	2-エチルブチル	CH ₂ CH ₃	CH ₃	2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル
174	III	2-エチルブチル	CH ₂ CH ₃	CH ₃	2-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニル
175	IV	2-エチルブチル	CH ₃	H	2, 4, 6-トリメチルフェニル
176	IV	2-エチルブチル	CH ₃	CH ₃	2, 4, 6-トリメチルフェニル
177	IV	2-エチルブチル	CH ₃	H	6-フルオロ-2, 4-ジメトキシフェニル
178	IV	2-エチルブチル	CH ₃	CH ₃	6-フルオロ-2, 4-ジメトキシフェニル
179	IV	2-エチルブチル	CH ₃	H	2, 6-ジメトキシ-4-クロロフェニル
180	IV	2-エチルブチル	CH ₃	CH ₃	2, 6-ジメトキシ-4-クロロフェニル
181	IV	2-エチルブチル	CH ₃	H	2, 6-ジメトキシ-4-トリフルオロメチルフェニル

10

20

30

40

182	IV	2-エチルブチル	CH ₃	CH ₃	2, 6-ジメトキシ-4-トリフルオロメチルフェニル
183	IV	2-エチルブチル	CH ₂ CH ₃	CH ₃	2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル
184	IV	2-エチルブチル	CH ₂ CH ₃	CH ₃	2, 4-ジメトキシフェニル
185	IV	2-エチルブチル	CH ₂ CH ₃	CH ₃	2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル
186	IV	2-エチルブチル	CH ₂ CH ₃	CH ₃	2-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニル
187	IV	2-エチルブチル	CH ₂ CH ₃	H	2, 4-ジメトキシフェニル
188	IV	2-エチルブチル	CH ₂ CH ₃	H	2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル
189	IV	2-エチルブチル	CH ₂ CH ₃	H	2-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニル

10

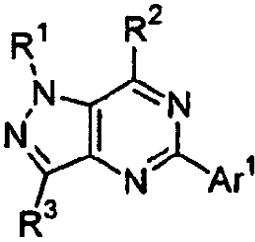
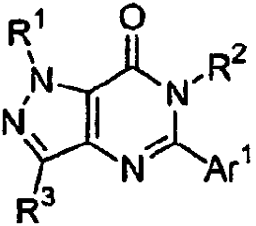
【0165】

以下の化合物を反応スキーム4及び5に記載の方法を用いて調製することができる。

20

【0166】

【表 4】

Table IV					
 					
Ex #	Base Structure	R ¹	R ²	R ³	Ar
201	I	2-エチルプロピル	CH ₃	H	2, 4, 6-トリメチルフエニル
202	I	2-エチルプロピル	CH ₃	CH ₃	2, 4, 6-トリメチルフエニル
203	I	2-エチルプロピル	CH ₃	H	6-フルオロ-2, 4-ジメトキシフェニル
204	I	2-エチルプロピル	CH ₃	CH ₃	6-フルオロ-2, 4-ジメトキシフェニル
205	I	2-エチルプロピル	CH ₃	H	2, 6-ジメトキシ-4-クロロフェニル
206	I	2-エチルプロピル	CH ₃	CH ₃	2, 6-ジメトキシ-4-クロロフェニル
207	I	2-エチルプロピル	CH ₃	H	2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフエニル
208	I	2-エチルプロピル	CH ₃	CH ₃	2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフエニル
209	I	2-エチルプロピル	CH ₃	H	2-メトキシ-4, 6-ジメチルフエニル
210	I	2-エチルプロピル	CH ₃	CH ₃	2-メトキシ-4, 6-ジメチルフエニル
211	I	2-エチルプロピル	CH ₂ CH ₃	CH ₃	2-メトキシ-4, 6-ジメチルフエニル
212	I	2-エチルプロピル	OCH ₃	CH ₃	2-メトキシ-4, 6-ジメチルフエニル
213	II	2-エチルプロピル	CH ₃	H	2, 4, 6-トリメチルフエニル
214	II	2-エチルプロピル	CH ₃	CH ₃	2, 4, 6-トリメチルフエニル
215	II	2-エチルプロピル	CH ₃	H	6-フルオロ-2, 4-ジメトキシフェニル

216	II	2-エチルプロピル	CH ₃	CH ₃	6-フルオロ-2, 4-ジメトキシフェニル
217	II	2-エチルプロピル	CH ₃	H	2, 6-ジメトキシ-4-クロロフェニル
218	II	2-エチルプロピル	CH ₃	CH ₃	2, 6-ジメトキシ-4-クロロフェニル
219	II	2-エチルプロピル	CH ₃	H	2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル
220	II	2-エチルプロピル	CH ₃	CH ₃	2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル
221	II	2-エチルプロピル	CH ₂ CH ₃	CH ₃	2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル
222	II	2-エチルプロピル	OCH ₃	CH ₃	2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル
223	III	2-エチルプロピル	CH ₃	H	2, 4, 6-トリメチルフェニル
224	III	2-エチルプロピル	CH ₃	CH ₃	2, 4, 6-トリメチルフェニル
225	III	2-エチルプロピル	CH ₃	H	6-フルオロ-2, 4-ジメトキシフェニル
226	III	2-エチルプロピル	CH ₃	CH ₃	6-フルオロ-2, 4-ジメトキシフェニル
227	III	2-エチルプロピル	CH ₃	H	2, 6-ジメトキシ-4-クロロフェニル
228	III	2-エチルプロピル	CH ₃	CH ₃	2, 6-ジメトキシ-4-クロロフェニル
229	III	2-エチルプロピル	CH ₃	H	2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル
230	III	2-エチルプロピル	CH ₃	CH ₃	2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル
231	III	2-エチルプロピル	CH ₂ CH ₃	CH ₃	2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル
232	IV	2-エチルプロピル	CH ₃	H	2, 4, 6-トリメチルフェニル
233	IV	2-エチルプロピル	CH ₃	CH ₃	2, 4, 6-トリメチルフェニル
234	IV	2-エチルプロピル	CH ₃	H	6-フルオロ-2, 4-ジメトキシフェニル
235	IV	2-エチルプロピル	CH ₃	CH ₃	6-フルオロ-2, 4-ジメトキシフェニル
236	IV	2-エチルプロピル	CH ₃	H	2, 6-ジメトキシ-4-クロロフェニル
237	IV	2-エチルプロピル	CH ₃	CH ₃	2, 6-ジメトキシ-4-クロロフェニル

10

20

30

40

238	IV	2-エチルプロピル	CH ₃	H	2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル
239	IV	2-エチルプロピル	CH ₃	CH ₃	2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル
240	IV	2-エチルプロピル	CH ₂ CH ₃	CH ₃	2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル
241	I	2-エチルブチル	CH ₃	H	2, 4, 6-トリメチルフェニル
242	I	2-エチルブチル	CH ₃	CH ₃	2, 4, 6-トリメチルフェニル
243	I	2-エチルブチル	CH ₃	H	6-フルオロ-2, 4-ジメトキシフェニル
244	I	2-エチルブチル	CH ₃	CH ₃	6-フルオロ-2, 4-ジメトキシフェニル
245	I	2-エチルブチル	CH ₃	H	2, 6-ジメトキシ-4-クロロフェニル
246	I	2-エチルブチル	CH ₃	CH ₃	2, 6-ジメトキシ-4-クロロフェニル
247	I	2-エチルブチル	CH ₃	H	2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル
248	I	2-エチルブチル	CH ₃	CH ₃	2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル
249	I	2-エチルブチル	CH ₃	H	2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル
250	I	2-エチルブチル	CH ₃	CH ₃	2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル
251	I	2-エチルブチル	CH ₂ CH ₃	CH ₃	2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル
252	I	2-エチルブチル	OCH ₃	CH ₃	2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル
253	II	2-エチルブチル	CH ₃	H	2, 4, 6-トリメチルフェニル
254	II	2-エチルブチル	CH ₃	CH ₃	2, 4, 6-トリメチルフェニル
255	II	2-エチルブチル	CH ₃	H	6-フルオロ-2, 4-ジメトキシフェニル
256	II	2-エチルブチル	CH ₃	CH ₃	6-フルオロ-2, 4-ジメトキシフェニル
257	II	2-エチルブチル	CH ₃	H	2, 6-ジメトキシ-4-クロロフェニル
258	II	2-エチルブチル	CH ₃	CH ₃	2, 6-ジメトキシ-4-クロロフェニル
259	II	2-エチルブチル	CH ₃	H	2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル

10

20

30

40

260	II	2-エチルブチル	CH ₃	CH ₃	2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル
261	II	2-エチルブチル	CH ₂ CH ₃	CH ₃	2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル
262	II	2-エチルブチル	OCH ₃	CH ₃	2-メトキシ-4, 6-ジメチルフェニル

【実施例 2】

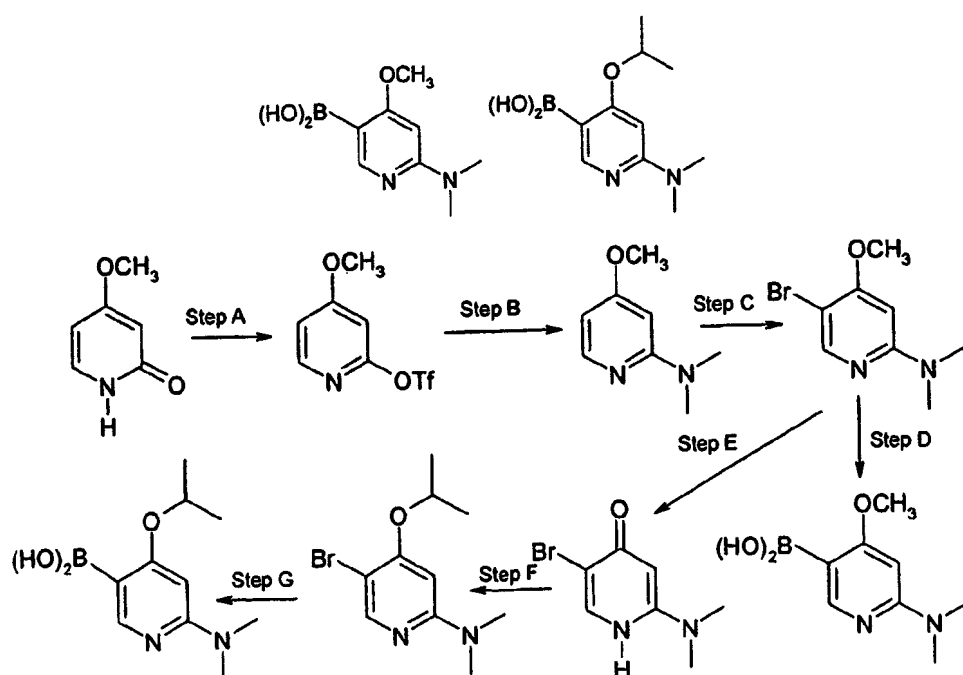
【0167】

(ボロン酸中間体の調製)

A. 2-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピリジン-5-ボロン酸及び2-(ジメチルアミノ)-4-イソプロポキシピリジン-5-ボロン酸の合成

【0168】

【化056】



【0169】

工程 A

4-メトキシ-1H-ピリジン-2-オン (Walters and Shay, Tetrahedron Letters 36 (1995), 7575) のメチレンクロライド (30 mL) 溶液を攪拌して、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (12.9 g) 次いでトリエチルアミン (8.4 g) を 0℃ で加える。反応混合物を 20 分攪拌し、次いで室温まで温める。揮発成分を真空下で蒸発し、次いで残渣を EtOAc に溶解して、炭酸ナトリウム水溶液、水及び食塩水溶液で順次洗浄する。有機層を分離し、乾燥して、真空下で蒸発すると、トリフルオロメタンスルホン酸の 4-メトキシピリジン-2-イルエステルが得られる。これを更に生成することなく次の工程で用いる。

【0170】

工程 B

トリフルオロメタンスルホン酸の 4-メトキシピリジン-2-イルエステル (0.5 g) 及びジメチルアミン (2.4 g) を DMSO (7 mL) に溶解して、40℃ で 1 晩加温する。EtOAc を反応混合物に加えて、食塩水溶液で洗浄する。有機層を分離し、乾燥して、真空下で蒸発する。シリカゲルで精製すると、(4-メトキシピリジン-2-イル

10

20

30

40

50

）ジメチルアミンが得られる。これを更に生成することなく次の工程で用いる。

【0171】

工程 C

N-ブロモスクシンイミド (1.75 g) を (4-メトキシピリジン-2-イル) ジメチルアミン (1.5 g) のクロロホルム (30 mL) 溶液に 0℃で、少しずつ加える。30分後に水 (4 mL) を反応混合物に加えて、塩化メチレンで3回抽出する。合わせた有機層を分離し、乾燥して真空下で蒸発する。シリカゲルで精製すると、(5-ブロモ-4-メトキシ-ピリジン-2-イル) ジメチルアミンが得られる。

LCMS: Rt 1.20 min、m/z 231.03 (M+H)⁺

【0172】

工程 D

n-ブチルリチウム (1.6 Mのヘキサン溶液を2.68 mL) 及びトルエン (7.4 mL) の混合物に-65℃で、トルエン (4 mL) 中の (5-ブロモ-4-メトキシ-ピリジン-2-イル) ジメチルアミン (0.9 g) を滴下する。反応混合物を冷却下で30分間攪拌して、THF (1.6 mL) を加え、そして更に15分間攪拌を続ける。次いで、ホウ酸トリイソプロピル (1.5 g) をゆっくり加えて、攪拌を45分間続ける。次いで、反応混合物を室温まで1晩温めて於いて、1 NのHCl (10 mL) を加える。水層を分離して、有機層を1 NのHCl 及び水で順次洗浄する。合わせた水層を固体の炭酸水素ナトリウムでpH7に調整して、1:1のEtOAc/THFで抽出する。有機層を分離し、乾燥して、真空下で蒸発すると、2-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピリジン-5-ボロン酸が得られる。

LCMS: Rt 2.56 min、m/z 197.12 (M+H)⁺

【0173】

工程 E

DMF (50 mL) 中の (5-ブロモ-4-メトキシ-ピリジン-2-イル) ジメチルアミン (2 g) 及びナトリウムチオメトキシド (3 g) を、封管中で1晩110℃で加熱する。5-ブロモ-2-ジメチルアミノ-1H-ピリジン-4-オンを含有する混合物を精製せずに次の工程に進める。

LCMS: Rt 1.83 min、m/z 216.9 (M+H)⁺

【0174】

工程 F

5-ブロモ-2-ジメチルアミノ-1H-ピリジン-4-オンを含有する混合物に、ヨウ化イソプロピル (1 mL) 及び炭酸カリウム (2.4 g) を加える。70℃に1晩加熱を続けて、反応混合物をセライトでろ過する。セライトをEtOAcでよく洗浄して、次いで合わせたろ液を水及び食塩水溶液で順次洗浄する。次いで、有機層を分離し、乾燥して、真空下で蒸発する。シリカゲル上で精製すると、5-ブロモ-4-イソプロポキシ-ピリジン-2-イル) ジメチルアミンが得られる。

LCMS: Rt 1.92 min、m/z 259.05 (M+H)⁺

【0175】

工程 G

工程 D に於ける 2-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピリジン-5-ボロン酸の調製と同様に、5-ブロモ-4-イソプロピル-ピリジン-2-イル) ジメチルアミンを n-ブチルリチウム及びホウ酸トリイソプロピルで処理すると、2-(ジメチルアミノ)-4-イソプロポキシピリジン-5-ボロン酸が得られる。

LCMS: Rt 1.87 min、m/z 225.1 (M+H)⁺

【0176】

B. 2-(ジエチルアミノ)-4-エチルピリジン-5-ボロン酸の合成

【0177】

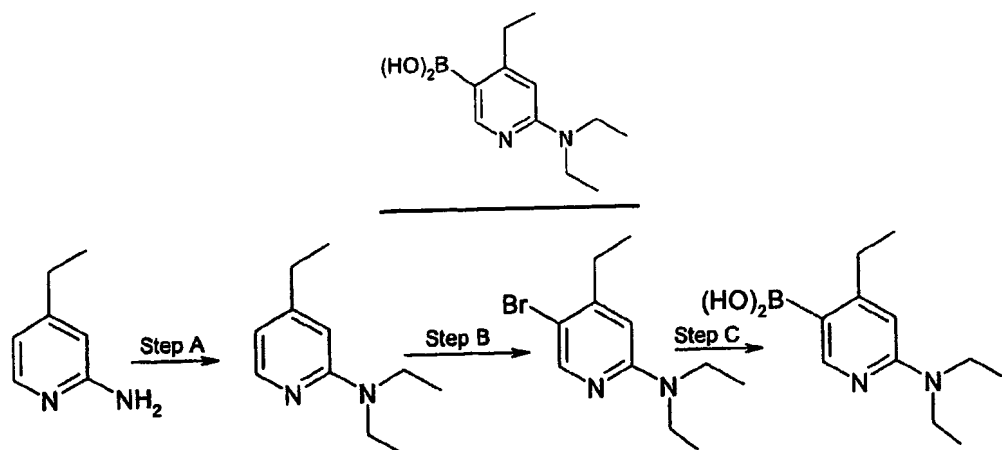
10

20

30

40

【化 0 5 7】



10

【0 1 7 8】

工程 A

2-アミノ-4-エチルピリジン (4.70 g) をジクロロメタン (80 mL) に溶解する。アセトアルデヒド (8.60 mL) を加えて10分間攪拌した後、トリアセトキシ
 20
 ボロハイドライドナトリウム (24.6 g) を加える。1時間後、反応物を水 (300 mL) 及び飽和炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL) の混合物の中に注ぐ。DCM (200 mL x 3) で抽出して、硫酸マグネシウムで乾燥すると、粗製混合物が得られる。このものを更に精製せずに工程 B で用いる。

LCMS: m/z 179.17 (M+H)⁺

【0 1 7 9】

工程 B

工程 A からの粗製混合物を、クロロホルム (150 mL) に溶解して、0℃に冷却する。
 30
 NBS (6.50 g、3回に分けて) を加えて、15分間攪拌する。淡黄色溶液を水 (500 mL) 及び飽和炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL) の混合物の中に注ぐ。DCM (150 mL x 3) で抽出して、硫酸マグネシウムで乾燥すると、粗製混合物が得られる。このものをシリカゲルで精製する。

LCMS: m/z 257.10 (M+H)⁺

【0 1 8 0】

工程 C

t-BuLi (50.1 mL、1.7 N のペンタン溶液) を THF (200 mL) に溶解する。工程 B からの精製物質 (7.31 g、THF 30 mL 中) をゆっくり加えた後、
 40
 -78℃で15分間攪拌する。未反応の臭化物を LCMS でチェックして、ホウ酸トリイソプロピル (26.2 mL) を加えて、反応混合物を1晩室温まで温める。黄色溶液を水 (1000 mL) 及び飽和炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL) の混合物の中に注ぐ。DCM (300 mL x 3) で抽出して硫酸マグネシウムで乾燥すると、高純度の粗生成物が得られる。このものはパラジウム介在カップリング反応に直接用いる。

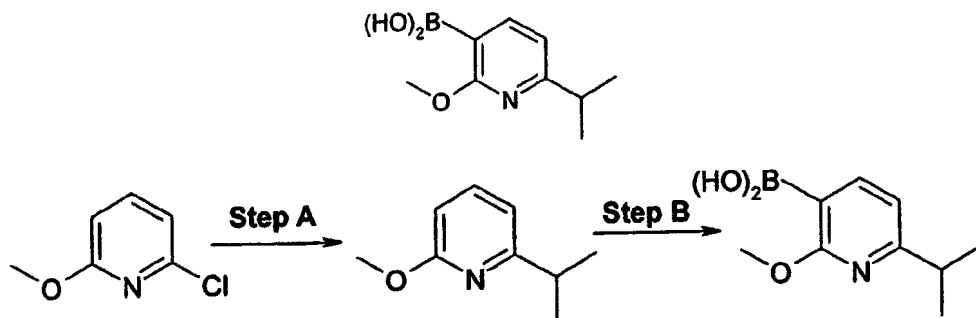
LCMS: m/z 223.19 (M+H)⁺

【0 1 8 1】

C. 2-イソプロピル-6-メトキシピリジン-3-ボロン酸の合成

【0 1 8 2】

【化058】



10

【0183】

工程 A

Furster 等 (JACS 124 (2002) 13856) の方法に従い、2-クロロ-6-メトキシピリジン (100 g) を THF (2300 mL) 及び NMP (335 mL) の混合物中に加えて、 -30°C で攪拌する。Fe(acac)₃ (14.8 g)、次いで塩化イソプロピルマグネシウム (490 mL、2 M の THF 溶液) を加える。反応混合物を 1 時間かけて 0°C に温めて、飽和塩化アンモニウム水溶液 (1000 mL) を加える。水層を分離して、有機層を水 (1000 mL) で 2 回洗浄する。有機層を減圧下で蒸発すると、2-イソプロピル-6-メトキシピリジンが得られる。

20

LCMS: Rt 1.95 min、 m/z 152.12 ($M+H$)⁺

【0184】

工程 B

2-イソプロピル-6-メトキシピリジン (191.4 g) 及び TMDA (146.3 g) を、ジエチルエーテル (1565 mL) に溶解して、 -60°C に冷却する。n-BuLi (760 mL、2 M) を 10 分間かけて加えて、反応混合物を 3.5 時間かけて室温まで温める。反応混合物を再び -60°C に冷却し、ホウ酸トリイソプロピル (476.2 g) を加えて、攪拌を 24 時間続ける。次いで、3 M の HCl (510 mL)、次いで水 (2500 mL) を加える。水層を分離して、有機層を 5% の NaCl 水溶液 (1500 mL) で 3 回洗浄する。この 4 つの水層をジエチルエーテル (2000 mL) で抽出して、合わせた抽出液を真空下で濃縮すると、2-イソプロピル-6-ピリジン-3-ボロン酸が得られる。

30

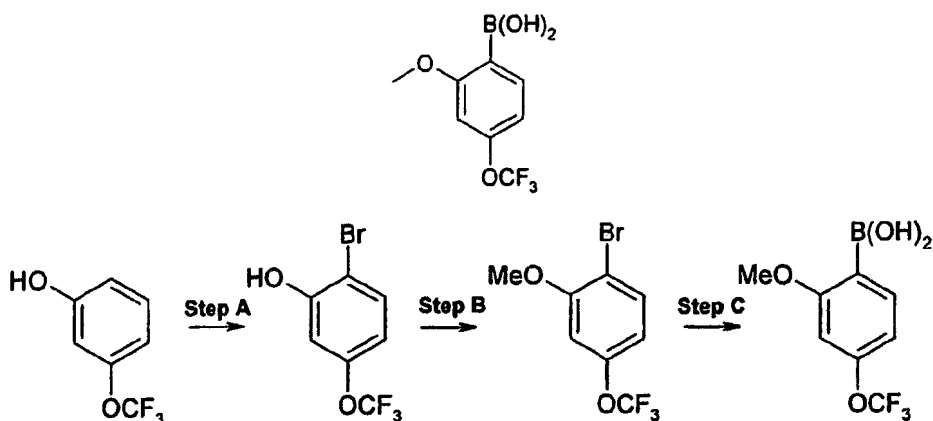
LCMS: Rt 2.80 min、 m/z 196.11 ($M+H$)⁺

【0185】

D. 2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸の合成

【0186】

【化059】



40

50

【0187】

工程 A

3-トリフルオロメトキシフェノール (256.42 g) をジクロロメタン (2000 mL) に溶解して、窒素雰囲気下で 5~10℃ に冷却する。臭素 (241.6 g) を 2 時間かけて滴下し、温度を 5~10℃ の間に保持して、冷却浴を除去する。水 (1000 mL) を加えて、混合物を 10 分間攪拌して分離する。有機層 (500 mL) に更に水、次いで粉末状の炭酸ナトリウム (10~12 g) を、pH が 10~11 になるまで加える。有機層を再び分離し、乾燥して真空下で濃縮する。蒸留すると、2-ブロモ-5-トリフルオロメトキシフェノールが得られ、このものを更に精製せずに次の工程で使用する。

【0188】

工程 B

トルエン (2600 mL) に溶解した 2-ブロモ-5-トリフルオロメトキシフェノール (479 g) に、1~10℃ で水 (400 mL) 中の水酸化ナトリウム (80 g) を加える。反応混合物を 20 分間攪拌した後、臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム (24 g) を加える。硫酸ジメチル (239.3 g) を 4 つに分割し、内温を 12~15℃ 付近に保持して、30 分毎にその 1 部分ずつを加える。反応混合物を 1 晩この温度で攪拌し、次いで水 (1000 mL) を加えて、有機層を分離する。これを水 (600 mL) 及び食塩水 (600 mL) で順次洗浄して、乾燥及び蒸発すると、3-トリフルオロメトキシアニソールが得られ、このものを更に精製せずに次の工程で使用する。

【0189】

工程 C

n-ブチルリチウム (156 mL、2.5 M のヘキサン溶液) を、窒素雰囲気下で、温度を -77℃ と -67℃ の間に保持して、THF (800 mL) に 5 分間かけて加える。温度を -76.0℃ と -62℃ の間に保持しながら、2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシプロモベンゼン (100 g) を 10 分間かけて加える。-76.3℃ と -63.2℃ の温度で、ホウ酸トリメチル (53.8 g) を 10 分間かけて加える。1 時間後、2 N の塩酸 (200 mL) を加えて pH 1 にする。混合物を室温まで温め、有機層を分離して、真空下で濃縮すると、粗製の 2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸が得られる。この固体を沸騰している n-ヘキサンで処理すると、2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸が得られる。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、400 MHz) : 7.89 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H)、6.90 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H)、6.75 (s, 1H)、6.13 (bs, 2H)、3.94 (s, 3H)

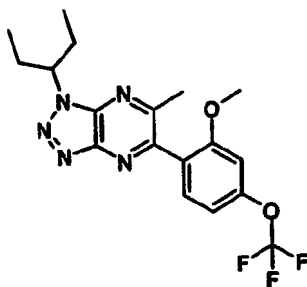
【実施例 3】

【0190】

1-(1-エチル-プロピル)-5-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-6-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピラジンの合成

