

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5584466号
(P5584466)

(45) 発行日 平成26年9月3日 (2014.9.3)

(24) 登録日 平成26年7月25日 (2014.7.25)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 5/50 (2006.01)

C O 7 D 487/14 C S P

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 5/50

請求項の数 58 (全 192 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-516748 (P2009-516748)
 (86) (22) 出願日 平成19年6月22日 (2007.6.22)
 (65) 公表番号 特表2009-541355 (P2009-541355A)
 (43) 公表日 平成21年11月26日 (2009.11.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/071891
 (87) 国際公開番号 W02007/150025
 (87) 国際公開日 平成19年12月27日 (2007.12.27)
 審査請求日 平成22年5月26日 (2010.5.26)
 (31) 優先権主張番号 60/815,955
 (32) 優先日 平成18年6月23日 (2006.6.23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/922,818
 (32) 優先日 平成19年4月11日 (2007.4.11)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 506207196
 インサイト コーポレイション
 アメリカ合衆国, デラウェア 19880
 , ウィルミントン, ルート 141 アン
 ド ヘンリー クレイ ロード, エクス
 リメンタル ステーション, ビルディング
 336
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100095360
 弁理士 片山 英二
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74) 代理人 100104282
 弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

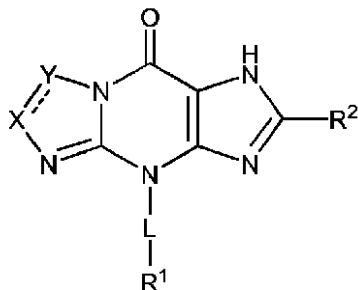
(54) 【発明の名称】 HM74a 受容体アゴニストとしてのプリノン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】



I

(式中、

点線は場合により結合する部分を示し；

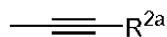
Xは、N又はNR^{6a}であり；Yは、CR^{3b}又はCR^{4b}R^{5b}であり；Lは、場合により1、2、3、4又は5個のR^{L1}で置換された、-(C₁₋₆アルキレン)-(Q¹)_m-(C₁₋₆アルキレン)_p-(Q²)_q-(C₁₋₆アルキレン)_r

— (式中、m及びqがいずれも1である場合、pは1である) であり；

R^1 は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル又はCyであり、前記 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル又は C_{2-10} アルキニルは、場合により1、2、3、4又は5個の R^{L2} で置換されており；

R^2 は、ハロ、シアノ、 C_{1-3} ハロアルキル、Z、 SR^A 又は式：

【化2】



で表される部分であり；

R^{3b} は、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} シアノアルキル、Cy¹、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b及びS(O)₂NR^cR^dから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル又は C_{2-6} アルキニルは、場合により、Cy¹、CN、NO₂、ハロ、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b及びS(O)₂NR^cR^dから独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換されており；

R^{4b} 及び R^{5b} は、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} シアノアルキル、Cy²、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}及びS(O)₂NR^{c1}R^{d1}から独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、場合により、Cy²、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}及びS(O)₂NR^{c1}R^{d1}から独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換されており；

R^{6a} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、Cy²、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}及びS(O)₂NR^{c1}R^{d1}から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、場合により、Cy²、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}及びS(O)₂NR^{c1}R^{d1}から独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換されており；

R^{L1} 及び R^{L2} は、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、NO₂、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、S(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}及びS(O)₂NR^{c2}R^{d2}から独立して選択され；

R^{2a} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} シアノアルキル、 Cy^4 、CN、 NO_2 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 又は $C(O)OR^{a6}$ であり；

Cy は、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 及び $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルであり；

10

Cy^1 及び Cy^2 は、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及び Cy^3 から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから独立して選択され、前記 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル又は C_{2-4} アルキニルは、場合により、CN、 NO_2 、ハロ、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及び Cy^3 から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換されており；

20

Cy^3 及び Cy^4 は、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 及び $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから独立して選択され；

30

Z は、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 及び $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルであり；

R^A は、H 又は C_{1-4} アルキルであり；

Q^1 及び Q^2 は、O、S、NH、 CH_2 、CO、CS、SO、 SO_2 、 OCH_2 、SCH₂、NHCH₂、 CH_2CH_2 、COCH₂、CONH、COO、SOCH₂、SONH、 SO_2CH_2 及び SO_2NH から独立して選択され；

40

R^a 及び R^{a1} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル及び Cy^2 から独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル又は C_{2-6} アルキニルは、場合により、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} シアノアルキル、 Cy^2 、CN、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR$

50

R^{c5} 、 $S(O)_2 R^{b5}$ 、 $NR^{c5} S(O)_2 R^{b5}$ 及び $S(O)_2 NR^{c5} R^{d5}$ から選択される1、2、3、4又は5個の置換基で置換されており；

R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 、 R^{a5} 及び R^{a6} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルは、場合によりOH、シアノ、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルで置換されており；

10

R^b 及び R^{b1} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル及び Cy^2 から独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル又は C_{2-6} アルキニルは、場合により、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} シアノアルキル、 Cy^2 、CN、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5} R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5} R^{d5}$ 、 $NR^{c5} R^{d5}$ 、 $NR^{c5} C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5} C(O)NR^{c5} R^{d5}$ 、 $NR^{c5} C(O)OR^{a5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5} R^{d5}$ 、 $S(O)_2 R^{b5}$ 、 $NR^{c5} S(O)_2 R^{b5}$ 及び $S(O)_2 NR^{c5} R^{d5}$ から選択される1、2、3、4又は5個の置換基で置換されており；

20

R^{b2} 、 R^{b3} 、 R^{b4} 、 R^{b5} 及び R^{b6} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルは、場合によりOH、シアノ、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルで置換されており；

30

R^c 及び R^d は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル及び Cy^2 から独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル又は C_{2-6} アルキニルは、場合により、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} シアノアルキル、 Cy^2 、CN、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5} R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5} R^{d5}$ 、 $NR^{c5} R^{d5}$ 、 $NR^{c5} C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5} C(O)NR^{c5} R^{d5}$ 、 $NR^{c5} C(O)OR^{a5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5} R^{d5}$ 、 $S(O)_2 R^{b5}$ 、 $NR^{c5} S(O)_2 R^{b5}$ 及び $S(O)_2 NR^{c5} R^{d5}$ から独立して選択される1、2、3、4又は5個の置換基で置換されているか；或いは

40

R^c 及び R^d は、それらが結合しているN原子と共に、場合によりハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} シアノアルキル、 Cy^2 、CN、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5} R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5} R^{d5}$ 、 $NR^{c5} R^{d5}$ 、 $NR^{c5} C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5} C(O)NR^{c5} R^{d5}$ 、 $NR^{c5} C(O)OR^{a5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5} R^{d5}$ 、 $S(O)_2 R^{b5}$ 、 $NR^{c5} S(O)_2 R^{b5}$ 及び $S(O)_2 NR^{c5} R^{d5}$ から独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換された4員、5員、6員又は7員ヘテロシク

50

ロアルキル基を形成し；

R^{c1} 及び R^{d1} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル及び Cy^2 から独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル又は C_{2-6} アルキニルは、場合により、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} シアノアルキル、 Cy^2 、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^b$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^b$ 及び $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ から独立して選択される1、2、3、4又は5個の置換基で置換されているか；或いは

10

R^{c1} 及び R^{d1} は、それらが結合しているN原子と共に、場合によりハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} シアノアルキル、 Cy^2 、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^b$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^b$ 及び $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ から独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換された4員、5員、6員又は7員ヘテロシクロアルキル基を形成し；

20

R^{c2} 及び R^{d2} は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択され、前記 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルは、場合によりOH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルで置換されているか；或いは

30

R^{c2} 及び R^{d2} は、それらが結合しているN原子と共に4員、5員、6員又は7員ヘテロシクロアルキル基を形成し；

R^{c3} 及び R^{d3} は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択され、前記 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルは、場合によりOH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルで置換されているか；或いは

40

R^{c3} 及び R^{d3} は、それらが結合しているN原子と共に4員、5員、6員又は7員ヘテロシクロアルキル基を形成し；

R^{c4} 及び R^{d4} は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択され、前記 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、

50

シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルは、場合によりOH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルで置換されているか；或いは

R^{c4} 及び R^{d4} は、それらが結合しているN原子と共に4員、5員、6員又は7員ヘテロシクロアルキル基を形成し；

R^{c5} 及び R^{d5} は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択され、前記 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルは、場合によりOH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルで置換されているか；或いは

R^{c5} 及び R^{d5} は、それらが結合しているN原子と共に4員、5員、6員又は7員ヘテロシクロアルキル基を形成し；そして

R^{c6} 及び R^{d6} は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択され、前記 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルは、場合によりOH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルで置換されているか；或いは

R^{c6} 及び R^{d6} は、それらが結合しているN原子と共に4員、5員、6員又は7員ヘテロシクロアルキル基を形成し；そして

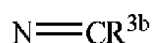
m、p、q 及び r は、0 及び 1 から独立して選択され、但し、

【化3】

$X=Y$

が

【化4】



であり、及び R^{3b} がH又は非置換アリールである場合、 R^2 は非置換アリール以外である

ことを条件とする)

の化合物、又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項2】

Yが CR^{3b} である、請求項1に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項3】

YがCHである、請求項1または2に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項4】

YがC-Meである、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物又は医薬的に許容さ

10

20

30

40

50

れるその塩。

【請求項5】

R^{3b} が、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 Cy^1 、 OR^a 、 SR^a 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 及び NR^cR^d から独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルが、場合により、 Cy^1 、CN、 NO_2 、ハロ、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 及び $S(O)_2NR^cR^d$ から選択される1、2又は3個の置換基で置換されている、請求項1に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

10

【請求項6】

R^{3b} が、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 Cy^1 、 OR^a 、 SR^a 及び NR^cR^d から独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルが、場合により、 Cy^1 、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 及び $S(O)_2NR^cR^d$ から選択される1、2又は3個の置換基で置換されている、請求項1に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

20

【請求項7】

R^{3b} が、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 Cy^1 、 OR^a 、 SR^a 及び NR^cR^d から独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルが、場合により、 Cy^1 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 及び $NR^cC(O)R^b$ から選択される1、2又は3個の置換基で置換されている、請求項1に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項8】

R^{3b} が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 Cy^1 、ハロ、 OR^a 、 SR^a 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 及び NR^cR^d から独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、場合により、 Cy^1 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、ハロ、 OR^a 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 及び $NR^cC(O)R^b$ から選択される1、2又は3個の置換基で置換されている、請求項1に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

30

【請求項9】

R^{3b} が Cy^1 から選択され；
 Cy^1 が、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 及び Cy^3 から選択される1、2、3、4又は5個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択され、前記 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル及び C_{2-4} アルキニルが、場合により、ハロ、 OR^a 及び Cy^3 から独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換されており；そして
 Cy^3 が、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、CN、 NO_2 、 NR^cR^d 、 OR^a 及び SR^a から選択される1、2、3、4又は5個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択される、
 請求項1に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

40

50

【請求項 10】

R^{3b} が C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、場合により $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 及び $NR^cC(O)R^b$ から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換されている、請求項 1 に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 11】

R^{3b} が C_{1-3} アルキルから選択され、前記 C_{1-3} アルキルが、 Cy^1 で置換され、及び場合によりハロ、 OR^a 及び SR^a から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されており；

Cy^1 が、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及び Cy^3 から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択され、前記 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル及び C_{2-4} アルキニルが、場合により、 OR^{a4} 及び Cy^3 から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換されており；そして

Cy^3 が、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 及び $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択される、請求項 1 に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 12】

R^{3b} が C_{1-3} アルキルから選択され、前記 C_{1-3} アルキルが、 Cy^1 で置換され、及び場合によりハロ、 OR^a 及び SR^a から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されており；

Cy^1 が、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 及び Cy^3 から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択され、前記 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル及び C_{2-4} アルキニルが、場合により、 OR^{a4} 及び Cy^3 から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換されており；そして

Cy^3 が、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 CN 、 NO_2 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 OR^{a6} 及び SR^{a6} から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択される、

請求項 1 に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 13】

R^{3b} が C_{1-3} アルキルから選択され、前記 C_{1-3} アルキルが、 Cy^1 で置換され、及び場合によりハロ、 OR^a 及び SR^a から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されており；

Cy^1 が、各々が 1 又は 2 個の R^7 で置換され、及び場合により 1、2 又は 3 個の R^8 で置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから

10

20

30

40

50

選択され；

R^7 が、各々が存在する場合には、 Cy^3 及び C_{1-4} アルキルから独立して選択され、前記 C_{1-4} アルキルが、1 又は 2 個の Cy^3 で置換され、及び場合によりハロ及び OR^{a4} から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されており；

R^8 が、各々が存在する場合には、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 及び $C(O)OR^{a4}$ から独立して選択され；そして Cy^3 が、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 CN 、 NO_2 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 OR^{a6} 及び SR^{a6} から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択される、

10

請求項 1 に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 1 4】

R^{3b} が、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される、請求項 1 に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 1 5】

R^{3b} が、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択される、請求項 1 に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

20

【請求項 1 6】

R^{3b} が、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^{a6} 及び SR^{a6} から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で置換された、アリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから独立して選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合により置換されたヘテロアリールである、請求項 1 に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 1 7】

R^{3b} が、場合によりフェニルで置換されたチアゾリルであり、前記フェニルが、場合によりOH及びハロから独立して選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で置換されている、請求項 1 に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

30

【請求項 1 8】

Cy^1 が、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及び Cy^3 から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択され、前記 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル及び C_{2-4} アルキニルが、場合により OR^{a4} 及び Cy^3 から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換されている、請求項 1 ～ 1 7 のいずれか一項に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

40

【請求項 1 9】

m 及び q が 0 である、請求項 1 ～ 1 8 のいずれか一項に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 2 0】

R^1 が H 又は C_{1-10} アルキルである、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 2 1】

—L— R^1 が C_{1-10} アルキルである、請求項 1 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の化合

50

物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 2 2】

—L—R¹ が、場合によりハロ、OH及びCNから各々独立して選択される 1、2、3、4又は5個の置換基で置換されたC₄₋₇アルキルである、請求項 1～2 1のいずれか一項に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

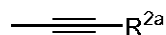
【請求項 2 3】

—L—R¹ がブチル又はペンチルである、請求項 1～2 2のいずれか一項に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 2 4】

R² が、ハロ、シアノ、C₁ ハロアルキル、Z、SR^A、又は式：

【化 5】



で表される部分である、請求項 1～2 3のいずれか一項に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 2 5】

R² が、ハロ、シアノ、C₁ ハロアルキル、Z又はSR^Aである、請求項 1～2 4のいずれか一項に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 2 6】

R² が、ハロ、シアノ又はC₁ ハロアルキルである、請求項 1～2 5のいずれか一項に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 2 7】

R² がハロ又はC₁ ハロアルキルである、請求項 1～2 6のいずれか一項に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 2 8】

R² が、Cl、Br又はCF₃である、請求項 1～2 7のいずれか一項に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 2 9】

R² がCl又はBrである、請求項 1～2 8のいずれか一項に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 3 0】

R² がBrである、請求項 1～2 9のいずれか一項に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 3 1】

R² が、式：

【化 6】



で表される部分である、請求項 1～2 8のいずれか一項に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 3 2】

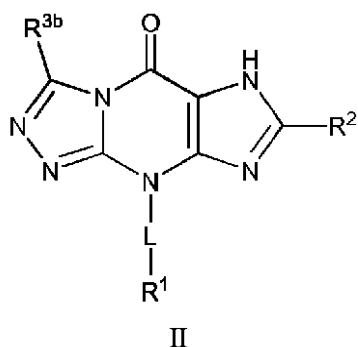
R² がS—Meである、請求項 1～2 5のいずれか一項に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 3 3】

R² が、各々が、ハロ、C₁₋₄ アルキル、C₂₋₄ アルケニル、C₂₋₄ アルキニル、C₁₋₄ ハロアルキル及びOR^{a 4}から選択される 1、2、3、4又は5個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択される、請求項 1～2 3のいずれか一項に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 3 4】

下記式 I I :
【化 7】



10

を有する、請求項 1 に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 3 5】

R^{3b} が、H、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₁₋₆ ヒドロキシアルキル、Cy¹、OR^a、SR^a、S(O)R^b、S(O)₂R^b 及び NR^cR^d から選択され、前記 C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル及び C₂₋₆ アルキニルが、場合により、Cy¹、CN、NO₂、ハロ、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b 及び S(O)₂NR^cR^d から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換されている、請求項 3 4 に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

20

【請求項 3 6】

R^{3b} が、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、Cy¹、OR^a、SR^a、S(O)R^b、S(O)₂R^b 及び NR^cR^d から選択され、前記 C₁₋₆ アルキルが、場合により、Cy¹、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、ハロ、OR^a、NR^cR^d、NR^cC(O)NR^cR^d 及び NR^cC(O)R^b から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換されている、請求項 3 4 に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

30

【請求項 3 7】

R^{3b} が Cy¹ であり；
Cy¹ が、各々が、ハロ、C₁₋₄ アルキル、C₂₋₄ アルケニル、C₂₋₄ アルキニル、C₁₋₄ ハロアルキル、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)OR^{a4} 及び Cy³ から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択され、前記 C₁₋₄ アルキル、C₂₋₄ アルケニル及び C₂₋₄ アルキニルが、場合により、ハロ、OR^{a4} 及び Cy³ から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換されており；そして

Cy³ が、各々が、ハロ、C₁₋₄ アルキル、C₂₋₄ アルケニル、C₂₋₄ アルキニル、C₁₋₄ ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、CN、NO₂、NR^{c6}R^{d6}、OR^{a6} 及び SR^{a6} から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択される、

40

請求項 3 4 に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 3 8】

R^{3b} が、C₁₋₆ アルキル又は C₁₋₆ ハロアルキルであり、前記 C₁₋₆ アルキルが、場合により、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、NR^cR^d、NR^cC(O)NR^cR^d 及び NR^cC(O)R^b から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換されている、請求項 3 4 に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

50

【請求項 39】

R^{3b} が C_{1-3} アルキルから選択され、前記 C_{1-3} アルキルが、 Cy^1 で置換され、及び場合によりハロ、 OR^a 及び SR^a から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されており；

Cy^1 が、各々が 1 又は 2 個の R^7 で置換され、及び場合により 1、2 又は 3 個の R^8 で置換されている、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択され；

R^7 が、各々が存在する場合には、 Cy^3 及び C_{1-4} アルキルから独立して選択され、前記 C_{1-4} アルキルが、1 又は 2 個の Cy^3 で置換され、及び場合によりハロ及び OR^{a4} から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されており；

R^8 が、各々が存在する場合には、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 及び $C(O)OR^{a4}$ から独立して選択され；そして Cy^3 が、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 CN 、 NO_2 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 OR^{a6} 及び SR^{a6} から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択される、

請求項 34 に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 40】

L が C_{1-6} アルキレンであり；

R^1 が H 又は C_{1-3} アルキルであり、前記 C_{1-3} アルキルが、場合により 1、2、3、4 又は 5 個の R^{L2} で置換されており；そして

R^{L2} が、各々が存在する場合には、ハロ、 CN 、 NO_2 及び OR^{a2} から独立して選択される、

請求項 34～39 のいずれか一項に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 41】

R^2 がハロ又は C_{1-3} ハロアルキルである、請求項 34～40 のいずれか一項に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 42】

R^2 が Br である、請求項 34～41 のいずれか一項に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

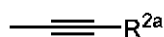
【請求項 43】

L が C_{1-18} アルキレンであり；

R^{3b} が、 H 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 Cy^1 、 OR^a 、 SR^a 又は NR^cR^d であり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルが、場合により、 Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換されており；そして

R^2 が、ハロ、シアノ、 C_1 ハロアルキル、 Z 、 SR^A 又は式：

【化 8】



で表される部分である、

請求項 34～42 のいずれか一項に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 44】

L が C_{1-18} アルキレンであり；

R^{3b} が、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 Cy^1 、 OR^a 、 SR^a 又は NR^c R^d であり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルが、場合により、 Cy^1 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 及び $NR^cC(O)R^b$ から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換されており；そして

R^2 が、ハロ、シアノ、 C_1 ハロアルキル、Z 又は SR^A である、

請求項 34～43 のいずれか一項に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

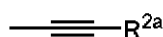
【請求項 45】

L が C_{1-18} アルキレンであり；

R^{3b} が、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合により置換された、アリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから独立して選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合により置換されたヘテロアリールであり；そして

R^2 が、ハロ、シアノ、 C_1 ハロアルキル、Z、 SR^A 、又は式：

【化 9】



で表される部分である、

請求項 34～44 のいずれか一項に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 46】

L が C_{1-18} アルキレンであり；

R^{3b} が、場合によりフェニルで置換されたチアゾリルであり、前記フェニルが、場合により、OH 及びハロから独立して選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で置換されており；

R^2 が、ハロ、シアノ、 C_1 ハロアルキル、Z、 SR^A 、又は式：

【化 10】



で表される部分である、

請求項 34～45 のいずれか一項に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 47】

L が C_{1-18} アルキレンであり；

R^{3b} が、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル又は C_{1-6} ハロアルキルであり；そして

R^2 が、ハロ、シアノ又は C_1 ハロアルキルである、

請求項 34～46 のいずれか一項に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 48】

R^{3b} が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル又は Cy^1 であり、前記 C_{1-6} アルキルが、場合により、 Cy^1 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、ハロ、 OR^a 、 SR^a 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 及び $NR^cC(O)R^b$ から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換されており；