【0191】

【化 060】

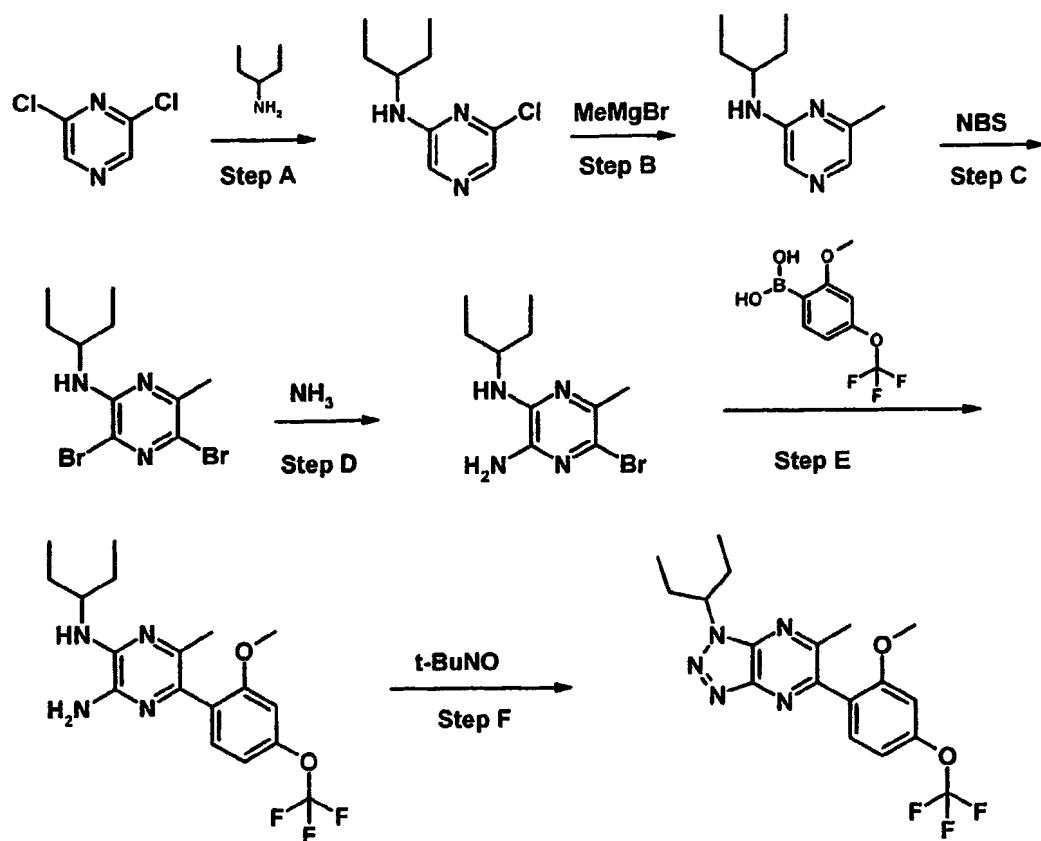


10

20

30

40



10

20

【0192】

工程 A

2, 6-ジクロロピラジン (2.2 g) 及び 1-エチルプロピルアミン (5 mL) の EtOH (10 mL) 溶液をテフロン (登録商標) 封印圧力管中で、140℃で14時間加熱する。得られる溶液を真空下で濃縮し、水で希釈して、ヘキサン-エチルエーテルで2回抽出する。合わせた抽出液を (硫酸ナトリウムで) 乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮して、残渣をシリカゲルのショートパッドでろ過する。ろ液を濃縮すると、2-(3-ペンチルアミノ)-6-クロロピラジンが、放置すると固化する褐色の油状物として得られる。

30

【0193】

工程 B

[1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノイ) プロパン] ジクロロニッケル (II) (540 mg) を、6-クロロピラジン-2-イル-(1-エチルプロピル)-アミン (4.26 g, 21.3 ミリモル) の THF (30 mL) 溶液に室温で加える。室温で10分後、臭化メチルマグネシウム (3.0 M のジエチルエーテル溶液、15.7 mL, 47.1 ミリモル) を 0℃ で滴下する。反応混合物を室温で1時間攪拌する。得られる暗色溶液を塩化アンモニウム水溶液中に注いで、エーテルで2回抽出する。合わせた抽出液を (硫酸ナトリウムで) 乾燥し、ろ過紙、濃縮して、フラッシュカラムクロマトグラフィーにかけると、目的の化合物が淡褐色の油状物として得られる。

40

【0194】

工程 C

工程 B で得られる油状物 (3.7 g, 20.9 ミリモル) のクロロホルム (60 mL) 溶液を、0℃に冷却 (氷水浴) して、N-ブロモスクシンイミド (7.8 g, 44.0 ミリモル) を少しずつ加える。添加が完了した後、反応混合物を、室温まで温めながら1時間攪拌する。次いで、混合物を真空下で少量になるまで濃縮して、ヘキサンで粉碎し、ろ過し、ヘキサンで洗浄しする。ろ液を濃縮して、シリカゲル (酢酸エチルの 8% ヘキサン溶液) のフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけると、3, 5-ジブromo-6-メチルピラジン-2-イル-(1-エチルプロピル)-アミンが得られる。

50

【0195】

工程 D

工程 C で得られる生成物 (5.1 g、15 ミリモル) を室温で、圧力管中のアンモニアのエタノール溶液 (50 mL、2 M) に溶解する。銅 (0) (100 mg、1.6 ミリモル) を加えて、混合物を 100 °C で 16 時間加熱する。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をエーテルに溶解して、食塩水 (100 mL x 5) で洗浄する。有機分画を (硫酸マグネシウムで) 乾燥し、減圧下で濃縮する。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーにかけて、酢酸エチルのヘキサン溶液 (5 ~ 15 %) で溶出すると、5-ブロモ-N²-(1-エチルプロピル)-6-メチルピラジン-2,3-ジアミンが油状物として得られる。

10

H-1 NMR: 4.2 (br, 2H)、3.94 (m, 1H)、3.83 (d, 1H)、2.39 (s, 3H)、1.63 (m, 2H)、1.49 (m, 2H)、0.91 (t, 6H)

【0196】

工程 E

工程 D で得られる生成物 (1.4 g、5.1 ミリモル)、2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸 (2.4 g、10 ミリモル)、及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (100 mg) を、封管中で、トルエン (40 mL) 及び K₂CO₃ 溶液 (10 mL、2 M の水溶液) の混合物に、懸濁する。反応混合物を 80 °C (油浴の温度) で 16 時間加熱する。冷却後、不均一混合物をエーテル及び炭酸水素ナトリウムの間で分配して、有機層を食塩水で洗浄し、(MgSO₄ で) 乾燥して、減圧下で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチルの 25 % ヘキサン溶液) にかけると、標題化合物が淡黄色油状物として得られる。

20

MS: 385 (M+1)

H-1 NMR: 7.25 (d, 1H)、6.88 (d, 1H)、6.78 (s, 1H)、3.9 ~ 4.1 (m, 4H)、3.79 (s, 3H)、2.14 (s, 3H)、1.65 (m, 2H)、1.55 (m, 2H)、0.94 (t, 6H)

C-13 NMR: 157.72、140.80、140.31、143.78、140.04、132.88、131.90、127.77、112.60、104.39、55.63、52.63、26.65、20.83、10.05、

30

F-19 NMR: -58.08

【0197】

工程 F

工程 E の生成物 (50 mg) を室温で 2 mL の THF に溶解する。この溶液に、酢酸 1 滴及び tBuNO (0.1 mL) を加えて、混合物を 50 分間還流する。冷却後、混合物をエーテル及び炭酸水素ナトリウムの間で分配して、有機層を食塩水で洗浄し、(MgSO₄ で) 乾燥して、減圧下で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチルの 25 % ヘキサン溶液) にかけると、標題化合物が非結晶質化合物として得られる。

MS: m/z 396.39 (M+H)⁺

【実施例 4】

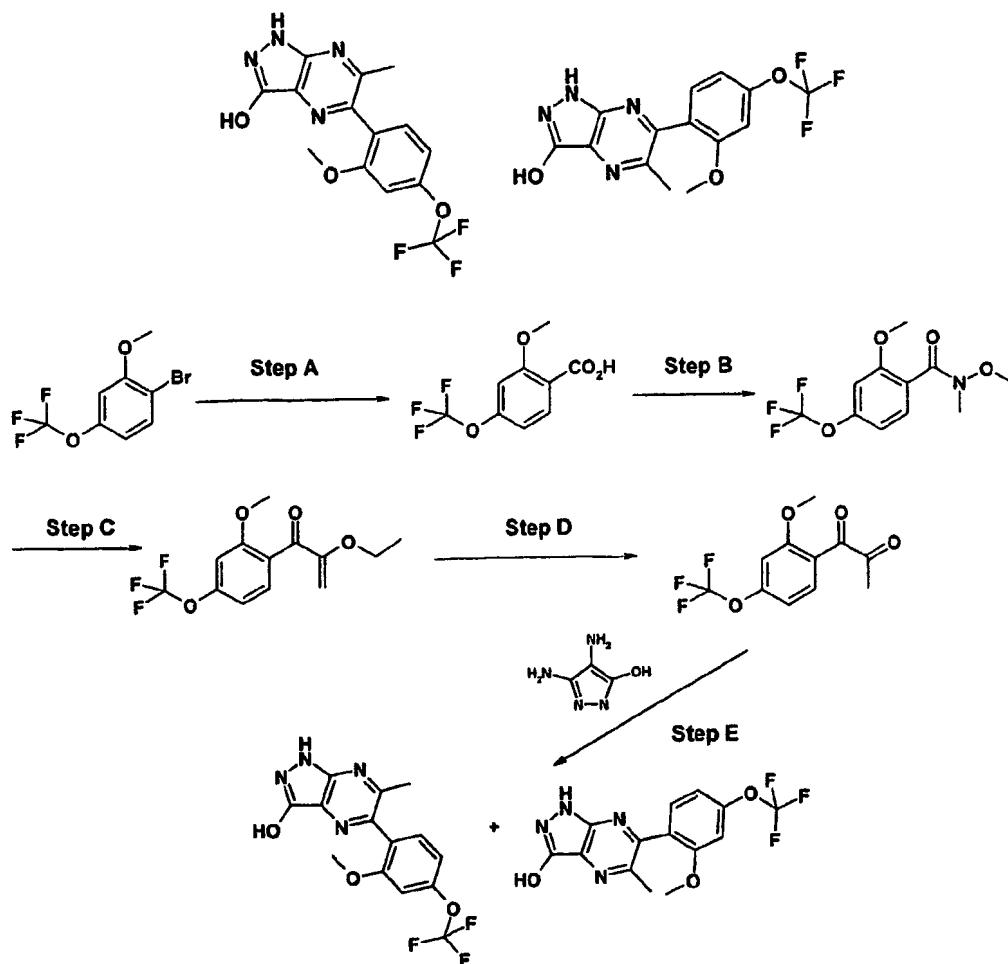
40

【0198】

5-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-6-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-3-オール及び 6-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-5-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-3-オールの合成

【0199】

【化 0 6 1】



10

20

【0200】

工程 A

無水ジエチルエーテル（120 mL）中の 1-ブロモ-2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシベンゼン（15 g）を -78°C に冷却し、引き続き *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液（23.2 mL、2.5 N）で処理する。20 分間攪拌した後、反応混合物を新たに粉碎したドライアイス中に加えて常温になるまで放置する。水（300 mL）を加えて、混合物をジエチルエーテルで抽出する。有機層を分離して、硫酸ナトリウムで乾燥すると、2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシ安息香酸が得られる。

30

LCMS: R_t 2.58 min、 m/z 219.04 ($M+H$)⁺

【0201】

工程 B

Angelastro ら (JOC, 1989, 3913) の方法と同様に、2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシ安息香酸（9.9 g）、*N*-メチルモルホリン（9.2 mL）、クロロギ酸イソブチル及び *N*, *O*-ジメチルヒドロキシルアミン（4.26 g）を用いて、2, *N*-ジメトキシ-*N*-メチル-4-トリフルオロメトキシベンズアミドを合成する。

40

LCMS: R_t 2.71 min、 m/z 280.05 ($M+H$)⁺

【0202】

工程 C

Angelastro ら (JOC, 1989, 3913) の方法と同様に、2, *N*-ジメトキシ-*N*-メチル-4-トリフルオロメトキシベンズアミド（10 g）、エチルビニルエーテル（15.5 mL）及び THF（250 mL）中の *t*-BuLi（105 mL、1.5 M のペンタン溶液）を用いて、2-エトキシ-1-(2-メトキシ-4-トリフルオ

50

ロメトキシフェニル) - プロペノン を合成する。

LCMS: Rt 3.27 min, m/z 291.09 (M+H)⁺

【0203】

工程 D

Angelastroら(JOC, 1989, 3913)の方法と同様に、2-エトキシ-1-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-プロペノン(11.68g)、濃塩酸(80mL)及び1,4-ジオキサンを用いて、1-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-プロパン-1,2-ジオン合成する。

LCMS: Rt 3.12 min, m/z 263.06 (M+H)⁺

【0204】

工程 E

1-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-プロパン-1,2-ジオン(1.42g)及び3,4-ジアミノ-5-ヒドロキシピラゾール硫酸(1.26g)をMeOH(40mL)中で、室温にて、週末をかけて攪拌する。沈殿した生成物をろ過して、乾燥すると、5-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-オール(LCMS: Rt 2.85 min, m/z 341.1 (M+H)⁺)が白色粉末として得られる。

ろ液に水(75mL)を入れると、他の部位異性体が沈殿する。これをろ過して、ろ液を乾燥すると、6-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-5-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-オール(LCMS: Rt 2.87 min, m/z 341.1 (M+H)⁺)が白色粉末として得られる。

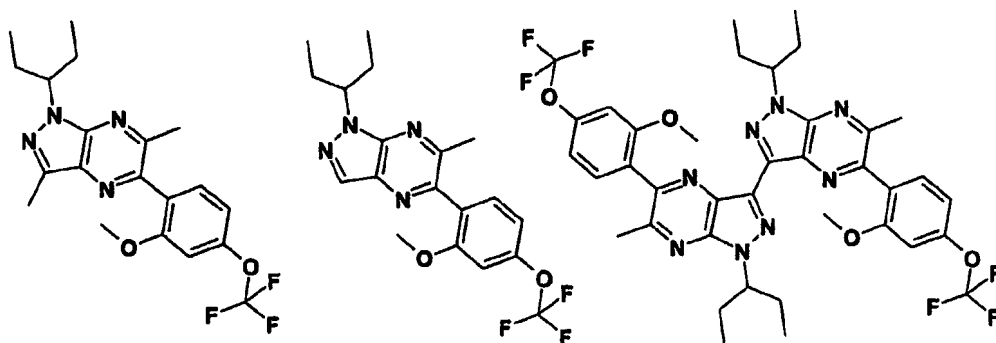
【実施例 5】

【0205】

1-(1-エチル-プロピル)-5-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン、1-(1-エチル-プロピル)-5-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン及び1,1'-ビス-(1-エチル-プロピル)-5,5'-ビス-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-6,6'-ジメチル-1H,1'H-[3,3']ビ[ピラゾロ[3,4-b]ピラジニル]の合成

【0206】

【化062】

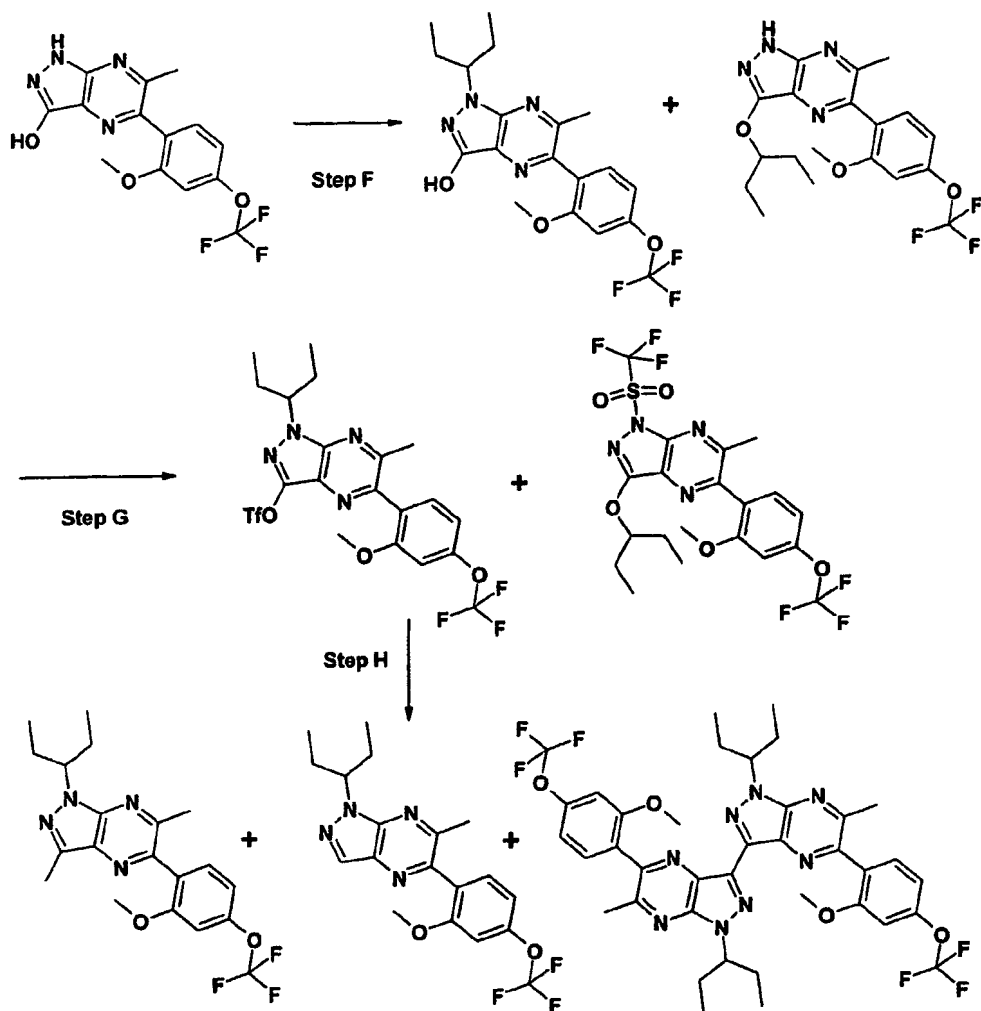


10

20

30

40



10

20

【0207】

工程 F

5-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-オール (540 mg) 及び K_2CO_3 (220 mg) を DMF (7 mL) に溶解する。3-ブロモペンタンをゆっくり加えて、混合物を 60 °C に加熱する。1. 5 時間後、反応物を室温まで冷却し、ろ過し、濃縮してシリカゲルで精製すると、1-(1-エチルプロピル)-5-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-オール及び 3-(1-エチルプロピル)-5-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンが混合物として得られる。

30

LCMS: Rt 3.49 及び 3.63 min、 m/z 411.13 ($M+H$)⁺

【0208】

工程 G

1-(1-エチルプロピル)-5-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-オール及び 1-(1-エチルプロピル)-5-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンの混合物 (192 mg) 及び無水トリフルオロメタンスルホン酸 (90 μ L) を DCM (3.3 mL) に溶解する。0 °C に冷却し、トリエチルアミンを滴下して、冷浴を除去する。15 分後、全ての溶媒を真空下で除去して、残渣をシリカゲルで精製すると、トリフルオロメタンスルホン酸の 1-(1-エチルプロピル)-5-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-イルエステル (LCMS: R

40

50

t 4.42 min、 m/z 543.0 ($M+H$)⁺) 及び 3-(1-エチルプロピル)-5-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンが得られる。

LCMS: Rt 4.10 min、 m/z 473.04 ($M+H$)⁺)

【0209】

工程 H

トリフルオロメタンスルホン酸の 1-(1-エチルプロピル)-5-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-イルエステル (142 mg) 及びホウ酸メチル (156 mg) をトルエン (5 mL) に溶解する。10 分間脱ガスした後、テトラキス(トリフェニルホフィン)パラジウム(0) (24 mg) を加えて、脱ガスを 1 分間行う。1 N の炭酸ナトリウム水溶液 (1 mL) 及び塩化リチウム (33 mg) を加えて、反応混合物を 100℃ で 16 時間攪拌する。引き続き、粗製の混合物をシリカゲルで精製すると、1-(1-エチルプロピル)-5-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (LCMS: Rt 4.07 min、 m/z 409.2 ($M+H$)⁺)、1-(1-エチルプロピル)-5-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン (LCMS: Rt 4.08 min、 m/z 395.16 ($M+H$)⁺) 及び 1,1'-ビス-(1-エチルプロピル)-5,5'-ビス-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-6,6'-ジメチル-1H,1'-H-「3,3'」ビ[ピラゾロ[3,4-b]ピラジニル] が得られる。

LCMS: Rt 4.79 min、 m/z 787.23 ($M+H$)⁺)

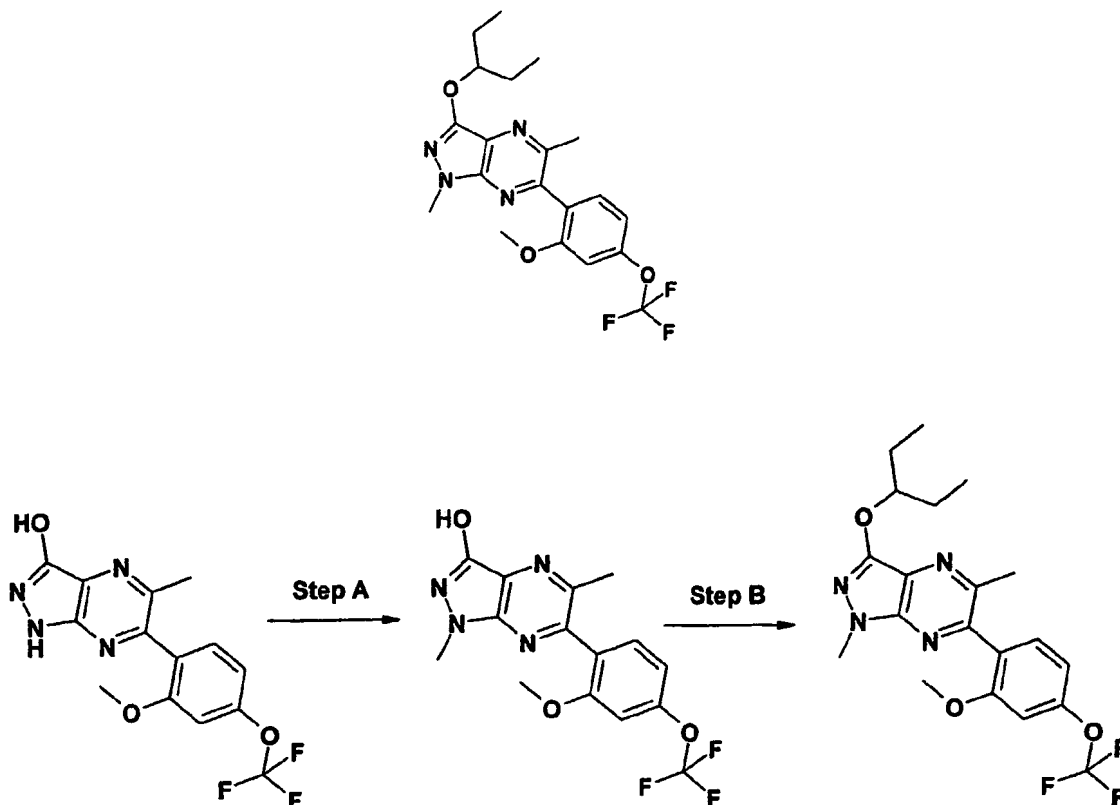
【実施例 6】

【0210】

3-(1-エチルプロポキシ)-6-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンの合成

【0211】

【化 063】



30

40

50

【0212】

工程 A

6-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-5-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-オール(740mg)及び K_2CO_3 (300mg)をDMF(7mL)に溶解する。ヨウ化メチル(300mg)をゆっくり加えて、混合物を60℃に加熱する。1.5時間後に、反応物を室温まで冷却し、ろ過し、濃縮して、シリカゲルで精製すると、6-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-オールが得られる。

LCMS: Rt 3.15min、 m/z 355.1 ($M+H$)⁺

【0213】

工程 B

6-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-3-オール(30mg)及び K_2CO_3 (23mg)をDMF(0.5mL)に溶解する。3-プロモペンタン(19mg)をゆっくり加えて、混合物を60℃に加熱する。1.5時間後に、反応物を室温まで冷却し、水(500μL)を加えて、混合物をEtOAcで抽出する。有機層を分離して、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、シリカゲルで精製すると、3-(1-エチル-プロポキシ)-6-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンが得られる。

LCMS: Rt 4.05min、 m/z 425.16 ($M+H$)⁺

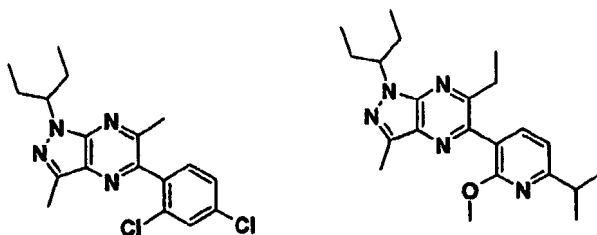
【実施例7】

【0214】

5-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1-エチル-プロピル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン及び6-エチル-1-(1-エチル-プロピル)-5-(6-イソプロピル-2-メトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンの合成

【0215】

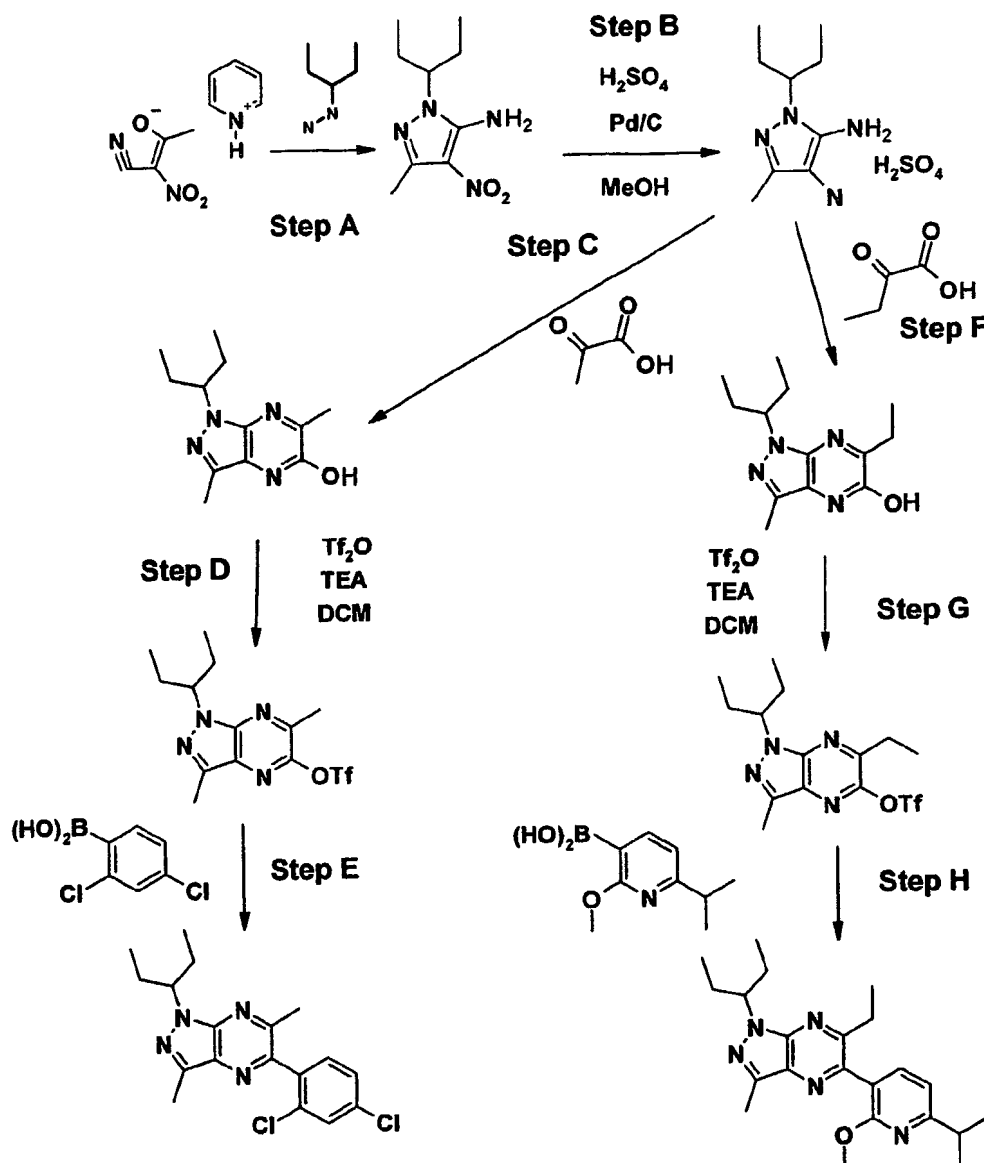
【化064】



10

20

30



10

20

30

【0216】

工程 A

Alberolaら (J. Het Chem. 1986, 1035) による記載の方法と同様にして、1-ニトロ-1-シアノアセトンのピリジニウム塩 (20.5 g) (Alberolaら J. Het Chem. 1982, 1073 に記載)、3-ペンチルヒドラジン塩酸 (20 g) (Arvanitisら WO 99 116 43 に記載) 及びトリエチルアミン (36 g) をメタノール (100 mL) に溶解して、75℃で18時間加熱する。次いで溶媒を蒸発して、残渣を酢酸エチル及び塩化水素酸の水溶液の間で分配する。有機層を分離して硫酸マグネシウムで乾燥する。シリカゲルで最終的に精製すると、2-(1-エチルプロピル)-5-メチル-4-ニトロ-2H-ピラゾロ-3-イルアミンが得られる。

40

Rt 2.38 min、 m/z 213.1 ($M+H$)⁺

【0217】

工程 B

2-(1-エチルプロピル)-5-メチル-4-ニトロ-2H-ピラゾロ-3-イルアミン (512 mg)、硫酸 (129 μL)、10%の Pd/C (100 mg) 及び MeOH (10 mL) を、55 psi の水素雰囲気下、パールシェーカーで振盪する。セライトでろ過して、濃縮すると、2-(1-エチルプロピル)-5-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジアミン硫酸が白色の粉末として得られる。

50

Rt 1.85 min、m/z 183.2 (M+H)⁺

【0218】

工程 C

前工程からの 2-(1-エチルプロピル)-5-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジアミン硫酸、ピルビン酸 (255 mg) 及び EDAC・HCl (556 mg) を DCM (10 mL) 及び DMF (2 mL) の混合物に溶解する。室温で 1 晩攪拌した後、溶媒を真空下で除去して、残渣をシリカゲルで精製すると、1-(1-エチルプロピル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-5-オールが得られる。

Rt 2.72 min、m/z 235.2 (M+H)⁺

【0219】

10

工程 D

1-(1-エチルプロピル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-5-オール (90 mg) 及び無水トリフルオロメタンスルホン酸 (74 µL) を DCM (2 mL) に溶解する。0℃に冷却した後、トリエチルアミン (118 µL) を滴下して、冷却浴を除去する。15分後、全ての溶媒を真空下で除去して、残渣をシリカゲルで精製すると、トリフルオロメタンスルホン酸の 1-(1-エチルプロピル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-5-イルエステルが得られる。

Rt 4.15 min、m/z 367.1 (M+H)⁺

【0220】

20

工程 E

トリフルオロメタンスルホン酸の 1-(1-エチルプロピル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-5-イルエステル (130 mg) 及び 2,4-ジクロロベンゼンボロン酸 (71 mg) をトルエン (2.5 mL) に溶解する。脱ガスを 10 分間行った後、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (33 mg) を加え、次いで脱ガスを 1 分間行う。1N の炭酸ナトリウム水溶液 (710 µL) 及び塩化リチウム (45 mg) を加えて、反応混合物を 100℃で 16 時間加熱する。引き続き、粗製混合物をシリカゲルで精製すると、5-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1-エチルプロピル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジンが得られる。

30

Rt 4.28 min、m/z 363.1 (M+H)⁺

【0221】

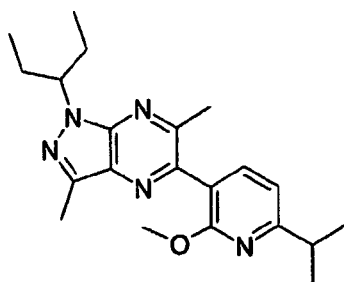
工程 E に於けるボロン酸と類似のものを用い、以下の化合物を合成する。

1-(1-エチルプロピル)-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン

LCMS: Rt 4.38 min、m/z 368.3 (M+H)⁺

【0222】

【化065】



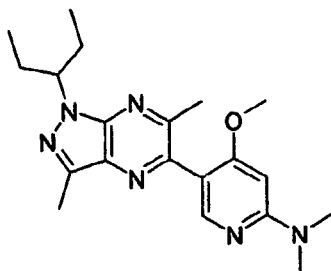
40

【0223】

{5-[1-(1-エチルプロピル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-5-イル]-4-メトキシ-ピリジン-2-イル}-ジメチル-アミン

50

R t 2.70 min、m/z 369.2 (M+H)⁺
 【0224】
 【化066】

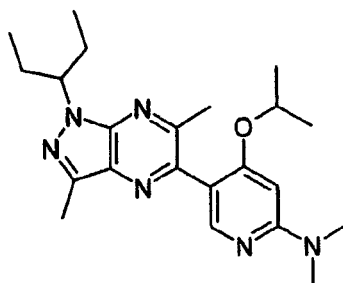


10

【0225】

{5-[1-(1-エチルプロピル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-4-イソプロポキシ-ピリジン-2-イル}-ジメチルアミン

R t 2.5 min、m/z 397.2 (M+H)⁺
 【0226】
 【化067】



20

【0227】

工程 F

2-(1-エチルプロピル)-5-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジアミン硫酸(5 g)、2-ケト酪酸(1.83 g)及び塩化4-(4,6-ジメトキシ[1.3.5]トリアジン-2-イル)-4-モルホリニウムの水和物(5 g)をDMF(80 mL)に溶解する。室温で1晩攪拌した後、水を加えて、混合物をEtOAcで抽出する。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥して残渣をシリカゲルで精製すると、6-エチル-1-(1-エチルプロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-オールが得られる。

R t 2.76 min、m/z 249.17 (M+H)⁺
 【0228】

工程 G

工程Dと同様な方法で、6-エチル-1-(1-エチルプロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-オール(3.9 g)及び無水トリフルオロメタンスルホン酸(4.22 mL)から、トリフルオロメタンスルホン酸の6-エチル-1-(1-エチルプロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イルエステルが得られる。

R t 4.3 min、m/z 381.1 (M+H)⁺
 【0229】

工程 H

工程Eと同様な方法で、トリフルオロメタンスルホン酸の6-エチル-1-(1-エチルプロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イルエステ

30

40

50

ル (1.78 g) 及び 6-イソプロピル-2-メトキシ-3-ピリジンボロン酸 (1.08 g) から、6-エチル-1-(1-エチル-プロピル)-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジンが得られる。

Rt 4.37 min、 m/z 382.25 ($M+H$)⁺

【0230】

工程Hに於けるボロン酸と類似のものを用い、以下の化合物を合成する。

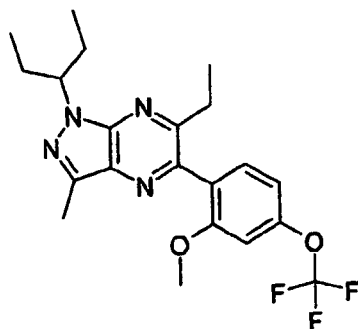
6-エチル-1-(1-エチル-プロピル)-5-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン

Rt 4.29 min、 m/z 423.2 ($M+H$)⁺

10

【0231】

【化068】



20

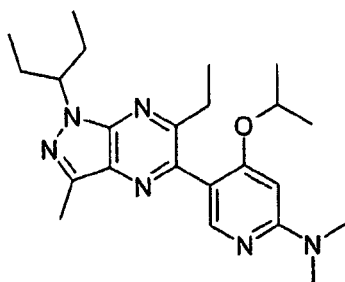
【0232】

{5-[6-エチル-1-(1-エチル-プロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-5-イル]-4-イソプロポキシ-ピリジン-2-イル}-ジメチル-アミン

Rt 2.99 min、 m/z 411.3 ($M+H$)⁺

【0233】

【化069】



30

【0234】

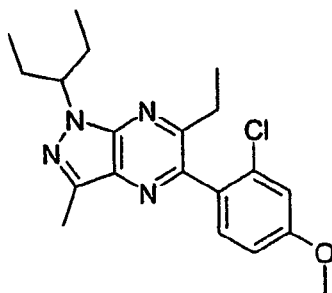
5-(2-クロロ-4-メトキシ-フェニル)-6-エチル-1-(1-エチル-プロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン

Rt 4.24 min、 m/z 373.2 ($M+H$)⁺

40

【0235】

【化 0 7 0】



10

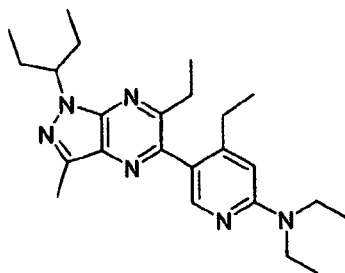
【0 2 3 6】

ジエチル- { 4-エチル-5-[6-エチル-1-(1-エチルプロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-5-イル] -ピリジン-2-イル} -アミン

R t 3. 12 min、m/z 409. 3 (M+H)⁺

【0 2 3 7】

【化 0 7 1】



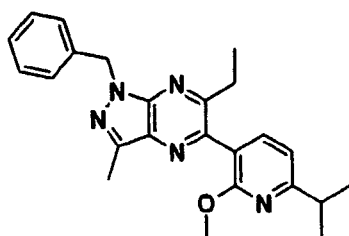
20

【0 2 3 8】

1-ベンジル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジンの合成

【0 2 3 9】

【化 0 7 2】



30

【0 2 4 0】

工程 A 及び続く工程 F に於ける 3-ペンチルヒドラジン塩酸をベンジルヒドラジン塩酸に置き換えて、同様な方法で、1-ベンジル-6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジンを得る。

R t 4. 20 min、m/z 402. 2 (M+H)⁺

【0 2 4 1】

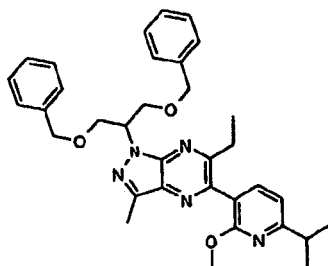
1-(2-ベンジルオキシ-1-ベンジルオキシメチル-エチル)-6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジンの合成

【0 2 4 2】

40

50

【化 0 7 3】



【0 2 4 3】

10

工程 A 及び続く工程 F に於ける 3-ペンチルヒドラジン塩酸を (2-ベンジルオキシ-1-ベンジリオキシメチル-エチル)-ヒドラジンヘミオキサレート (Tetrahedron 67 (2001) 8917-8923) に置き換えて、同様な方法で、2-(2-ベンジルオキシ-1-ベンジリオキシメチル-エチル)-5-メチル-4-ニトロ-2H-ピラゾール-3-イルアミンを得る。

LCMS: m/z 397.19 ($M+H$)⁺、 R_t 3.27 min.

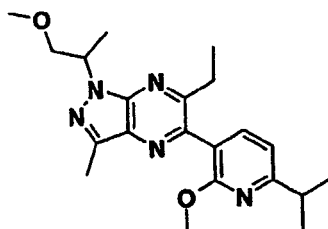
【0 2 4 4】

6-エチル-1-(2-メトキシ-1-メチル-エチル)-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジンの合成

20

【0 2 4 5】

【化 0 7 4】



30

【0 2 4 6】

工程 A に於ける 3-ペンチルヒドラジン塩酸を (2-メトキシ-1-メチル-エチル)-ヒドラジン塩酸に置き換えて、同様な方法で、6-エチル-1-(2-メトキシ-1-メチル-エチル)-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジンを得る。

R_t 3.92 min、 m/z 384.21 ($M+H$)⁺

【実施例 8】

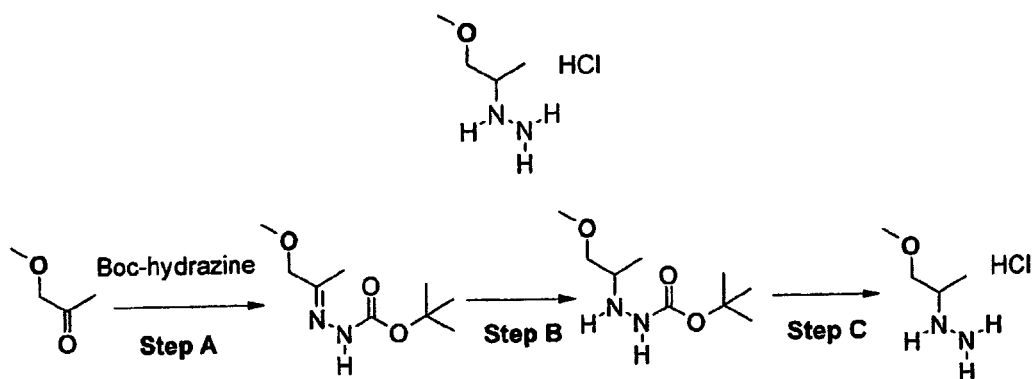
【0 2 4 7】

(2-メトキシ-1-メチル-エチル)-ヒドラジン塩酸の合成

【0 2 4 8】

40

【化 0 7 5】



10

【0 2 4 9】

工程 A

ヘプタン（400 mL）中の1-メトキシ-プロパン-2-オン（10 g）を50℃に温めて、トルエン（30 mL）中のBoc-ヒドラジン（19.5 g）を加える。加えた後、反応液を70℃で2時間加熱して、室温で1晩攪拌する。形成される沈殿物を採取し、ヘプタンで洗浄して、乾燥すると、N'-（2-メトキシ-1-メチル-エチリデン）-ヒドラジン-カルボン酸のtert-ブチルエステルが得られる。

LCMS: Rt 1.93 min、m/z 203.13 (M+H)⁺

20

【0 2 5 0】

工程 B

N'-（2-メトキシ-1-メチル-エチリデン）-ヒドラジン-カルボン酸のtert-ブチルエステル（18.6 g）、PtO₂（1 g）及び氷酢酸（92 mL）を、55 psiの水素雰囲気下で、パールシェーカー上で1.5時間振盪する。混合物をセライトでろ過して真空下で濃縮し、炭酸水素ナトリウムの半飽和水溶液を加えて、混合物をエーテルで抽出する。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥して、真空下で濃縮すると、N'-（2-メトキシ-1-メチル-エチル）-ヒドラジン-カルボン酸のtert-ブチルエステルが得られる。

Rt 1.67 min、m/z 205.16 (M+H)⁺

30

【0 2 5 1】

工程 C

N'-（2-メトキシ-1-メチル-エチル）-ヒドラジン-カルボン酸のtert-ブチルエステル（4.26 g）及びHCl液の1Mエーテル溶液（50 mL）を1時間還流する。溶媒を真空下で除去すると、（2-メトキシ-1-メチル-エチル）-ヒドラジン塩酸が得られる。

Rt 0.47 min、m/z 105.11 (M+H)⁺

【実施例 9】

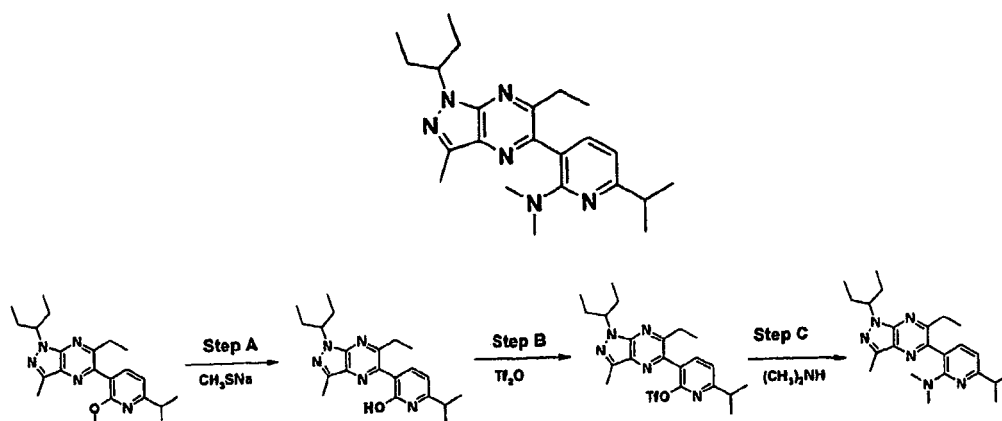
【0 2 5 2】

{3-[6-エチル-1-(1-エチル-プロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル}-ジメチル-アミンの合成

40

【0 2 5 3】

【化 0 7 6】



10

【0 2 5 4】

工程 A

6-エチル-1-(1-エチル-プロピル)-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(1.57 g)及びナトリウムメタンチオレート(2.88 g)をDMF(40 mL)に溶解して、110℃で1時間加熱する。混合物を室温まで冷却した後、EtOAc(40 mL)を加えて、混合物を水(30 mL x 2)及び食塩水で洗浄する。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥して、濃縮すると、3-[6-エチル-1-(1-エチル-プロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-オールが得られる。

20

LCMS: Rt 3.18 min、m/z 368.34 (M+H)⁺

【0 2 5 5】

工程 B

3-[6-エチル-1-(1-エチル-プロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-オール(1.11 g)及び無水トリフルオロメタンスルホン酸(610 µL)をDCM(30 mL)に溶解する。0℃に冷却した後、トリエチルアミン(926 µL)を滴下して、冷却浴を除去する。15分間後、全ての溶媒を真空下で除去して、残渣をシリカゲルで精製すると、トリフルオロメタンスルホン酸の3-[6-エチル-1-(1-エチル-プロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イルエステルが得られる。

30

LCMS: Rt 4.25 min、m/z 500.18 (M+H)⁺

【0 2 5 6】

工程 C

トリフルオロメタンスルホン酸の3-[6-エチル-1-(1-エチル-プロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イルエステル(50 mg)及びジメチルアミン(2 MのTHF溶液、100 µL)をDMSO(500 µL)に溶解する。130℃で15分間マイクロ波を照射した後、水(500 µL)を加えて、混合物をEtOAcで抽出する。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥して、真空下で濃縮すると、残渣が得られ、これをシリカゲルで精製すると、{3-[6-エチル-1-(1-エチル-プロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル}-ジメチルアミンが得られる。

40

Rt 3.58 min、m/z 395.27 (M+H)⁺

【0 2 5 7】

工程Cに於けるアミンの類似物を用いて、以下の化合物を合成する。

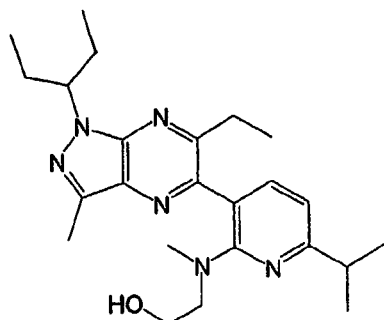
50

2 - ({ 3 - [6 - エチル - 1 - (1 - エチル - プロピル) - 3 - メチル - 1 H - ピラ
ゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 5 - イル] - 6 - イソプロピル - ピリジン - 2 - イル } -
メチル - アミノ) - エタノール

R t 2 . 8 m i n 、 m / z 4 2 5 . 2 8 (M + H) ⁺

【 0 2 5 8 】

【 化 0 7 7 】



10

【 0 2 5 9 】

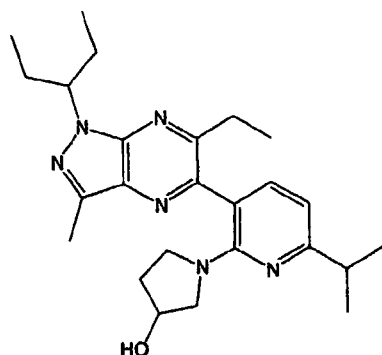
1 - ({ 3 - [6 - エチル - 1 - (1 - エチル - プロピル) - 3 - メチル - 1 H - ピラ
ゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 5 - イル] - 6 - イソプロピル - ピリジン - 2 - イル } -
ピロリジン - 3 - オール

L C M S : R t 2 . 6 3 m i n 、 m / z 4 3 7 . 2 8 (M + H) ⁺

20

【 0 2 6 0 】

【 化 0 7 8 】



30

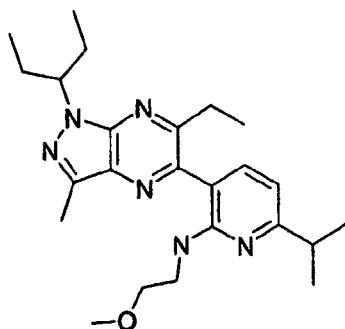
【 0 2 6 1 】

{ 3 - [6 - エチル - 1 - (1 - エチル - プロピル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b]
ピラジン - 5 - イル] - 6 - イソプロピル - ピリジン - 2 - イル } - (2 -
メトキシ - エチル) - アミン

R t 2 . 9 m i n 、 m / z 4 2 5 . 2 8 (M + H) ⁺

【 0 2 6 2 】

【 化 0 7 9 】



40

【 0 2 6 3 】

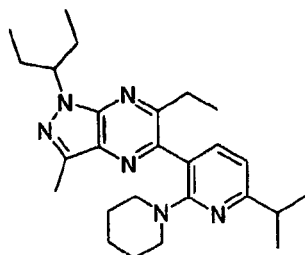
50

3'-[6-エチル-1-(1-エチル-プロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-6'-イソプロピル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル

Rt 4.58 min、m/z 435.30 (M+H)⁺

【0264】

【化080】



10

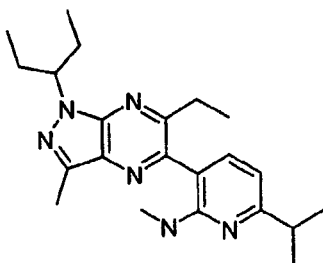
【0265】

{3-[6-エチル-1-(1-エチル-プロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル}-メチル-アミン

Rt 2.92 min、m/z 381.3 (M+H)⁺

【0266】

【化081】



20

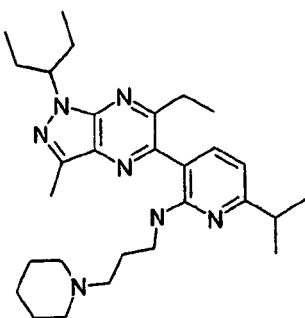
【0267】

{3-[6-エチル-1-(1-エチル-プロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル}-(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-アミン

Rt 2.84 min、m/z 492.4 (M+H)⁺

【0268】

【化082】



30

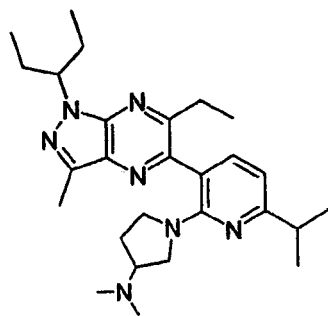
40

【0269】

(1-{3-[6-エチル-1-(1-エチル-プロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル}-ピロリジン-3-イル)-ジメチル-アミン

50

Rt 2.85 min、m/z 464.34 (M+H)⁺
 【0270】
 【化083】



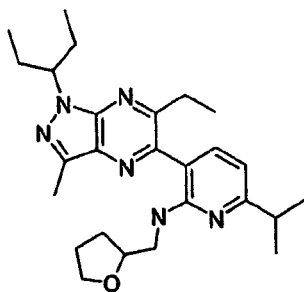
10

【0271】

{3-[6-ethyl-1-(1-ethyl-propyl)-3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl]-6-isopropyl-pyridin-2-yl}-(2-methyl-2H-pyridin-6-yl)-amine

Rt 2.77 min、m/z 451.28 (M+H)⁺
 【0272】
 【化084】

20

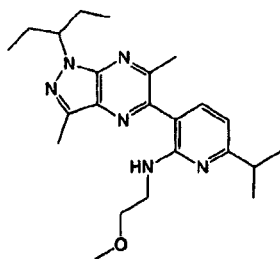


【0273】

{3-[1-(1-ethyl-propyl)-3,6-dimethyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl]-6-isopropyl-pyridin-2-yl}-(2-methoxyethyl)-amine synthesis

【0274】
 【化085】

30



40

【0275】

Engineering A in which, 1-(1-ethyl-propyl)-5-(6-isopropyl-2-methoxypyridin-3-yl)-3,6-dimethyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine, and in Engineering C in which, methoxyethylamine is substituted for the same treatment, {3-[1-(1-ethyl-propyl)-3,6-dimethyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl]-6-isopropyl-pyridin-2-yl}-(2-methoxyethyl)-amine

50

エチル) - アミンが得られる。

Rt 2.65 min m/z、411.29 (M+H)⁺

【0276】

工程Cに於けるアミンの類似物を用いて、以下の化合物を合成する。

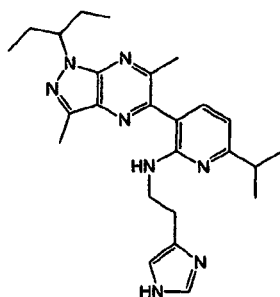
{3-[1-(1-エチル-プロピル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル}-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-アミン

Rt 2.18 min、m/z 447.30 (M+H)⁺

【0277】

【化086】

10



【0278】

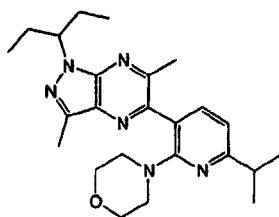
1-(1-エチル-プロピル)-5-(6-イソプロピル-2-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

Rt 3.92 min、m/z 423.27 (M+H)⁺

【0279】

【化087】

20



30

【0280】

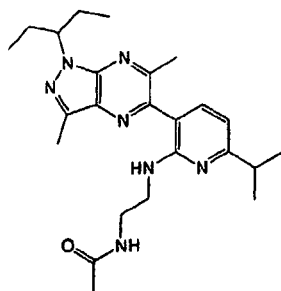
N-(2-{3-[1-(1-エチル-プロピル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド,

Rt 2.37 min、m/z 438.29 (M+H)⁺

【0281】

【化088】

40



【0282】

N'-{3-[1-(1-エチル-プロピル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド,

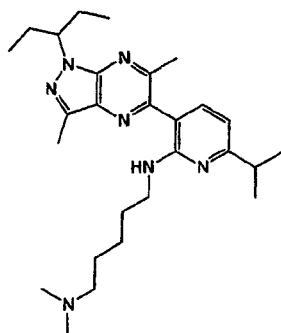
50

3,4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル}-N,N-ジメチル-ペンタン-1,5-ジアミン

Rt 2.07 min、m/z 466.38 (M+H)⁺

【0283】

【化089】



10

【0284】

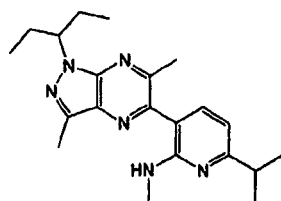
{3-[1-(1-エチル-プロピル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル}-メチル-アミン

Rt 2.72 min、m/z 367.3 (M+H)⁺

20

【0285】

【化090】



【0286】

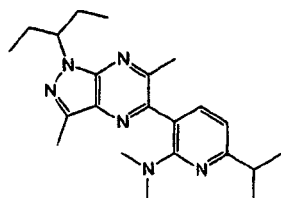
{3-[1-(1-エチル-プロピル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル}-ジメチル-アミン

Rt 3.18 min、m/z 381.26 (M+H)⁺

30

【0287】

【化091】



40

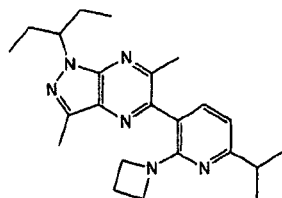
【0288】

5-(2-アゼチジン-1-イル-6-イソプロピル-ピリジン-3-イル)-1-(1-エチル-プロピル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン.