L が、場合により 1、2、3、4 又は 5 個の R^{L1} で置換された C_{1-6} アルキレンであり；

R^1 が、H 又は C_{1-3} アルキルであり、前記 C_{1-3} アルキルが、場合により 1、2、3、4 又は 5 個の R^{L2} で置換されており；

R^{L1} 及び R^{L2} が、各々が存在する場合には、ハロ、 CN 、 NO_2 及び OR^{a2} から独立して選択され；そして

R^2 が、ハロ又は C_{1-3} ハロアルキルである、

10

20

30

40

50

請求項 3 4 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 4 9】

—L—R¹ が、場合により 1、2、3、4 又は 5 個のハロで置換された C₂—₇ アルキルであり；

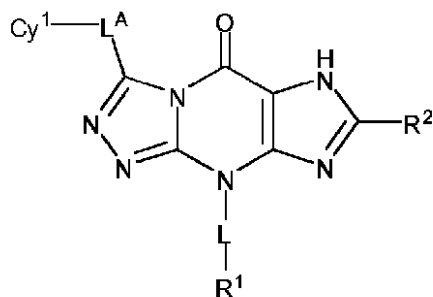
R² がハロである、

請求項 3 4 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 0】

化合物が、式 I I a：

【化 1 1】



IIa

を有し；そして

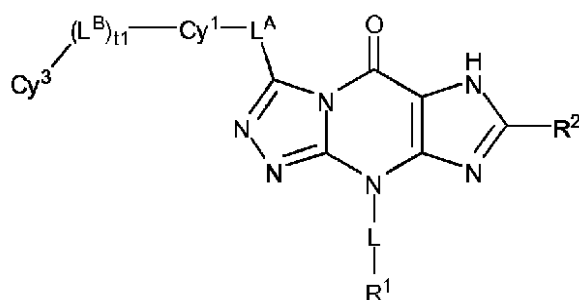
L^A が、場合によりハロ、OR^a 及び SR^a から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換された C₁—₃ アルキレンである、

請求項 3 4 に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 5 1】

化合物が、式 I I b：

【化 1 2】



IIb

を有し；

L^A が、場合によりハロ、OR^a 及び SR^a から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換された C₁—₃ アルキレンであり；

L^B が、ハロ及び OR^a から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換された C₁—₄ アルキレンであり；そして

t₁ が 0 又は 1 である、

請求項 3 4 に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 5 2】

3—メチル—9—ペンチル—7—（トリフルオロメチル）—6，9—ジヒドロ—5H—[1，2，4] トリアゾロ [4，3—a] プリン—5—オン；

9—ブチル—3—メチル—7—（トリフルオロメチル）—6，9—ジヒドロ—5H—[1，2，4] トリアゾロ [4，3—a] プリン—5—オン；

9—ペンチル—7—（トリフルオロメチル）—6，9—ジヒドロ—5H—[1，2，4] トリアゾロ [4，3—a] プリン—5—オン；

10

20

30

40

50

9-ブチル-7-(トリフルオロメチル)-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;
7-ブロモ-3-メチル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;
7-ブロモ-3-メチル-9-ブチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;
7-クロロ-3-メチル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;そして
7-クロロ-3-メチル-9-ブチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン

10

から選択される請求項1に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項53】

7-ブロモ-3-(メチルチオ)-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;
7-ブロモ-3-(メチルスルフィニル)-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;
7-ブロモ-3-(メチルスルホニル)-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;
7-ブロモ-3-ヒドロキシ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;
7-ブロモ-9-ブチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;
7-ブロモ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;
7-ブロモ-9-ブチル-3-(メトキシメチル)-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;
7-ブロモ-9-ペンチル-3-フェニル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;
7-ブロモ-9-ペンチル-3-ピリジン-3-イル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;
7-ブロモ-9-ペンチル-3-ピリジン-4-イル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;
7-ブロモ-9-ペンチル-3-ピリジン-2-イル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;
7-ブロモ-9-ペンチル-3-(1, 3-チアゾール-2-イル)-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;
7-ブロモ-9-ペンチル-3-プロピル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;
7-ブロモ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;
3-メチル-9-ペンチル-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;
3-メチル-7-(メチルチオ)-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;
3-メチル-9-ペンチル-7-フェニル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;
3-メチル-9-ペンチル-7-ピリジン-4-イル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;
7-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3-メチル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;

20

30

40

50

7-シクロプロピル-3-メチル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 3-メチル-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 3-メチル-9-ペンチル-7-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 3-メチル-9-ペンチル-7-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-シクロブチル-3-メチル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-3-(4-メトキシフェニル)-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-9-ペンチル-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-3-(4-メトキシベンジル)-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-9-ペンチル-3-(3-ブロモベンジル)-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-9-ペンチル-3-(3-ピリミジン-5-イルベンジル)-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-9-ペンチル-3-ピリミジン-4-イル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-9-ペンチル-3-ピラジン-2-イル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-3-シクロプロピル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-3-(ジメチルアミノ)-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-9-ペンチル-3-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-9-ペンチル-3-(2-フェニルエチル)-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-9-ペンチル-3-(トリフルオロメチル)-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-9-ペンチル-3-(ピリジン-4-イルメチル)-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-9-ペンチル-3-(2-ピリジン-3-イルエチル)-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-9-ペンチル-3-(1-フェニルシクロプロピル)-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-3-(2-メチルピリジン-4-イル)-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-3-(3-フルオロピリジン-4-イル)-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-3-(3-フルオロベンジル)-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-3-(3-メトキシベンジル)-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-3-(1, 3-オキサゾール-4-イル)-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;

10

20

30

40

50

- 7-ブロモ-3-イソオキサゾール-3-イル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-
- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
7-ブロモ-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-9-ペンチル-6,
9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
7-ブロモ-9-ペンチル-3-(3-ピリジン-4-イルベンジル)-6, 9-ジヒド
ロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
7-ブロモ-3-(2-メトキシベンジル)-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-
[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
1-(7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4]
] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-3-イル) シクロプロパンカルボキサミド;
1-(7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4]
] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-3-イル) シクロプロパンカルボン酸;
7-ブロモ-9-ペンチル-3-[1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル]-6,
9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
7-ブロモ-3-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イルメチル)-
9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリ
ン-5-オン;
7-ブロモ-3-[(3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジ
ン-6-イル) メチル]-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリ
アゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
3-ベンジル-7-ブロモ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリ
アゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
7-ブロモ-3-エチル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリ
アゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
3-(7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4]
] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-3-イル) プロパン酸;
7-ブロモ-3-(3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロピル)-9-ペンチル-
6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
N-ベンジル-3-(7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-
[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-3-イル) プロパンアミド;
7-ブロモ-3-(3-オキソ-3-ピロリジン-1-イルプロピル)-9-ペンチル-
6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a]
] ピリミジン-5-オン;
3-(7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ [3,
2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリミジン-3-イル)-N-メチル
プロパンアミド;
3-(7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4]
] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-3-イル)-N-(2-フェニルエチル) プロパン
アミド;
3-(7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4]
] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-3-イル)-N-(ピリジン-4-イルメチル) プ
ロパンアミド;
3-[2-(3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) エチル]-7-
ブロモ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-
a] プリン-5-オン;
7-ブロモ-9-ペンチル-3-{2-[3-(2-チエニルメチル)-1, 2, 4-オ
キサジアゾール-5-イル] エチル}-6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリア
ゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
7-ブロモ-9-ペンチル-3-(2-{3-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル]
-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} エチル)-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロ

ロ [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリミジン-5-オン;
 7-ブロモ-3-{2-[3-(4-フルオロベンジル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル}-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-9-ペンチル-3-{2-[3-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル}-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリミジン-5-オン;
 7-ブロモ-9-ペンチル-3-{2-[3-(ピリジン-4-イルメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル}-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-9-ペンチル-3-(2-{3-[3-(トリフルオロメチル) ベンジル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} エチル)-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリミジン-5-オン;
 7-ブロモ-9-ペンチル-3-(2-{3-[2-(トリフルオロメチル) ベンジル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} エチル)-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリミジン-5-オン;
 7-ブロモ-9-ペンチル-3-{2-[3-(ピリジン-3-イルメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル}-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-9-ペンチル-3-{2-[3-(2-フェニルエチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル}-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-9-ペンチル-3-{2-(3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) エチル}-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-3-{2-[3-(3-フルオロベンジル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル}-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-3-{2-[3-(4-クロロベンジル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル}-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 3-[2-(3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) エチル]-7-クロロ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-3-{2-[3-(2-フルオロベンジル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル}-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-3-{2-[3-(2-メトキシベンジル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル}-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリミジン-5-オン;
 7-ブロモ-3-[2-(3-エチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) エチル]-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリミジン-5-オン;
 7-ブロモ-3-{2-[3-(3-メトキシベンジル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル}-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリミジン-5-オン;
 7-ブロモ-3-{2-[3-(3-メチルベンジル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル}-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリミジン-5-オン;
 7-ブロモ-3-{2-[3-(2, 4-ジフルオロベンジル)-1, 2, 4-オキサジ

10

20

30

40

50

アゾール-5-イル] エチル} - 9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリミジン-5-オン;
 7-ブロモ-3- {2- [3- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル} - 9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリミジン-5-オン;
 7-ブロモ-9-ペンチル-3- {2- [3- (3-チエニルメチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル} - 6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-9-ペンチル-3- {2- [3- (1-フェニルシクロプロピル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル} - 6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリミジン-5-オン;
 7-ブロモ-9-ペンチル-3- {2- [3- (ピリジン-2-イルメチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル} - 6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 3- [(2R) -2- (3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) プロピル] -7-ブロモ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-3- (2- {3- [(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) メチル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} エチル) - 9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-3- {2- [3- (2-メチルベンジル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル} - 9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-3- (2- {3- [ヒドロキシ (フェニル) メチル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} エチル) - 9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-3- {2- [3- (2, 5-ジフルオロベンジル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル} - 9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-9-ペンチル-3- {2- [3- (ピリミジン-5-イルメチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル} - 6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-9-ブチル-3- {2- [3- (2-フルオロベンジル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル} - 6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 3- [2- (3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) エチル] - 9-ペンチル-7- (トリフルオロメチル) - 6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 3- [2- (3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) エチル] - 7-シクロプロピル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 3-メチル-9-ペンチル-7- [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] - 6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7- (2, 2-ジフルオロシクロプロピル) - 3-メチル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7- (1-ヒドロキシシクロプロピル) - 3-メチル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-9-ペンチル-3- [2- (5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) エチル] - 6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;

10

20

30

40

50

3- [2- (5-ベンジル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) エチル] -7-
 ブロモ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-
 a] プリン-5-オン;

N- [(7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2,
 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-3-イル) メチル] ベンズアミド;

N- [(7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2,
 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-3-イル) メチル] アセトアミド;

3- (1-ベンゾイルピペリジン-4-イル) -7-ブロモ-9-ペンチル-6, 9-ジ
 ヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;

3- [3- (3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) プロピル] -7-
 ブロモ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-
 a] プリン-5-オン;

3-メチル-9-ペンチル-7- (1, 3-チアゾール-4-イル) -6, 9-ジヒドロ
 -5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;

7-ブロモ-9-ペンチル-3- [2- (3-ピラジン-2-イル-1, 2, 4-オキサ
 ジアゾール-5-イル) エチル] -6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ
 [4, 3-a] プリン-5-オントリフルオロアセテート;

7-ブロモ-9-ペンチル-3- [2- (3-ピリジン-3-イル-1, 2, 4-オキサ
 ジアゾール-5-イル) エチル] -6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ
 [4, 3-a] プリン-5-オントリフルオロアセテート;

7-ブロモ-9-ペンチル-3- [2- (3-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-オキサ
 ジアゾール-5-イル) エチル] -6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ
 [4, 3-a] プリン-5-オントリフルオロアセテート;

7-ブロモ-9-ペンチル-3- [2- (3-ピリジン-4-イル-1, 2, 4-オキサ
 ジアゾール-5-イル) エチル] -6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ
 [4, 3-a] プリン-5-オントリフルオロアセテート;

7-ブロモ-9-ペンチル-3- {2- [3- (2-チエニル) -1, 2, 4-オキサジ
 アゾール-5-イル) エチル] -6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4,
 3-a] プリン-5-オン;

3- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) -7-ブロモ-9-ペンチル-6
 , 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン; そ
 して

7-ブロモ-9-ペンチル-3-ピリミジン-5-イル-6, 9-ジヒドロ-5H- [1
 , 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン

から選択される請求項1に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項54】

7-ブロモ-9-ペンチル-3- [3- (3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾ
 ール-5-イル) プロピル] -6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4,
 3-a] プリン-5-オン;

7-ブロモ-9-ペンチル-3- [2- (3-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-オキサ
 ジアゾール-5-イル) エチル] -6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ
 [4, 3-a] プリン-5-オン;

7-ブロモ-9-ペンチル-3- [2- (3-ピリジン-4-イル-1, 2, 4-オキサ
 ジアゾール-5-イル) エチル] -6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ
 [4, 3-a] プリン-5-オン;

7-ブロモ-9-ペンチル-3- {2- [3- (2-チエニル) -1, 2, 4-オキサジ
 アゾール-5-イル) エチル] -6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4,
 3-a] プリン-5-オン;

3- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) -7-ブロモ-9-ペンチル-6
 , 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;

7-ブロモ-9-ペンチル-3-ピリミジン-5-イル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-9-ペンチル-3-[3-(3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) プロピル]-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-9-ペンチル-3-[3-(3-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) プロピル]-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-9-ペンチル-3-[3-(3-ピリジン-3-イル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) プロピル]-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-9-ペンチル-3-[3-(3-ピリジン-4-イル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) プロピル]-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-9-ペンチル-3-[3-(3-ピラジン-2-イル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) プロピル]-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-9-ペンチル-3-{3-[3-(2-チエニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] プロピル}-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-9-ペンチル-3-{3-[3-(3-チエニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] プロピル}-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-9-ペンチル-3-(3-{3-[3-(トリフルオロメチル) フェニル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} プロピル)-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-3-{3-[3-(4-メトキシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] プロピル}-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-3-{3-[3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] プロピル}-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-9-ペンチル-3-[3-(3-ピリミジン-2-イル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) プロピル]-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-3-{3-[3-(2-メトキシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] プロピル}-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-3-{3-[3-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] プロピル}-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-3-{3-[3-(4-エチニルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] プロピル}-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-3-{3-[3-(1H-インドール-5-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] プロピル}-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;
 7-ブロモ-3-{3-[3-(1H-インドール-3-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] プロピル}-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;

10

20

30

40

50

7-ブロモ-3-{3-[3-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]プロピル}-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;

3-{3-[3-(4-アミノピリミジン-5-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]プロピル}-7-ブロモ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;

7-ブロモ-3-3-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]プロピル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;

7-ブロモ-3-3-[3-(2-ヒドロキシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]プロピル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;

7-ブロモ-3-3-[3-(3-ヒドロキシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]プロピル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;

7-ブロモ-3-{2-[3-(4-ヒドロキシベンジル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]エチル}-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;

7-ブロモ-3-{2-[3-(2-ヒドロキシベンジル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]エチル}-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;

7-ブロモ-3-{2-[3-(3-ヒドロキシベンジル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]エチル}-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;

7-ブロモ-9-ペンチル-3-[3-(4-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル]-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;

7-ブロモ-9-ペンチル-3-[3-(4-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;

7-ブロモ-3-3-[4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロピル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;

7-ブロモ-3-2-[5-(4-メトキシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]エチル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;

7-ブロモ-3-2-[5-(4-ヒドロキシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]エチル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;

7-ブロモ-3-2-[5-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]エチル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;

7-ブロモ-3-2-[5-(3-ヒドロキシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]エチル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;

7-ブロモ-3-2-[5-(2-メトキシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]エチル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン;

7-ブロモ-3-2-[5-(2-ヒドロキシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル]エチル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリア

10

20

30

40

50

ゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;

7-ブロモ-3-2-[5-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] エチル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;

7-ブロモ-3-2-[5-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] エチル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;

7-ブロモ-9-ペンチル-3-[2-(5-ピリジン-4-イル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) エチル]-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;

10

7-ブロモ-9-ペンチル-3-[2-(5-ピリジン-3-イル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) エチル]-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;

7-ブロモ-9-ペンチル-3-[2-(5-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) エチル]-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;

7-ブロモ-3-{2-[3-(4-メトキシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル}-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;

7-ブロモ-3-{2-[3-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル}-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;

20

7-ブロモ-3-{2-[3-(2-メトキシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル}-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;

7-ブロモ-3-{2-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル}-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;

7-ブロモ-3-{2-[3-(3-ヒドロキシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル}-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;

30

7-ブロモ-3-{2-[3-(2-ヒドロキシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル}-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;

7-ブロモ-3-{2-[3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル}-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;

7-ブロモ-3-{2-[3-(2-クロロ-ヒドロキシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル}-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;

40

3-[2-(5-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) エチル]-7-ブロモ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;

7-ブロモ-3-{3-[3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] プロピル}-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;

7-ブロモ-3-{3-[3-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] プロピル}-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;

N-[2-(7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1,

50

2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-3-イル) エチル] -4-メトキシベンズアミド;

N-[2-(7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-3-イル) エチル] ベンズアミド;

N-[2-(7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-3-イル) エチル] イソニコチンアミド;

7-ブロモ-9-ペンチル-3-[2-(ピリミジン-2-イルアミノ) エチル]-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;

N-[2-(7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-3-イル) エチル] ニコチンアミド;

N-[2-(7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-3-イル) エチル] ピリジン-2-カルボキサミド;

3-アミノ-N-[2-(7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-3-イル) エチル] イソニコチンアミド;

N-[2-(7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-3-イル) エチル] -2-メチルイソニコチンアミド;

N-[2-(7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-3-イル) エチル] -N'-フェニル尿素;

N-[2-(7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-3-イル) エチル] -4-ヒドロキシベンズアミド;

3-メチル-7-(ペンタフルオロエチル)-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;

7-ブロモ-3-メチル-9-(4, 4, 4-トリフルオロブチル)-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;

7-ブロモ-3-メチル-9-(5, 5, 5-トリフルオロペンチル)-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;

7-ブロモ-9-(4-フルオロブチル)-3-メチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン;そして

7-ブロモ-9-(4-フルオロペンチル)-3-メチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン

から選択される請求項1に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項55】

請求項1～54のいずれか一項に記載の化合物又は医薬的に許容されるその塩、及び少なくとも1つの医薬的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項56】

請求項1～54のいずれか一項に記載の化合物、又は医薬的に許容されるその塩を含む、HM74a受容体に関連する疾患の治療用医薬組成物。

【請求項57】

前記疾患が、血漿FFA上昇に関連するものである、請求項56に記載の組成物。

【請求項58】

前記疾患が、異脂肪血症、高活性抗レトロウイルス剤療法(HAART)関連脂肪異常症、インスリン抵抗性、糖尿病、代謝症候群、アテローム性動脈硬化症、冠動脈心疾患、卒中発作、肥満、体格指数高値(BMI)、胴周囲長増大、非アルコール性脂肪性肝疾患、脂肪肝又は高血圧である、請求項56に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2006年6月23日出願の米国特許出願第60/815,955号及び2007年4月11日出願の米国特許出願第60/922,818号の優先権を主張するものであり、その全体は各々が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、HM74a受容体のアゴニスト、その組成物及びそれらを使用する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

冠動脈疾患（又はCAD）は米国における死亡原因の第1位である（Nature Med 2002, 8:1209-1262）。CADの発症と進行は、炎症、脂質ホメオスタシス及びインスリン抵抗性／糖尿病を含む、多くの生理的過程との複雑な相互作用を含む。多数の臨床試験が、現在、血漿脂質の3つの主要成分、低比重リポ蛋白（又はLDL）、高比重リポ蛋白（又はHDL）及びトリグリセリド（又はTG）がアテローム性動脈硬化症及びCADを発症する傾向に原因として関連することを示している。他の危険因子、例えば家族におけるCADの陽性歴、体格指数高値、高血圧及びインスリン抵抗性／糖尿病と共に、高血漿LD濃度及び／又はTGリッチリポ蛋白及び低血漿HDL濃度が、全米コレステロール教育プログラム成人治療委員会III（National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III（NCEP ATP III; Am J Cardio 2003, 92: 19i-26i）により、主たる心血管危険因子として定義された。従って、これらの血漿脂質成分並びにインスリン抵抗性の基礎となるものに影響を及ぼすようにデザインされた治療的介入戦略は、医学界にとって非常に興味深い。

【0004】

LDL低下に関して、スタチンクラスの薬剤は、コレステロールの生合成前駆体である分子、ヒドロキシメチルグルタリル補酵素A（HMG-CoA）と構造的に類似する。これらの薬剤は、HMG-CoAレダクターゼによって触媒されるコレステロール生合成の律速段階の競合阻害剤である。機序としては、スタチンは、肝臓においてLDL受容体を上方調節すること並びに血液循環中へのLDLの放出を低減することによってLDLを低下させる。単独療法として、スタチンクラスの脂質低下薬は、血漿LDL濃度を30-60%及びトリグリセリドを25%低減することができ、CADの発生率の25-60%低下及び死亡の危険度の30%低下を生じさせ得る。スタチンは、HDLには評価し得る作用を及ぼさない。機序において異なる薬剤、エゼチミブ（Zetia, Merck and Co.）も血漿LDLを低下させる能力を有するが、この薬剤は、NPC1L1受容体の拮抗作用を通して小腸によるコレステロールの吸収を阻害することによって機能する（PNAS 2005, 102: 8132-8137）。エゼチミブによる単独療法は、典型的にはLDLを20%低下させるが、スタチンと併用処方したとき、最大低下は60%を超え得る。スタチンと同様に、エゼチミブは血漿HDLにはほとんど作用を及ぼさない。