Rt 2.95 min、m/z 393.3 (M+H)⁺

【0289】

【化092】



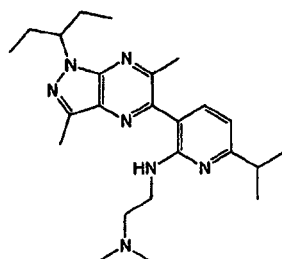
【0290】

N' - { 3 - [1 - (1 - エチル - プロピル) - 3 , 6 - ジメチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 5 - イル] - 6 - イソプロピル - ピリジン - 2 - イル } - N , N - ジメチル - エタン - 1 , 2 - ジアミン

Rt 2.70 min、m/z 424.32 (M+H)⁺

【0291】

【化093】



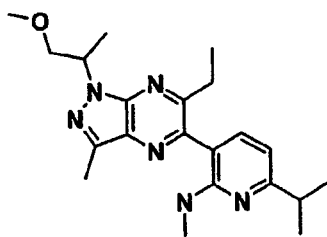
20

【0292】

{ 3 - [6 - エチル - 1 - (2 - メトキシ - 1 - メチル - エチル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 5 - イル] - 6 - イソプロピル - ピリジン - 2 - イル } - メチルアミンの合成

【0293】

【化094】



30

【0294】

工程Aの6-エチル-1-(1-エチル-プロピル)-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンを6-エチル-1-(2-メトキシ-1-メチル-エチル)-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンに置き換えて、そして工程Cのジメチルアミンをメチルアミンに置き換えて、類似の方法で、{ 3 - [6 - エチル - 1 - (2 - メトキシ - 1 - メチル - エチル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 5 - イル] - 6 - イソプロピル - ピリジン - 2 - イル } - メチルアミンを得る。

Rt 2.32 min m/z、383.24 (M+H)⁺

【0295】

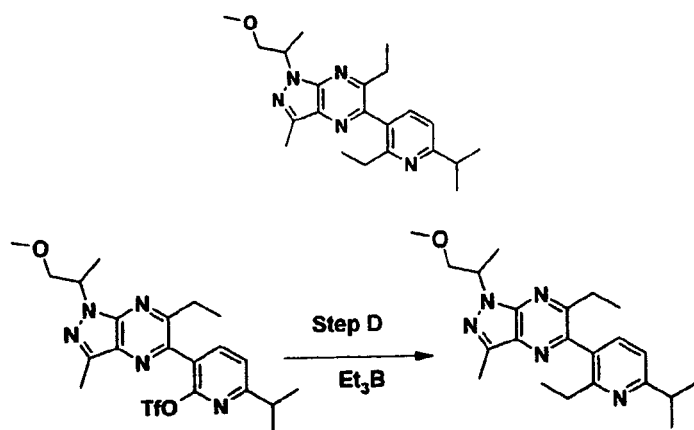
6 - エチル - 5 - (2 - エチル - 6 - イソプロピル - ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - メトキシ - 1 - メチル - エチル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジ

50

ンの合成

【0296】

【化095】



10

【0297】

工程 D

6-エチル-1-(2-メトキシ-1-メチル-エチル)-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンを工程 A の 6-エチル-1-(1-エチル-プロピル)-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンと置き換えて、工程 D を以下の方法で実施する。トリフルオロメタンスルホン酸の 3-[6-エチル-1-(2-メトキシ-1-メチル-エチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イルエステル (57 mg) 及びボラン酸トリエチル (1 M のヘキサン溶液、34 μ L) をトルエン (1.5 mL) に溶解する。脱ガスを 10 分間行った後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (10.5 mg) を加えて、引き続いて脱ガスを 1 分間行う。1 N の炭酸ナトリウム水溶液 (228 μ L) 及び塩化リチウム (14.5 mg) を加えて、反応混合物を 100 $^{\circ}$ C で 2 時間加熱する。混合物を室温まで冷却し、水を加えて、混合物を EtOAc で抽出する。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥して、真空下で蒸発する。シリカゲルで精製すると、6-エチル-5-(2-エチル-6-イソプロピル-ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシ-1-メチル-エチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンが得られる。

20

30

Rt 2.42 min、m/z 382.26 (M+H)⁺

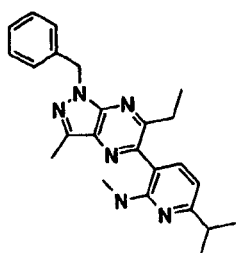
【実施例 10】

【0298】

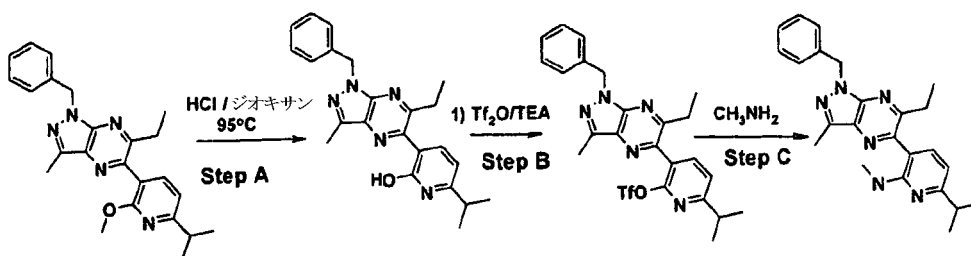
{3-[1-ベンジル-6-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル}-メチルアミン

【0299】

【化096】



40



【0300】

工程 A

1-ベンジル-6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(1.9 g)を1,4-ジオキサン中の4MのHCL液(25 mL)に溶解して、95℃で40分間加熱する。全ての溶媒を真空下で除去して、EtOAc(30 mL)及び水(20 mL)を加える。沈殿した固体を採取して乾燥すると、3-(1-ベンジル-6-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル)-6-イソプロピル-ピリジン-2-オールが得られる。

Rt 3.059 min、m/z 388.2 (M+H)⁺

【0301】

工程 B

トリフルオロメタンスルホン酸の3-[6-エチル-1-(1-エチル-プロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イルエステルの調製と同様に、3-(1-ベンジル-6-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル)-6-イソプロピル-ピリジン-2-オール(1.6 g)及び無水トリフルオロメタンスルホン酸(873 μL)から、トリフルオロメタンスルホン酸の3-(1-ベンジル-6-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル)-6-イソプロピル-ピリジン-2-イルエステルが得られる。

Rt 4.1 min、m/z 520.2 (M+H)⁺

【0302】

工程 C

トリフルオロメタンスルホン酸の3-(1-ベンジル-6-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル)-6-イソプロピル-ピリジン-2-イルエステル(1.4 g)及びメチルアミン(2MのNMP溶液、14 mL)を80℃で2時間加熱する。室温まで冷却した後、水(20 mL)を加えて、混合物をEtOAcで抽出する。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥して、真空下で蒸発する。残渣をシリカゲルで精製すると、[3-(1-ベンジル-6-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル)-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル]-メチルアミンが得られる。

Rt 2.65 min、m/z 401.3 (M+H)⁺

【実施例11】

【0303】

{3-[1-(1-ジエトキシメチル-プロピル)-6-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル}-メチルアミン及び{3-[6-エチル-3-メチル-1-(1-モルホリン-4-イルメチル-プロピル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル}-メチルアミンの合成

【0304】

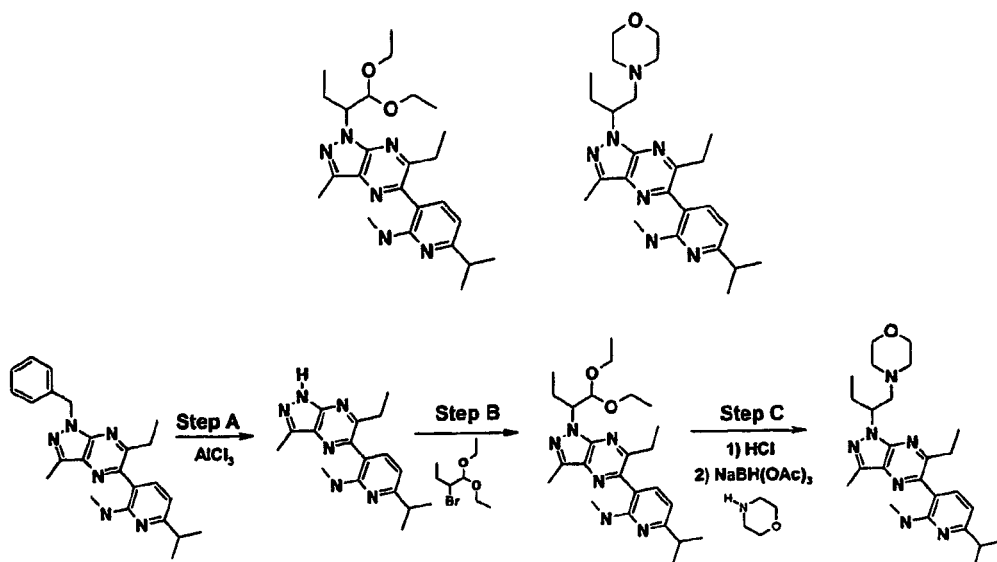
10

20

30

40

【化 0 9 7】



10

【0305】

工程 A

[3-(1-ベンジル-6-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル)-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル]-メチルアミン(130 mg)を無水トルエン(8 mL)に溶解して、塩化アルミニウム(173 mg)を加える。混合物を50℃で16時間加熱してから、全ての溶媒を真空下で除去する。残渣をEtOAcに再溶解して、氷冷した飽和塩化アンモニウムのスラリー中に加える。混合物をEtOAcで抽出して、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥して、真空下で蒸発する。シリカゲルで精製すると、[3-(6-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル)-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル]-メチルアミンが得られる。

20

Rt 1.90 min m/z 311.2 (M+H)⁺

【0306】

工程 B

[3-(6-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル)-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル]-メチルアミン(66 mg)、α-ブロモブチルアルデヒド-ジエチルアセタール(72 mg)及びK₂CO₃(74 mg)をDMF(1 mL)に溶解して、60℃に加熱する。18時間後、反応混合物を室温まで冷却し、ろ過し、濃縮してシリカゲルで精製すると、{3-[1-(1-ジエトキシメチル-プロピル)-6-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル}-メチルアミンが得られる。

30

Rt 2.58 min, m/z 455.3 (M+H)⁺

【0307】

工程 C

{3-[1-(1-ジエトキシメチル-プロピル)-6-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル}-メチルアミン(20 mg)及び1NのHCl水溶液(100 μL)をアセトン(500 μL)に溶解して、60℃に加熱する。24時間後、反応混合物を室温まで冷却し、濃縮してシリカゲルで精製すると、中間体のアルデヒドが得られる。次いでこれをモルホリン及びDCM中のトリアセトキシボロヒドリドで処理する。1晩攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、混合物をEtOAcで抽出する。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥して、真空下で蒸発する。シリカゲルで精製すると、{3-[6-エチル-3-メチル-1-(1-モルホリン-4-イルメチル-プロピル)-1H-ピラゾロ[3,4

40

50

－b] ピラジン－5－イル]－6－イソプロピル－ピリジン－2－イル}－メチル－アミンが得られる。

Rt 2.62 min、m/z 452.3 (M+H)⁺

【0308】

工程Bに於けるアルキル化剤の類似物を用いて、以下の化合物を合成する。

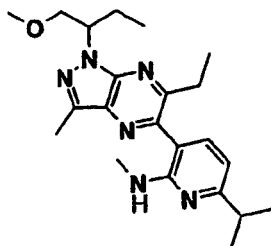
{3－[6－エチル－1－(1－メトキシメチル－プロピル)－3－メチル－1H－ピラゾロ[3,4－b]ピラジン－5－イル]－6－イソプロピル－ピリジン－2－イル}－メチル－アミン

Rt 2.82 min、m/z 397.2 (M+H)⁺

【0309】

10

【化098】



【0310】

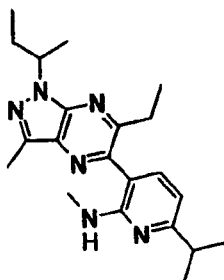
20

[3－(1－sec－ブチル－6－エチル－3－メチル－1H－ピラゾロ[3,4－b]ピラジン－5－イル)－6－イソプロピル－ピリジン－2－イル]－メチル－アミン

LCMS: Rt 2.60 min、m/z 367.3 (M+H)⁺

【0311】

【化099】



30

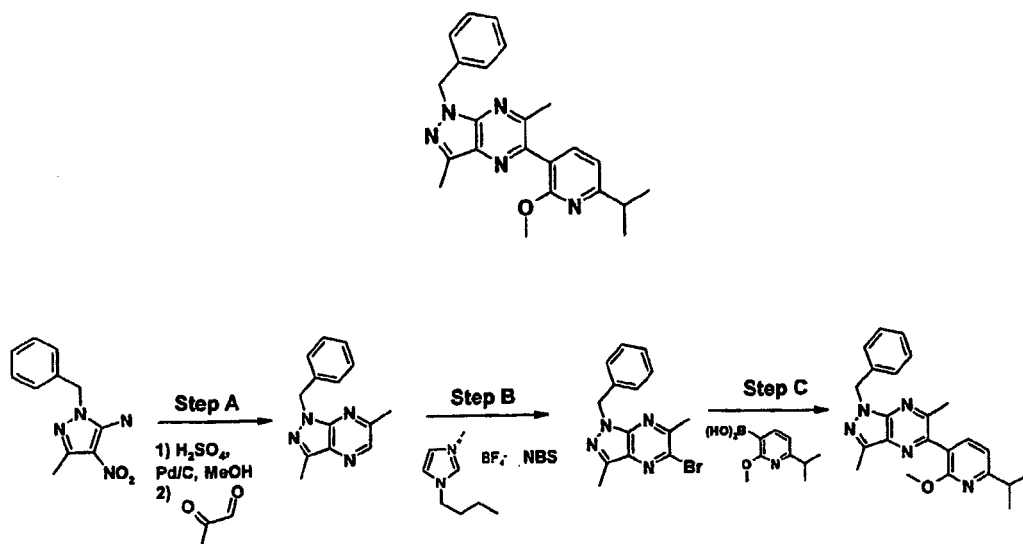
【実施例12】

【0312】

1－ベンジル－5－(6－イソプロピル－2－メトキシ－ピリジン－3－イル)－3,6－ジメチル－1H－ピラゾロ[3,4－b]ピラジンの合成

【0313】

【化 1 0 0】



10

【0 3 1 4】

工程 A

2-ベンジル-5-メチル-4-ニトロ-2H-ピラゾール-3-イルアミン (1.68 g)、硫酸 (405 μL)、10% Pd/C (425 mg) 及び MeOH (26 mL) を、55 psi の水素雰囲気下、パールシェーカー上で4時間振盪する。セライトでろ過した後、ピルビン酸アルデヒド (40%水溶液、1.8 g) を加えて、反応混合物を週末をかけて攪拌する。真空下で溶媒を除去して、シリカゲルで精製すると、1-ベンジル-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジンが得られる。

20

LCMS: Rt 2.85 min、 m/z 239.14 ($\text{M}+\text{H}^+$)

【0 3 1 5】

工程 B

1-ベンジル-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン (955 mg) 及び 1-ブチル-3-メチルイミダゾリウム テトラフルオロホウ酸 (2 g) を 110 °C に加熱して、NBS (2.85 g) を幾つかに分けて加える。10分間攪拌した後、ジエチルエーテルを加えて、エーテル層をデカントする (3回繰り返す)。合わせたエーテル層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、濃縮する。シリカゲルで最終的に精製すると、1-ベンジル-5-ブロモ-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジンが得られる。

30

LCMS: Rt 3.42 min、 m/z 317.06 ($\text{M}+\text{H}^+$)

【0 3 1 6】

工程 C

1-ベンジル-5-ブロモ-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン (11 mg) 及び 6-イソプロピル-2-メトキシ-3-ピリジンボロン酸 (10 mg) をトルエン (600 μL) に溶解する。脱ガスを10分間行った後、テトラキス (トリフェニルホスフィノ) パラジウム (0) (5 mg) を加え、続いて脱ガスを1分間行う。1Nの炭酸ナトリウム水溶液 (1 mL) を加えてから、反応混合物に 140 °C で5分間マイクロ波を照射する。引き続き、粗製の混合物をシリカゲルで精製すると、1-ベンジル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジンが得られる。

40

Rt 3.97 min、 m/z 388.20 ($\text{M}+\text{H}^+$)

【実施例 1 3】

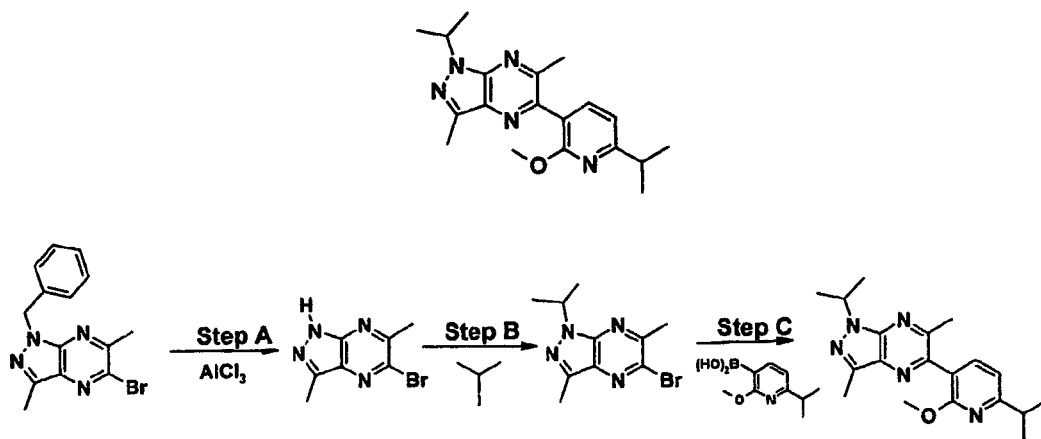
【0 3 1 7】

1-イソプロピル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジンの合成

50

【0318】

【化101】



10

【0319】

工程 A

1-ベンジル-5-ブロモ-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(105mg)を無水トルエン(8mL)に溶解し、塩化アンモニウム(176mg)を加えて、混合物を1時間かけて50℃まで温める。全ての溶媒を真空下で除去して、残渣をEtOAcに溶解して、氷冷したNH₄Clのスラリー中に加える。混合物をEtOAcで抽出し、有機層を分離して、硫酸ナトリウムで乾燥する。蒸発してシリカゲルで精製すると、5-ブロモ-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンが得られる。

20

Rt 2.27min、m/z 227.00 (M+H)⁺

【0320】

工程 B

5-ブロモ-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(19.6mg)及びK₂CO₃(24mg)を、DMF(1mL)に溶解する。2-ヨウドプロパンを加えて、混合物を60℃まで温める。1.5時間後に反応混合物を室温まで冷却し、濃縮して、シリカゲルで精製すると、5-ブロモ-1-イソプロピル-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンが得られる。この化合物を更に精製することなく次の工程で使用する。

30

【0321】

工程 C

5-ブロモ-1-イソプロピル-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(20mg)及び6-イソプロピル-2-メトキシ-3-ピリジンボロン酸(20mg)をトルエン(600μL)に溶解する。脱ガスを10分間行った後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(8mg)を加え、続いて脱ガスを1分間行う。1Nの炭酸ナトリウム水溶液(258μL)を加えてから、反応混合物を90℃で3.5時間加熱する。次いで、混合物を室温まで冷却し、水を加えて、EtOAcで抽出する。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥して、真空下で蒸発する。シリカゲルで精製すると、1-イソプロピル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンが得られる。

40

Rt 3.98min、m/z 340.22 (M+H)⁺

【実施例 14】

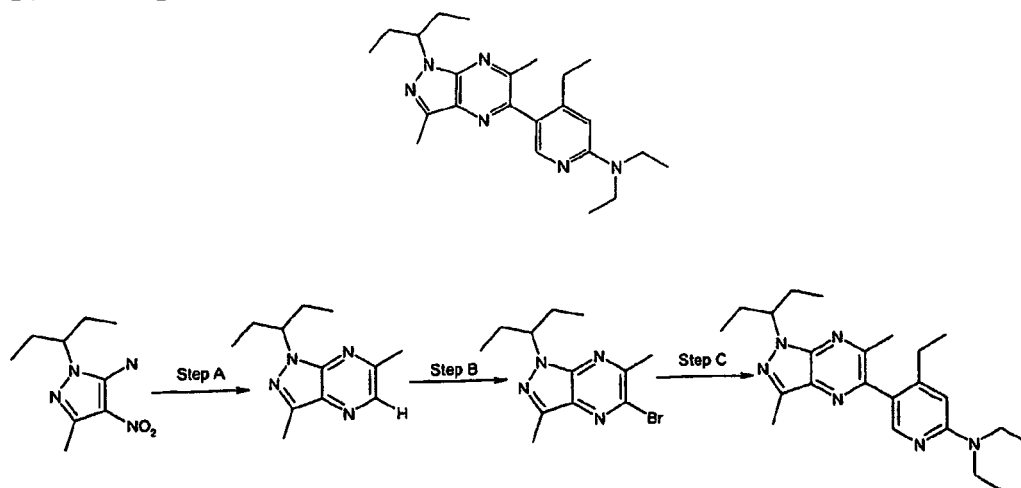
【0322】

ジエチル- { 4-エチル-5-[1-(1-エチル-プロピル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-ピリジン-2-イル } -アミンの合成

【0323】

50

【化 1 0 2】



10

【0 3 2 4】

工程 A

1-ベンジル-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンの調製と同様に、2-(1-エチル-3-プロピル)-5-メチル-4-ニトロ-2H-ピラゾロ-3-イルアミンを還元して、ピルビン酸アルデヒドで処理すると、1-(1-エチル-3-プロピル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンが得られる。

20

LCMS: Rt 2.97 min, m/z 219.14 (M+H)⁺

【0 3 2 5】

工程 B

1-ベンジル-5-ブロモ-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンの調製と同様に、1-(1-エチル-3-プロピル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンを臭素化すると、5-ブロモ-1-(1-エチル-3-プロピル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンが得られる。

LCMS: Rt 3.65 min, m/z 297.05 (M+H)⁺

【0 3 2 6】

工程 C

1-ベンジル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンの調製と同様に、5-ブロモ-1-(1-エチル-3-プロピル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(50 mg)を2-ジメチルアミノ-4-エチル-5-ピリジンボロン酸(45 mg)とパラジウム介在カップリングして、シリカゲルで精製すると、ジエチル-[4-エチル-5-[1-(1-エチル-3-プロピル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-ピリジン-2-イル]-アミンが得られる。

30

LCMS: Rt 2.57 min, m/z 395.28 (M+H)⁺

【実施例 15】

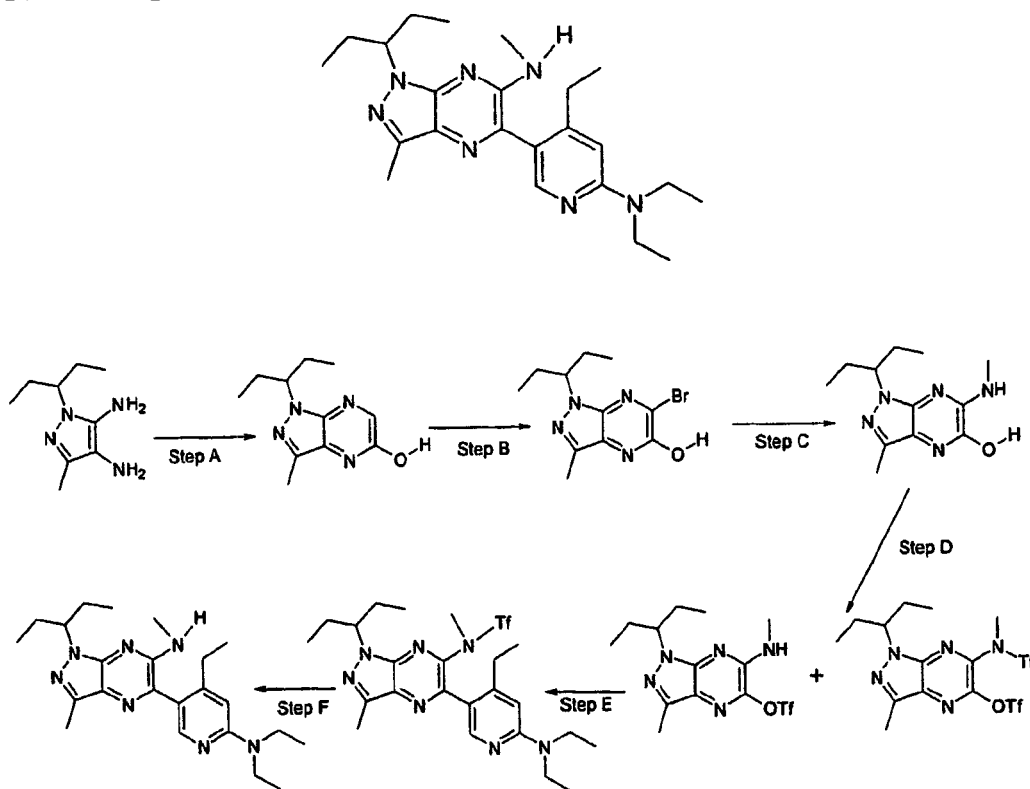
【0 3 2 7】

[5-(6-ジエチルアミノ-4-エチル-ピリジン-3-イル)-1-(1-エチル-3-プロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-メチル-アミンの合成

40

【0 3 2 8】

【化 1 0 3】



10

20

【 0 3 2 9】

工程 A

2-(1-エチル-3-プロピル)-5-メチル-2H-ピラゾール-3,4-ジアミン (2.5 g) 及びグリオキシル酸水和物 (1.5 g) をメタノール (40 mL) に溶解する。氷浴中で冷却した後、氷酢酸 (20 mL) を加える。得られる溶液をゆっくり室温まで温める。9時間攪拌した後、更にグリオキシル酸 (1.0 g) を加えて、室温で更に12時間攪拌する。反応混合物を蒸発させて、発泡が終了するまで、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で処理する。DCN (50 mL x 4) で抽出して、硫酸マグネシウムで乾燥すると、粗生成物が得られる。この粗生成物をエチルエーテルで粉砕すると、1-(1-エチル-3-プロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-5-オールが得られる。

30

LCMS: Rt 2.59 min, m/z 221.2 (M+H)⁺

【 0 3 3 0】

工程 B

1-(1-エチル-3-プロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-5-オール (922 mg) 及びN-ブロモスクシンイミド (783 mg) をクロロホルム (25 mL) に溶解して、得られる溶液を室温で5時間攪拌する。更に、N-ブロモスクシンイミド (90 mg) を加えて混合物を、3日間攪拌する。反応混合物をDCMで希釈し、水 (30 mL x 3) で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥する。蒸発すると、6-ブロモ-1-(1-エチル-3-プロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-5-オールが直接得られえる。

40

LCMS: Rt 2.92 min, m/z 299.1 (M+H)⁺

【 0 3 3 1】

工程 C

6-ブロモ-1-(1-エチル-3-プロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-5-オール (550 mg) をメチルアミンのTHF溶液 (10 mL, 2.0 M) に溶解して、得られる溶液を50℃で12時間加熱する。反応混合物を蒸発乾固し

50

て、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で処理する。EtOAc (40 mL x 2) で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥して、蒸発すると、1-(1-エチルプロピル)-3-メチル-6-メチルアミノ-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-5-オールが直接得られる。

LCMS: Rt 2.67 min, m/z 250.2 (M+H)⁺

【0332】

工程 D

トリフルオロメタン-スルホン酸の1-(1-エチルプロピル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-5-イルエステルの調製と同様に、1-(1-エチルプロピル)-3-メチル-6-メチルアミノ-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-5-オール (250 mg) を、トリエチルアミン (0.35 mL) の存在下に、トリフルオロメタン-スルホン酸無水物 (0.24 mL) と反応すると、トリフルオロメタン-スルホン酸の1-(1-エチルプロピル)-3-メチル-6-メチルアミノ-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-5-イルエステル及びトリフルオロメタン-スルホン酸の1-(1-エチルプロピル)-3-メチル-6-(メチルトリフルオロメタン-スルホニルアミノ)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-5-イルエステルが混合物として得られる。これを更に精製せずに、工程 E へ進める。

10

【0333】

工程 E

5-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1-エチルプロピル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジンの調製と同様に、トリフルオロメタン-スルホン酸の1-(1-エチルプロピル)-3-メチル-6-メチルアミノ-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-5-イルエステル及びトリフルオロメタン-スルホン酸の1-(1-エチルプロピル)-3-メチル-6-(メチルトリフルオロメタン-スルホニルアミノ)-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-5-イルエステル (100 mg) を、2-ジメチルアミノ-4-エチル-5-ピリジンボロン酸 (76 mg) と、パラジウム介在のカップリングすると、N-[5-(6-ジエチルアミノ-4-エチルピリジン-3-イル)-1-(1-エチルプロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル]-C, C, C-トリフルオロ-N-メチル-メタン-スルホンアミドが得られる。

20

30

LCMS: Rt 3.05 min, m/z 542.25 (M+H)⁺

【0334】

工程 F

N-[5-(6-ジエチルアミノ-4-エチルピリジン-3-イル)-1-(1-エチルプロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル]-C, C, C-トリフルオロ-N-メチル-メタン-スルホンアミド (25 mg) の THF (1 mL) 溶液を、水素化アルミニウムリチウムの THF 溶液 (0.3 mL, 1.0 M) で処理する。室温で30分間攪拌した後、反応を飽和硫酸ナトリウム溶液で止めて、濃縮して容量を小さくする。残渣をDCMで抽出して、合わせた抽出液を蒸発する。シリカゲルで精製すると、5-(6-ジエチルアミノ-4-エチルピリジン-3-イル)-1-(1-エチルプロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル-メチルアミンが得られる。

40

LCMS: Rt 2.63 min, m/z 410.31 (M+H)⁺

【0335】

工程 E に於けるボロン酸の類縁体を用いて、以下の化合物を合成する。

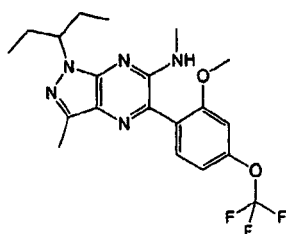
1-(1-エチルプロピル)-5-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル]-メチルアミン

LCMS: Rt 3.58 min, m/z 424.19 (M+H)⁺

【0336】

50

【化 1 0 4】



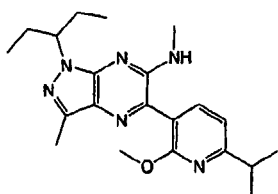
【0 3 3 7】

[1 - (1 - エチル - プロピル) - 5 - (6 - イソプロピル - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 6 - イル] - メチル - アミン

L C M S : R t 3 . 8 8 m i n 、 m / z 3 8 3 . 2 5 (M + H) ⁺

【0 3 3 8】

【化 1 0 5】



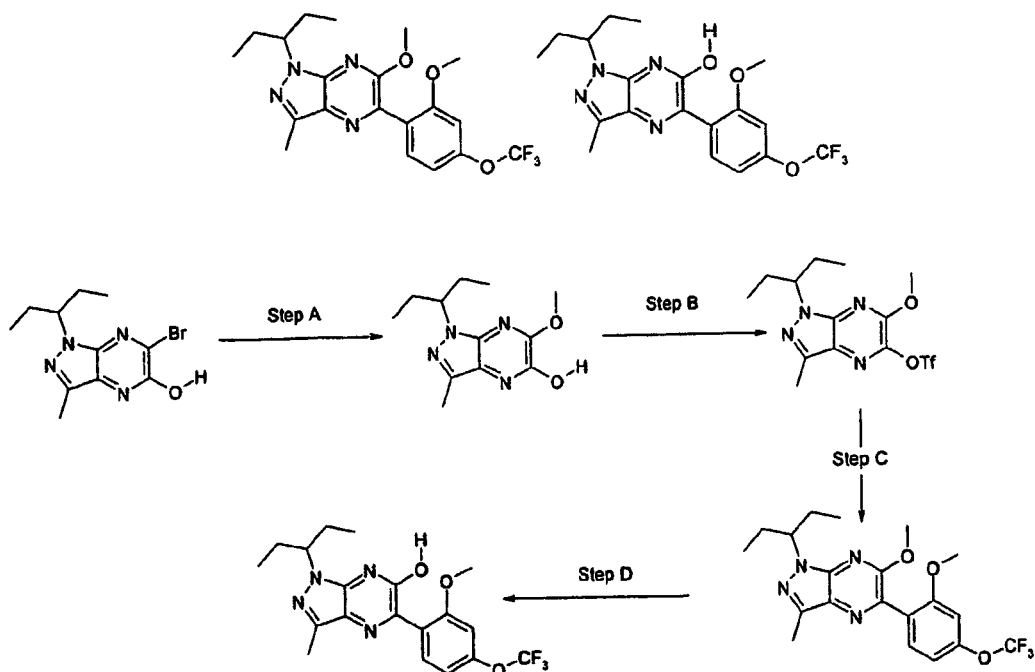
【実施例 1 6】

【0 3 3 9】

1 - (1 - エチル - プロピル) - 6 - メトキシ - 5 - (2 - メトキシ - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン及び 1 - (1 - エチル - プロピル) - 6 - ヒドロキシ - 5 - (2 - メトキシ - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン

【0 3 4 0】

【化 1 0 6】



【0 3 4 1】

10

20

30

40

50

工程 A

6-ブロモ-1-(1-エチル-プロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-オール(550mg)のメタノール(20mL)溶液をナトリウムメトキシドのメタノール溶液(10mL、25重量%溶液)で処理する。室温で14時間攪拌した後、反応混合物を濃縮して容量を小さくする。残渣を水で希釈して、塩化水素酸溶液でpH7に調節する。EtOAc(30mL x 3)で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥して、蒸発すると、1-(1-エチル-プロピル)-6-メトキシ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-オールが得られる。

LCMS: Rt 2.33min、m/z 251.15 (M+H)⁺

【0342】

10

工程 B

トリフルオロメタンスルホン酸の1-(1-エチル-プロピル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イルエステルの調製と同様に、1-(1-エチル-プロピル)-6-メトキシ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-オール(940mg)を、トリエチルアミン(1.5mL)の存在下に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(0.88mL)と反応する。シリカゲルで精製すると、トリフルオロメタンスルホン酸の1-(1-エチル-プロピル)-6-メトキシ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イルエステルが得られる。

LCMS: Rt 4.02min、m/z 383.10 (M+H)⁺

【0343】

20

工程 C

5-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1-エチル-プロピル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンの調製と同様に、トリフルオロメタンスルホン酸の1-(1-エチル-プロピル)-6-メトキシ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イルエステル(450mg)を、2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシベンゼンボロン酸(361mg)と、パラジウム介在のカップリングすると、1-(1-エチル-プロピル)-6-メトキシ-5-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンが得られる。

LCMS: Rt 3.82min、m/z 425.14 (M+H)⁺

【0344】

30

工程 D

3-[6-エチル-1-(1-エチル-プロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-オールの調製と同様に、ジエチル-{4-エチル-5-[1-(1-エチル-プロピル)-6-メトキシ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-ピリジン-2-イル}-アミン(153mg)をナトリウムチオメトキシド(261mg)と反応すると、5-(6-ジエチルアミノ-4-エチル-ピリジン-3-イル)-1-(1-エチル-プロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-オールが得られる。

LCMS: Rt 2.17min m/z 397.2 (M+H)⁺

【0345】

40

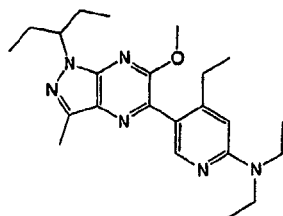
工程Cに於けるボロン酸の類縁体を用いて、以下の化合物を合成する。

ジエチル-{4-エチル-5-[1-(1-エチル-プロピル)-6-メトキシ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-ピリジン-2-イル}-アミン

LCMS: Rt 2.68min、m/z 411.25 (M+H)⁺

【0346】

【化 1 0 7】



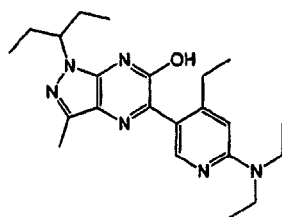
【 0 3 4 7】

5 - (6 - ジエチルアミノ - 4 - エチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 - (1 - エチル - プロピル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 6 - オール 10

L C M S : R t 2 . 1 7 m i n 、 m / z 3 9 7 . 2 (M + H) ⁺

【 0 3 4 8】

【化 1 0 8】



20

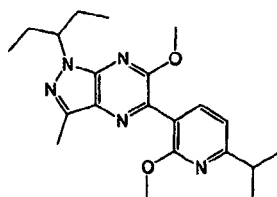
【 0 3 4 9】

1 - (1 - エチル - プロピル) - 5 - (6 - イソプロピル - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン

L C M S : R t 4 . 2 2 m i n 、 m / z 3 8 4 . 2 1 (M + H) ⁺

【 0 3 5 0】

【化 1 0 9】



30

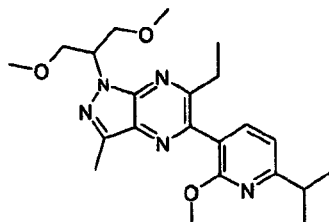
【実施例 1 7】

【 0 3 5 1】

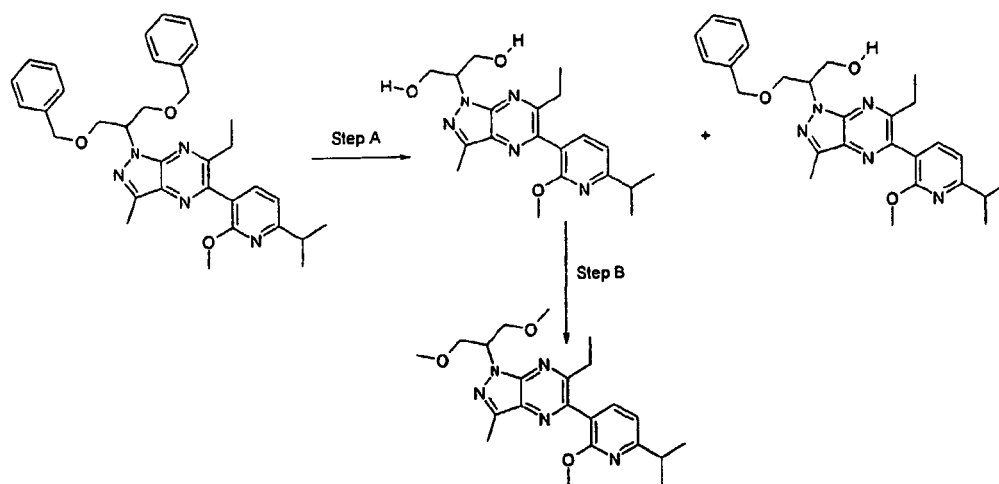
6 - エチル - 5 - (6 - イソプロピル - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - メトキシ - 1 - メトキシメチル - エチル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジンの合成

【 0 3 5 2】

【化 1 1 0】



40



10

【0353】

工程 A

1 - (2 - ベンジルオキシ - 1 - ベンジルオキシメチル - エチル) - 6 - エチル - 5 - (6 - イソプロピル - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [3,4-b] ピラジン (793 mg) 及びパラジウム活性炭素 (60 mg、10 重量 %) のエタノール (30 mL) 懸濁液を、水素雰囲気下で 16 時間攪拌する。更にパラジウム活性炭素 (60 mg、10 重量 %) を加えて、水素雰囲気下で 6 時間攪拌する。反応混合物をろ過して、ろ液を蒸発する。シリカゲルで精製すると、3 - ベンジルオキシ - 2 - [6 - エチル - 5 - (6 - イソプロピル - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [3,4-b] ピラジン - 1 - イル] - プロパン - 1 - オール及び 2 - [6 - エチル - 5 - (6 - イソプロピル - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [3,4-b] ピラジン - 1 - イル] - プロパン - 1, 3 - ジオールが得られる。

20

LCMS (モノベンジル体) : Rt 3.70 min、m/z 476.2 (M+H)⁺

LCMS (ジオール体) : Rt 2.87 min、m/z 386.2 (M+H)⁺

30

【0354】

工程 B

2 - [6 - エチル - 5 - (6 - イソプロピル - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - ピラゾロ [3,4-b] ピラジン - 1 - イル] - プロパン - 1, 3 - ジオール (65 mg) の DMF (2 mL) 溶液を -8℃ に冷却して、水素化ナトリウム (10 mg、95%) で処理する。得られる混合物をヨウ化メチル (0.029 mL) で処理して、反応混合物を室温まで温める。室温で 1 時間攪拌した後、混合物を飽和食塩水で希釈して、酢酸エチル (2 x 30 mL) で抽出する。合わせた抽出液を蒸発する。シリカゲルで精製すると、6 - エチル - 5 - (6 - イソプロピル - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - メトキシ - 1 - メトキシメチル - エチル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [3,4-b] ピラジンが得られる。

40

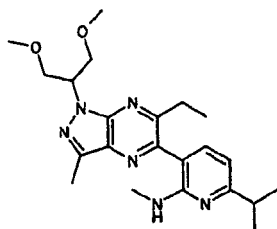
LCMS : Rt 3.73 min、m/z 414.3 (M+H)⁺

【0355】

{ 3 - [6 - エチル - 1 - (2 - メトキシ - 1 - メトキシメチル - エチル) - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [3,4-b] ピラジン - 5 - イル] - 6 - イソプロピル - ピリジン - 2 - イル } - メチル - アミンの合成

【0356】

【化 1 1 1】



【0 3 5 7】

10

6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシ-1-メトキシメチル-エチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンから出発して、{3-[6-エチル-1-(1-エチル-プロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル}-メチル-アミンの調製と同様に処理すると、{3-[6-エチル-1-(2-メトキシ-1-メトキシメチル-エチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル}-メチル-アミンが得られる。

LCMS: Rt 1.95 min、m/z 413.3 (M+H)⁺

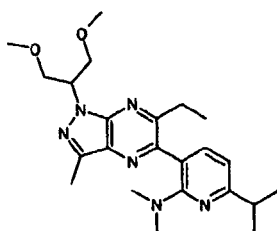
【0 3 5 8】

20

{3-[6-エチル-1-(2-メトキシ-1-メトキシメチル-エチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル}-ジメチル-アミンの合成

【0 3 5 9】

【化 1 1 2】



30

【0 3 6 0】

メチルアミンをジメチルアミンに置き換えて同じ方法で処理すると、3-[6-エチル-1-(2-メトキシ-1-メトキシメチル-エチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル}-ジメチル-アミンが得られる。

LCMS: Rt 2.72 min、m/z 427.3 (M+H)⁺

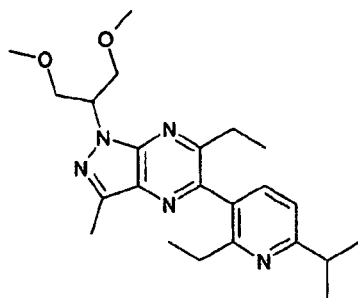
【0 3 6 1】

40

6-エチル-5-(2-エチル-6-イソプロピル-ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシ-1-メトキシメチル-エチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンの合成

【0 3 6 2】

【化 1 1 3】



10

【0 3 6 3】

同様に、6-エチル-5-(2-エチル-6-イソプロピル-ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシ-1-メチル-エチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンと類似の方法で、6-エチル-5-(2-エチル-6-イソプロピル-ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシ-1-メトキシメチル-エチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンが得られる。

LCMS: Rt 2.17 min, m/z 412.3 (M+H)⁺

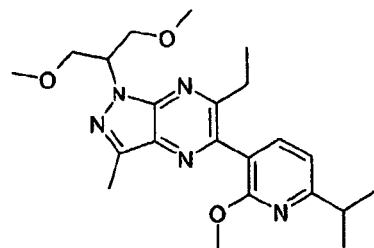
【0 3 6 4】

5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシ-1-メトキシメチル-エチル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンの合成

20

【0 3 6 5】

【化 1 1 4】



30

【0 3 6 6】

同様に、2-[5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル]-プロパン-1,3-ジオール(168 mg)を、ヨウ化メチル(0.079 mL)と反応する。シリカゲルで精製すると、5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシ-1-メトキシメチル-エチル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンが得られる

LCMS: Rt 3.68 min, m/z 400.1 (M+H)⁺

【実施例 18】

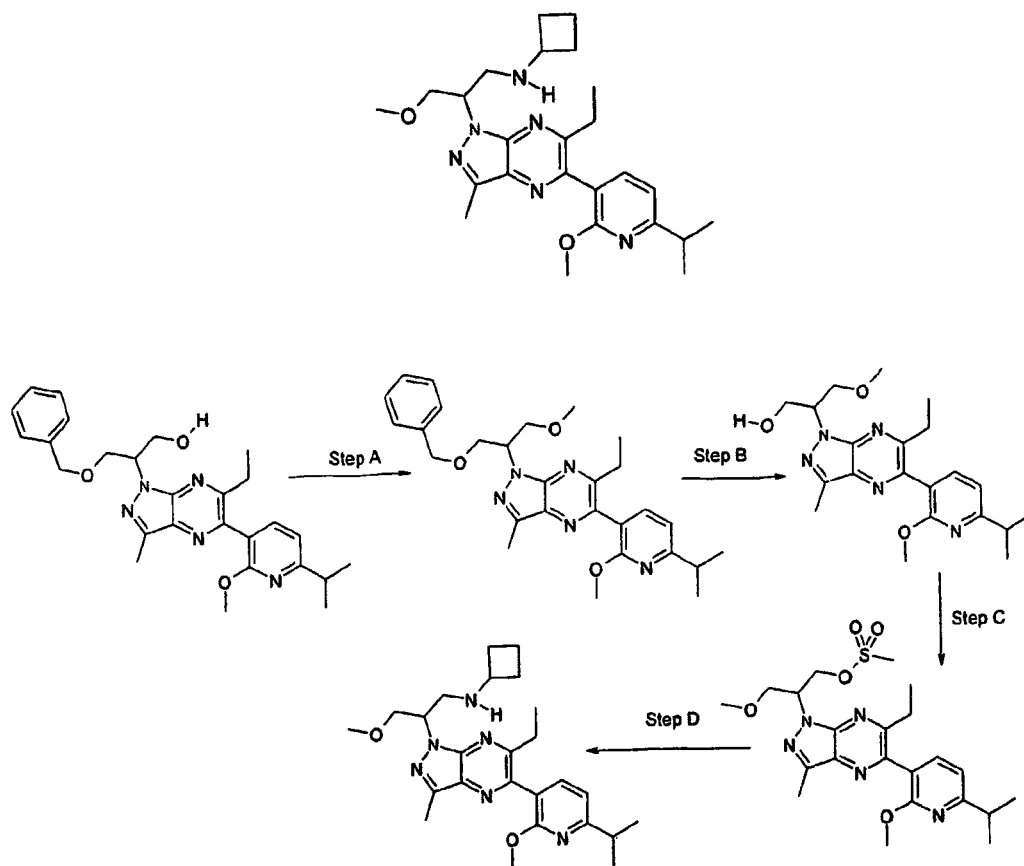
40

【0 3 6 7】

シクロブチル-{2-[6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル]-3-メトキシ-プロピル}-アミンの合成

【0 3 6 8】

【化 1 1 5】



10

20

【0369】

工程 A

6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシ-1-メトキシメチル-エチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンの調製と同様に、3-ベンジルオキシ-2-[6-エチル-5-(6-イソ
30
プロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル]プロパン-1-オール(325mg)をヨウ化メチル(0.060mL)と反応する。シリカゲルで精製すると、1-(2-ベンジルオキシ-1-メ
トキシメチル-エチル)-6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジンが得られる。

LCMS: Rt 4.37min、m/z 490.2 (M+H)⁺

【0370】

工程 B

3-ベンジルオキシ-2-[6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル]
40
-プロパン-1-オールの調製と同様に、1-(2-ベンジルオキシ-1-メトキシメチル-エチル)-6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン(282mg)を、パラジウム活性炭素の存在下で水素と反応する。ろ液を蒸発すると、2-[6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル]-3-メトキシ-プロパン-1-オールが直接得られる。