【0005】

スタチンは血液循環トリグリセリドに中程度の影響を及ぼし得るが、PPAR α アゴニスト（又はフィブラート）はこの脂質エンドポイントを標的する上ではるかに優れる。フィブラートは、リポ蛋白リパーゼを活性化し、アポリポ蛋白C-II（リポ蛋白リパーゼ活性の阻害剤）の産生を低下させることにより、脂肪分解反応及びトリグリセリドに富む粒子の血漿からの除去を上昇させることによって機能する。そのようなフィブラートの1つであるフェノフィブラート（Tricor, Abbott）は、血漿トリグリセリド濃度を40-60%以上低下させることが臨床試験で示された。興味深いことに、フィブラートクラスの脂質低下薬はまた、LDL（20%低下）及びHDL（10%上昇）の両方に、控え目であるが有意な作用を及ぼす。

【0006】

現在のところ、スタチンクラスのLDL低下薬が依然として脂質代謝異常治療の基盤で

10

20

30

40

50

ある。しかし、この治療アプローチによって心血管事象の実質的低下が達成されているにもかかわらず、これらの治療によって患者に与えられる心臓保護はまだ不十分である。今や、HDLコレステロールを上昇させることを目指す治療が、患者の心臓保護を最大化するという見地から極めて重要である。心臓保護HDLの血液循環濃度を有効に上昇させ、その結果としてCAD患者におけるアテローム性動脈硬化症の進展を改善する能力を備えた、現在までに利用可能な唯一の治療は、ニコチン酸（ナイアシン又はビタミンB₃）である。ニコチン酸は、1955年に初めてリポ蛋白プロフィールを改変することが報告された（Altschul et al. Arch Biochem Biophys 1955, 54: 558-559）。その作用は、任意の利用可能な治療の中で最も広域スペクトルであり、血液循環血漿中のLDL（16%）及びトリグリセリド（38%）を低下させることに加えて、HDL濃度を有効に上昇させる（20-30%）。この広域スペクトル活性の臨床的重要性は、多数の大規模臨床試験において明らかにされている。ごく最近のARBITER 2（Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 2; Taylor et al. Circulation 2004, 110: 3512-3517）試験では、スタチン治療下の患者をプラセボ又は1000mg持続放出性（ER）ナイアシン（ナイアスパン（Niaspan）, Kos Pharmaceuticals）のいずれかに無作為に割り付けた。ナイアシンを服用した患者は、有効な代用心血管評価項目である、頸動脈内膜中膜肥厚の統計的に有意な低下を示した。この試験はまた、検出可能なインスリン抵抗性を伴わずに被験者において有意に遅い内膜中膜肥厚の進行速度を明らかにした。この試験は、スタチン療法によって提供される不十分な心臓保護を指示し、低HDL患者における全体的心臓リスクを低下させる上でのニコチン酸の有用性を実証する。

【0007】

ニコチン酸は40年以上にわたって脂質プロフィールを改変するために臨床的に使用されてきたが、この化合物の作用機序は大部分が不明確なままであった。急激なニコチン酸の投与が血液循環中の遊離脂肪酸（FFA）の著しい低下を生じさせることは長く知られてきた。この抗脂肪分解作用は、1980年に初めて、細胞内cAMP（サイクリックAMP又はサイクリックアデノシンーリン酸又は3'-5'-サイクリックアデノシンーリン酸）濃度の低下に結びつく膜受容体によって媒介されるとの仮説が立てられた（Aktories et al. FEBS Letters 1980, 115: 11-14）。この仮説はその後確認され、示唆されたG_i。GPCR結合は百日咳毒素感受性試験を用いて実証された（Aktories et al. FEBS Letters 1983, 156: 88-92）。脂肪細胞及び脾細胞表面上の特異的ニコチン酸結合部位の同定は、膜仮説を確認し、現代的手法を用いて、受容体自体のG蛋白結合を精緻なものとした（Lorenzen et al. Mol Pharm 2001, 59: 349-357）。ニコチン酸のこのG蛋白媒介性抗脂肪分解活性は、ニコチン酸類似体を同定し、それらの治療上の潜在的可能性に関して特性決定するために20年間使用されてきた。最後に、2003年に、2つの個別のグループが同時に、高い親和性でニコチン酸に結合する、オーファンG_i。結合GPCR、HM74aのクローニングを公表した（Wise et al. J Biol Chem 2003, 278: 9869-9874; Tunaru et al. Nat Med 2003, 9: 352-355）。予測されたように、この受容体は、脂肪組織及び脾臓で発現されることが示されたが、ニコチン酸に結合するだけでなく、これまでに脂肪細胞における抗脂肪分解活性を示すことが明らかにされている構造的に関連する誘導体にも結合する。相同的組換えによってHM74aのげっ歯動物オースログ（Puma-g）を欠損させたマウスは、ニコチン酸依存性FFA減少及びTG低下に抵抗する。現在、ニコチン酸の抗脂肪分解活性はこの高親和性GPCR（HM74a）の活性化に基づき、細胞内cAMPの低下及びその後のホルモン感受性リパーゼ（HSL）の減弱を生じさせると仮定されている。脂肪細胞の脂肪分解産物減少は、血液循環中のFFAの減少及び対応する肝TG、超低比重LDL（VLDL）及びLDLの低下を生じさせる。HDL濃度の上昇は、VLDLアクセプター分子の低いアペイラビリティーによるコレステロールエステル輸送蛋白活性の有効な低下から起こる。

【0008】

脂質濃度及びリポ蛋白プロフィールに影響を及ぼすこと以上に、FFAは血糖コントロ

ールの調節において基本的な役割を果たす。現在、慢性的に高血漿 F F A 濃度は筋肉及び肝臓においてインスリン抵抗性を引き起こし、インスリン分泌を妨げる (Defronzo et al . Int. J. Clin. Prac. 2004, 58: 9-21において総説されている)。筋肉では、血漿 F F A 濃度の急激な上昇は筋細胞内脂質含量を上昇させ得る；これはインスリン受容体のシグナル伝達及びグルコース輸送に直接の負の影響を及ぼし得る。肝臓では、高血漿 F F A 濃度は脂質酸化の促進及びアセチル C o A 蓄積を導き、後者は肝臓のグルコース産生のための律速段階を刺激する。膵臓では、高 F F A への長期的な曝露は、グルコースに応答してインスリンを分泌する β 細胞の能力を損なうことが示された。このデータは、脂肪組織の F F A 放出が 2 型糖尿病における基礎的病態の主要要因であり、及び、例えば HM 7 4 a を作動することによって、F F A を低下させるようにデザインされた戦略は、2 型糖尿病／代謝症候群を有する患者においてインスリン感受性を改善し、血糖値を低下させる上で有効であることが立証され得るという仮説を導いた。

10

【0009】

脂質低下薬／F F A 降下剤としてのニコチン酸の有用性は、現在のところ 4 つの主要因によって限定されている。第一に、F F A 放出に影響を及ぼし、脂質パラメータを改善するためにはニコチン酸のかかりの用量が必要とされる。即時放出性 (I R) ニコチン酸は、効果を達成するためにしばしば 3 ~ 9 g / 日の用量で投与され、E R ニコチン酸 (ナイアスパンは、典型的には 1 ~ 2 g / 日の用量で投与される。これらの高用量は、ニコチン酸治療に関する 2 番目の問題、肝毒性を促進する。ニコチン酸についての主たる代謝経路の 1 つはニコチンアミド (N A M) の形成である。N A M レベルの上昇は、肝機能不全を導き得る肝トランスアミナーゼの上昇と関連してきた。この毒性は持続放出性製剤に関して特に問題であり、治療開始の期間中、肝酵素を観測する必要性を生じさせる。3 番目に、高用量のニコチン酸は、重篤なプロスタグランジン媒介性皮膚潮紅に関連する。本剤の T_{max} 又はそれに近い I R ニコチン酸で治療されたとき実質的にすべての患者が潮紅を経験し、20 ~ 50 % の個体において治療の中止が起こる。ナイアスパンは、長い溶解時間を示すが、まだ約 70 % の潮紅発生率を有し、これは、低脂肪軽食摂取後にアスピリンと共にナイアスパンを服用することを含む、推奨投与レジメンの場合にも該当する。4 番目に、ニコチン酸療法はしばしば、遊離脂肪酸濃度が投与レジメン全体を通じて適切に抑制されず、脂肪組織の脂肪分解作用の代償性上昇をもたらす状態である、F F A リバウンドを生じさせる。即時放出性ニコチン酸療法に関しては、このリバウンド現象が非常に大きい

20

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

HM 7 4 a 受容体を調節する (特に作動する) 上でのニコチン酸の重要性及びその限界を考慮すると、HM 7 4 a へのニコチン酸の作用機序を模倣するようにデザインされた新規低分子は、有害作用、例えば肝毒性及び皮膚潮紅を回避しつつ、H D L、L D L、T G 及び F F A へのより大きな効果を実現する可能性を提供する。そのような治療は、投与間隔の間の血漿 F F A 濃度をより適切に低減するそれらの能力により、異脂肪血症のみならずインスリン抵抗性、高血糖症及び関連症候群を含めて重大な影響を及ぼすと考えられる。本発明は、これら並びに他の重要な目的を対象とする。

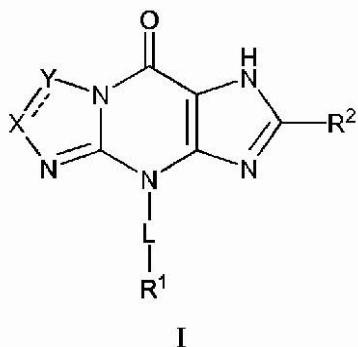
40

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は、とりわけ、式 I :

【化 1】



10

(式中の構成成員はここで定義される)
 の化合物、又は医薬的に許容されるその塩又はプロドラッグを提供する。

【0012】

本発明はさらに、本発明の化合物及び少なくとも1つの医薬的に許容される担体を含有する組成物を提供する。

【0013】

本発明はさらに、本発明の化合物でHM74a受容体を調節する方法を提供する。

【0014】

本発明はさらに、本発明の化合物とHM74a受容体を接触させることによってHM74a受容体を作動する方法を提供する。

20

【0015】

本発明はさらに、HM74a受容体に関連する疾患を治療する方法を提供する。

【0016】

本発明はさらに、治療における使用のための本発明の化合物を提供する。

【0017】

本発明はさらに、治療における使用のための薬剤の調製において使用するための本発明の化合物を提供する。

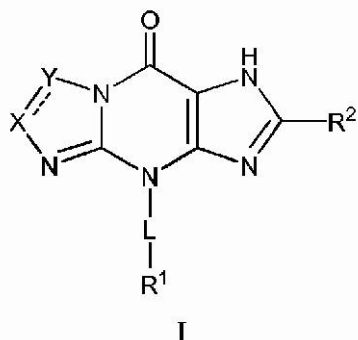
【発明を実施するための形態】

【0018】

本発明は、とりわけ、HM74aのアゴニスト又は部分アゴニストであり、様々な疾患、例えば心血管疾患の治療において有用な化合物を提供する。化合物は、式I：

30

【化 2】



40

(式中、
 点線は場合により結合する部分を示し；
 Xは、N、CR^{3a}、CR^{4a}R^{5a}又はNR^{6a}であり；
 Yは、N、CR^{3b}、CR^{4b}R^{5b}又はNR^{6b}であり；
 Lは、場合により1、2、3、4又は5個のR^{L1}で置換された、-(C₁₋₆アルキレン)-(Q¹)_m-(C₁₋₆アルキレン)_p-(Q²)_q-(C₁₋₆アルキレン)_r
 -(式中、m及びqがいずれも1である場合、pは1である)であり；

50

R^1 は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル又は Cy であり、上記 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル又は C_{2-10} アルキニルは、場合により 1、2、3、4 又は 5 個の R^{L2} で置換されており；

R^2 は、ハロ、シアノ、 C_{1-3} ハロアルキル、Z、 SR^A 又は式：

【化 3】



を有する部分であり；

R^{3a} 及び R^{3b} は、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} シアノアルキル、 Cy^1 、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択され、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル又は C_{2-6} アルキニルは、場合により、 Cy^1 、CN、 NO_2 、ハロ、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換されており；

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 及び R^{5b} は、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} シアノアルキル、 Cy^2 、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 及び $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択され、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、場合により、 Cy^2 、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 及び $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換されており；

R^{6a} 及び R^{6b} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 Cy^2 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 及び $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択され、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、場合により、 Cy^2 、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 及び $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換されており；

R^{L1} 及び R^{L2} は、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 及び $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から独立して選択され；

R^{2a} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} シアノアルキル、 Cy^4 、CN、 NO_2 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 又は $C(O)OR^{a6}$ であり；

Cy は、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 及び $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルであり；

10

Cy^1 及び Cy^2 は、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及び Cy^3 から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから独立して選択され、上記 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル又は C_{2-4} アルキニルは、場合により、CN、 NO_2 、ハロ、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及び Cy^3 から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換されており；

20

Cy^3 及び Cy^4 は、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 及び $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから独立して選択され；

30

Z は、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 及び $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルであり；

R^A は、H 又は C_{1-4} アルキルであり；

Q^1 及び Q^2 は、O、S、NH、 CH_2 、CO、CS、SO、 SO_2 、 OCH_2 、SCH₂、NHCH₂、 CH_2CH_2 、COCH₂、CONH、COO、SOCH₂、SONH、 SO_2CH_2 及び SO_2NH から独立して選択され；

40

R^a 及び R^{a1} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル及び Cy^2 から独立して選択され、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル又は C_{2-6} アルキニルは、場合により、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} シアノアルキル、 Cy^2 、CN、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR$

50

R^{c5} 、 $S(O)_2 R^{b5}$ 、 $NR^{c5} S(O)_2 R^{b5}$ 及び $S(O)_2 NR^{c5} R^{d5}$ から選択される1、2、3、4又は5個の置換基で置換されており；

R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 、 R^{a5} 及び R^{a6} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択され、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルは、場合によりOH、シアノ、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルで置換されており；

10

R^b 及び R^{b1} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル及び Cy^2 から独立して選択され、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル又は C_{2-6} アルキニルは、場合により、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} シアノアルキル、 Cy^2 、CN、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5} R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5} R^{d5}$ 、 $NR^{c5} R^{d5}$ 、 $NR^{c5} C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5} C(O)NR^{c5} R^{d5}$ 、 $NR^{c5} C(O)OR^{a5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5} R^{d5}$ 、 $S(O)_2 R^{b5}$ 、 $NR^{c5} S(O)_2 R^{b5}$ 及び $S(O)_2 NR^{c5} R^{d5}$ から選択される1、2、3、4又は5個の置換基で置換されており；

20

R^{b2} 、 R^{b3} 、 R^{b4} 、 R^{b5} 及び R^{b6} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択され、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルは、場合によりOH、シアノ、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルで置換されており；

30

R^c 及び R^d は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル及び Cy^2 から独立して選択され、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル又は C_{2-6} アルキニルは、場合により、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} シアノアルキル、 Cy^2 、CN、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5} R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5} R^{d5}$ 、 $NR^{c5} R^{d5}$ 、 $NR^{c5} C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5} C(O)NR^{c5} R^{d5}$ 、 $NR^{c5} C(O)OR^{a5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5} R^{d5}$ 、 $S(O)_2 R^{b5}$ 、 $NR^{c5} S(O)_2 R^{b5}$ 及び $S(O)_2 NR^{c5} R^{d5}$ から独立して選択される1、2、3、4又は5個の置換基で置換されているか；或いは

40

R^c 及び R^d は、それらが結合しているN原子と共に、場合によりハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} シアノアルキル、 Cy^2 、CN、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5} R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5} R^{d5}$ 、 $NR^{c5} R^{d5}$ 、 $NR^{c5} C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5} C(O)NR^{c5} R^{d5}$ 、 $NR^{c5} C(O)OR^{a5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5} R^{d5}$ 、 $S(O)_2 R^{b5}$ 、 $NR^{c5} S(O)_2 R^{b5}$ 及び $S(O)_2 NR^{c5} R^{d5}$ から独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換された4員、5員、6員又は7員ヘテロシク

50

ロアルキル基を形成し；

R^{c1} 及び R^{d1} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル及び Cy^2 から独立して選択され、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル又は C_{2-6} アルキニルは、場合により、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} シアノアルキル、 Cy^2 、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^b$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^b$ 及び $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ から独立して選択される1、2、3、4又は5個の置換基で置換されているか；或いは

10

R^{c1} 及び R^{d1} は、それらが結合しているN原子と共に、場合によりハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} シアノアルキル、 Cy^2 、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^b$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^b$ 及び $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ から独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換された4員、5員、6員又は7員ヘテロシクロアルキル基を形成し；

20

R^{c2} 及び R^{d2} は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択され、上記 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルは、場合によりOH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルで置換されているか；或いは

30

R^{c2} 及び R^{d2} は、それらが結合しているN原子と共に4員、5員、6員又は7員ヘテロシクロアルキル基を形成し；

R^{c3} 及び R^{d3} は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択され、上記 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルは、場合によりOH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルで置換されているか；或いは

40

R^{c3} 及び R^{d3} は、それらが結合しているN原子と共に4員、5員、6員又は7員ヘテロシクロアルキル基を形成し；

R^{c4} 及び R^{d4} は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択され、上記 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、

50

シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルは、場合によりOH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルで置換されているか；或いは

R^{c4} 及び R^{d4} は、それらが結合しているN原子と共に4員、5員、6員又は7員ヘテロシクロアルキル基を形成し；

R^{c5} 及び R^{d5} は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択され、上記 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルは、場合によりOH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルで置換されているか；或いは

R^{c5} 及び R^{d5} は、それらが結合しているN原子と共に4員、5員、6員又は7員ヘテロシクロアルキル基を形成し；そして

R^{c6} 及び R^{d6} は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択され、上記 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルは、場合によりOH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルで置換されているか；或いは

R^{c6} 及び R^{d6} は、それらが結合しているN原子と共に4員、5員、6員又は7員ヘテロシクロアルキル基を形成し；そして

m、p、q 及び r は、0 及び 1 から独立して選択される)

又は医薬的に許容されるその塩又はプロドラッグを有し得る。

【0019】

いくつかの実施形態では、

【化4】

$X \equiv Y$

が

【化5】



である場合、 R^2 は、ハロ、 C_{1-3} ハロアルキル、Z又は SR^A 以外である。

【0020】

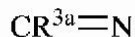
いくつかの実施形態では、

【化6】

$X \equiv Y$

が

【化 7】



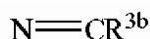
である場合、 R^2 は Z 以外であり；
いくつかの実施形態では、

【化 8】



が

【化 9】



10

であり、及び R^{3b} が H 又は非置換アリールである場合、 R^2 は非置換アリール以外であり；
いくつかの実施形態では、

【化 10】



が

【化 11】



20

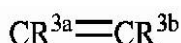
である場合、 R^2 はアリール以外であり；そして
いくつかの実施形態では、

【化 12】



が

【化 13】



30

である場合、 $-\text{L}-\text{R}^1$ はメチル以外である。

【0021】

いくつかの実施形態では、X が $\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a}$ であり、及び Y が $\text{CR}^{4b}\text{R}^{5b}$ である場合、 R^2 は、ハロ又は C_1 トリハロアルキル以外である。

【0022】

いくつかの実施形態では、X が $\text{CR}^{4a}\text{R}^{5a}$ であり、及び Y が $\text{CR}^{4b}\text{R}^{5b}$ である場合、 R^2 は、Br 又は C_3 トリハロアルキル以外である。

【0023】

いくつかの実施形態では、

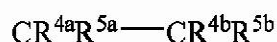
40

【化 14】



は

【化 15】



以外である。

【0024】

いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{3b} は、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6}

50

アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} シアノアルキル、 Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択され、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル又は C_{2-6} アルキニルは、場合により、 Cy^1 、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換されている。

【0025】

いくつかの実施形態では、 Cy^1 及び Cy^2 は、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから独立して選択され、上記 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル又は C_{2-4} アルキニルは、場合により、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 及び Cy^3 から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換されている。

【0026】

いくつかの実施形態では、 X は N である。

【0027】

いくつかの実施形態では、 X は CR^{3a} である。

【0028】

いくつかの実施形態では、 X は $CR^{4a}R^{5a}$ である。

【0029】

いくつかの実施形態では、 X は CH である。

【0030】

いくつかの実施形態では、 Y は N である。

【0031】

いくつかの実施形態では、 Y は CR^{3b} である。

【0032】

いくつかの実施形態では、 Y は CH である。

【0033】

いくつかの実施形態では、 Y は $C-Me$ である。

【0034】

いくつかの実施形態では、 Y は $CR^{4b}R^{5b}$ である。

【0035】

いくつかの実施形態では、 X は N であり、及び Y は CR^{3b} である。

【0036】

いくつかの実施形態では、 X は CR^{3a} であり、及び Y は N である。

【0037】

いくつかの実施形態では、 X は CH であり、及び Y は N である。

【0038】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、X及びYはいずれもNである。

【0039】

いくつかの実施形態では、X及びYの少なくとも1つはNである。

【0040】

いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{3b} は、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 Cy^1 、 OR^a 、 SR^a 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 及び NR^cR^d から独立して選択され、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、場合により、 Cy^1 、CN、 NO_2 、ハロ、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換されている。