LCMS: Rt 3.30min、m/z 400.2 (M+H)⁺

【0371】

工程 C

50

トリフルオロメタン－スルホン酸の 1－（1－エチル－プロピル）－3，6－ジメチル－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピラジン－5－イルエステルの調製と同様に、2－〔6－エチル－5－（6－イソプロピル－2－メトキシ－ピリジン－3－イル）－3－メチル－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピラジン－1－イル〕－3－メトキシ－プロパン－1－オール（207mg）をトリエチルアミンの存在下で、塩化メシル（0.044mL）と反応する。抽出溶媒の蒸発すると、メタンスルホン酸の 2－〔6－エチル－5－（6－イソプロピル－2－メトキシ－ピリジン－3－イル）－3－メチル－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピラジン－1－イル〕－3－メトキシ－プロピルエステルが直接得られる。

LCMS：Rt 3.55min、m/z 478.2 (M+H)⁺

【0372】

10

工程 D

{3－〔6－エチル－1－（1－エチル－プロピル）－3－メチル－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピラジン－5－イル〕－6－イソプロピル－ピリジン－2－イル}－ジメチル－アミンの調製と同様に、メタンスルホン酸の 2－〔6－エチル－5－（6－イソプロピル－2－メトキシ－ピリジン－3－イル）－3－メチル－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピラジン－1－イル〕－3－メトキシ－プロピルエステル（55mg）をシクロブチルアミン（0.098mL）と反応する。シリカゲルで精製すると、シクロブチル－{2－〔6－エチル－5－（6－イソプロピル－2－メトキシ－ピリジン－3－イル）－3－メチル－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピラジン－1－イル〕－3－メトキシ－プロピル}－アミンが得られる。

20

LCMS：Rt 2.37min、m/z 453.3 (M+H)⁺

【0373】

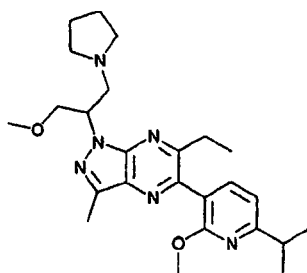
工程 D に於けるアミンの類縁体を用いて、次の化合物を合成する。

6－エチル－5－（6－イソプロピル－2－メトキシ－ピリジン－3－イル）－1－（1－メトキシメチル－2－ピロリジン－1－イル－エチル）－3－メチル－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピラジン

LCMS：Rt 2.27min、m/z 453.3 (M+H)⁺

【0374】

【化116】



30

【0375】

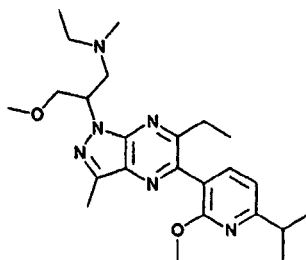
エチル－{2－〔6－エチル－5－（6－イソプロピル－2－メトキシ－ピリジン－3－イル）－3－メチル－1H－ピラゾロ〔3，4－b〕ピラジン－1－イル〕－3－メトキシ－プロピル}－メチル－アミン

40

LCMS：Rt 2.27min、m/z 441.3 (M+H)⁺

【0376】

【化 1 1 7】



【0 3 7 7】

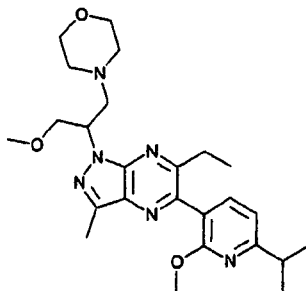
10

6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1-(1-メトキシメチル-2-モルホリン-4-イル-エチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン

LCMS: Rt 2.35 min, m/z 469.3 (M+H)⁺

【0 3 7 8】

【化 1 1 8】



20

【実施例 1 9】

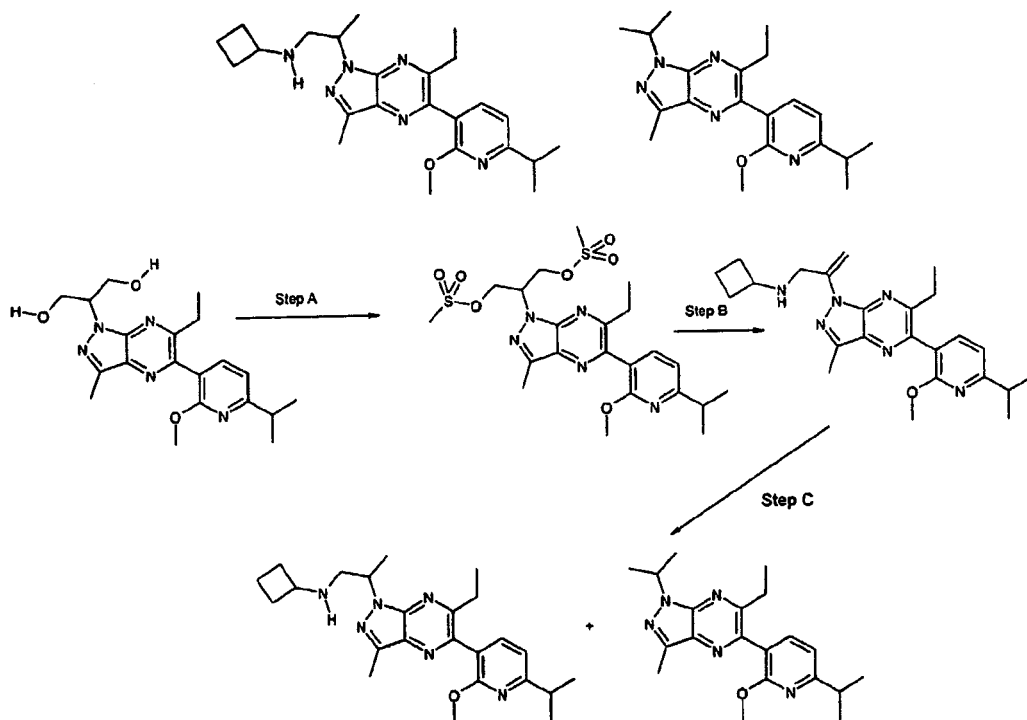
【0 3 7 9】

シクロブチル- { 2 - [6 - エチル - 5 - (6 - イソプロピル - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 1 - イル] - プロピル } - アミン及び 6 - エチル - 1 - イソプロピル - 5 - (6 - イソプロピル - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジンの合成

30

【0 3 8 0】

【化 1 1 9】



10

20

【0381】

工程 A

トリフルオロメタン-スルホン酸の 1- (1-エチル-プロピル) -3, 6-ジメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジンを 5-イルエステルの調製と同様に、2- [6-エチル-5- (6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル) -3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル] -プロパン-1, 3-ジオール (177 mg) を塩化メシル (0.078 mL) と反応する。抽出溶媒を蒸発すると、メタン-スルホン酸の 2- [6-エチル-5- (6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル) -3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル] -3-メ

30

タン-スルホン酸の 2- [6-エチル-5- (6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル) -3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル] -3-メ

【0382】

工程 B

{3- [6-エチル-1- (1-エチル-プロピル) -3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-5-イル] -6-イソプロピル-ピリジン-2-イル} -ジメチル-アミンの調製と同様に、メタン-スルホン酸の 2- [6-エチル-5- (6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル) -3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル] -3-メタン-スルホン酸の 2- [6-エチル-5- (6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル) -3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル] -3-メ

40

タン-スルホン酸の 2- [6-エチル-5- (6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル) -3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル] -3-メ

【0383】

工程 C

シクロブチル- {2- [6-エチル-5- (6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル) -3-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン-1-イル] -アリル} -アミン (14 mg) 及びパラジウム活性炭素 (3 mg、10 重量%) のエタノール (3 mL) 懸濁液を、20 PSI の水素雰囲気下で 2 時間振盪する。シリカゲルで精製す

50

ると、シクロブチル- { 2 - [6 - エチル - 5 - (6 - イソプロピル - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 1 - イル] - プロピル } - アミン及び 6 - エチル - 1 - イソプロピル - 5 - (6 - イソプロピル - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジンが得られる。

L C M S (シクロブチルアミノ体) : R t 3 . 0 2 m i n m / z 、 4 2 3 . 3 (M + H) ⁺

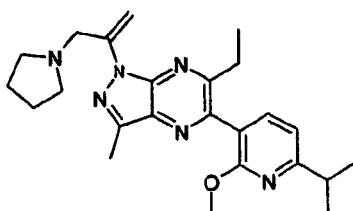
L C M S (イソプロピル体) : R t 4 . 5 9 m i n 、 m / z 3 5 4 . 2 (M + H) ⁺
【 0 3 8 4 】

工程 C に於けるアミンの類縁体を用いて、次の化合物を合成する。

10

6 - エチル - 5 - (6 - イソプロピル - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 1 - (1 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ビニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b]
ピラジン

L C M S : R t 2 . 4 7 m i n 、 m / z 4 2 1 . 3 (M + H) ⁺
【 0 3 8 5 】
【 化 1 2 0 】



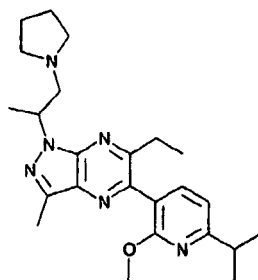
20

【 0 3 8 6 】

6 - エチル - 5 - (6 - イソプロピル - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 1 - (1 - メチル - 2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b]
ピラジン

L C M S : R t 3 . 0 2 m i n 、 m / z 4 2 3 . 3 (M + H) ⁺
【 0 3 8 7 】
【 化 1 2 1 】

30



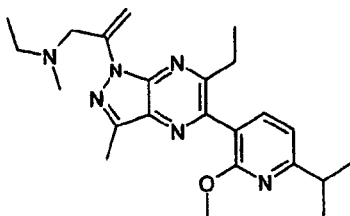
【 0 3 8 8 】

エチル - { 2 - [6 - エチル - 5 - (6 - イソプロピル - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 1 - イル] - アリル } -
メチル - アミン

40

L C M S : R t 2 . 4 5 m i n 、 m / z 4 0 9 . 3 (M + H) ⁺
【 0 3 8 9 】

【化 1 2 2】



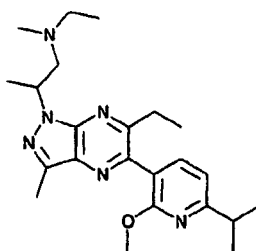
【0 3 9 0】

エチル - { 2 - [6 - エチル - 5 - (6 - イソロピル - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピラジン - 1 - イル] - プロピル }
- メチル - アミン

L C M S : R t 2 . 9 0 m i n 、 m / z 4 1 1 . 3 (M + H) ⁺

【0 3 9 1】

【化 1 2 3】



20

【0 3 9 2】

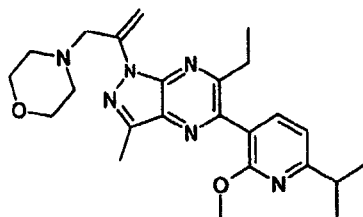
6 - エチル - 5 - (6 - イソロピル - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 1 - (1 - モルホリン - 4 - イルメチル - ビニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b]
ピラジン

L C M S : R t 2 . 4 2 m i n 、 m / z 4 3 7 . 3 (M + H) ⁺

【0 3 9 3】

【化 1 2 4】

30



【0 3 9 4】

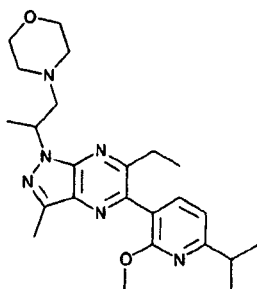
6 - エチル - 5 - (6 - イソロピル - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 1 - (1 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 -
b] ピラジン

40

L C M S : R t 2 . 9 9 m i n 、 m / z 4 3 9 . 3 (M + H) ⁺

【0 3 9 5】

【化 1 2 5】



10

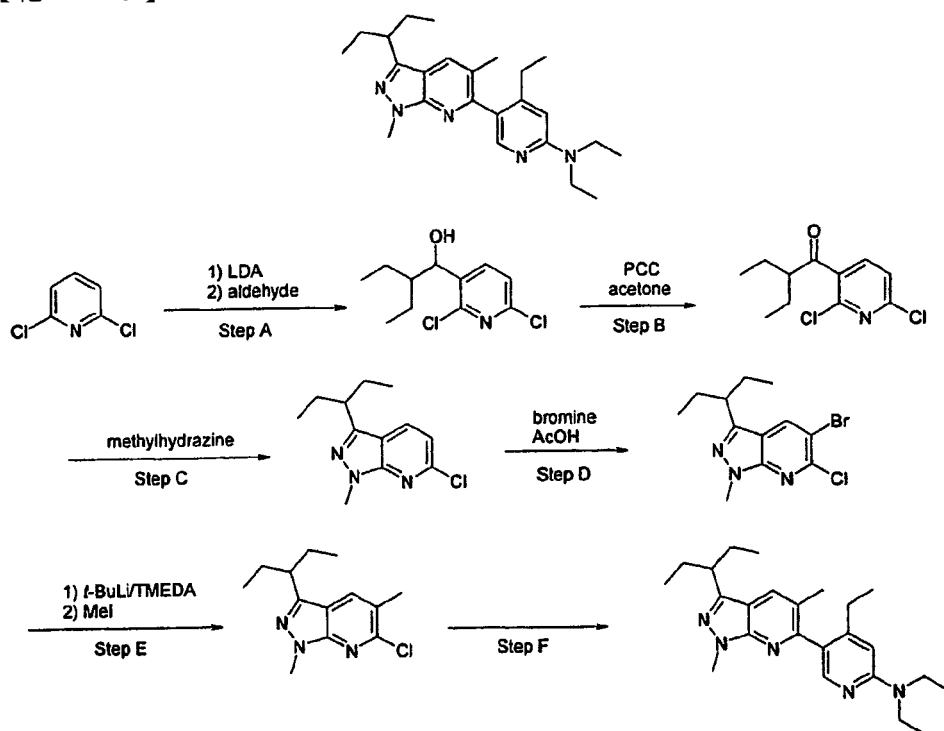
【実施例 20】

【0396】

ジエチル- { 4-エチル-5-[3-(1-エチル-プロピル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-ピリジン-2-イル }-アミンの合成

【0397】

【化 1 2 6】



20

30

【0398】

工程 A

THF (125 mL) 中のジイソプロピルアミン (14.3 mL) を -78°C に冷却して、*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (62.5 mL、1.6 N) で処理する。1 時間攪拌した後、THF (50 mL) 中の 2,6-ジクロロピリジン (14.8 g) をゆっくり加える。1 時間攪拌して、THF (50 mL) 中の 2-エチルブチルアルデヒド (13.5 mL) をゆっくり加える。1 時間半攪拌した後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液中 (500 mL) に入れる。DCM (300 mL x 3) で抽出して、硫酸マグネシウムで乾燥すると、粗生成物が得られる。シリカゲルで精製すると、1-(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)-2-エチル-ブタン-1-オールが得られる。

40

LCMS: 248.12 ($\text{M} + \text{H}^+$)

【0399】

工程 B

50

1-(2,6-ジクロロ-ピリジン-3-イル)-2-エチル-ブタン-1-オール (17.09 g) を乾燥アセトン (700 mL) に溶解する。乾燥粉末状のモレキュラーシーブ (53 g、4A) 及び PCC (52 g) を加えて、混合物を1晩攪拌する。セライトでろ過して、シリカゲルで精製すると、1-(2,6-ジクロロ-ピリジン-3-イル)-2-エチル-ブタン-1-オンが得られる。

Rf (CH₂Cl₂ / ヘキサン = 3 : 1) = 0.38

【0400】

工程 C

1-(2,6-ジクロロ-ピリジン-3-イル)-2-エチル-ブタン-1-オンをエタノール (300 mL) に溶解し、メチルヒドラジン (8.25 g) で処理して、60℃で2時間攪拌する。反応混合物を水 (500 mL) に入れ、DCM (200 mL x 3) で抽出して、硫酸マグネシウムで乾燥する。シリカゲルで精製すると、6-クロロ-3-(1-エチル-プロピル)-1-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピリジンが得られる。

10

LCMS : 238.17 (M+H)⁺

【0401】

工程 D

6-クロロ-3-(1-エチル-プロピル)-1-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン (3.0 g) を水酢酸 (100 mL) に溶解する。臭素 (2.59 mL) を加えて60℃で16時間加熱すると、出発物質の痕跡が未だ残っていることが分かる。臭素 (0.5 mL) を加え、引き続き飽和炭酸ナトリウム (500 mL) 及び1Nの硫酸ナトリウム (200 mL) を加える。DCM (200 mL x 4) で抽出して硫酸マグネシウムで乾燥すると、粗製の混合物が得られる。これをシリカゲルで精製すると、5-プロモ-6-クロロ-3-(1-エチル-プロピル)-1-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピリジンが得られる。

20

LCMS : 316.07 (M+H)⁺

【0402】

工程 E

THF (100 mL) 中の TMEDA (4.29 mL) を-78℃に冷却して、t-ブチルリチウムのペンタン溶液 (13.9 mL、1.7N) で処理する。5分間攪拌した後、THF (15 mL) 中の5-プロモ-6-クロロ-3-(1-エチル-プロピル)-1-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン (3 g) をゆっくり加える。得られる橙赤色の溶液を20分後に、ヨウ化メタン (2.37 mL) で処理し、次いで1時間攪拌する。混合物に水 (300 mL) 及び飽和炭酸水素ナトリウム (100 mL) を入れて、水層を DCM (200 mL x 3) で抽出する。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥する。シリカゲルで精製すると、6-クロロ-3-(1-エチル-プロピル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピリジンが得られる。

30

LCMS : 252.18 (M+H)⁺

【0403】

工程 F

6-クロロ-3-(1-エチル-プロピル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン (100 mg) 及び2-ジメチルアミノ-4-エチル-5-ピリジンボロン酸を DME (5 mL) に溶解する。脱ガスを10分間行った後、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (46 mg) を加え、次いで脱ガスを1分間行う。1Nの炭酸ナトリウム溶液 (1 mL) を加えて、反応混合物を80℃で16時間加熱する。引き続き、粗製の混合物を水 (100 mL) に入れ、DCM (100 mL x 3) で抽出して、硫酸ナトリウムで乾燥する。シリカゲルで精製すると、ジエチル- {4-エチル-5-[3-(1-エチル-プロピル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピラジン-6-イル]-ピリジン-2-イル}-アミンが得られる。

40

LCMS : 394.32 (M+H)⁺

50

【0404】

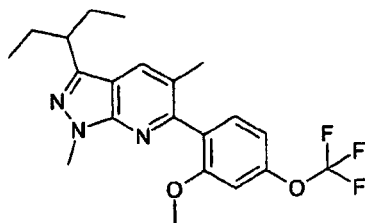
ボロン酸の類縁体を用いて、次の化合物を調製する。

3-(1-エチル-プロピル)-6-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

LCMS: 408.21 (M+H)⁺

【0405】

【化127】



10

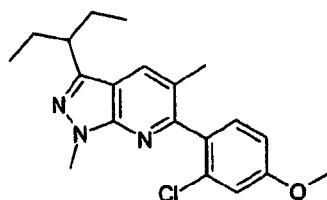
【0406】

6-(2-クロロ-4-メトキシ-フェニル)-3-(1-エチル-プロピル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

LCMS: 358.19 (M+H)⁺

【0407】

【化128】



20

【実施例21】

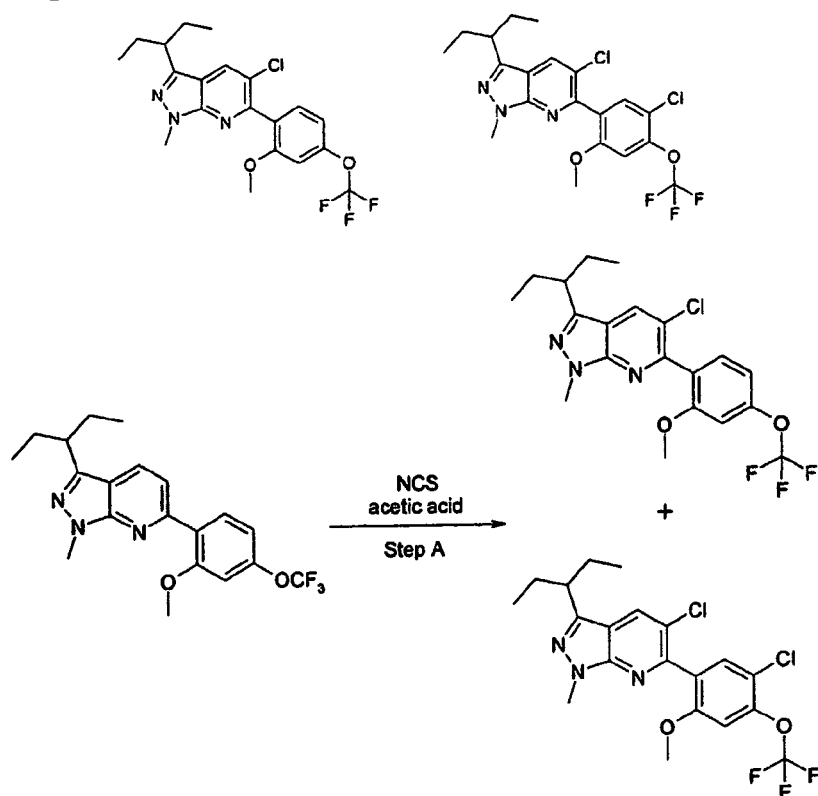
【0408】

5-クロロ-3-(1-エチル-プロピル)-6-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン及び5-クロロ-6-(5-クロロ-2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-3-(1-エチル-プロピル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンの合成

30

【0409】

【化 1 2 9】



10

20

【0 4 1 0】

工程 A

3-(1-エチル-3-プロピル)-6-(2-メトキシ-4-メチル-フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(100mg)及びNCS(102mg)を氷酢酸(5mL)に溶解する。透明な溶液を60℃で3時間半、又はLCMSによる監視で、出発物質が全て消失したことを示すまで加熱する。長時間の反応はジクロロ化合物の形成を増加する。得られる混合物を水(100mL)に入れ、DCM(100mL x 3)で抽出して、硫酸マグネシウムで乾燥する。プレパラティブTLCによって最終的に精製すると、2つの標題化合物が1:1の比で得られる。

30

LCMS(モノクロライド): 428.17 (M+H)⁺

LCMS(ジクロライド): 462.11 (M+H)⁺

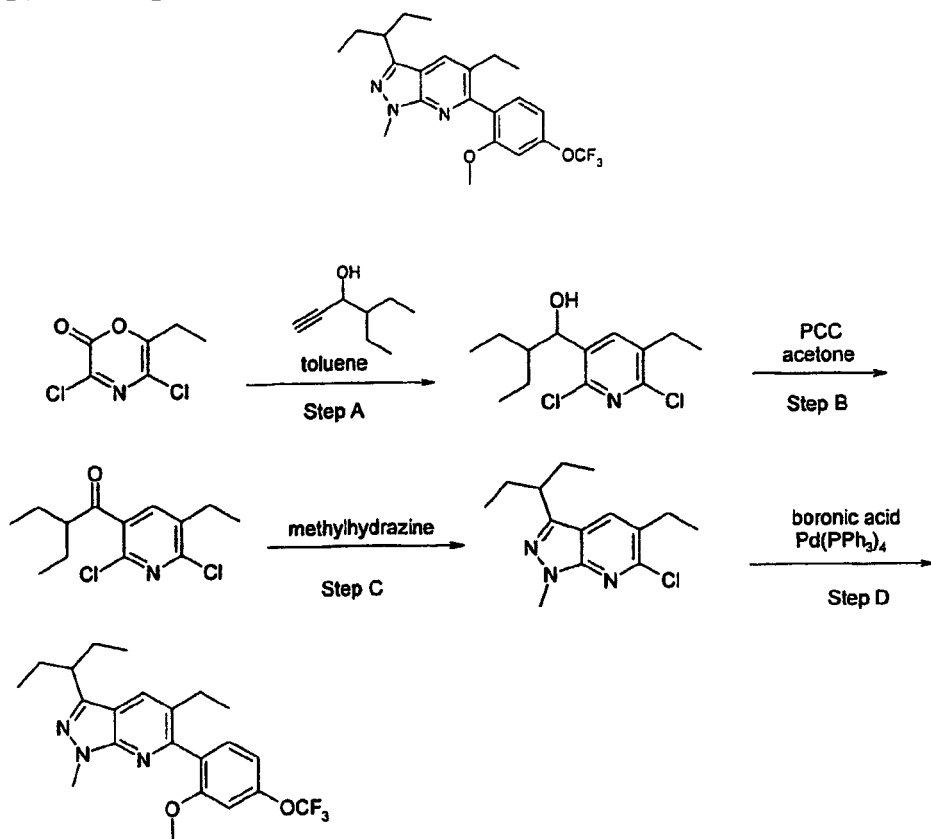
【実施例 2 2】

【0 4 1 1】

5-エチル-3-(1-エチル-3-プロピル)-6-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンの合成

【0 4 1 2】

【化 1 3 0】



10

20

【0 4 1 3】

工程 A

H o o r n a e r t ら (Synthesis, 1991, 765) の方法と同様に、3, 5-ジクロロ-6-エチル [1, 4] オキサジン-2-オン及び 4-エチル-3-ヒドロキシ-1-ヘキサンのディールス-アルダー反応によって、1-(2, 6-ジクロロ-5-エチル-ピリジン-3-イル)-2-エチル-ブタン-1-オールを調製する。

30

R f (C H ₂ C l ₂) = 0. 5 2

【0 4 1 4】

工程 B

アセトン中の 1-(2, 6-ジクロロ-5-エチル-ピリジン-3-イル)-2-エチル-ブタン-1-オール (1 4 4 m g) の P C C (1. 1 2 g) 酸化によって、1-(2, 6-ジクロロ-5-エチル-ピリジン-3-イル)-2-エチル-ブタン-1-オンを同様に合成する。シリカゲルで精製すると、1-(2, 6-ジクロロ-5-エチル-ピリジン-3-イル)-2-エチル-ブタン-1-オンが得られる。

L C M S : 2 7 4. 1 2 (M+H) ⁺

【0 4 1 5】

工程 C

1-(2, 6-ジクロロ-5-エチル-ピリジン-3-イル)-2-エチル-ブタン-1-オン (1 3 3 m g) をメチルヒドラジン (5 3 m L) と縮合して、6-クロロ-5-エチル-3-(1-エチル-プロピル)-1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジンを合成する。