10

【0041】

いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{3b} は、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 Cy^1 、 OR^a 、 SR^a 及び NR^cR^d から独立して選択され、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、場合により、 Cy^1 、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換されている。

20

【0042】

いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{3b} は、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 Cy^1 、 OR^a 、 SR^a 及び NR^cR^d から独立して選択され、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、場合により、 Cy^1 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 及び $NR^cC(O)R^b$ から独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換されている。

30

【0043】

いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{3b} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 Cy^1 、 OR^a 、 SR^a 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 及び NR^cR^d から独立して選択され、上記 C_{1-6} アルキルは、場合により、 Cy^1 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、ハロ、 OR^a 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 及び $NR^cC(O)R^b$ から独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換されている。

【0044】

いくつかの実施形態では、

R^{3a} 及び R^{3b} の少なくとも1つは Cy^1 から選択され；

Cy^1 は、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 及び Cy^3 から選択される1、2、3、4又は5個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択され、上記 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル及び C_{2-4} アルキニルは、場合により、ハロ、 OR^{a4} 及び Cy^3 から独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換されており；そして

40

Cy^3 は、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、CN、 NO_2 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 OR^{a6} 及び SR^{a6} から選択される1、2、3、4又は5個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択

50

される。

【0045】

いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{3b} の少なくとも1つは、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、上記 C_{1-6} アルキルは、場合により、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 及び $NR^cC(O)R^b$ から独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換されている。

【0046】

いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{3b} の少なくとも1つは C_{1-3} アルキルから選択され、上記 C_{1-3} アルキルは、 Cy^1 で置換され、及び場合によりハロ、 OR^a 及び SR^a から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されており；

Cy^1 は、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 及び Cy^3 から選択される1、2、3、4又は5個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択され、上記 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル及び C_{2-4} アルキニルは、場合により、ハロ、 OR^{a4} 及び Cy^3 から独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換されており；そして

Cy^3 は、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 及び $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ から選択される1、2、3、4又は5個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択される。

【0047】

いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{3b} の少なくとも1つは C_{1-3} アルキルから選択され、上記 C_{1-3} アルキルは、 Cy^1 で置換され、及び場合によりハロ、 OR^a 及び SR^a から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されており；

Cy^1 は、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 及び Cy^3 から選択される1、2、3、4又は5個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択され、上記 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル及び C_{2-4} アルキニルは、場合により、ハロ、 OR^{a4} 及び Cy^3 から独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換されており；そして

Cy^3 は、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 CN 、 NO_2 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 OR^{a6} 及び SR^{a6} から選択される1、2、3、4又は5個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択される。

【0048】

いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{3b} の少なくとも1つは C_{1-3} アルキルから選択され、上記 C_{1-3} アルキルは、 Cy^1 で置換され、及び場合によりハロ、 OR^a 及び SR^a から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されており；

Cy^1 は、各々が1又は2個の R^7 で置換され、及び場合により1、2又は3個の R^8 で置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択され；

R^7 は、各々が存在する場合には、 Cy^3 及び C_{1-4} アルキルから独立して選択され、上記 C_{1-4} アルキルは、1又は2個の Cy^3 で置換され、及び場合によりハロ及び OR^{a4} から独立して選択される1又は2個の置換基で置換されており；

R^8 は、各々が存在する場合には、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 及び $C(O)OR^{a4}$ から独立して選択され；そして

Cy^3 は、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 CN 、 NO_2 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 OR^{a6} 及び SR^{a6} から選択される1、2、3、4又は5個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択される。

10

【0049】

いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{3b} の少なくとも1つは $-L^A-Cy^1$ であり、上記式中、 L^A は、場合によりハロ、 OR^a 及び SR^a から独立して選択される1又は2個の置換基で置換された C_{1-3} アルキレンである。いくつかのさらなる実施形態では、 Cy^1 は、各々が、 Cy^3 、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 及び $C(O)OR^{a4}$ から独立して選択される1、2又は3個の置換基で場合により置換された、アリール又はヘテロアリールである。なおさらなる実施形態では、 Cy^1 は、 Cy^3 、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 及び $C(O)OR^{a4}$ から独立して選択される1、2又は3個の置換基で場合により置換された1，2，4-オキサジアゾリルである。

20

【0050】

いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{3b} の一方は $-L^A-Cy^1$ であり、及び他方は H 、 C_{1-4} アルキル及び C_{1-4} ハロアルキルから選択される。

【0051】

いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{3b} の少なくとも1つは $-L^A-Cy^1-(L^B)_{t1}-Cy^3$ であり、上記式中、 L^A は、ハロ、 OR^a 及び SR^a から独立して選択される1又は2個の置換基で場合により置換された C_{1-3} アルキレンであり； L^B は、ハロ及び OR^{a4} から独立して選択される1又は2個の置換基で場合により置換された C_{1-4} アルキレンであり；そして $t1$ は0又は1である。いくつかのさらなる実施形態では、 L^A は、場合により OH で置換された C_{1-3} アルキレンである。さらなる実施形態では、 L^A は、場合により OH で置換された C_{2-3} アルキレンである。さらなる実施形態では、 L^A は C_{2-3} アルキレンである。いくつかの実施形態では、 $t1$ は0である。いくつかの実施形態では、 $t1$ は1である。いくつかの実施形態では、 L^B は、場合により OH で置換された C_{1-4} アルキレンである。いくつかのさらなる実施形態では、 L^B は、場合により OH で置換された C_{1-3} アルキレンである。

30

40

【0052】

いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{3b} の少なくとも1つは $-L^A-Cy^1-(L^B)_{t1}-Cy^3$ であり、上記式中、 L^A は、ハロ及び OR^a から独立して選択される1又は2個の置換基で場合により置換された C_{1-3} アルキレンである。いくつかのさらなる実施形態では、 L^A は、場合によりハロ又は OH で置換された C_{1-3} アルキレンである。

【0053】

いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{3b} の少なくとも1つは $-L^A-Cy^1-(L^B)_{t1}-Cy^3$ であり、上記式中、 L^B は、ハロ及び OR^{a4} から独立して選択される

50

1又は2個の置換基で場合により置換された C_{1-4} アルキレンである。いくつかのさらなる実施形態では、 L^B は、場合によりハロ又はOHで置換された C_{1-4} アルキレンである。

【0054】

いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{3b} の少なくとも1つは $-L^A-Cy^1-(L^B)_{t1}-Cy^3$ であり；そして Cy^1 は、各々が、 Cy^3 、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 及び $C(O)OR^{a4}$ から独立して選択される1、2又は3個の置換基で場合により置換された、アリール又はヘテロアリールである。いくつかのさらなる実施形態では、 Cy^1 は1、2、4-オキサジアゾリルである。いくつかの実施形態では、 Cy^3 は、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $NR^{c6}R^{d6}$ 及び OR^{a6} から選択される1、2、3、4又は5個の置換基で場合により置換された、アリール及びヘテロアリールから選択される。いくつかのさらなる実施形態では、 Cy^3 は、各々が、OHによって置換され、及び場合によりハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $NR^{c6}R^{d6}$ 及び OR^{a6} から選択される1、2又は3個の置換基で置換された、アリール及びヘテロアリールから選択される。

10

【0055】

いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{3b} の一方は $-L^A-Cy^1-(L^B)_{t1}-Cy^3$ であり、及び他方は、H、 C_{1-4} アルキル及び C_{1-4} ハロアルキルから選択される。

20

【0056】

いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{3b} は、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル及び C_{1-6} ハロアルキルから独立して選択される。

【0057】

いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{3b} は、H、ハロ及び C_{1-6} アルキルから独立して選択される。

【0058】

いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{3b} は、H及び C_{1-4} アルキルから独立して選択される。いくつかのさらなる実施形態では、 R^{3a} 及び R^{3b} は、H及びメチルから独立して選択される。なおさらなる実施形態では、 R^{3a} 又は R^{3b} はメチルである。

30

【0059】

いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{3b} の一方は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択される。

【0060】

いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{3b} は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから独立して選択される。

【0061】

いくつかの実施形態では、 R^{3b} は、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 及び Cy^3 から選択される1、2、3、4又は5個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択され、上記 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル及び C_{2-4} アルキニルは、場合により、ハロ、 OR^{a4} 及び Cy^3 から独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換されており；そして Cy^3 は、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、CN、 NO_2 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 OR^{a6} 及び SR^{a6} から選択される1、2、3、4又は5個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択される。

40

50

【0062】

いくつかの実施形態では、 R^{3b} は、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^{a6} 及び SR^{a6} から選択される1、2、3、4又は5個の置換基で場合により置換された、アリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから独立して選択される1、2、3、4又は5個の置換基で場合により置換されたヘテロアリールである。

【0063】

いくつかの実施形態では、 R^{3b} は、場合によりフェニルで置換されたチアゾリルであり、上記フェニルは、場合により、OH及びハロから独立して選択される1、2、3、4又は5個の置換基で置換されている。

10

【0064】

いくつかの実施形態では、m及びqはいずれも0である。

【0065】

いくつかの実施形態では、mは0である。

【0066】

いくつかの実施形態では、qは0である。

【0067】

いくつかの実施形態では、mは1である。

【0068】

いくつかの実施形態では、qは1である。

20

【0069】

いくつかの実施形態では、pは1である。

【0070】

いくつかの実施形態では、rは1である。

【0071】

いくつかの実施形態では、pは0である。

【0072】

いくつかの実施形態では、rは0である。

【0073】

いくつかの実施形態では、Lは、場合により1、2、3、4又は5個の R^{L1} で置換された $-(C_{1-18}$ アルキレン)である。いくつかのさらなる実施形態では、各々の R^{L1} は、ハロ、OH及びCNから独立して選択される。なおさらなる実施形態では、各々の R^{L1} は、独立したハロである。

30

【0074】

いくつかの実施形態では、Lは、場合により1、2、3、4又は5個の R^{L1} で置換された C_{1-6} アルキレンである。いくつかのさらなる実施形態では、各々の R^{L1} は、ハロ、OH及びCNから独立して選択される。なおさらなる実施形態では、各々の R^{L1} は、独立したハロである。

【0075】

いくつかの実施形態では、Lは $-(C_{1-18}$ アルキレン)である。いくつかのさらなる実施形態では、Lは C_{1-6} アルキレンである。

40

【0076】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、H、 C_{1-10} アルキル又はCyであり、上記 C_{1-10} アルキルは、場合により1、2、3、4又は5個の R^{L2} で置換されている。

【0077】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、H又は場合により1、2、3、4又は5個の R^{L2} で置換された C_{1-10} アルキルである。

【0078】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、H又は C_{1-3} アルキルであり、上記 C_{1-3} アル

50

キルは、場合により 1、2、3、4 又は 5 個の R^{L2} で置換されている。いくつかのさらなる実施形態では、 R^{L2} は、各々が存在する場合には、ハロ、CN、 NO_2 及び OR^a から独立して選択される。なおさらなる実施形態では、各々の R^{L2} は、独立したハロである。

【0079】

いくつかの実施形態では、 R^1 は H 又は C_{1-10} アルキルである。

【0080】

いくつかの実施形態では、 R^1 は C_y である。

【0081】

いくつかの実施形態では、 $-L-R^1$ は C_{1-10} アルキルである。

10

【0082】

いくつかの実施形態では、 $-L-R^1$ は、場合により 1、2、3、4 又は 5 個のハロで置換された C_{1-7} アルキルである。いくつかの実施形態では、 $-L-R^1$ は、場合により 1、2、3、4 又は 5 個のハロで置換された C_{3-7} アルキルである。いくつかの実施形態では、 $-L-R^1$ は、場合により 1、2、3、4 又は 5 個のハロで置換された C_{2-6} アルキルである。いくつかの実施形態では、 $-L-R^1$ は C_{2-6} アルキルである。いくつかの実施形態では、 $-L-R^1$ は C_{3-7} アルキルである。

【0083】

いくつかの実施形態では、 $-L-R^1$ は、場合により 1、2、3、4 又は 5 個のハロで置換された C_{4-7} アルキルである。

20

【0084】

いくつかの実施形態では、 $-L-R^1$ はブチル又はペンチルである。

【0085】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、ハロ、シアノ、 C_1 ハロアルキル、Z、 SR^A 又は式：

【化16】



を有する部分である。

【0086】

30

いくつかの実施形態では、 R^2 は、ハロ、シアノ、 C_1 ハロアルキル、Z 又は SR^A である。

【0087】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、ハロ、シアノ、 C_1 ハロアルキル又は式：

【化17】



を有する部分である。

【0088】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、ハロ、シアノ又は C_{1-3} ハロアルキルである。

40

【0089】

いくつかの実施形態では、 R^2 はハロ又は C_{1-3} ハロアルキルである。

【0090】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、Cl、Br 又は CF_3 である。

【0091】

いくつかの実施形態では、 R^2 は C_{1-3} ハロアルキルである。いくつかのさらなる実施形態では、 R^2 は CF_3 又は CF_2CF_3 である。なおさらなる実施形態では、 R^2 は CF_3 である。いくつかの他の実施形態では、 R^2 は CF_2CF_3 である。

【0092】

いくつかの実施形態では、 R^2 は C_1 ハロアルキルである。

50

【0093】

いくつかの実施形態では、 R^2 はハロである。いくつかのさらなる実施形態では、 R^2 はCl又はBrである。

【0094】

いくつかの実施形態では、 R^2 はBrである。

【0095】

いくつかの実施形態では、 R^2 はClである。

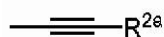
【0096】

いくつかの実施形態では、 R^2 は CF_3 である。

【0097】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、式：

【化18】



を有する部分である。

【0098】

いくつかの実施形態では、 R^2 はS-Meである。

【0099】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル及び OR^{a4} から選択される1、2、3、4又は5個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択される。

【0100】

いくつかの実施形態では、 R^{2a} はHである（すなわち R^2 はアセチレニルである）。

【0101】

いくつかの実施形態では、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 及び R^{5b} は、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル及び C_{1-6} シアノアルキルから独立して選択される。

【0102】

いくつかの実施形態では、 R^{L1} 及び R^{L2} は、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 NO_2 及び OR^{a2} から独立して選択される。

【0103】

いくつかの実施形態では、Cyは、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 及び $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ から選択される1、2、3、4又は5個の置換基で場合により置換されたアリールである。

【0104】

いくつかの実施形態では、Cyはアリールである。

【0105】

いくつかの実施形態では、Cyは、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 及び $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ から選択される1、2、3、4又は5個の置換基で場合により置換されたヘテロアリールである。

10

20

30

40

50

【0106】

いくつかの実施形態では、Cyはヘテロアリアルである。

【0107】

いくつかの実施形態では、Cyは、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、CN、NO₂、OR^a₃、SR^a₃、C(O)R^b₃、C(O)NR^c₃R^d₃、C(O)OR^a₃、OC(O)R^b₃、OC(O)NR^c₃R^d₃、NR^c₃R^d₃、NR^c₃C(O)R^b₃、NR^c₃C(O)OR^a₃、S(O)R^b₃、S(O)NR^c₃R^d₃、S(O)₂R^b₃及びS(O)₂NR^c₃R^d₃から選択される1、2、3、4又は5個の置換基で場合により置換されたシクロアルキルである。

10

【0108】

いくつかの実施形態では、Cyはシクロアルキルである。

【0109】

いくつかの実施形態では、Cyは、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、CN、NO₂、OR^a₃、SR^a₃、C(O)R^b₃、C(O)NR^c₃R^d₃、C(O)OR^a₃、OC(O)R^b₃、OC(O)NR^c₃R^d₃、NR^c₃R^d₃、NR^c₃C(O)R^b₃、NR^c₃C(O)OR^a₃、S(O)R^b₃、S(O)NR^c₃R^d₃、S(O)₂R^b₃及びS(O)₂NR^c₃R^d₃から選択される1、2、3、4又は5個の置換基で場合により置換されたヘテロシクロアルキルである。

20

【0110】

いくつかの実施形態では、Cyはヘテロシクロアルキルである。

【0111】

いくつかの実施形態では、Cy¹及びCy²は、各々が、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、CN、NO₂、OR^a₄、SR^a₄、C(O)R^b₄、C(O)NR^c₄R^d₄、C(O)OR^a₄、OC(O)R^b₄、OC(O)NR^c₄R^d₄、NR^c₄R^d₄、NR^c₄C(O)R^b₄、NR^c₄C(O)OR^a₄、S(O)R^b₄、S(O)NR^c₄R^d₄、S(O)₂R^b₄及びS(O)₂NR^c₄R^d₄から選択される1、2、3、4又は5個の置換基で場合により置換された、アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから独立して選択される。

30

【0112】

いくつかの実施形態では、Cy¹は、各々が、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、CN、NO₂、OR^a₄、SR^a₄、C(O)R^b₄、C(O)NR^c₄R^d₄、C(O)OR^a₄、OC(O)R^b₄、OC(O)NR^c₄R^d₄、NR^c₄R^d₄、NR^c₄C(O)R^b₄、NR^c₄C(O)OR^a₄、S(O)R^b₄、S(O)NR^c₄R^d₄、S(O)₂R^b₄、S(O)₂NR^c₄R^d₄及びCy³から選択される1、2、3、4又は5個の置換基で場合により置換された、アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択され、上記C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル及びC₂₋₄アルキニルは、場合により、ハロ、OR^a₄及びCy³から独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換されている。

40

【0113】

いくつかの実施形態では、Cy¹は、各々が、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、CN、NO₂、OR^a₄、SR^a₄、C(O)R^b₄、C(O)NR^c₄R^d₄、C(O)OR^a₄、OC(O)R^b₄、OC(O)NR^c₄R^d₄、NR^c₄R^d₄、NR^c₄C(O)R^b₄、NR^c₄C(O)OR^a₄、S(O)R^b₄、S(O)NR^c₄R^d₄、S(O)₂R^b₄、S(O)₂NR^c₄R^d₄及びCy³から選択される1、2、3、4又は5個の置換基で場合により置換された、アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選

50

択され、上記 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル及び C_{2-4} アルキニルは、場合により、 OR^{a4} 及び Cy^3 から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換されている。

【0114】

いくつかの実施形態では、 Cy^1 は、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 及び Cy^3 から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択され、上記 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル及び C_{2-4} アルキニルは、場合により、ハロ、 OR^{a4} 及び Cy^3 から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換されている。

10

【0115】

いくつかの実施形態では、 Cy^1 は、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 及び Cy^3 から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択され、上記 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル及び C_{2-4} アルキニルは、場合により、 OR^{a4} 及び Cy^3 から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換されている。

20

【0116】

いくつかの実施形態では、 Cy^3 は、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 CN 、 NO_2 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 OR^{a6} 及び SR^{a6} から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択される。

【0117】

いくつかの実施形態では、 Cy^3 は、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 CN 、 NO_2 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 OH 、 $-O-(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 及び $-O-(C_{1-4} \text{ ハロアルキル})$ から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合により置換された、アリール又はヘテロアリールから選択される。

30

【0118】

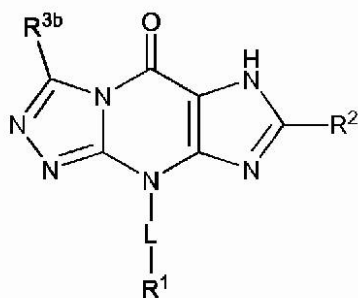
いくつかの実施形態では、 Cy^3 は、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 $-NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 OH 、 $-O-(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 及び $-O-(C_{1-4} \text{ ハロアルキル})$ から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合により置換された、アリール又はヘテロアリールから選択される。

【0119】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式 I I :

【化 19】

40



II

50

(式中の構成成員はここで提供される)
を有する。

【0120】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 I I を有し、式中、 $-L-R^1$ は、1、2、3、4 又は 5 個のハロで場合により置換された C_{1-7} アルキルである。いくつかのさらなる実施形態では、 $-L-R^1$ は、1、2、3、4 又は 5 個のハロで場合により置換された C_{2-7} アルキルである。いくつかのさらなる実施形態では、 $-L-R^1$ は、1、2、3、4 又は 5 個のハロで場合により置換された C_{3-6} アルキルである。いくつかのさらなる実施形態では、 $-L-R^1$ は C_{3-6} アルキルである。いくつかのさらなる実施形態では、 $-L-R^1$ はブチル又はペンチルである。

10

【0121】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 I I を有し、式中、 R^2 はハロである。いくつかのさらなる実施形態では、 R^2 は Cl 又は Br である。なおさらなる実施形態では、 R^2 は Br である。他のさらなる実施形態では、 R^2 は Cl である。

【0122】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 I I を有し、式中、 R^{3b} は、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 Cy^1 、 OR^a 、 SR^a 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 及び NR^cR^d から選択され、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、 Cy^1 、CN、 NO_2 、ハロ、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で場合により置換されている。

20

【0123】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 I I を有し、式中、 R^{3b} は、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 Cy^1 、 OR^a 、 SR^a 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 及び NR^cR^d から選択され、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、 Cy^1 、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で場合により置換されている。

30

【0124】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 I I を有し、式中、 R^{3b} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 Cy^1 、 OR^a 、 SR^a 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 及び NR^cR^d から選択され、上記 C_{1-6} アルキルは、 Cy^1 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、ハロ、 OR^a 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 及び $NR^cC(O)R^b$ から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換されている。いくつかのさらなる実施形態では、 R^{3b} は C_{1-3} アルキルである。なおさらなる実施形態では、 R^{3b} はメチルである。

40

【0125】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 I I を有し、式中、 R^{3b} は Cy^1 であり； Cy^1 は、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 及び Cy^3 から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択され、上記 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル及び C_{2-4} アルキニルは