L C M S : 2 6 6. 2 0 (M+H) ⁺

【0 4 1 6】

工程 D

同様に、6-クロロ-5-エチル-3-(1-エチル-プロピル)-1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (9 1 m g) を、2-メトキシ-4-トリフルオロメ

40

50

トキシベンゼンボロン酸 (87 mg) と、パラジウム介在カップリングして、5-エチル-3-(1-エチルプロピル)-6-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンを合成する。シリカゲルで精製すると、標題化合物が得られる。

LCMS: 422.22 (M+H)⁺

【実施例 23】

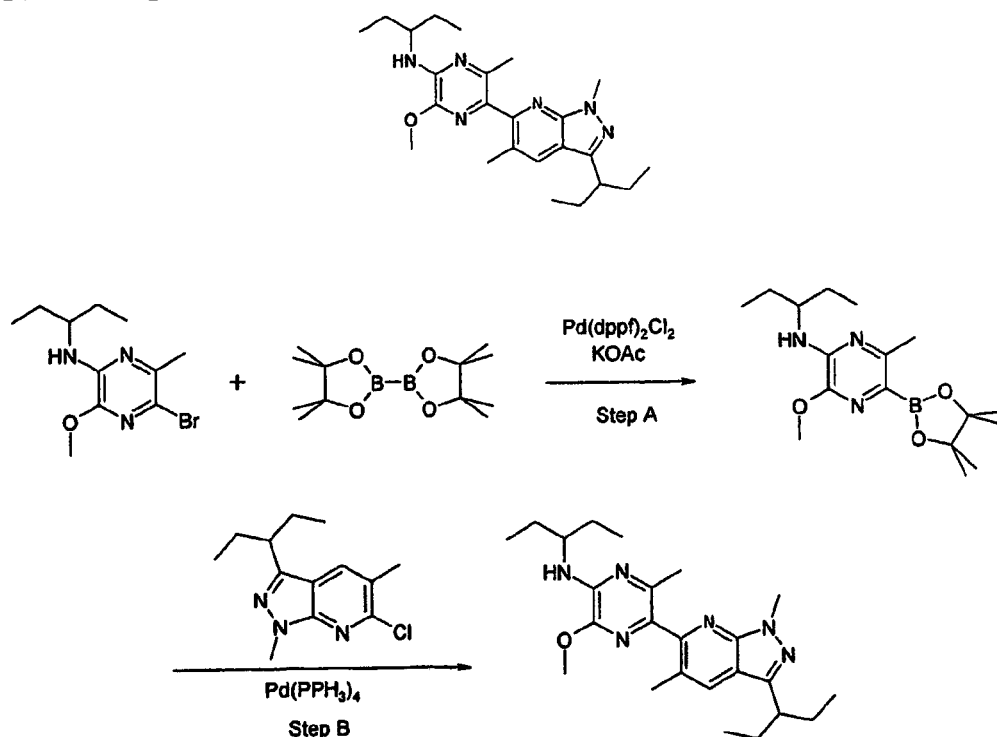
【0417】

(1-エチルプロピル)-{5-[3-(1-エチルプロピル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]-3-メトキシ-6-メチルピラジン-2-イル}-アミンの合成

10

【0418】

【化 131】



20

30

【0419】

工程 A

(5-ブロモ-3-メトキシ-6-メチルピラジン-2-イル)-(1-エチルプロピル)-アミン (229 mg)、ビス(ピナコラート)ジボラン (242 mg)、酢酸カリウム (233 mg) 及び (1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム (II) (130 mg、DCMとの錯体) を DMSO (5 mL) に溶解して、80℃で2日間加熱する。得られる粗製の混合物を、LCMSで全ての出発物質の消失を確認して、工程 B に進む。

40

【0420】

工程 B

6-クロロ-3-(1-エチルプロピル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (100 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (92 mg)、及び炭酸セシウム (259 mg) を、工程 A からの粗製混合物へ加える。得られる黒色の懸濁液を 80℃で2日間、LCMSでほぼ完全な変換を確認するまで、加熱する。引き続き、混合物を水 (100 mL) へ入れ、DCM (100 mL x 3) で抽出して、硫酸マグネシウムで乾燥する。シリカゲルで最終的に精製すると、(1-エチルプロピル)-{5-[3-(1-エチルプロピル)-1,5-ジメチル-1H- 30

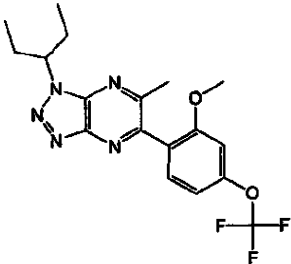
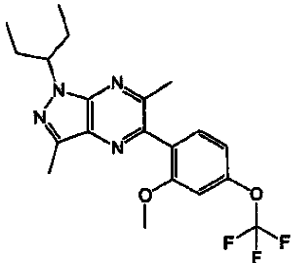
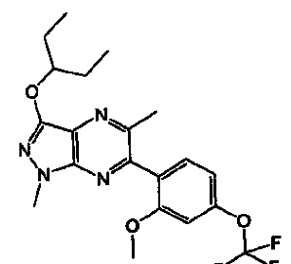
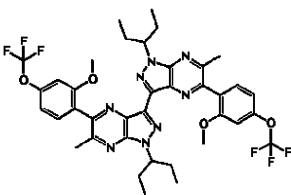
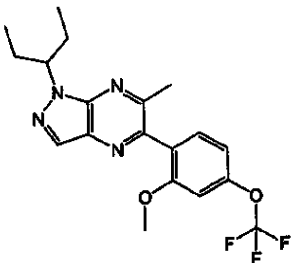
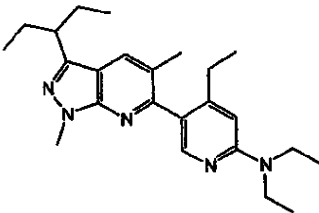
ピラゾロ [3,4-b] ピリジン-6-イル] -3-メトキシ-6-メチル-ピラジン-2-イル} -アミンが得られる。

LCMS : 425.34 (M+H)⁺

【0421】

【表 5】

TABLE V

compd #	STRUCTURE	COMPOUND NAME	MS, m/z	Rt(min)
301		1-(1-エチル-プロピル)-5-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-6-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピラジン	396.29	
302		1-(1-エチル-プロピル)-5-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-3, 6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン	409.18	3.98
303		3-(1-エチル-プロボキシ)-6-(2-メトキシ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-1, 5-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン	425.16	4.03
304		1, 1'-ビス-(1-エチル-プロピル)-5, 5'-ビス-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-6, 6'-ジメチル-1H, 1'-H-[3, 3']ビ[ピラゾロ[3, 4-b]ピラジニル]	787.24	4.80
305		1-(1-エチル-プロピル)-5-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-6-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン	395.16	4.08
306		ジエチル-[4-エチル-5-[3-(1-エチル-プロピル)-1, 5-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル]-ピリジン-2-イル]-アミン	394.32	

10

20

30

40

compd #	STRUCTURE	COMPOUND NAME	MS, m/z	Rt(min)
307		3-(1-エチル-プロピル)-6-(2- メトキシ-4-トリフルオロメトキシ- フェニル)-1,5-ジメチル-1H- ピラゾロ[3,4-b]ピリジン	408.21	
308		5-エチル-3-(1-エチル- プロピル)-6-(2-メトキシ-4- トリフルオロメトキシ-フェニル)-1- メチル-1H- ピラゾロ[3,4-b]ピリジン	422.22	
309		(1-エチル-プロピル)-[5-[3-(1- エチル-プロピル)-1,5-ジメチル- 1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6- イル]-3-メトキシ-6-メチル- ピラジン-2-イル]-アミン	425.34	
310		6-(2-クロロ-4-メトキシ- フェニル)-3-(1-エチル-プロピル)- 1,5-ジメチル-1H- ピラゾロ[3,4-b]ピリジン	358.19	
311		5-クロロ-6-(5-クロロ-2- メトキシ-4-トリフルオロメトキシ- フェニル)-3-(1-エチル-プロピル)- 1-メチル-1H- ピラゾロ[3,4-b]ピリジン	462.11	
312		5-クロロ-3-(1-エチル-プロピル)- 6-(2-メトキシ-4- トリフルオロメトキシ-フェニル)-1- メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン	428.17	

10

20

30

40

compd #	STRUCTURE	COMPOUND NAME	MS, m/z	Rt(min)
313		5-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1-エチルプロピル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン	363.11	4.27
314		1-(1-エチルプロピル)-5-(6-イソプロピル-2-メトキシピリジン-3-イル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン	368.3	4.38
315		[5-(5-エチル-3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-3-メトキシ-6-メチルピラジン-2-イル)-(1-エチルプロピル)-アミン	411.21	
316		[5-[1-(1-エチルプロピル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-4-メトキシピリジン-2-イル]-ジメチルアミン	369.2	2.25
317		[5-[1-(1-エチルプロピル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-4-イソプロポキシピリジン-2-イル]-ジメチルアミン	397.2	2.53
318		ジエチル-[4-エチル-5-[6-エチル-1-(1-エチルプロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-ピリジン-2-イル]-アミン	409.3	3.12

10

20

30

40

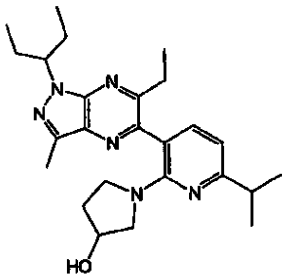
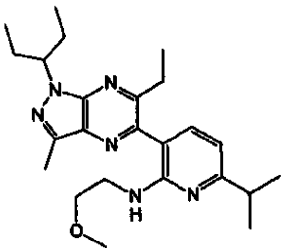
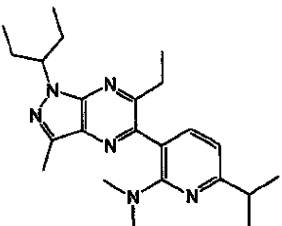
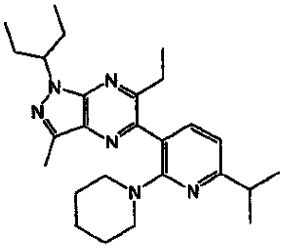
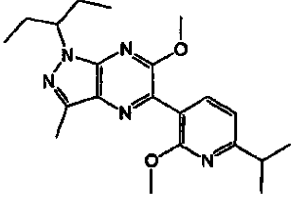
compd #	STRUCTURE	COMPOUND NAME	MS, m/z	Rt(min)
319		6-エチル-1-(1-エチルプロピル)-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン	382.3	4.69
320		5-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6-エチル-1-(1-エチルプロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン	373.2	4.24
321		6-エチル-1-(1-エチルプロピル)-5-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン	423.2	4.29
322		[5-[6-エチル-1-(1-エチルプロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-4-イソプロポキシ-ピリジン-2-イル]-ジメチル-アミン	411.3	2.99
323		ジエチル-[4-エチル-5-[1-(1-エチルプロピル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-ピリジン-2-イル]-アミン	395.28	2.57
324		2-({3-[6-エチル-1-(1-エチルプロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル}-メチル-アミノ)-エタノール	425.28	2.80

10

20

30

40

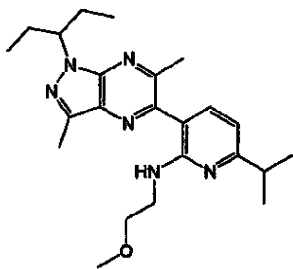
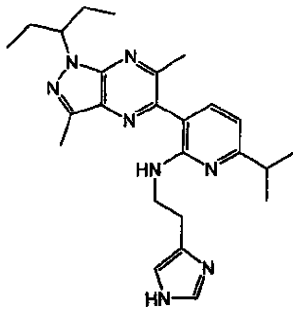
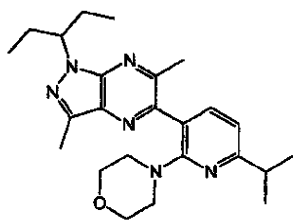
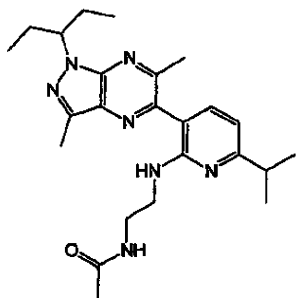
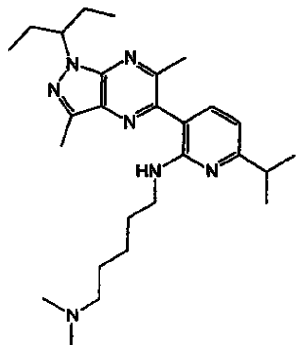
compd #	STRUCTURE	COMPOUND NAME	MS, m/z	Rt(min)
325		1-{3-[6-エチル-1-(1-エチルプロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル}-ピロリジン-3-オール	437.28	2.63
326		[3-[6-エチル-1-(1-エチルプロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル]-(2-メトキシエチル)-アミン	425.28	2.90
327		[3-[6-エチル-1-(1-エチルプロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル]-ジメチル-アミン	395.27	3.58
328		3'-[6-エチル-1-(1-エチルプロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-6'-イソプロピル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル	435.30	4.58
329		1-(1-エチルプロピル)-5-(6-イソプロピル-2-メトキシピリジン-3-イル)-6-メトキシ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン	384.21	4.22

10

20

30

40

compd #	STRUCTURE	COMPOUND NAME	MS, m/z	Rt(min)
330		{3-[1-(1-エチル-プロピル)- 3, 6-ジメチル-1H- ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-5-イル]- 6-イソプロピル-ピリジン-2-イル]- (2-メトキシ-エチル)-アミン	411.29	2.65
331		{3-[1-(1-エチル-プロピル)- 3, 6-ジメチル-1H- ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-5-イル]- 6-イソプロピル-ピリジン-2-イル]- [2-(1H-イミダゾール-4-イル)- エチル]-アミン	447.30	2.18
332		1-(1-エチル-プロピル)-5-(6- イソプロピル-2-モルホリン-4-イル- ピリジン-3-イル)-3, 6-ジメチル- 1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン	423.27	3.92
333		N-(2-(3-[1-(1-エチル- プロピル)-3, 6-ジメチル-1H- ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-5-イル]- 6-イソプロピル-ピリジン-2- イルアミノ)-エチル)-アセトアミド	438.29	2.37
334		N'-{3-[1-(1-エチル-プロピル)- 3, 6-ジメチル-1H- ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-5-イル]- 6-イソプロピル-ピリジン-2-イル]- N, N-ジメチル-ペンタン-1, 5- ジアミン	466.38	2.07

10

20

30

40

cmpd #	STRUCTURE	COMPOUND NAME	MS, m/z	Rt(min)
335		{3-[1-(1-エチル-プロピル)- 3, 6-ジメチル-1H- ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-5-イル]- 6-イソプロピル-ピリジン-2-イル]- メチル-アミン	367.3	2.72
336		{3-[1-(1-エチル-プロピル)- 3, 6-ジメチル-1H- ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-5-イル]- 6-イソプロピル-ピリジン-2-イル]- ジメチル-アミン	381.26	3.18
337		{3-[6-エチル-1-(1-エチル- プロピル)-3-メチル-1H- ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-5-イル]- 6-イソプロピル-ピリジン-2-イル]- メチル-アミン	381.3	2.92
338		5-(2-アゼチジン-1-イル-6- イソプロピル-ピリジン-3-イル)-1- (1-エチル-プロピル)-3, 6- ジメチル-1H- ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン	393.3	2.95
339		N'-{3-[1-(1-エチル- プロピル)-3, 6-ジメチル-1H- ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-5- イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2- イル]-N, N-ジメチル-エタン- 1, 2-ジアミン	424.32	2.70
340		{3-[6-エチル-1-(1-エチル- プロピル)-3-メチル-1H- ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-5-イル]- 6-イソプロピル-ピリジン-2-イル]- (3-ピペリジン-1-イル-プロピル)- アミン	492.4	2.84

10

20

30

40

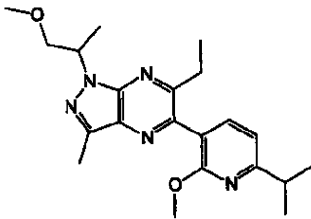
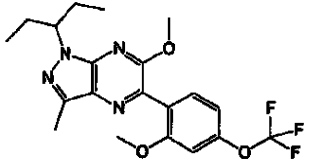
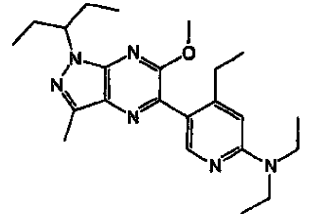
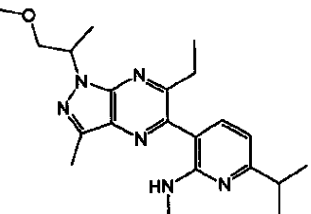
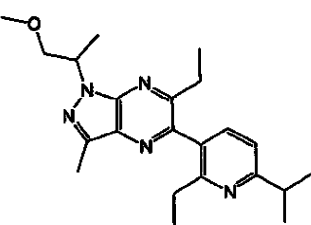
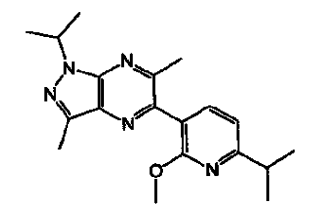
cmpd #	STRUCTURE	COMPOUND NAME	MS, m/z	Rt(min)
341		(1-[3-[6-エチル-1-(1-エチル-プロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル]-ピロリジン-3-イル)-ジメチル-アミン	464.36	2.98
342		N-[5-(6-ジエチルアミノ-4-エチル-ピリジン-3-イル)-1-(1-エチル-プロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル]-C, C, C-トリフルオロ-N-メチル-メタンスルホンアミド	542.25	3.05
343		[1-(1-エチル-プロピル)-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-6-イル]-メチル-アミン	383.25	3.88
344		[3-[6-エチル-1-(1-エチル-プロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル)-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-アミン	451.28	2.77
345		1-ベンジル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3, 6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン	388.20	3.97

10

20

30

40

compd #	STRUCTURE	COMPOUND NAME	MS, m/z	Rt(min)
346		6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシ-1-メチル-エチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン	384.21	3.92
347		1-(1-エチルプロピル)-6-メトキシ-5-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン	425.14	3.82
348		ジエチル-[4-エチル-5-[1-(1-エチルプロピル)-6-メトキシ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-ピリジン-2-イル]-アミン	411.25	2.68
349		{3-[6-エチル-1-(2-メトキシ-1-メチル-エチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル}-メチル-アミン	383.24	2.32
350		6-エチル-5-(2-エチル-6-イソプロピル-ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシ-1-メチル-エチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン	382.26	2.42
351		1-イソプロピル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン	340.22	3.98

10

20

30

40

cmpd #	STRUCTURE	COMPOUND NAME	MS, m/z	Rt(min)
352		6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシ-1-メチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン	414.3	3.73
353		[1-(1-エチル-プロピル)-5-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-メチル-アミン	424.19	3.58
354		[5-(6-ジエチルアミノ-4-エチル-ピリジン-3-イル)-1-(1-エチル-プロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-イル]-メチル-アミン	410.31	2.63
355		[3-[6-エチル-1-(1-メチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル)-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル]-メチル-アミン	397.2	2.82
356		[3-(1-ベンジル-6-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル)-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル]-メチル-アミン	401.3	2.65

10

20

30

40

cmpd #	STRUCTURE	COMPOUND NAME	MS, m/z	Rt(min)
357		1-(2-ベンジルオキシ-1-メトキシメチル-エチル)-6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン	490.2	4.37
358		3-ベンジルオキシ-2-[6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル]-プロパン-1-オール	476.2	3.70
359		5-(6-ジエチルアミノ-4-エチル-ピリジン-3-イル)-1-(1-エチル-プロピル)-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-6-オール	397.2	2.17
360		[3-(1-sec-ブチル-6-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-5-イル)-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル]-メチル-アミン	367.3	2.60
361		2-[6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン-1-イル]-3-メトキシ-プロパン-1-オール	400.2	3.30

10

20

30

40

cmpd #	STRUCTURE	COMPOUND NAME	MS, m/z	Rt(min)
362		シクロブチル-〔2-〔6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピラジン-1-イル〕-3-メトキシ-プロピル〕-アミン	453.3	2.37
363		6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1-(1-メトキシメチル-2-ピロリジン-1-イル-エチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピラジン	453.3	2.27
364		エチル-〔2-〔6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピラジン-1-イル〕-3-メトキシ-プロピル〕-メチル-アミン	441.3	2.27
365		6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1-(1-メトキシメチル-2-モルホリン-4-イル-エチル)-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピラジン	469.3	2.35
366		6-エチル-1-イソプロピル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピラジン	354.2	4.59

10

20

30

40

compd #	STRUCTURE	COMPOUND NAME	MS, m/z	Rt(min)
367		シクロブチル-〔2-〔6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピラジン-1-イル〕-プロピル〕-アミン	423.3	3.02
368		6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1-(1-メチル-2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピラジン	423.3	3.02
369		エチル-〔2-〔6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピラジン-1-イル〕-プロピル〕-メチル-アミン	411.3	2.90
370		6-エチル-5-(6-イソプロピル-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1-(1-メチル-2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピラジン	439.3	2.99
371		〔3-〔1-(1-ジエチルメチル-プロピル)-6-エチル-3-メチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピラジン-5-イル〕-6-イソプロピル-ピリジン-2-イル〕-メチル-アミン	455.3	2.58

10

20

30

40

cmpd #	STRUCTURE	COMPOUND NAME	MS, m/z	Rt(min)
372		[3-[6-エチル-3-メチル-1-(1- モルホリン-4-イルメチル-プロピル)- 1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-5- イル]-6-イソプロピル-ピリジン-2- イル]-メチル-アミン	452.3	2.62
373		[3-[6-エチル-1-(2-メトキシ- 1-メトキシメチル-エチル)-3- メチル-1H- ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-5-イル]- 6-イソプロピル-ピリジン-2-イル]- メチル-アミン	413.3	1.95
374		[3-[6-エチル-1-(2-メトキシ- 1-メトキシメチル-エチル)-3- メチル-1H- ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン-5-イル]- 6-イソプロピル-ピリジン-2-イル]- ジメチル-アミン	427.3	2.72
375		6-エチル-5-(2-エチル-6- イソプロピル-ピリジン-3-イル)-1- (2-メトキシ-1-メトキシメチル- エチル)-3-メチル-1H- ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン	412.3	2.17
376		5-(6-イソプロピル-2-メトキシ- ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシ- 1-メトキシメチル-エチル)-3, 6- ジメチル-1H- ピラゾロ[3, 4-b]ピラジン	400.1	3.68

【実施例 24】

【0422】

C R F 受容体結合試験

上記のように、本明細書では以下の試験を、標準インビトロ C R F 受容体結合試験と定義する。

10

20

30

40

50

本発明化合物の医薬としての有用性は、以下のCRF1受容体活性試験によって示されている。CRF受容体の結合は、Grigoriadis and De Souza (Methods in Neurosciences, Vol. 5, 1991)により記載された試験法の変法を使用して実施する。CRF1受容体を天然に発現している細胞株である、IMR-32ヒト神経芽種細胞を、栄養補助剤として2mMのL-グルタミン、10%のウシ血清、25mMのHEPES (pH 7.2)、1mMのピルビン酸ナトリウム及び非必須アミノ酸 (JRH Biosciences カタログ番号58572)を補充したアールズBBS (Earle's BBS) (JRH Biosciences, カタログ番号51411)を含んだEMEMよりなるIMR-32培地中で生育する。細胞を集密になるまで生育させて、3回分割する (全ての分割及び採取は、NO-ZYME (JRH Biosciences カタログ番号59226)を用いて行う)。細胞を最初は1:2に分割し、3日培養して1:3に分割し、そして最後に4日培養して1:5に分割する。細胞を更に4日培養してから、5-ブromo-2'-デオキシウリジン (BrdU, Sigma, カタログ番号B9285)で処理して分化する。培地を3~4日毎に2.5 μ MのBrdUを含むIMR-32培地に置き換え、BrdU処理後10日目に細胞を採取して、カルシウム及びマグネシウムを含まないPBSで洗浄する。

10

【0423】

受容体含有膜を調製するために、細胞を洗浄緩衝液 (50mMのトリスHCl、10mMのMgCl₂、2mMのEGTA、pH 7.4)中で均質化して、48,000×g、4℃で10分遠心分離する。ペレットを洗浄緩衝液中に再度懸濁して、均質化及び遠心分離工程を更に2回行う。

20

【0424】

膜ペレット (CRFを含有している)を50mMのトリス緩衝液 (pH 7.7、10mMのMgCl₂及び2mMのEDTAを含有している)中に再度懸濁して48,000gで10分遠心分離する。膜を再度洗浄して、結合緩衝液 (0.1%のBSA、15mMのバシトラシン及び0.01mg/mlのアプロチニンを含有する上記のトリス緩衝液)中の最終濃度を1500 μ g/mlとする。結合試験用に、膜調製物100 μ lを、100 μ lの¹²⁵I-CRF (SA2200 Ci/mmol、最終濃度100 pM)及び50 μ lの試験化合物を含む96ウェルのマイクロチューブプレートに添加する。結合は室温で2時間実施する。その後、プレートをBRNDEL 96ウェル細胞ハーベスター上で採取して、Wallac 1205 BETA PLATE液体シンチレーションカウンター上でフィルターのガンマ放射をカウントする。非特異的結合は1mMの冷CRF (cold CRF)を用いて特徴づける。IC₅₀値は、非線形曲線あてはめプログラムRS/I (BBN Software Products Corp., マサチューセッツ州 ケンブリッジ)で算出する。式I及び式XXXIIIの化合物の結合親和性は、一般的に約0.5ナノモルから約10マイクロモルの範囲のIC₅₀値で表される。式I及び式XXXIIIの好ましい化合物は1.5マイクロモル又はそれ以下のIC₅₀値を示し、式I及び式XXXIIIのより好ましい化合物は500ナノモル未満のIC₅₀値を示し、式I及び式XXXIIIの更により好ましい化合物は100ナノモル未満のIC₅₀値を示し、式I及び式XXXIIIの最も好ましい化合物は10ナノモル未満のIC₅₀値を示す。実施例1-33に示されている化合物をこの試験で検定し、4マイクロモル以下のIC₅₀値を示すことを見出した。

30

40

【実施例25】

【0425】

本発明の放射性標識されたプローブ化合物の調製

本発明の化合物は放射性同位体である少なくとも1つの原子を含む前駆物質を用いて合成することにより、放射性標識されたプローブとして調製される。放射性同位体は、好ましくは、炭素 (好ましくは¹⁴C)、水素 (好ましくは³H)、硫黄 (好ましくは³⁵S)又はヨウ素 (好ましくは¹²⁵I)のうちの少なくとも1つから選択される。このような放射性標識されたプローブは、放射性標識されたプローブ化合物の注文合成が専門の放

50

放射性同位体供給業者によって便利に合成される。このような供給業者には、Amersham Corporation (イリノイ州 アーリントンハイツ) ; Cambridge Isotope Laboratories, Inc. (マサチューセッツ州 アンダーバー) ; SRI International (カリフォルニア州 メンローパーク) ; Wizard Laboratories (カリフォルニア州 ウェストサクラメント) ; ChemSyn Laboratories (カンザス州 レクセナ) ; American Radiolabeled Chemicals, Inc. (ミズーリ州 セントルイス) ; 及び Moravac Biochemicals Inc. (カリフォルニア州 プレア) が含まれる。

【0426】

10

トリチウムで標識されたプローブ化合物も同様に、トリチウム化酢酸中での白金を触媒とした交換反応、トリチウム化トリフルオロ酢酸中での酸触媒交換反応又はトリチウムガスとの不均質触媒交換反応による接触的方法により好都合に調製できる。このような調製も、本発明の化合物を基質として使用して、注文形式の放射性標識として、前項で挙げた供給業者等により便利に実施されている。更に、特定の前駆物質は、適宜、トリチウムガスによるトリチウム-ハロゲン交換反応、不飽和結合のトリチウムガス還元反応、又はトリチウム化硼素ナトリウムを用いた還元反応に付すこともできる。

【実施例26】

【0427】

20

受容体オートラジオグラフィー

受容体のオートラジオグラフィー (受容体マッピング) は、インビトロで前記実施例に記載されているようにして調製された放射性標識された本発明の化合物を用いて、Kuharの Current Protocols in Pharmacology 第8.1.1~8.1.9節 (1998, John Wiley & Sons, ニューヨーク) の記載に基づいて実施する。

【0428】

(実施例26)

本発明の化合物の付加的な態様

本発明の最も好ましい化合物は、ヒト患者の治療に於ける医薬としての使用に適しているものである。従って、このような好ましい化合物は非毒性である。これらは単回又は複数回投与による急性又は長期の毒性、変異原性 (例えば、エームス試験のような細菌を用いる復帰突然変異試験で見極められるような)、催奇形性、腫瘍発現性等を示さず、治療有効量を投与したときに、悪影響 (副作用) を引き起こすことはほとんどない。

【0429】

本発明の好ましい化合物の特定の用量 (即ち、非経口又は好ましくは経口で投与される、治療上有効なインビボ濃度をもたらす用量、又は10、50、100、150若しくは200mg/kgの用量) での投与が、心臓のQT間隔 (即ち、例えばモルモット、ミニブタ又はイヌの心電図検査で測定されるような) を延長させないことが好ましい。好ましい化合物の当該用量は又、5日間又は好ましくは10日間連日投与しても、実験用げっ歯類 (例えばマウス又はラット) に於いて対応する対照に対して、肝臓の対体重比が100%を上回るような肝肥大を引き起こさず、肝臓の対体重比は75%以下、より好ましくは50%以下であるのが好ましい。別の態様に於いても、好ましい化合物の当該用量が、イヌ又はげっ歯類以外のその他の動物に於いて未処理の対照動物に対して、肝臓の対体重比が50%を上回るような肝肥大を引き起こさず、肝臓の対体重比は、好ましくは25%以下、より好ましくは10%以下であるのが好ましい。

【0430】

更に別の態様において、好ましい化合物の当該用量はまた、インビボで肝細胞からの肝酵素 (例えばALT、LDH又はAST) の放出を促進しないのが好ましい。当該用量は、実験用げっ歯類に於いて、このような酵素の血清レベルを未処理の対照に対して100%以上、好ましくは75%以上、より好ましくは50%以上上昇させないのが好ましい。

50

同様に、化合物の最小インビボ治療濃度の2倍、好ましくは5倍、そして最も好ましくは10倍に等しい濃度（インビトロで肝細胞と接触させて培養する培養液又はその他の溶液中の濃度）であっても、未処理の細胞の培養液中で見られる基礎レベルを超えて、インビトロで培養液中に肝細胞から何れの肝酵素の放出をも誘発しないのが好ましい。

【0431】

副作用はしばしば、望ましくない受容体活性又は拮抗作用に起因するものであるが、本発明の好ましい化合物は高選択性で受容体調節効果を発揮する。このことはすなわち、当該化合物は、その他の受容体（即ち、CRF受容体以外のもの）には高親和性では結合しないが、100ナノモル以上、好ましくは1 μ M以上、好ましくは10 μ M以上、そして更に好ましくは100 μ M以上の低い親和性定数に於いては、その他の受容体にただ単に結合して、それを活性化したり又はその活性を阻害したりする。これらの受容体とは、好ましくは、ナトリウムイオンチャンネル受容体を含むイオンチャンネル受容体； α -及び β -アドレナリン作動性受容体、ムスカリン作動性受容体（とりわけm1、m2及びm3受容体）、ドーパミン受容体及び代謝型グルタミン酸受容体のような神経伝達物質受容体；更に、ヒスタミン受容体並びにサイトカイン受容体、例えばインターロイキン受容体、とりわけIL-8受容体、からなる群より選択される。好ましい化合物が高親和性では結合しない他の受容体の群は、GABAA受容体、生物活性ペプチド受容体（NPY及びVIP受容体を含む）、ニューロキニン受容体、ブラジキニン受容体（例えば、BK1受容体及びBK2受容体）及びホルモン受容体（甲状腺刺激ホルモン（チロトロピン）放出ホルモン受容体及びメラノサイト濃縮ホルモン受容体を含む）も含む。

（実施例26a）

【0432】

ナトリウムイオンチャンネル活性の欠如

本発明の好ましい化合物はナトリウムイオンチャンネル遮断薬としての活性を示さない。ナトリウムチャンネル活性は、Brownら（J. Neurosci. 1986, 265, 17995-18004）による試験のような、標準インビトロナトリウムチャンネル結合試験によって測定することができる。本発明の好ましい化合物は、4 μ Mの濃度で存在させたときに、ナトリウムイオンチャンネル特異的リガンド結合の、15パーセント未満の阻害、そしてより好ましくは10パーセント未満の阻害を示す。使用されるナトリウムイオンチャンネル特異的リガンドは、標識されたバトラコトキシニン（batrachotoxin）、テトロドトキシシン、又はサキシトキシシンであってもよい。上述のBrownの試験を含むこのようなアッセイは、CEREP, Inc.（ワイオミング州 レドモンド）により商業的に提供されている。

【0433】

また、ナトリウムイオンチャンネル活性は、インビボで抗癲癇活性試験により測定することができる。化合物の抗癲癇活性は、超極大電気ショック（supra maximal electro shock）モデルに於ける、後肢伸長を阻害する化合物の能力によって測定することができる。雄ハン・ウィスターラット（Han Wistar rats）（150～200mg）に、1～20mgの試験化合物の0.25%メチルセルローズ懸濁液を、試験の2時間前に腹腔内投与する。運動失調の存在について試験直前に目視観測を行う。耳介電極を用いて、200ミリ秒間、200mAの電流を流して、後肢伸長の有無を記録する。本発明の好ましい化合物は、スチューデントT検定のような統計的有意性の標準パラメトリック試験を用いて測定すると、有意性レベル $p < 0.1$ 、又は好ましくは有意性レベル $p < 0.05$ では有意な抗癲癇活性を示さない。

（実施例26b）

【0434】

ミクロソームインビトロ半減期

化合物の半減期（ $t_{1/2}$ 値）は、以下の標準的な肝ミクロソーム半減期試験によって測定することができる。プールされたヒト肝ミクロソームはXenotech LLC（カンザス州 66103、カンザスシティー、ケンブリッジ・ストリート3800）（カ

10

20

30

40

50

タログ番号H0610)から入手する。このような肝ミクロソームはIn Vitro Technologies (メリーランド州 21227、バルティモア、サウスローリングロード1450)又はTissue Transformation Technologies (ニュージャージー州 08837、エジソン、メイストリート175、エジソンコーポレートセンター、スイート600)からも入手できる。反応は次のように行われる。

【0435】

試薬：

リン酸緩衝液：0.1Mの NaH_2PO_4 (19mL)、0.1Mの Na_2HPO_4 (81mL)、 H_3PO_4 でpH7.4に調節。

コファクター混合物：NADP (16.2mg)、100mMの MgCl_2 (4mL)中のグルコース-6-リン酸 (45.4mg)。

グルコース-6-リン酸脱水素酵素：グルコース-6-リン酸脱水素酵素懸濁液 (Roche Molecular Biochemicals (インディアナ州 4925、インディアナポリス、ハーグロード9115、P. O. Box 50414)から配布されている、ベーリンガー・マンハイムカタログ番号0737224) 214.3 μl を蒸留水1285.7 μl で希釈。

出発反応混合物：コファクター混合物 (3mL)、グルコース-6-リン酸脱水素酵素 (1.2mL)。

【0436】

反応：

ミクロソームを25 μl 、試験化合物の100 μM 溶液を5 μl 及び0.1Mのリン酸緩衝液399 μl を含有する、6つの試験反応物をそれぞれ調製する。ミクロソームを25 μl 、0.1Mのリン酸緩衝液を399 μl 、及び既知の代謝特性を有する化合物 (例えば、ジアゼパム又はクロザピン) の100 μM 溶液を5 μl を含有する7番目の反応物を陽性対照として調製する。反応物は39℃で10分間予備培養する。出発反応混合物71 μl を6つの試験反応物のうちの5つ及び陽性対照に加える。100mMの MgCl_2 71 μl を6番目の試験反応物に加え、これを陰性対照として用いる。各時点 (0、1、3、5、及び10分)での各試験反応物75 μl を、氷冷アセトニトリル75 μl を含有している96ウェルのディープウェルプレートのウェルにピペットで添加する。試料をボルテックス攪拌及び遠心分離 (3500rpmで10分; Sorval T 6000D centrifuge、H1000Bローター)する。各反応物から75 μl の上澄液を、1ウェル当たり既知のLCMSプロファイルを有する化合物 (内部標準)の0.5 μM 溶液150 μl を含有させた、96ウェルプレートのウェルに移す。各試料のLCMS分析を行い代謝されなかった試験化合物をAUCとして測定し、化合物の濃度対時間をプロットして試験化合物の $t_{1/2}$ 値を外挿する。

本発明の好ましい化合物は、10分超4時間未満のインビトロ $t_{1/2}$ 値を示す。最も好ましい化合物は、ヒト肝ミクロソーム中で30分～1時間のインビトロ $t_{1/2}$ 値を示す。

(実施例26c)

【0437】

MDC K 毒性試験

急性の細胞毒性を引き起こす化合物は、以下の試験に於いて、Madin Darby イヌ腎 (MDC K) 細胞によるATPの産生を減少させる。

MDC K細胞、ATCC寄託番号CCL-34 (American Type Culture Collection、バージニア州 マナサス)をATCC製品情報シートの説明に従って無菌条件下に保つ。PACKARD (コネチカット州 メリデン)の、ATP-LITE-M発光ATP検出キット (製品番号6016941)によって、MDC K細胞に於けるATP産生が測定できる。

試験前に試験化合物又は対照サンプル1 μl を透明底の96ウェルプレート (PACK

10

20

30

40

50

ARD, コネチカット州 メリデン) にピペットで添加する。試験化合物及び対照サンプルを試験に於いて最終濃度が10マイクロモル、100マイクロモル又は200マイクロモルになるようにDMSOに希釈する。対照サンプルは毒性特性が知られている薬剤又はその他の化合物である。

【0438】

集密になったMDCK細胞をトリプシン処理し、採取し、そして温めた(37℃)培地(VITACELLイーグル最小必須培地、ATCCカタログ番号30-2003)で細胞 0.1×10^6 個/mlの濃度に希釈する。5個のウェルを除いた各ウェルに、培地中の細胞100 μ lをピペットで添加する。細胞を含まない100 μ lの温培地を、各プレートの残りの5個のウェルにピペットで添加して、標準曲線用の対照ウェルとする。細胞を添加しないこれらのウェルを標準曲線を設定するために用いる。次いで、プレートを37℃で、95%O₂及び5%CO₂の雰囲気下で、継続的に振盪しながら2時間培養する。培養後、哺乳動物細胞溶解溶液50 μ lを各ウェルに添加し、ウェルをPACKARD TOPSEALステッカーで覆い、ウェルプレートを約700rpmで適当な振盪機上で2分間振盪する。

10

【0439】

培養中、PACKARD ATP-LITE-M試薬を室温に平衡化させておく。平衡化されたら直ちに、凍結乾燥した基質溶液を基質緩衝液(キットより)5.5mL中で解凍する。凍結乾燥したATP標準溶液を脱イオン水中で解凍して10mMのストックを得る。5個の対照ウェルについては、連続的に希釈したPACKARD標準10 μ lを、それぞれの標準曲線用の対照ウェルに、各ウェルの最終濃度が順次200nM、100nM、50nM、25nM及び12.5nMになるように加える。

20

PACKARD基質溶液(50 μ L)を全てのウェルに加え、ウェルをPACKARD TOPSEALステッカーで覆い、プレートを約700rpmで適当な振盪機上で2分間振盪する。白色のPACKARDステッカーを各プレートの底に貼り、フویلでプレートを包んで暗所に10分置くことによって試料を暗順応させる。次いで、発光計測器(例えば、PACKARD TOPCOUNT Microplate Scintillation and Luminescence Counter 又はTECAN SPECTRAFLUOR PLUS)を用いて22℃で発光を測定する。

各薬剤濃度に於ける発光値をその濃度の標準曲線から算出された値と比較する。好ましい試験化合物は、試験化合物を10マイクロモル(μ M)の濃度で使用しときに、標準の80%以上、好ましくは標準の90%以上の発光値を示す。試験化合物を100 μ M濃度で使用したときは、好ましい試験化合物は、標準の50%以上、より好ましくは標準の80%以上の発光値を示す。

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. Application No. PCT/JP2004/028663
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D487/04 C07D471/04 C07D519/00 A61K31/519 A61K31/437 A61P25/18 A61P25/22 //(C07D487/04,239:00,231:00),(C07D487/04,249:00,241:00),(C07D471/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61P A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94/13677 A (PFIZER INC; CHEN, YUHPYNG, LIANG) 23 June 1994 (1994-06-23) claims 1,12	1-117
A	WO 99/11643 A (DU PONT PHARMACEUTICALS COMPANY) 11 March 1999 (1999-03-11) page 49; claim 1 page 54 page 70	1-117
X	EP 1 336 602 A (SCARAMUZZINO, GIOVANNI) 20 August 2003 (2003-08-20) page 3, line 54 - line 55; claims 1,13; compounds UGI, UGII page 60; compounds UX-UXIV ----- -/-	1-117
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 March 2005		Date of mailing of the international search report 23/03/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Härtlinger, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/028663

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 666 908 A (HAMILTON ET AL) 19 May 1987 (1987-05-19) column 1, line 31 - line 32; claim 1; examples 14,17,19 -----	1-117
X	US 4 303 658 A (PARIS ET AL) 1 December 1981 (1981-12-01) claim 1; example 8 -----	1-117
X	EP 0 463 756 A (PFIZER LIMITED; PFIZER INC) 2 January 1992 (1992-01-02) page 3, line 10 - line 11; claim 1; examples 7-15 -----	1-117
X	EP 1 002 798 A (ORCHID CHEMICALS & PHARMACEUTICALS LTD) 24 May 2000 (2000-05-24) page 2, line 25; claim 1; examples 4-6 -----	1-117
X	EP 0 911 333 A (PFIZER INC; PFIZER LIMITED) 28 April 1999 (1999-04-28) claims 1,13,18,26,29; examples 9,12,16,24,26 -----	1-117
X	WO 00/14088 A (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC; SUI, ZHIHUA; GUAN, JIHUA; MACIELAG,) 16 March 2000 (2000-03-16) page 4, line 12 - line 13; claims 1,3,16,17; example 1; table 1; compounds 4-6,12-31 -----	1-117
X	WO 96/28448 A (SANOFI WINTHROP, INC) 19 September 1996 (1996-09-19) cited in the application page 47; claims 1,6; examples 1,47 -----	1-117
X	EP 0 995 751 A (PFIZER INC; PFIZER LIMITED) 26 April 2000 (2000-04-26) cited in the application page 36, line 10 - line 20; claim 1; examples -----	1-117
X	TERRETT N K ET AL: "Sildenafil (VIAGRA<TM>), a potent and selective inhibitor of type 5 CGMP phosphodiesterase with utility for the treatment of male erectile dysfunction" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 6, no. 15, 6 August 1996 (1996-08-06), pages 1819-1824, XP004135609 ISSN: 0960-894X page 1819, paragraph 3; figures 1,3,4 -----	1-117
	----- -/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No.
PCT/JP2004/028663

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/074312 A (PFIZER LIMITED; ALLERTON, CHARLOTTE, MOIRA, NORFOR; BARBER, CHRISTOPHE) 26 September 2002 (2002-09-26) claims 1,10; examples 6,7,10,11 -----	1-117
X	WO 02/074774 A (PFIZER LIMITED; DENTON, STEPHEN, MARTIN; KEMP, MARK, IAN; NEWMAN, SAND) 26 September 2002 (2002-09-26) page 1 - page 2; claim 1; examples 1,3-5,7,11,13,16,18,23,24 page 33 -----	1-117
E	WO 2004/087056 A (SCIOS INC; DUGAR, SUNDEEP; CHAKRAVARTY, SARVAJIT; CONTE, AURELIA; AXON) 14 October 2004 (2004-10-14) page 41 - page 43; claims 1,18; compounds 28, 29, 77 -----	1-117

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PC1/US2004/028663

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9413677	A	23-06-1994	AT 195738 T 15-09-2000
		AU 680226 B2 24-07-1997	
		AU 5728194 A 04-07-1994	
		BR 9307648 A 25-05-1999	
		CA 2150709 A1 23-06-1994	
		CN 1094048 A ,C 26-10-1994	
		CZ 9501586 A3 15-11-1995	
		DE 69329296 D1 28-09-2000	
		DE 69329296 T2 28-12-2000	
		DK 674642 T3 18-09-2000	
		EG 20273 A 31-05-1998	
		EP 0674642 A1 04-10-1995	
		ES 2150482 T3 01-12-2000	
		FI 935675 A 18-06-1994	
		GR 3034507 T3 29-12-2000	
		HU 70426 A2 30-10-1995	
		IL 107944 A 06-12-2000	
		JP 2862375 B2 03-03-1999	
		JP 7509728 T 26-10-1995	
		KR 167395 B1 15-01-1999	
		KR 225720 B1 15-10-1999	
		NO 952399 A 16-08-1995	
		NZ 259114 A 24-03-1997	
		PL 309359 A1 02-10-1995	
		PT 674642 T 31-01-2001	
		RU 2124016 C1 27-12-1998	
		TW 444018 B 01-07-2001	
		WO 9413677 A1 23-06-1994	
		US 6218397 B1 17-04-2001	
		ZA 9309405 A 15-06-1995	
WO 9911643	A	11-03-1999	AT 221886 T 15-08-2002
		AU 9041198 A 22-03-1999	
		BR 9814458 A 23-10-2001	
		CA 2303280 A1 11-03-1999	
		CN 1278819 A 03-01-2001	
		DE 69807085 D1 12-09-2002	
		EP 1012151 A1 28-06-2000	
		JP 2001514260 T 11-09-2001	
		WO 9911643 A1 11-03-1999	
		US 6245769 B1 12-06-2001	
		US 2001025042 A1 27-09-2001	
EP 1336602	A	20-08-2003	EP 1336602 A1 20-08-2003
US 4666908	A	19-05-1987	EP 0201188 A2 17-12-1986
			JP 61236778 A 22-10-1986
US 4303658	A	01-12-1981	NONE
EP 0463756	A	02-01-1992	AT 121403 T 15-05-1995
		AU 626757 B2 06-08-1992	
		AU 7915591 A 19-03-1992	
		BR 9102560 A 21-01-1992	
		CA 2044748 A1 21-12-1991	
		CN 1057464 A ,C 01-01-1992	
		CS 9101876 A3 15-04-1992	
		CY 1971 A 05-09-1997	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/028663

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0463756 A		DE 69108991 D1	24-05-1995
		DE 69108991 T2	31-08-1995
		DK 463756 T3	25-09-1995
		EG 19651 A	31-10-1995
		EP 0463756 A1	02-01-1992
		ES 2071919 T3	01-07-1995
		FI 913017 A ,B,	21-12-1991
		HK 219496 A	03-01-1997
		HU 61312 A2	28-12-1992
		IE 912094 A1	01-01-1992
		IL 98482 A	27-11-1995
		JP 2087736 C	02-09-1996
		JP 6041133 A	15-02-1994
		JP 7121945 B	25-12-1995
		KR 9406628 B1	23-07-1994
		LU 90360 A9	03-05-1999
		NL 990005 I1	03-05-1999
		NO 912366 A ,B,	23-12-1991
		NZ 238586 A	26-08-1993
		PL 290721 A1	23-03-1992
		PT 98011 A ,B	31-03-1992
		RU 2047617 C1	10-11-1995
		RU 2114114 C1	27-06-1998
		US 5346901 A	13-09-1994
		US 5719283 A	17-02-1998
		US 5250534 A	05-10-1993
		ZA 9104707 A	24-02-1993
EP 1002798 A	24-05-2000	EP 1002798 A1	24-05-2000
		PL 332103 A1	22-05-2000
EP 0911333 A	28-04-1999	AT 215954 T	15-04-2002
		BR 9804214 A	14-12-1999
		CA 2251453 A1	24-04-1999
		DE 69804743 D1	16-05-2002
		DE 69804743 T2	08-08-2002
		DK 911333 T3	01-07-2002
		EP 0911333 A1	28-04-1999
		ES 2175624 T3	16-11-2002
		JP 3270830 B2	02-04-2002
		JP 11217383 A	10-08-1999
		PT 911333 T	30-08-2002
		US 6235742 B1	22-05-2001
WO 0014088 A	16-03-2000	AT 264861 T	15-05-2004
		AU 5704199 A	27-03-2000
		CA 2342830 A1	16-03-2000
		DE 69916627 D1	27-05-2004
		DK 1109814 T3	02-08-2004
		EP 1109814 A1	27-06-2001
		ES 2220109 T3	01-12-2004
		JP 2002524460 T	06-08-2002
		PT 1109814 T	31-08-2004
		WO 0014088 A1	16-03-2000
		US 6077841 A	20-06-2000
WO 9628448 A	19-09-1996	AU 708809 B2	12-08-1999
		AU 5093396 A	02-10-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/028663

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9628448 A		CA 2211729 A1	19-09-1996
		CZ 9702806 A3	15-04-1998
		EP 0813534 A1	29-12-1997
		HU 9801394 A2	28-10-1998
		JP 11501926 T	16-02-1999
		NO 974150 A	07-11-1997
		NZ 303886 A	25-11-1998
		PL 322452 A1	02-02-1998
		US 5958929 A	28-09-1999
		WO 9628448 A1	19-09-1996
		US 5736548 A	07-04-1998
		ZA 9601948 A	17-09-1996
EP 0995751 A	26-04-2000	BR 9905109 A	26-09-2000
		CA 2287562 A1	23-04-2000
		EP 0995751 A2	26-04-2000
		JP 2000128884 A	09-05-2000
		US 6407114 B1	18-06-2002
WO 02074312 A	26-09-2002	BR 0208078 A	02-03-2004
		CA 2436911 A1	26-09-2002
		EP 1372656 A1	02-01-2004
		WO 02074312 A1	26-09-2002
		JP 2004527510 T	09-09-2004
		US 2002198223 A1	26-12-2002
WO 02074774 A	26-09-2002	AT 283856 T	15-12-2004
		BR 0208154 A	02-03-2004
		CA 2439528 A1	26-09-2002
		DE 60202134 D1	05-01-2005
		EP 1368352 A1	10-12-2003
		WO 02074774 A1	26-09-2002
		JP 2004523585 T	05-08-2004
		US 2003064990 A1	03-04-2003
WO 2004087056 A	14-10-2004	US 2005004143 A1	06-01-2005
		WO 2004087056 A2	14-10-2004

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 5
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	1 0 1
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
	A 6 1 P 3/04	
	A 6 1 K 31/497	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

- (72)発明者 ケヴィン ジェイ ホジェッツ
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 4 1 9 キリングワース リザブワー・ロード 2 2 4
- (72)発明者 スタンリー ジョン
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 9 2 0 バスキン・リッジ ヴァンダーヴィアー・ドライブ 7 7
- (72)発明者 ニール ムーアクロフト
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 8 0 4 ブルームズベリー ルート 6 0 3, 1 7 3
- (72)発明者 グレッグ シャッツケ
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 8 6 7 ピッツタウン ダーク・ホロウ・ロード 3
- (72)発明者 バーンズ カイザー
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 4 9 2 ウォリングフォード ヒンツ・ドライブ 9 3
- (72)発明者 山口 泰史
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 4 3 7 ギルフォード レーク・ドライブ 5 1 6
- (72)発明者 ピン ゲー
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 4 2 2 ダラム ヒガナム・ロード 7 1 8アール
- (72)発明者 レイモンド エフ ホルヴァート
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 4 3 7 ギルフォード リトル・メドウ 9 7 3
- Fターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC07 CC08 EE03 EE04 FF02 FF05 GG01 GG04
HH01 HH04
4C065 AA04 BB04 DD03 EE02 HH02 JJ02 KK02 PP03 PP12 PP14
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA03 ZA05
ZA12 ZA70