50

、ハロ、OR^{a 4}及びCy³から独立して選択される1、2又は3個の置換基で場合により置換されており；そして

Cy³は、各々が、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、CN、NO₂、NR^{c 6}R^{d 6}、OR^{a 6}及びSR^{a 6}から選択される1、2、3、4又は5個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択される。

【0126】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式I Iを有し、式中、R^{3 b}は、C₁₋₆アルキル又はC₁₋₆ハロアルキルであり、上記C₁₋₆アルキルは、場合により、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、NR^cR^d、NR^cC(O)NR^cR^d及びNR^cC(O)R^bから独立して選択される1、2又は3個の置換基で置換されている。

10

【0127】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式I Iを有し、式中、R^{3 b}はC₁₋₃アルキルから選択され、上記C₁₋₃アルキルは、Cy¹で置換され、及びハロ、OR^a及びSR^aから独立して選択される1又は2個の置換基で場合により置換されており；

Cy¹は、各々が、1又は2個のR⁷で置換され、及び1、2又は3個のR⁸で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択され；

20

R⁷は、各々が存在する場合には、Cy³及びC₁₋₄アルキルから独立して選択され、上記C₁₋₄アルキルは、1又は2個のCy³で置換され、及びハロ及びOR^{a 4}から独立して選択される1又は2個の置換基で場合により置換されており；

R⁸は、各々が存在する場合には、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、CN、NO₂、OR^{a 4}、SR^{a 4}、C(O)R^{b 4}、C(O)NR^{c 4}R^{d 4}及びC(O)OR^{a 4}から独立して選択され；そしてCy³は、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、CN、NO₂、NR^{c 6}R^{d 6}、OR^{a 6}及びSR^{a 6}から選択される1、2、3、4又は5個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択される。

30

【0128】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式I Iを有し、式中、

LはC₁₋₆アルキレンであり；

R¹はH又はC₁₋₃アルキルであり、上記C₁₋₃アルキルは、場合により1、2、3、4又は5個のR^{L 2}で置換されており；そして

R^{L 2}は、各々が存在する場合には、ハロ、CN、NO₂及びOR^{a 2}から独立して選択される。

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式I Iを有し、式中、R²はハロ又はC₁₋₃ハロアルキルである。

40

【0129】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式I Iを有し、式中、R²はBrである。

【0130】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式I Iを有し、式中、

LはC₁₋₁₈アルキレンであり；

R^{3 b}は、H、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、Cy¹、OR^a、SR^a又はNR^cR^dであり、上記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル及びC₂₋₆アルキニルは、Cy¹、CN、NO₂、ハロ、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d

50

d 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で場合により置換されており；そして

R^2 は、ハロ、シアノ、 C_1 ハロアルキル、Z、 SR^A 又は式：

【化 2 0】



を有する部分である。

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 I I を有し、式中、

L は C_{1-18} アルキレンであり；

R^{3b} は、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 Cy^1 、 OR^a 、 SR^a 又は NR^cR^d であり、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、 Cy^1 、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で場合により置換されており；そして

R^2 は、ハロ、シアノ、 C_1 ハロアルキル、Z、 SR^A 又は式：

【化 2 1】



を有する部分である。

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 I I を有し、式中、

L は C_{1-18} アルキレンであり；

R^{3b} は、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 Cy^1 、 OR^a 、 SR^a 又は NR^cR^d であり、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、 Cy^1 、ハロ、 OR^a 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 及び $NR^cC(O)R^b$ から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で場合により置換されており；そして

R^2 は、ハロ、シアノ、 C_1 ハロアルキル、Z、 SR^A 又は式：

【化 2 2】



を有する部分である。

【0 1 3 1】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 I I を有し、式中、

L は C_{1-18} アルキレンであり；

R^{3b} は、アリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから独立して選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合により置換されたヘテロアリールであり、上記アリール、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルは、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合により置換されており；そして

R^2 は、ハロ、シアノ、 C_1 ハロアルキル、Z、 SR^A 又は式：

【化 2 3】



を有する部分である。

【0 1 3 2】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 I I を有し、式中、

10

20

30

40

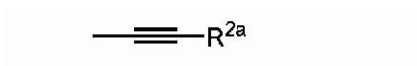
50

LはC₁ - 1₈ アルキレンであり；

R^{3b}は、場合によりフェニルで置換されたチアゾリルであり、上記フェニルは、OH及びハロから独立して選択される1、2、3、4又は5個の置換基で場合により置換されており；そして

R²は、ハロ、シアノ、C₁ ハロアルキル、Z、SR^A又は式：

【化24】



を有する部分である。

【0133】

10

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式IIを有し、式中、

LはC₁ - 1₈ アルキレンであり；

R^{3b}は、H、ハロ、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル又はC₁ - 6 ハロアルキルであり；そして

R²は、ハロ、シアノ又はC₁ ハロアルキルである。

【0134】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式IIを有し、式中、

R^{3b}は、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル又はCy¹であり、上記C₁ - 6 アルキルは、Cy¹、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、ハロ、OR^a、SR^a、NR^cR^d、NR^cC(O)NR^cR^d及びNR^cC(O)R^bから独立して選択される1、2又は3個の置換基で場合により置換されており；

20

Lは、場合により1、2、3、4又は5個のR^{L1}で置換されたC₁ - 6 アルキレンであり；

R¹は、H又はC₁ - 3 アルキルであり、上記C₁ - 3 アルキルは、場合により1、2、3、4又は5個のR^{L2}で置換されており；

R^{L1}及びR^{L2}は、各々が存在する場合には、ハロ、CN、NO₂及びOR^{a2}から独立して選択され；そして

R²は、ハロ又はC₁ - 3 ハロアルキルである。

【0135】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式IIを有し、式中、-L-R¹は、場合により1、2、3、4又は5個のハロで置換されたC₁ - 7 アルキルであり；そしてR²はハロである。いくつかのさらなる実施形態では、-L-R¹は、場合により1、2、3、4又は5個のハロで置換されたC₂ - 7 アルキルである。いくつかのさらなる実施形態では、R²はBr又はClである。さらなる実施形態では、R²はBrである。

30

【0136】

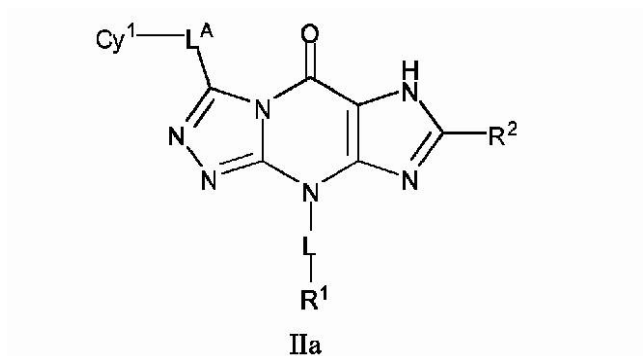
いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式IIを有し、式中、-L-R¹は、場合により1、2、3、4又は5個のハロで置換されたC₃ - 7 アルキルであり；そしてR²はハロである。いくつかのさらなる実施形態では、-L-R¹は、場合により1、2、3、4又は5個のハロで置換されたC₄ - 7 アルキルである。なおさらなる実施形態では、-L-R¹はブチル又はペンチルである。

40

【0137】

いくつかの実施形態では、式IIの新規化合物は、式IIa：

【化 2 5】



10

(式中、 L^A は、ハロ、 OR^a 及び SR^a から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で場合により置換された C_{1-3} アルキレンであり；そして Cy^1 、 L 、 R^1 及び R^2 は、上記と同じように定義される)を有する。

【0138】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 II a を有し、式中、 $-L-R^1$ は、場合により 1、2、3、4 又は 5 個のハロで置換された C_{1-7} アルキルである。いくつかのさらなる実施形態では、 $-L-R^1$ は、場合により 1、2、3、4 又は 5 個のハロで置換された C_{2-7} アルキルである。いくつかのさらなる実施形態では、 $-L-R^1$ は、場合により 1、2、3、4 又は 5 個のハロで置換された C_{3-6} アルキルである。いくつかのさらなる実施形態では、 $-L-R^1$ は C_{3-6} アルキルである。

20

【0139】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 II a を有し、式中、 $-L-R^1$ は、場合により 1、2、3、4 又は 5 個のハロで置換された C_{3-7} アルキルである。いくつかのさらなる実施形態では、 $-L-R^1$ は、場合により 1、2、3、4 又は 5 個のハロで置換された C_{4-7} アルキルである。さらなる実施形態では、 $-L-R^1$ はブチル又はペンチルである。

【0140】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 II a を有し、式中、 R^2 はハロ又は C_{1-3} ハロアルキルである。いくつかのさらなる実施形態では、 R^2 はハロである。なおさらなる実施形態では、 R^2 は Br である。

30

【0141】

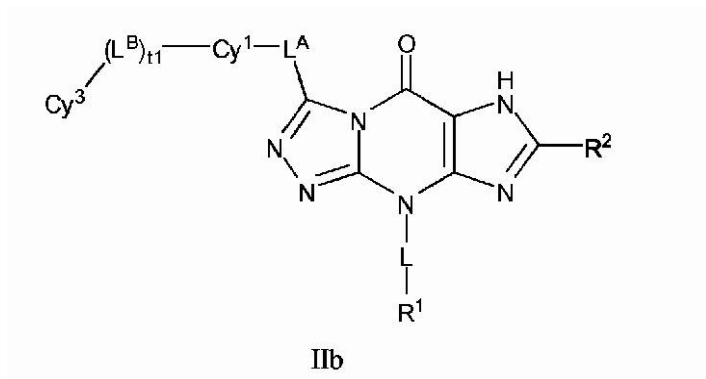
いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 II a を有し、式中、 Cy^1 は、場合により置換された 1, 2, 4-オキサジアゾリルである。いくつかの実施形態では、 Cy^1 の 1, 2, 4-オキサジアゾリルは、 Cy^3 、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 及び $C(O)OR^{a4}$ から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で場合により置換されている。

【0142】

いくつかの実施形態では、式 II の新規化合物は、式 II b :

40

【化 2 6】



10

(式中、

L^A は、ハロ、 OR^a 及び SR^a から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で場合により置換された C_{1-3} アルキレンであり；

L^B は、ハロ及び OR^a から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で場合により置換された C_{1-4} アルキレンであり；

t_1 は 0 又は 1 であり；そして

Cy^1 、 Cy^3 、 L 、 R^1 及び R^2 は、上記と同じように定義される。

【0143】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 IIb を有し、式中、 $-L-R^1$ は、場合により 1、2、3、4 又は 5 個のハロで置換された C_{1-7} アルキルである。いくつかのさらなる実施形態では、 $-L-R^1$ は、場合により 1、2、3、4 又は 5 個のハロで置換された C_{2-7} アルキルである。いくつかのさらなる実施形態では、 $-L-R^1$ は、場合により 1、2、3、4 又は 5 個のハロで置換された C_{3-6} アルキルである。いくつかのさらなる実施形態では、 $-L-R^1$ は C_{3-6} アルキルである。

20

【0144】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 IIb を有し、式中、 $-L-R^1$ は、場合により 1、2、3、4 又は 5 個のハロで置換された C_{3-7} アルキルである。いくつかのさらなる実施形態では、 $-L-R^1$ は、場合により 1、2、3、4 又は 5 個のハロで置換された C_{4-7} アルキルである。さらなる実施形態では、 $-L-R^1$ はブチル又はペンチルである。

30

【0145】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 IIb を有し、式中、 R^2 はハロ又は C_{1-3} ハロアルキルである。いくつかのさらなる実施形態では、 R^2 はハロである。いくつかのさらなる実施形態では、 R^2 は Cl 又は Br である。なおさらなる実施形態では、 R^2 は Br である。

【0146】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 IIb を有し、式中、 Cy^1 は 1, 2, 4-オキサジアゾリルである。

【0147】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 IIb を有し、式中、 L^A は、ハロ及び OH から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で場合により置換された C_{1-3} アルキレンである。いくつかのさらなる実施形態では、 L^A は、場合により OH で置換された C_{2-3} アルキレンである。なおさらなる実施形態では、 L^A は C_{2-3} アルキレンである。

40

【0148】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 IIb を有し、式中、 L^A は、ハロ及び OH から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で場合により置換された C_{1-3} アルキレンである。いくつかのさらなる実施形態では、 L^A は、1 又は 2 個のハロで場合により置換された C_{2-3} アルキレンである。なおさらなる実施形態では、 L^A は、場合により

50

ハロで置換された C_{2-3} アルキレンである。

【0149】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 I I b を有し、式中、 t_1 は 0 である。
いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 I I b を有し、式中、 t_1 は 1 である。

【0150】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 I I b を有し、式中、 t_1 は 0 である。

【0151】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 I I b を有し、式中、 L^B は、ハロ及び O H から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で場合により置換された C_{1-4} アルキレンである。いくつかのさらなる実施形態では、 L^B は、場合により O H で置換された C_{1-3} アルキレンである。

【0152】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 I I b を有し、式中、 L^B は、1 又は 2 個のハロで場合により置換された C_{1-4} アルキレンである。いくつかのさらなる実施形態では、 L^B は、場合によりハロで置換された C_{1-3} アルキレンである。いくつかのさらなる実施形態では、 L^B は C_{1-3} アルキレンである。

【0153】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 I I b を有し、式中、 Cy^3 は、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $NR^{c6}R^{d6}$ 及び OR^{a6} から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択される。

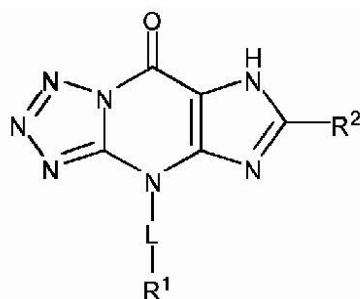
【0154】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 I I b を有し、式中、 Cy^3 は、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $NR^{c6}R^{d6}$ 及び OR^{a6} から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合により置換された、アリール及びヘテロアリールから選択される。いくつかのさらなる実施形態では、 Cy^3 は、各々が、O H で置換され、及びハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $NR^{c6}R^{d6}$ 及び OR^{a6} から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で場合により置換された、アリール及びヘテロアリールから選択される。

【0155】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式 I I I :

【化 27】



III

(式中の構成成員はここで提供される)

を有する。いくつかのさらなる実施形態では、 R^2 はハロ又は C_{1-3} ハロアルキルである。なおさらなる実施形態では、 R^2 はハロである。なおさらなる実施形態では、 R^2 は Br である。

【0156】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 I I I を有し、式中、 R^2 はハロである。いくつかのさらなる実施形態では、 R^2 は Cl 又は Br である。なおさらなる実施形態

では、 R^2 は Br である。他のさらなる実施形態では、 R^2 は Cl である。

【0157】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 III を有し、式中、 $-L-R^1$ は、場合により 1、2、3、4 又は 5 個のハロで置換された C_{1-7} アルキルである。いくつかのさらなる実施形態では、 $-L-R^1$ は、場合により 1、2、3、4 又は 5 個のハロで置換された C_{2-7} アルキルである。いくつかのさらなる実施形態では、 $-L-R^1$ は、場合により 1、2、3、4 又は 5 個のハロで置換された C_{3-6} アルキルである。いくつかのさらなる実施形態では、 $-L-R^1$ は C_{3-6} アルキルである。

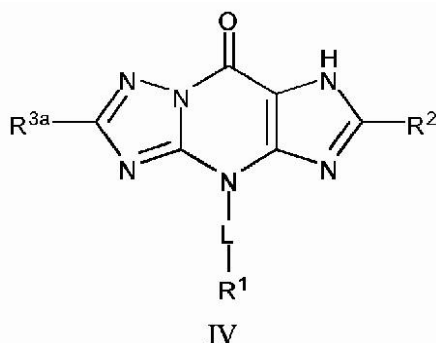
【0158】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 III を有し、式中、 $-L-R^1$ は、場合により 1、2、3、4 又は 5 個のハロで置換された C_{3-7} アルキルである。いくつかのさらなる実施形態では、 $-L-R^1$ は、場合により 1、2、3、4 又は 5 個のハロで置換された C_{4-7} アルキルである。なおさらなる実施形態では、 $-L-R^1$ はブチル又はペンチルである。

【0159】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式 IV :

【化 28】



(式中の構成成員はここで提供される)

を有する。いくつかのさらなる実施形態では、 R^2 は、ハロ又は C_{1-3} ハロアルキルである。なおさらなる実施形態では、 R^2 はハロである。なおさらなる実施形態では、 R^2 は Br 又は Cl である。さらなる実施形態では、 R^2 は Br である。他のさらなる実施形態では、 R^2 は Cl である。

【0160】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 IV を有し、式中、 $-L-R^1$ は、場合により 1、2、3、4 又は 5 個のハロで置換された C_{1-7} アルキルである。いくつかのさらなる実施形態では、 $-L-R^1$ は、場合により 1、2、3、4 又は 5 個のハロで置換された C_{2-7} アルキルである。いくつかのさらなる実施形態では、 $-L-R^1$ は、場合により 1、2、3、4 又は 5 個のハロで置換された C_{3-6} アルキルである。いくつかのさらなる実施形態では、 $-L-R^1$ は C_{3-6} アルキルである。

【0161】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 IV を有し、式中、 $-L-R^1$ は、場合により 1、2、3、4 又は 5 個のハロで置換された C_{3-7} アルキルである。いくつかのさらなる実施形態では、 $-L-R^1$ は、場合により 1、2、3、4 又は 5 個のハロで置換された C_{4-7} アルキルである。さらなる実施形態では、 $-L-R^1$ はブチル又はペンチルである。

【0162】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 IV を有し、式中、 R^{3a} は、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 Cy^1 、 OR^a 、 SR^a 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 及び NR^cR^d から選択され、上記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、 Cy^1 、CN、 NO_2 、ハロ、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)$

) NR^cR^d 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 NR^cR^d 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 及び $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で場合により置換されている。

【0163】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 IV を有し、式中、 R^{3a} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 Cy^1 、 OR^a 、 SR^a 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 及び NR^cR^d から選択され、上記 C_{1-6} アルキルは、 Cy^1 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、ハロ、 OR^a 、 NR^cR^d 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 及び $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で場合により置換されている。いくつかのさらなる実施形態では、 R^{3a} は H 及び C_{1-6} アルキルから選択される。なおさらなる実施形態では、 R^{3a} は H 及びメチルから選択される。

10

【0164】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 IV を有し、式中、 R^{3a} は Cy^1 であり；

Cy^1 は、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b4}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c4}\text{R}^{d4}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a4}$ 及び Cy^3 から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択され、上記 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル及び C_{2-4} アルキニルは、ハロ、 OR^{a4} 及び Cy^3 から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で場合により置換されており；そして

20

Cy^3 は、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 CN 、 NO_2 、 $\text{NR}^{c6}\text{R}^{d6}$ 、 OR^{a6} 及び SR^{a6} から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択される。

【0165】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 IV を有し、式中、 R^{3a} は、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} ハロアルキルから選択され、上記 C_{1-6} アルキルは、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 NR^cR^d 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 及び $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ から独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で場合により置換されている。

30

【0166】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は式 IV を有し、式中、

R^{3a} は C_{1-3} アルキルから選択され、上記 C_{1-3} アルキルは、 Cy^1 で置換され、及びハロ、 OR^a 及び SR^a から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で場合により置換されており；

Cy^1 は、各々が、1 又は 2 個の R^7 で置換され、及び 1、2 又は 3 個の R^8 で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択され；

40

R^7 は、各々が存在する場合には、 Cy^3 及び C_{1-4} アルキルから独立して選択され、上記 C_{1-4} アルキルは、1 又は 2 個の Cy^3 で置換され、及びハロ及び OR^{a4} から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で場合により置換されており；

R^8 は、各々が存在する場合には、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b4}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c4}\text{R}^{d4}$ 及び $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a4}$ から独立して選択され；そして

Cy^3 は、各々が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 CN 、 NO_2 、 $\text{NR}^{c6}\text{R}^{d6}$ 、 OR^{a6} 及び SR^{a6} から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合により置換された、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから選択

50

される。

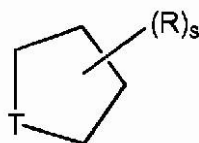
【0167】

本明細書の様々な場所において、本発明の化合物の置換基は、群又は範囲で開示される。本発明は、そのような群及び範囲の成員のありとあらゆる個別の組み合わせを包含することが明確に意図されている。例えば、「 C_{1-6} アルキル」という用語は、メチル、エチル、 C_3 アルキル（例えば *n*-プロピル又はイソプロピル）、 C_4 アルキル（例えば *n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル）又は C_5 アルキル（例えば *n*-ペンチル、イソペンチル又はネオペンチル）及び C_6 アルキルを個別に開示することが明確に意図されている。

【0168】

可変物 (variable) が 2 回以上現れる本発明の化合物に関して、各々の可変物は、その可変物を定義するマルクーシュ群から選択される異なる部分であり得る。例えば、ある構造が、同じ化合物上に同時に存在する 2 個の R 基を有すると記載される場合、2 個の R 基は、R に関して定義されるマルクーシュ群から選択される異なる部分を表わし得る。もう 1 つの例では、場合により多数の置換基が形態、

【化 29】



において指定されるとき、置換基 R は環上で s 回数生じることができ、R は各々が存在する場合には、異なる部分であり得ることが理解される。さらに、上記例において、可変物 T が水素を含むと定義される場合、例えば T が CH_2 、 NH 等であると記載されるとき、上記例における R のようないかなる浮遊置換基 (floating substituent) も、T 可変物の水素並びに環の他のいかなる非可変成分内の水素も置換し得る。

【0169】

本発明の化合物は安定であることがさらに意図されている。本明細書で使用する場合「安定」は、反応混合物から有用な程度の純度に単離されることに耐えられるほど十分に堅固であり、好ましくは有効な治療薬として処方することができる化合物を指す。

【0170】

明瞭さのために、別々の実施形態に関して説明される本発明のある一定の特徴はまた、1 つの実施形態において組み合わせて提供され得ることがさらに認識される。逆に、簡潔さのために、1 つの実施形態に関して説明される本発明の様々な特徴は、別々に又は任意の適切な組み合わせで提供され得る。

【0171】

可変物が 2 回以上現れる本発明の化合物に関して、各々の可変物は、その可変物を定義するマルクーシュ群から選択される異なる部分であり得る。例えば、1 つの構造が、同じ化合物上に同時に存在する 2 個の R 基を有すると記載される場合、2 個の R 基は、R に関して定義されるマルクーシュ群から選択される異なる部分を表わし得る。

【0172】

本明細書で使用する場合、「アルキル」という用語は、直鎖又は分枝状の飽和炭化水素基を指すことを意味している。例示的なアルキル基は、メチル (Me)、エチル (Et)、プロピル（例えば *n*-プロピル及びイソプロピル）、ブチル（例えば *n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル）、ペンチル（例えば *n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル）等を含む。アルキル基は、1～約 20、2～約 20、1～約 10、1～約 8、1～約 6、1～約 4 又は 1～約 3 個の炭素原子を含み得る。

【0173】

本明細書で使用する場合、「アルキレン」という用語は結合アルキルを指す。アルキレンの一例は $-CH_2CH_2-$ である。

【0174】

本明細書で使用する場合、「アルケニル」は、1又はそれ以上の二重炭素－炭素結合を有するアルキル基を指す。例示的なアルケニル基は、エテニル、プロペニル等を含む。

【0175】

本明細書で使用する場合、「アルキニル」は、1又はそれ以上の三重炭素－炭素結合を有するアルキル基を指す。例示的なアルキニル基は、エチニル、プロピニル等を含む。

【0176】

本明細書で使用する場合、「ハロアルキル」は、1又はそれ以上のハロゲン置換基を有するアルキル基を指す。例示的なハロアルキル基は、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 C_2F_5 、 CCl_3 、 CHCl_2 、 CH_2CF_3 、 C_2Cl_5 等を含む。

10

【0177】

本明細書で使用する場合、「アリール」は、単環式又は多環式（例えば2、3又は4個の縮合環を有する）芳香族炭化水素、例えばフェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル等を指す。いくつかの実施形態では、アリール基は6～約20個の炭素原子を有する。

【0178】

本明細書で使用する場合、「シクロアルキル」は、環化アルキル、アルケニル及びアルキニル基を含む非芳香族炭素環を指す。シクロアルキル基は、スピロ環を包含する、単環式又は多環式（例えば2、3又は4個の縮合環を有する）環系を含み得る。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は3～約20個の炭素原子、3～約14個の炭素原子、3～約10個の炭素原子又は3～7個の炭素原子を有し得る。シクロアルキル基は、0、1、2又は3個の二重結合及び／又は0、1又は2個の三重結合をさらに有し得る。また、シクロアルキル環に縮合した（すなわち共通する1つの結合を有する）1又はそれ以上の芳香環を有する部分、例えばペンタン、ペンテン、ヘキサン等のベンゾ誘導体も、シクロアルキルの定義に包含される。1又はそれ以上の縮合芳香環を有するシクロアルキル基は、芳香族部分又は非芳香族部分を通して結合され得る。シクロアルキル基の1又はそれ以上の環形成炭素原子は酸化され得、例えばオキソ又はスルフィド置換基を有する。例示的なシクロアルキル基は、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、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルボルニル、ノルピニル、ノルカルニル、アダマンチル等を含む。

20

30

【0179】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアリール」基は、少なくとも1個のヘテロ原子環成員、例えば硫黄、酸素又は窒素を有する芳香族複素環を指す。ヘテロアリール基は単環式及び多環式（例えば2、3又は4個の縮合環を有する）系を含む。ヘテロアリール基内のいずれの環形成N原子も、酸化されてN－オキソ部分を形成し得る。ヘテロアリール基の例は、限定を伴わずに、ピリジル、N－オキソピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1，2，4－チアジアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニル等を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は1～約20個の炭素原子を有し、さらなる実施形態では約3～約20個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は3～約14、3～約7、又は5～6個の環形成原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は1～約4、1～約3、又は1～2個のヘテロ原子を有する。

40

【0180】

本明細書で使用する場合、「ヘテロシクロアルキル」は、環形成原子の1又はそれ以上がヘテロ原子、例えばO、N又はS原子である非芳香族複素環を指す。ヘテロシクロアルキル基は、単環式又は多環式（例えば2、3又は4個の縮合環を有する）環系並びにスピ

50

ロ環を含み得る。例示的な「ヘテロシクロアルキル」基は、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、2, 3-ジヒドロベンゾフリル、1, 3-ベンゾジオキサール、ベンゾ-1, 4-ジオキサソール、ピペリジニル、ピロリジニル、イソオキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル等を含む。また、非芳香族複素環に縮合した（すなわち共通する1つの結合を有する）1又はそれ以上の芳香環を有する部分、例えばフタルイミジル、ナフタルイミジル及び複素環のベンゾ誘導体も、ヘテロシクロアルキルの定義に包含される。1又はそれ以上の縮合芳香環を有するヘテロシクロアルキル基は、芳香族部分又は非芳香族部分を通して結合され得る。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は1～約20個の炭素原子を有し、さらなる実施形態では約3～約20個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は3～約20、3～約14、3～約7、又は5～6個の環形成原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は1～約4、1～約3、又は1～2個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は0～3個の二重結合を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は0～2個の三重結合を含む。

10

【0181】

本明細書で使用する場合、「アリールアルキル」は、アリールによって置換されたアルキルを指し、「シクロアルキルアルキル」は、シクロアルキルによって置換されたアルキルを指す。アリールアルキルの一例はベンジルである。シクロアルキルアルキルの一例は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ シクロプロピルである。

20

【0182】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアリールアルキル」は、ヘテロアリール基によって置換されたアルキル基を指し、「ヘテロシクロアルキルアルキル」は、ヘテロシクロアルキルによって置換されたアルキルを指す。ヘテロアリールアルキルの一例は、 $-\text{CH}_2-$ （ピリジン-4-イル）である。ヘテロシクロアルキルアルキルの一例は、 $-\text{CH}_2-$ （ピペリジン-3-イル）である。

【0183】

本明細書で使用する場合、「ハロ」又は「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを含む。

【0184】

本明細書で使用する場合、「ヒドロキシアルキル」は、ヒドロキシル基で置換されたアルキル基を指す。

30

【0185】

本明細書で使用する場合、「シアノアルキル」は、シアノ基で置換されたアルキル基を指す。

【0186】

本明細書に記載の化合物は非対称であり得る（例えば1又はそれ以上の立体中心を有する）。異なる指示がない限り、すべての立体異性体、例えば鏡像異性体及びジアステレオマーを意味している。不斉置換された炭素原子を含む本発明の化合物は、光学活性型又はラセミ型で単離され得る。いかにして光学活性出発物質から光学活性型を調製するかについての方法は当技術分野において公知であり、例えばラセミ混合物の分割又は立体選択的合成による。オレフィンの多くの幾何異性体、 $\text{C}=\text{N}$ 結合等も、本明細書に記載の化合物中に存在することができ、すべてのそのような安定な異性体が本発明において考慮される。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体として記載され、単離され得る。

40

【0187】

本発明の化合物はまた、互変異性型を包含する。互変異性型は、陽子の同時移動を伴う、一重結合と隣接する二重結合との交換から生じる。互変異性体は、同じ実験式と総電荷を有する異性プロトン化状態であるプロトトロピー互変異性体を含む。例示的なプロトトロピー互変異性体は、ケトン-エノール対、アミド-イミド酸対、ラクタム-ラクチム対

50

、アミドーイミド酸対、エナミンーイミン対、及び陽子が複素環系の2又はそれ以上の位置を占め得る環状形態、例えば1H-及び3H-イミダゾール、1H-、2H-及び4H-1, 2, 4-トリアゾール、1H-及び2H-イソインドール、及び1H-及び2H-ピラゾールを含む。互変異性型は、平衡であり得るか又は適切な置換によって1つの形態に立体的に固定され得る。

【0188】

本発明の化合物はまた、中間体又は最終化合物において生じる原子のすべての同位体を包含し得る。同位体は、同じ原子番号を有するが異なる質量数を有する原子を含む。例えば水素の同位体は、トリチウム及びジウテリウムを含む。

【0189】

「化合物」という用語は、本明細書で使用する場合、すべての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、及び描写される構造の同位体を包含することを意味している。

【0190】

すべての化合物及び医薬的に許容されるその塩はまた、溶媒和又は水和形態を包含することを意味している。

【0191】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物及びその塩は実質的に単離されている。「実質的に単離された」とは、化合物が、それが形成される又は検出される環境から少なくとも部分的に又は実質的に分離されていることを意味する。部分的分離は、例えば本発明の化合物が富化された組成物を含み得る。実質的分離は、重量比で少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%又は少なくとも約99%の本発明の化合物又はその塩を含有する組成物を含み得る。化合物及びそれらの塩を単離するための方法は当技術分野において常套的である。

【0192】

本発明はまた、本明細書に記載の化合物の医薬的に許容される塩を包含する。本明細書で使用する場合、「医薬的に許容される塩」は、既存の酸又は塩基部分をその塩形態に変換することによって親化合物が修飾されている、開示化合物の誘導体を指す。医薬的に許容される塩の例は、アミンなどの塩基性残基の無機又は有機酸塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリ又は有機塩等を含むが、これらに限定されない。本発明の医薬的に許容される塩は、例えば無毒性の無機又は有機酸から形成される、親化合物の従来型の無毒性の塩を含む。本発明の医薬的に許容される塩は、従来の化学的方法によって塩基性又は酸性部分を含む親化合物から合成され得る。一般に、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸又は塩基形態を水中又は有機溶媒中又は上記2つの混合物中で化学量論的量の適切な塩基又は酸と反応させることによって調製でき、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性媒質が好ましい。適切な塩のリストは、その全体が各々参照により本明細書に組み込まれる、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 and Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)に認められる。

【0193】

「医薬的に許容される」という語句は、ここでは、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題又は合併症を伴わずにヒト及び動物の組織と接触して使用するのに適した、妥当なベネフィット／リスク比に相応する化合物、材料、組成物及び／又は投与形態を指すために使用される。

【0194】

本発明はまた、本明細書に記載の化合物のプロドラッグを包含する。本明細書で使用する場合、「プロドラッグ」は、哺乳動物被験者に投与されたとき活性な親薬剤を放出する任意の共有結合担体を指す。プロドラッグは、常套的操作において又はインビボで、修飾が親化合物へと切断されるように、化合物内に存在する官能基を修飾することによって調製され得る。プロドラッグは、ヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル又はカルボキシル

10

20

30

40

50

基が、哺乳動物被験者に投与されたとき、切断されてそれぞれ遊離ヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル又はカルボキシル基を形成する任意の基に結合されている化合物を包含する。プロドラッグの例は、本発明の化合物内のアルコール及びアミン官能基の酢酸、ギ酸及び安息香酸誘導体を含むが、これらに限定されない。プロドラッグの調製及び使用は、いずれもそれら全体が参照により本明細書に組み込まれる、T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987において論じられている。

合成

【0195】

10

本発明の化合物は、有機合成の当業者に公知の様々な方法で調製され得る。本発明の化合物は、当業者に認識される、合成有機化学の技術分野において公知の合成方法又はその変法と共に、以下で述べる方法を使用して合成され得る。

【0196】

本発明の化合物は、以下の一般的方法及び手順を用いて容易に入手可能な出発物質から調製され得る。典型的な又は好ましい工程条件（すなわち反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧等）が与えられる場合、異なる記載がない限り、他の工程条件も使用され得ることは認識される。最適反応条件は、使用される特定反応物又は溶媒によって異なり得るが、そのような条件は、常套的最適化手順により当業者によって決定され得る。

【0197】

20

本明細書に記載の工程は、当技術分野で公知の任意の適切な方法に従って観測され得る。例えば生成物形成は、分光学的手段、例えば核磁気共鳴分光法（例えば ^1H 又は ^{13}C ）、赤外分光法、分光測光法（例えば紫外-可視分光法）、又は質量分析法によって、又はクロマトグラフィー、例えば高速液体クロマトグラフィー（HPLC）又は薄層クロマトグラフィーによって観測され得る。

【0198】

化合物の調製は、様々な化学基の保護と脱保護を含み得る。保護と脱保護の必要性及び適切な保護基の選択は当業者によって容易に決定され得る。保護基の化学は、例えばその全体が参照により本明細書に組み込まれる、Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991に見出される。

30

【0199】

本明細書に記載の工程の反応は、有機合成の当業者によって容易に選択され得る適切な溶媒中で実施され得る。適切な溶媒は、反応が実施される温度、すなわち溶媒の凝固温度から溶媒の沸騰温度までに及び得る温度で、出発物質（反応物）、中間体又は生成物と実質的に非反応性であり得る。所与の反応は、1つの溶媒中で又は2以上の溶媒の混合物中で実施され得る。特定反応段階に依存して、特定反応段階のための適切な溶媒が選択され得る。

【0200】

本発明の化合物は、例えば以下で述べる反応経路及び手法を用いて調製され得る。

【0201】

40

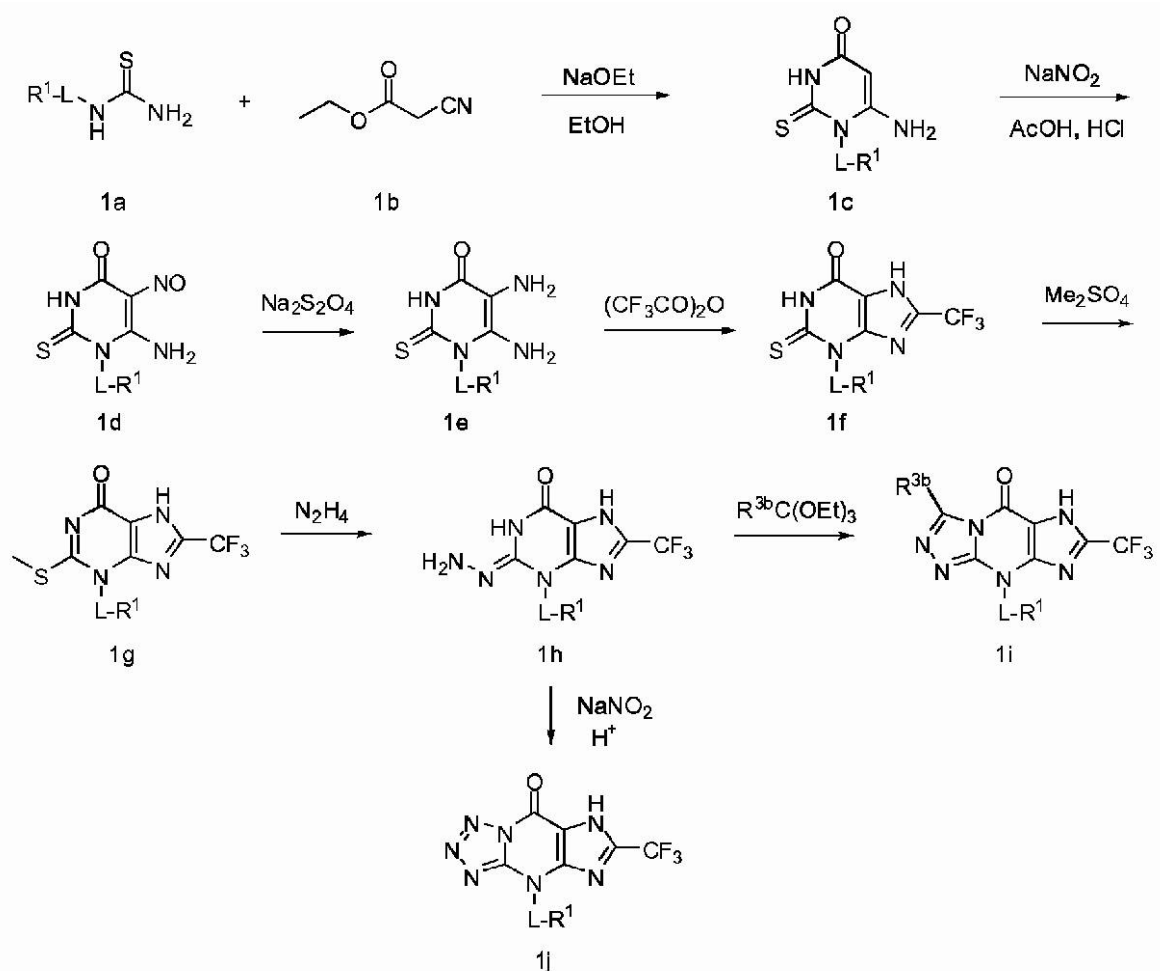
一般式1 i 及び1 j の化合物は、スキーム1で述べる一般的プロトコルを用いて調製され得る。中間体1 c は、環状中間体1 c を生成する、塩基、例えばナトリウムエトキシドの存在下でのチオ尿素1 a とシアノ酢酸エステル、例えばシアノ酢酸エチルとの反応によって合成され得る。硝酸ナトリウムを用いた中間体1 c のニトロソ化はニトロソ中間体1 d を生成し、それを、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 又は同様の還元剤を用いてジアミノ中間体1 e に還元することができる。トリフルオロ酢酸無水物によるジアミノ中間体1 e の環化は、チオキソプリノン中間体1 f を生じる。化合物1 f の硫黄上での選択的メチル化後、得られたチオエーテル中間体1 g をヒドラジンによる置換に供し、ヒドラゾン中間体1 h を生成する。ヒドラゾン中間体1 h のオルトエステル（ $\text{R}^{3b}\text{C}(\text{O-アルキル})_3$ 、例えば $\text{R}^{3b}\text{C}(\text{OEt})_3$ など）での処理は、式1 i の環化トリアゾール化合物を生じる。ある

50

いは、中間体 1 h を NaNO_2 で処理して、式 1 j の環化テトラゾール化合物を生成することができる。

スキーム 1

【化 30】



【0202】

式 2 g 及び 2 i の化合物は、スキーム 2 で概略を示す手順を用いて調製され得る。アルデヒド $\text{R}^1\text{L}^1-\text{CHO}$ (式中、 L^1-CH_2 は、ここで定義される L の定義と同じ定義を有する) での還元的アミノ化による市販の 3-アミノ-1H-ピロール-2-カルボキサミド (2 a) のアミノ基での選択的アルキル化は、アルキル化生成物 2 b を生じる。中間体 2 b とベンゾイルイソチオシアネートの反応は、チオ尿素中間体 2 c を生成し、それを塩基、例えば NaOH 水溶液で処理して、環化チオキソプリノン中間体 2 d を与えることができる。中間体 2 d のヒドラジン水溶液による処理は、ヒドラゾン誘導体 2 e を生じる。ヒドラゾン中間体 2 e の環化は、トリアゾール誘導体 2 f を生じる、オルトエステル ($\text{R}^{3b}\text{C}(\text{O-アルキル})_3$ 、例えば $\text{R}^{3b}\text{C}(\text{OEt})_3$ など) での処理によって達成され得る。2 f の 7 位における選択的ハロゲン化は、ハロゲン化試薬、例えば N-ブロモスクシンイミド (NBS) 又は N-クロロスクシンイミド (NCS) を用いて実施され得、式 2 g のハロ置換トリアゾロプリノン誘導体を与える。あるいは、式 2 i のテトラゾロプリノン誘導体は、酸性条件下での (例えば HCl 水溶液の存在下での) NaNO_2 を用いた中間体 2 e の環化、次いでハロゲン化試薬、例えば NBS 又は NCS を用いたハロゲン化によって得られ得る。

スキーム 2

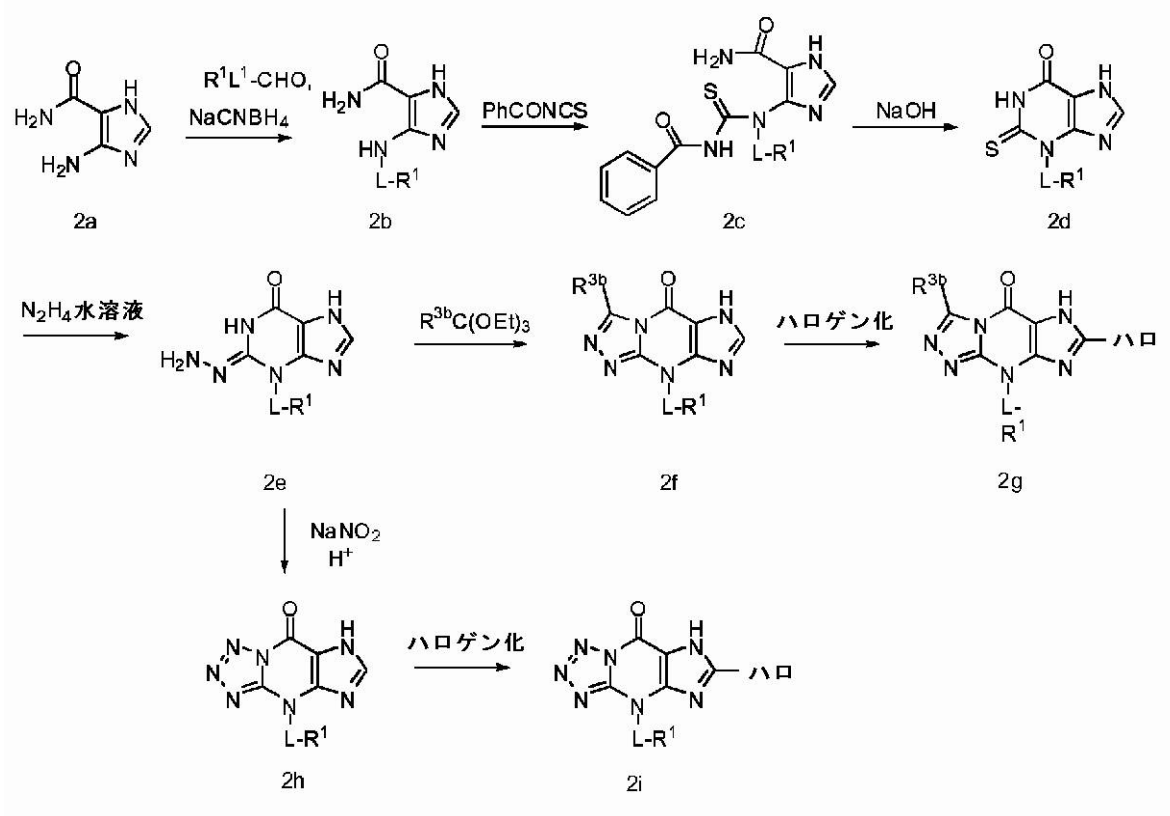
10

20

30

40

【化 3 1】

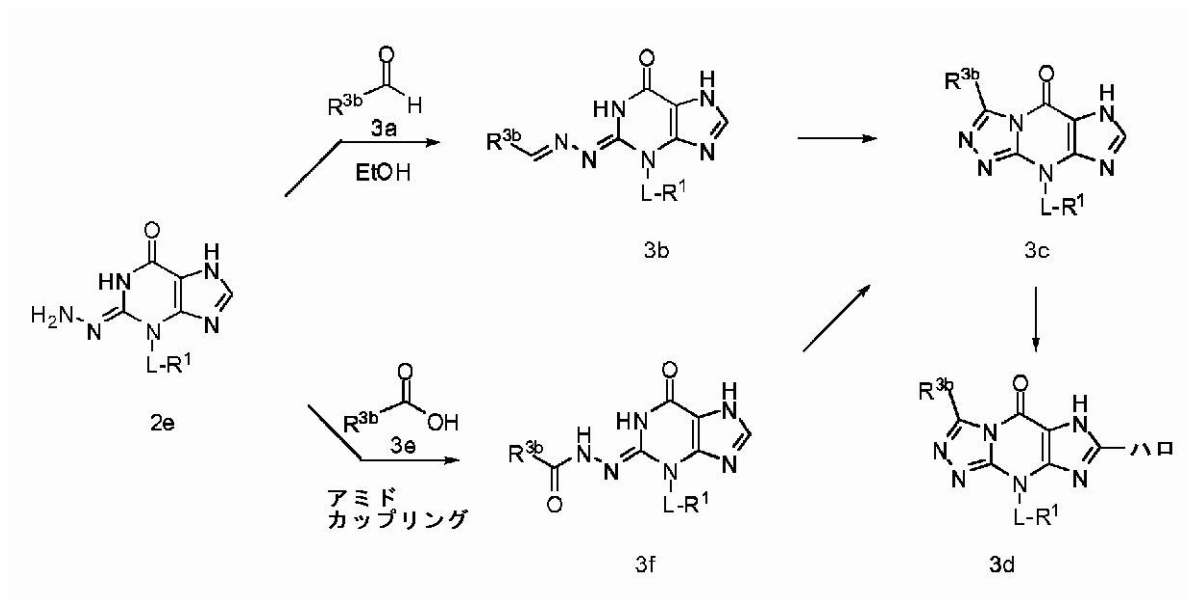


【0203】

式 3 d の化合物は、スキーム 3 に概略を示すプロトコールを用いて調製され得る。適切な溶媒、例えばアルコール（例えばエタノール）中でのヒドラゾン誘導体 2 e と適切なアルデヒド $R^{3b}CHO$ の反応は、中間体 3 b を生成する。酢酸中（空气中）での 3 b の酸化的環化は、対応するトリアゾロプリン 3 c を与える。あるいは、トリアゾロプリン 3 c は、適切な溶媒、例えば酢酸中又はトルエン中での、ヒドラゾン 2 e と酸 3 e のカップリングによるアミド結合形成から誘導される、中間体 3 f の環化（及び縮合）によって調製され得る。ハロゲン化試薬、例えば NBS 又は NCS を用いた 3 c のトリアゾロプリノン核の 7 位での選択的ハロゲン化は、式 3 d のハロ置換トリアゾロプリノン誘導体を与える。

スキーム 3

【化 3 2】



10

【0204】

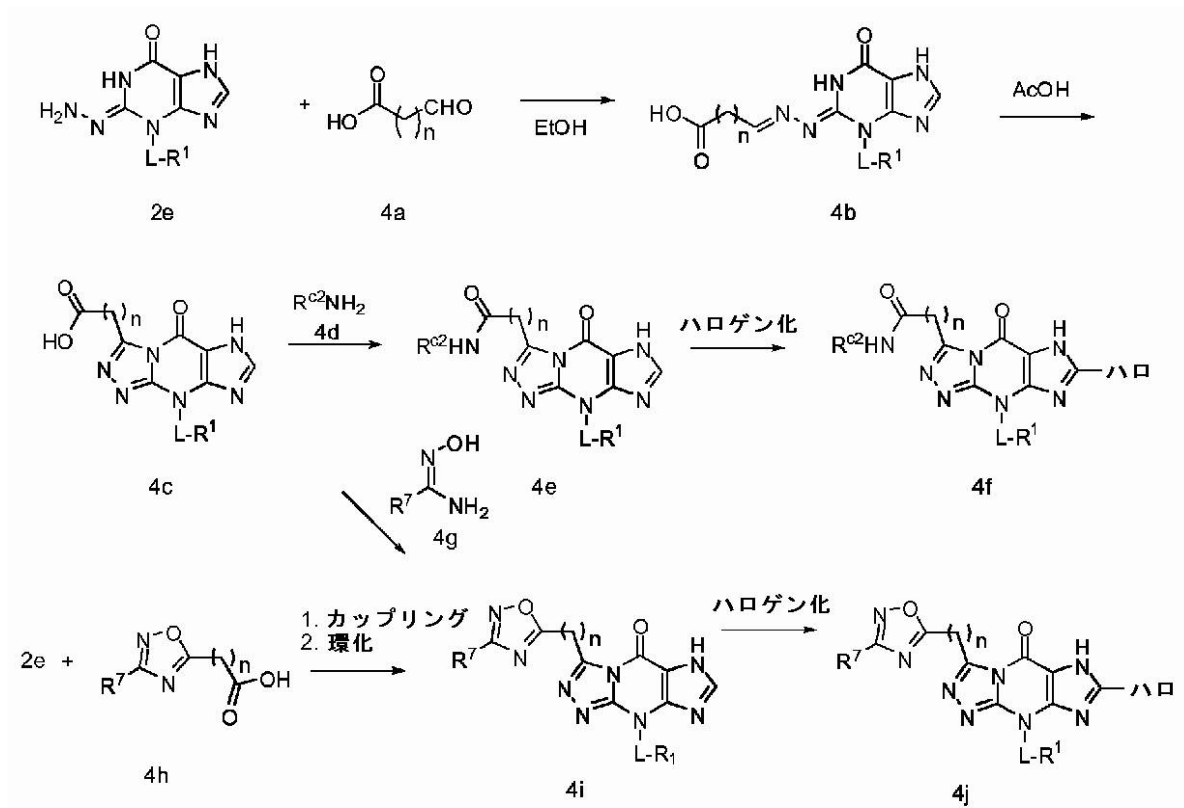
式 4 f 及び 4 i の化合物（式中、 R^7 は、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル等であり得る）は、スキーム 4 で述べる手順を用いて調製され得る。適切な溶媒、例えばエタノール中でのアルデヒド 4 a によるヒドラゾン 2 e の処理から生成される、ヒドラゾン 4 b の酸化的環化は、中間体の酸 4 c を与える。アミド形成条件下（アミドカップリング試薬、例えばベンゾトリアゾリルオキシートリスー（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（又は BOP）の存在下など）でのアミン 4 d と酸 4 c の反応は、アミド 4 e を生成し、それをハロゲン化試薬、例えば NBS 又は NCS で処理して、式 4 f のハロ置換トリアゾロプリノン誘導体を与えることができる。オキサジアゾール中間体 4 i は、カップリング試薬、例えば 1, 1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）を用いた N-ヒドロキシイミドアミド 4 g と酸 4 c のカップリング、次いで環化（及び縮合）によって調製され得る。あるいは、適切な条件下（アミドカップリング試薬、例えば BOP の存在下など）でのヒドラゾン 2 e とオキサジアゾール酸 4 h のカップリング、及びそれに続く環化（及び縮合）も、オキサジアゾール 4 i を生成することができる。ハロゲン化試薬、例えば NBS 又は NCS を用いた化合物 4 i のトリアゾロプリノン核の 7 位での選択的ハロゲン化は、式 4 j のハロ置換トリアゾロプリノンオキサジアゾール誘導体を与える。

20

30

スキーム 4

【化 3 3】



【0205】

式 5 b の化合物は、スキーム 5 に概略を示す一般手順を用いて合成され得る。鈴木カップリング条件下でのホウ酸 5 a (式中、Z が、場合により置換されたアリール又は場合により置換されたヘテロアリールである、市販されている又は文献に開示されているものなど) とハロゲン化物 3 d の反応は、式 5 b のトリアゾロプロリノン誘導体を生成し得る。

【0206】

5 b のための代替の一般的な合成経路は中間体 1 e から出発する。アミドカップリング条件下 (アミドカップリング試薬、例えば BOP の存在下など) での酸 5 c (式中、Z は、場合により置換されたアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり得る) と中間体 1 e の反応は、アミド 5 d を与え、それを、塩基、例えば NaOH で処理して、チオキソプロリノン中間体 5 e を与えることができる。ヒドラジン水溶液での中間体 5 e の処理は、ヒドラゾン誘導体 5 f を生じる。オルトエステル ($R^{3b}C(O\text{-アルキル})_3$ 、例えば $R^{3b}C(OEt)_3$ など) とヒドラゾン 5 f の反応は、トリアゾロプロリノン誘導体 5 b を生成する。

【0207】

あるいは、ハロゲン化物 3 d を園頭カップリング条件下でアルキン 5 g と反応させ、アリン (allyne) 誘導体 5 h を得ることができる (例えば Sonogashira, K. et al. Tetrahedron Letter, 1975, 4467 参照; Nicolaou, K. C. Et al. Angew. Chem. Int. Engl. 1991, 30, 1100 も参照)。

スキーム 5

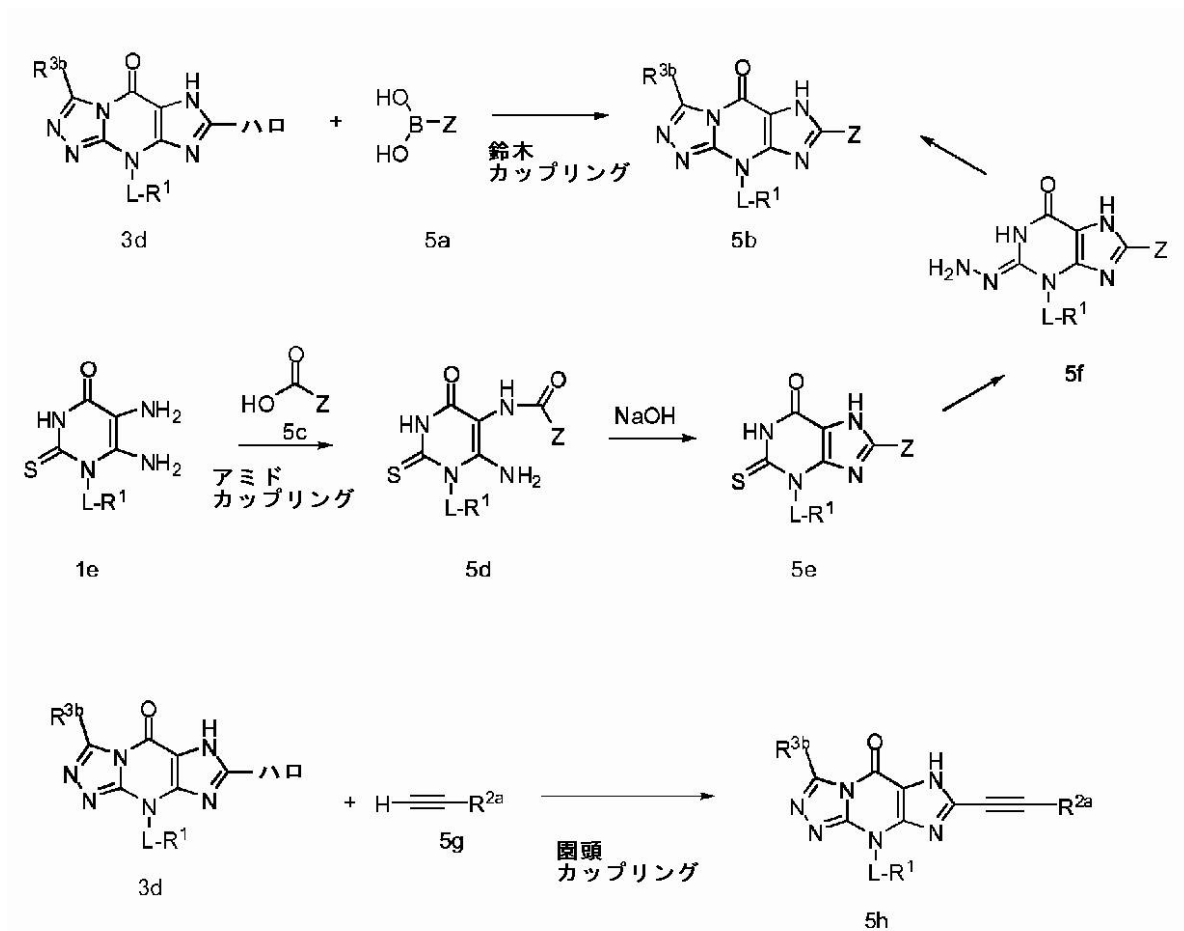
10

20

30

40

【化 3 4】



10

20

【0208】

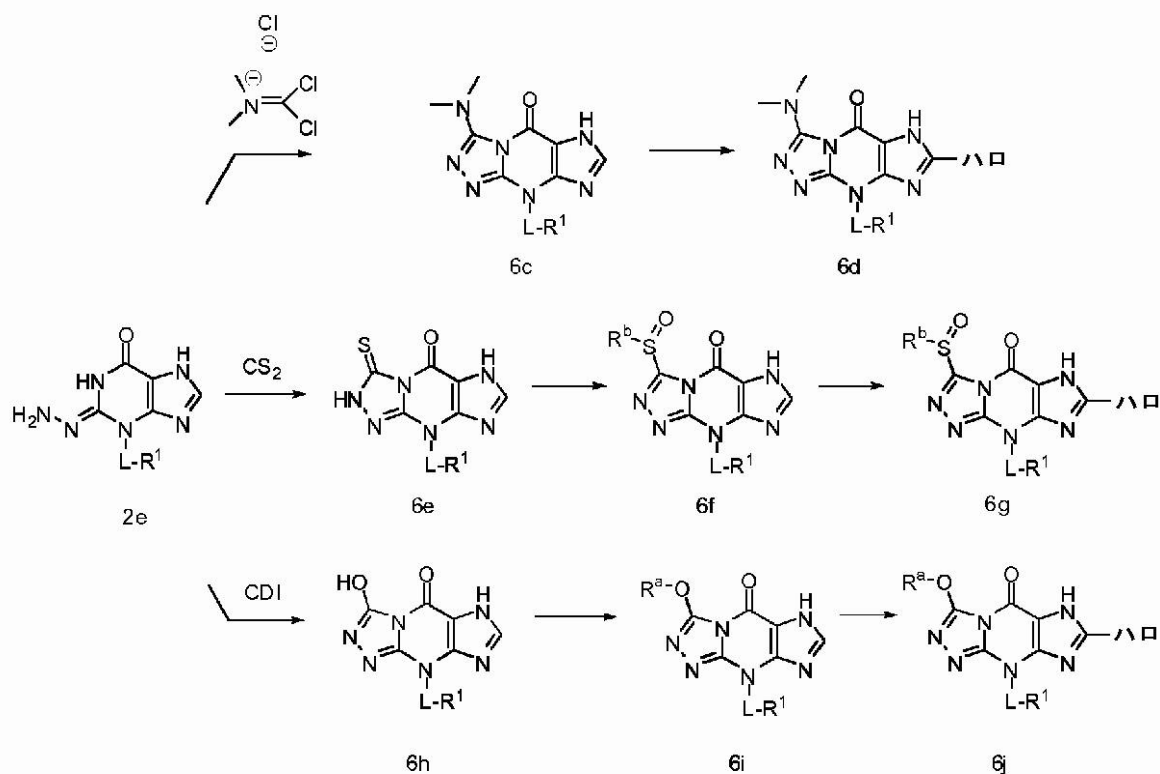
スキーム 6 は、3-置換トリアゾロプリノン誘導体、例えば式 6 d、6 g 又は 6 j を有するものの調製を例示する。ヒドラゾン 2 e の N-（ジクロロメチレン）-N-メチルメタナミニウムクロライドによる処理は 6 c を与え、それをハロゲン化試薬、例えば NBS 又は NCS で処理して、ハロ置換アミノトリアゾロプリノン誘導体 6 d を生成することができる。適切な溶媒、例えばピリジン中での 2 e と二硫化炭素との反応は、環状チオ尿素 6 e を生じる。塩基性条件下（NaOH 水溶液の存在下など）での適切なアルキル化剤、例えば硫酸ジメチル又はヨウ化エチルを用いた硫黄原子上での環状チオ尿素 6 e のアルキル化、次いで得られたチオエーテルの酸化試薬、例えば m-クロロ過安息香酸の存在下での酸化は、スルフィニル中間体 6 f を与え、それを、ハロゲン化試薬、例えば NBS 又は NCS で処理して、ハロ置換スルフィニルトリアゾロプリノン誘導体 6 g を生成することができる。スルフィニル中間体 6 f（又はその前駆体チオエーテル）を、その対応するスルホニル対応物へとさらに酸化することができ、次にそれを、さらに選択的ハロゲン化に供することができる。CDI によるヒドラゾン 2 e の処理は中間体 6 h を与える。ヒドロキシル基上の中間体 6 h のアルキル化（例えばハロゲン化アルキル $R^a X^1$ （式中、 X^1 はブロモである）を使用して）、次いでハロゲン化試薬、例えば NBS 又は NCS によるハロゲン化は、式 6 j のトリアゾロプリノン誘導体を生成する。

30

40

スキーム 6

【化 3 5】

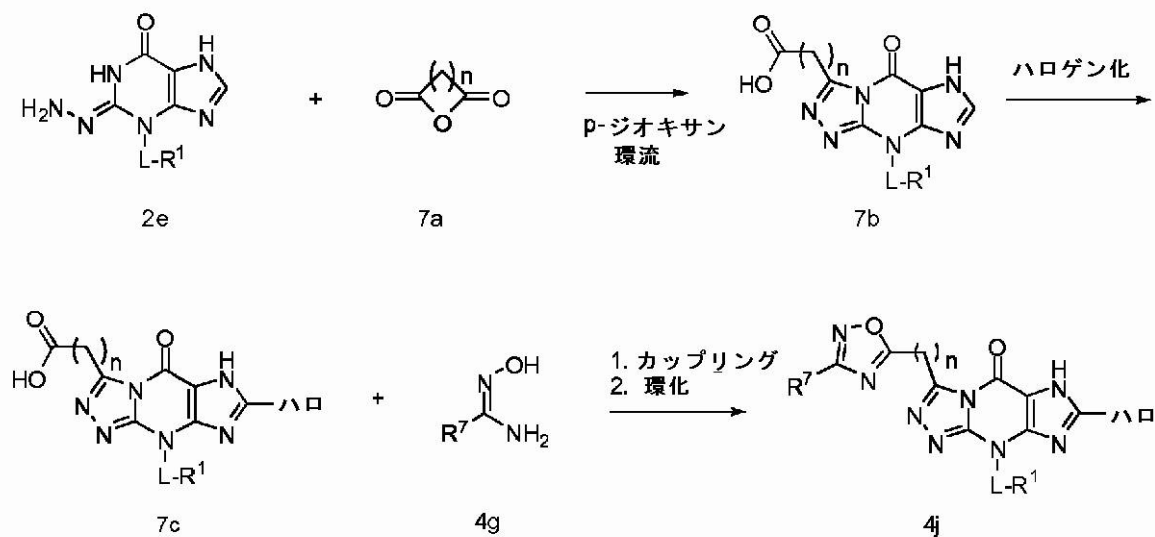


【0209】

式 4 j の化合物は、スキーム 7 で述べる手順を用いて調製され得る。適切な条件下（ジオキサン中での還流など）での環状無水物 7 a（式中、n は 1、2 又は 3 であり得る）とヒドラゾン 2 e の反応は、トリアゾロプリノン酸誘導体 7 b を与える。ハロゲン化試薬、例えば NBS 又は NCS を用いた化合物 7 b のトリアゾロプリノン核の 7 位での選択的ハロゲン化は、ハロ置換トリアゾロプリノン誘導体 7 c を生成する。カップリング試薬、例えば CDI を使用した N-ヒドロキシイミドアミド 4 g（式中、R⁷ は、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル等である）と酸 7 c のカップリング及びそれに続く環化（及び縮合）は、ハロ置換トリアゾロプリノンオキシジアゾール誘導体 4 j を生じる。

スキーム 7

【化 3 6】

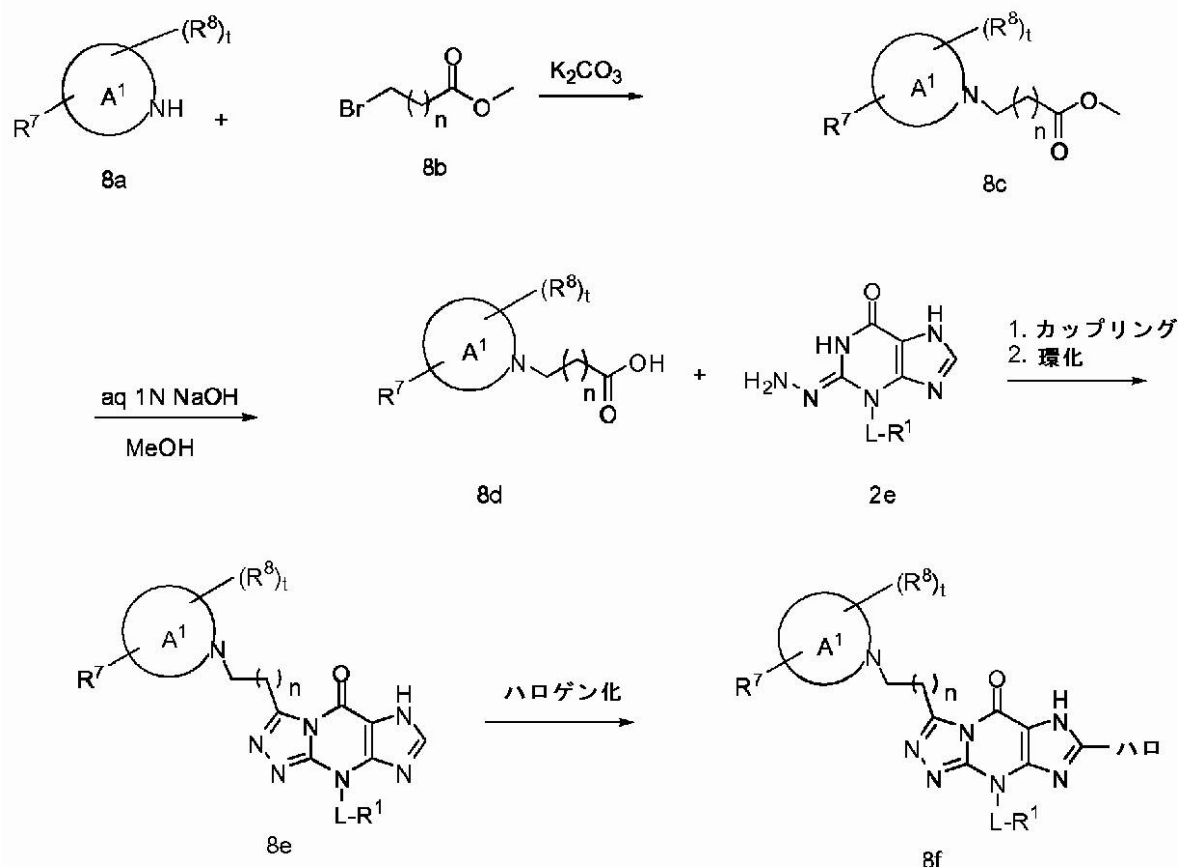


【0210】

式8f（式中、 A^1 は、少なくとも1個の窒素原子を環形成原子として有し、及び、 R^7 によって置換され、及び場合により1又はそれ以上の R^8 で置換されている複素環である（式中、 R^7 は、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル等であり得； R^8 は、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ等であり得；そして t は0、1、2又は3であり得る））の化合物は、スキーム8に概略を示すプロトコルを用いて調製され得る。塩基、例えば K_2CO_3 の存在下でのハロ置換エステル8b（式中、 n は1又は2であり得る）とNH含有複素環8a（ R^7 によって置換され、及び場合により1、2又は3個の R^8 で置換されている）の反応は、エステル8cを与える。塩基性条件下（例えば水-メタノール中の水酸化ナトリウムを使用して）でのエステル8cの加水分解は酸8dを生じる。ヒドラゾン2eと酸8dのカップリング及びそれに続く環化（及び縮合）は、トリアゾロプリノン誘導体8eを与え、それを選択的ハロゲン化に供して、式8fのハロ置換トリアゾロプリノン誘導体を生成する。

スキーム8

【化37】



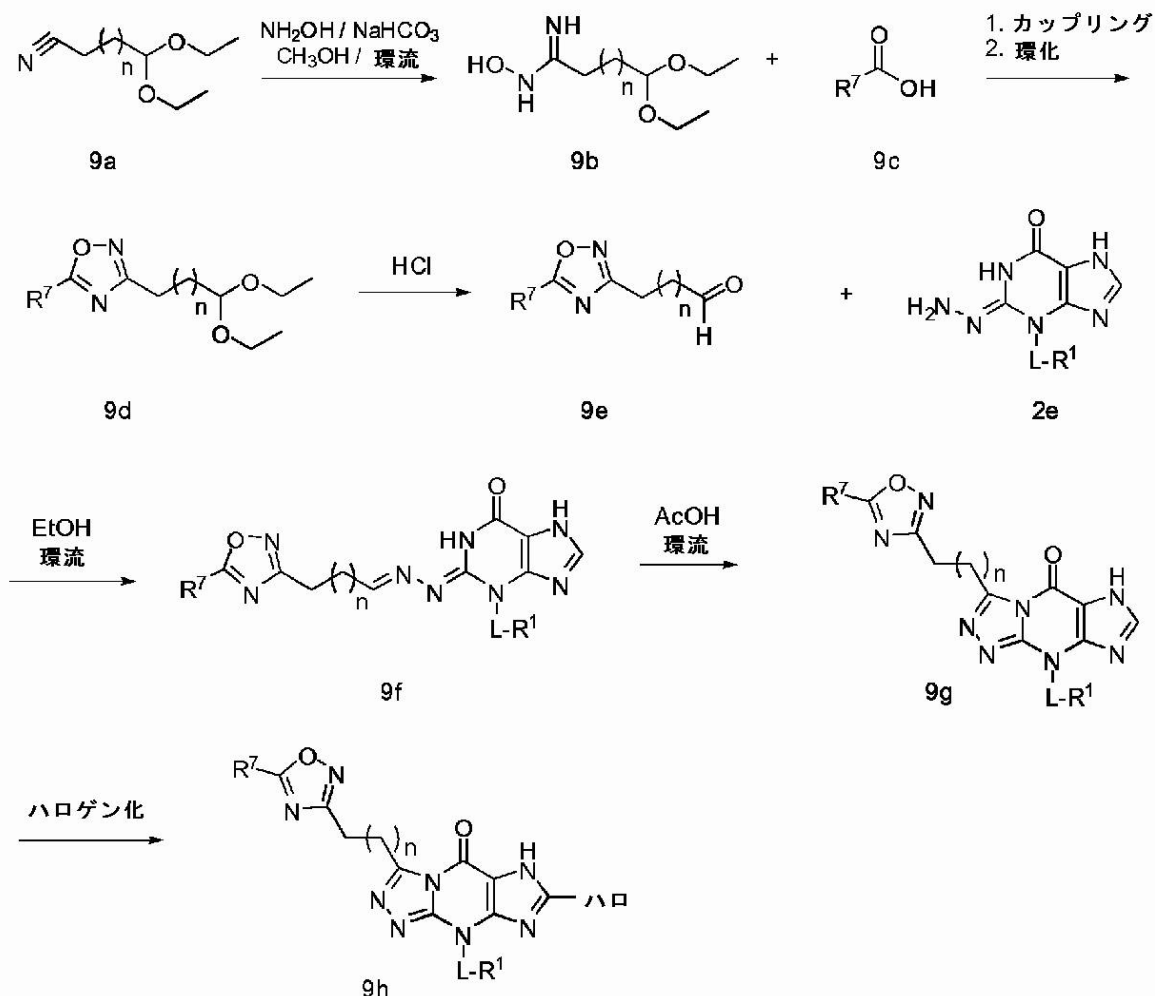
【0211】

式9hの化合物は、スキーム9で述べる一般手順を用いて調製され得る。メタノール中の市販の4, 4-ジエトキシブタンニトリル9a（式中、 n は1又は2であり得る）にヒドロキシルアミンを添加して、イミドアミド9bを生成する。カップリング試薬、例えばCDIの存在下での酸9c（式中、 R^7 は、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル等であり得る）とイミドアミド9bのカップリング及びそれに続く環化（及び縮合）は、オキシジアゾール誘導体9dを与え、それを酸触媒ケタール脱保護に供して、オキサジアゾールアルデヒド9eを生成することができる。適切な溶媒、例えばエタノールの存在下でのヒドラゾン誘導体2eとアルデヒド9eの反応は、中間体9fを生じる。9fの酸化的環化（例えば酢酸中にて空気存在下）は対応するトリアゾロプリン9gを与え、それをハロゲン化試薬NBS又はNCSで処理して、ハロ置換

トリアゾロプリノンオキシジアゾール誘導体 9 h を生成することができる。

スキーム 9

【化 3 8】

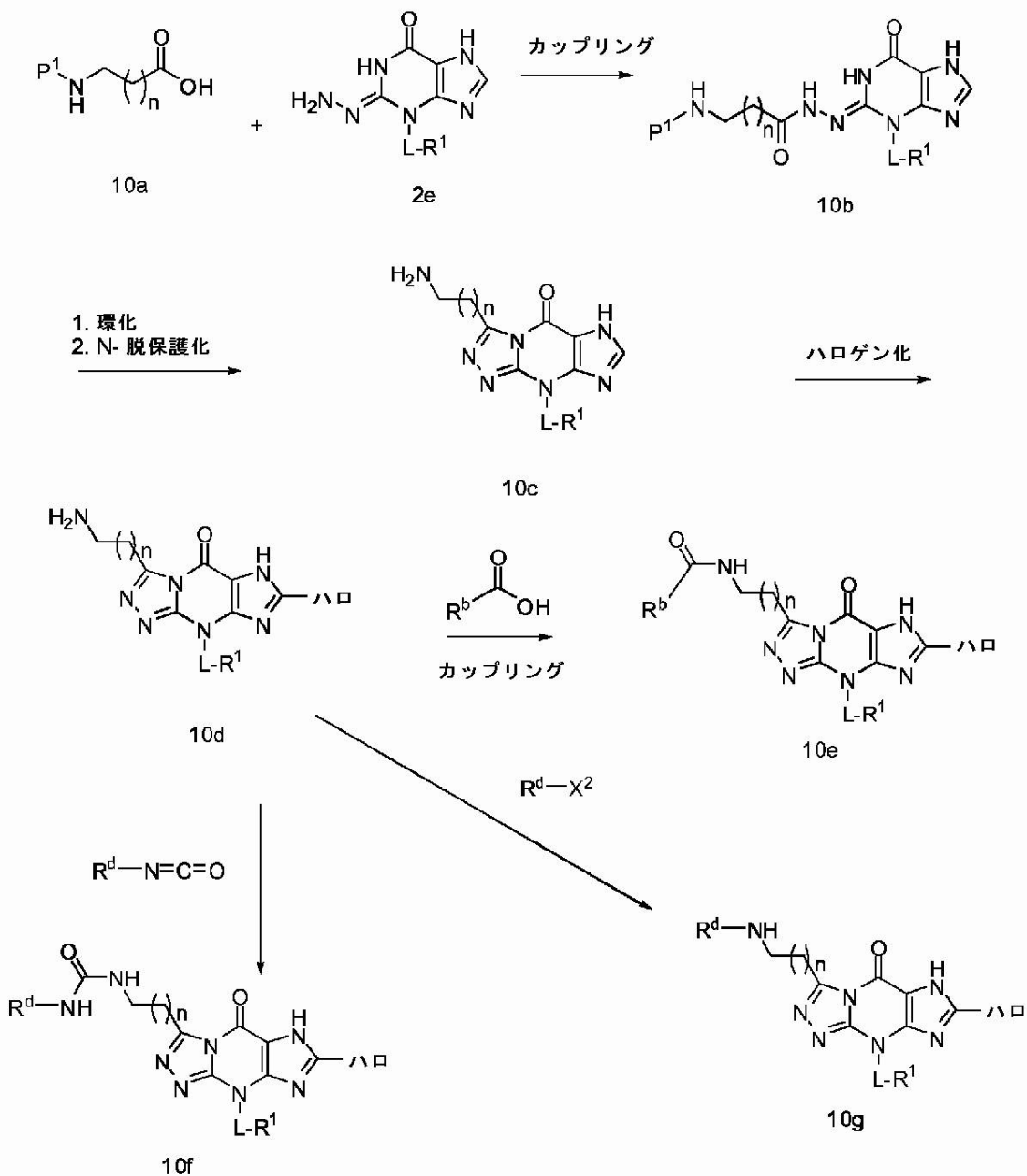


【0 2 1 2】

式 1 0 e、1 0 f 又は 1 0 g の化合物は、スキーム 1 0 で述べるプロトコールを用いて調製され得る。ヒドラゾン誘導体 2 e と保護されたアミノ酸 1 0 a (式中、 P^1 は、アミン保護基、例えば tert-ブチルオキシカルボニル (又は Boc) 又はベンジルオキシカルボニル (又は Cbz) であり；そして n は 1 又は 2 であり得る) のアミドカップリングは、中間体アミド 1 0 b を与える。適切な条件下、例えば酢酸中での還流又はトルエン中での還流下での 1 0 b の環化、及びそれに続くアミノ基 (保護基 P^1 を有する) の脱保護は、アミノ置換トリアゾロプリノン誘導体 1 0 c を生成する。ハロゲン化試薬、例えば NBS 又は NCS を用いた化合物 1 0 c のトリアゾロプリノン核の 7 位での選択的ハロゲン化は、中間体 1 0 d を与える。酸 R^b-COOH (式中、 R^b は、例えばアリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル等であり得る) と中間体 1 0 d のアミドカップリングは、ハロ置換トリアゾロプリノンアミド誘導体 1 0 e を生じる。トリアゾロプリノン尿素誘導体 1 0 f は、中間体 1 0 d をイソシアネート $R^d-N=C=O$ 又はその等価物 (カルバメート、例えば $R^d-NH-(C=O)-O$ -アルキル (例えば $R^d-NH-(C=O)-O$ -メチル) 又は $R^d-NH-(C=O)-O$ -フェニルなど) と反応させることによって得られ得る。塩基により促進される求核置換条件又はパラジウム触媒アリールアミノ化条件下での R^d-X^2 (式中、 X^2 は脱離基、例えばハロゲン化物である (R^d-X はハロゲン化アリール又はハロゲン化ヘテロアリールであり得る)) と中間体 1 0 d の反応は、式 1 0 g のハロ置換トリアゾロプリノン誘導体を生成する。

。

スキーム 10
【化 39】



医薬的方法

【0213】

本発明の化合物は HM74a 受容体の活性を調節することができる。「調節する」という用語は、受容体の活性を上昇させる又は低下させる能力を指すことを意味している。従って、本発明の化合物は、本明細書に記載の化合物又は組成物の 1 又はそれ以上と HM74a 受容体を接触させることによって HM74a 受容体を調節する方法において使用できる。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は HM74a 受容体の完全又は部分アゴニストとして作用し得る。さらなる実施形態では、本発明の化合物は、本発明の化合物の調節量を投与することにより、個体において HM74a 受容体の活性を調節するために使用できる。

【0214】

本発明はさらに、本発明の化合物又はその医薬組成物の治療有効量又は用量を、そのよ

10

20

30

40

50

うな治療を必要とする個体に投与することにより、個体においてH M 7 4 a受容体に関連する疾患、例えば異脂肪血症、インスリン抵抗性、高血糖症等を治療する方法を提供する。例示的疾患は、H M 7 4 a受容体に直接又は間接的に関連している任意の疾患、障害又は状態、例えばH M 7 4 a受容体の低発現又は低活性に関連する疾患、障害又は状態を含み得る。

【0215】

H M 7 4 a受容体関連疾患の例は、異脂肪血症、高活性抗レトロウイルス剤療法（H A A R T）関連脂肪異栄養症、インスリン抵抗性、糖尿病、例えば2型糖尿病、代謝症候群、アテローム性動脈硬化症、冠動脈心疾患、卒中発作、肥満、体格指数高値（B M I）、胴周囲長増大、非アルコール性脂肪性肝疾患、脂肪肝、高血圧、及び他の病態、例えば（10
上記の多くと同様に）血漿F F A高値に関連するものを含むが、これらに限定されない。

【0216】

本発明の化合物（及びその塩又はプロドラッグ）の投与によって治療可能な他の疾患は、慢性炎症性疾患、例えば膵炎及び痛風を含む。

【0217】

本明細書で使用する場合、「異脂肪血症」という用語は以下の疾患又は状態の1又はそれ以上を指す。低H D Lコレステロール、高コレステロール、高L D Lコレステロール（低比重L D L、中間比重リポ蛋白、超低比重リポ蛋白及びカイロミクロンの任意の組み合わせを含む）、総コレステロール／H D L比高値、血漿トリグリセリド高値、血液循環中の高い遊離脂肪酸濃度及びリポ蛋白高値（a）。

【0218】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書中の化合物又は組成物の有効量を哺乳動物に投与することにより、哺乳動物においてコレステロール濃度を低下させる、L D Lを低下させる、総コレステロール／H D L比を低下させる、血漿トリグリセリドを低下させる、血液循環中の遊離脂肪酸濃度を低下させる、リポ蛋白（a）を低下させる、又はH D Lコレステロールを上昇させる方法を提供する。

【0219】

本明細書で使用する場合、「細胞」という用語は、インビトロ、エクスビボ又はインビボにある細胞を指すことを意味している。いくつかの実施形態では、エクスビボ細胞は、生物、例えば哺乳動物から切除された組織試料の一部であり得る。いくつかの実施形態では、インビボ細胞は、生物、例えば哺乳動物において生存する細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、脂肪細胞、膵細胞、肝細胞、ニューロン、又は眼を含む細胞である。

【0220】

本明細書で使用する場合、「接触させる」という用語は、インビトロ系又はインビボ系において指示される部分を一緒にすることを指す。例えばH M 7 4 a受容体を本発明の化合物と「接触させる」ことは、H M 7 4 a受容体を有する個体又は患者、例えばヒトへの本発明の化合物の投与、並びにH M 7 4 a受容体を含む細胞又は精製製剤を含む試料に本発明の化合物を導入することを包含する。

【0221】

本明細書で使用する場合、交換可能に使用される、「個体」又は「患者」という用語は、哺乳動物、好ましくはマウス、ラット、他のげっ歯動物、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ又は霊長動物、最も好ましくはヒトを含む、任意の動物を指す。

【0222】

本明細書で使用する場合、「治療有効量」という語句は、研究者、獣医、医師又は他の臨床家により、組織、系、動物、個体又はヒトにおいて求められる生物学的又は医学的応答を惹起する活性化合物又は薬剤の量を指す。

【0223】

本明細書で使用する場合、「治療する」又は「治療」という用語は、（1）疾患を予防すること、例えば疾患、状態又は障害に対する素因を有し得るが、疾患の病態又は症状を（50

まだ経験していない又は示していない個体において疾患、状態又は障害を予防すること；
（２）疾患を抑制すること、例えば疾患、状態又は障害の病態又は症状を経験している又は示している個体において疾患、状態又は障害を抑制すること；そして（３）疾患を改善すること、例えば疾患、状態又は障害の病態又は症状を経験している又は示している個体において疾患、状態又は障害を改善する（すなわち病態及び／又は症状を好転させる又は遅延させる）、例えば疾患の重症度を低下させること、の１又はそれ以上を指す。

併用療法

【０２２４】

本発明の化合物は、他の酵素又は受容体調節剤と組み合わせて使用することができる。他の酵素又は受容体調節剤の例は、以下の１又はそれ以上を含むが、これらに限定されない。ステロイド系及び非ステロイド系抗炎症剤（例えばプロスタグランジン合成の阻害剤）、PCSK9の阻害剤、ACC1の阻害剤、ACC2の阻害剤、SCD1の阻害剤、DGATの阻害剤、AMPKの活性化剤、甲状腺受容体調節剤、レニン阻害剤、終末糖化産物を分解する又はその形成を阻害する作用物質、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤（いわゆるスタチン）、PPAR α アゴニスト又は選択的調節剤、PPAR γ アゴニスト又は選択的調節剤（TZD及び非TZDの両方）、PPAR δ アゴニスト又は選択的調節剤、PPAR α / γ デュアルアゴニスト、汎PPARアゴニスト又は選択的調節剤、グルココルチコイド受容体アンタゴニスト又は選択的調節剤、胆汁酸結合樹脂、NPC1L1受容体アンタゴニスト、コレステロールエステル輸送蛋白阻害剤、アポA-I又は合成アポA-I/HDL分子、LXRアゴニスト又は選択的調節剤、FXRアゴニスト又は選択的調節剤、内皮リパーゼ阻害剤、肝性リパーゼ阻害剤、SR-BI調節剤、エストロゲン受容体アゴニスト又は選択的調節剤、蛋白同化ステロイド又はステロイド誘導体、インスリン又はインスリン模倣剤、スルホニル尿素、メトホルミン又は他のビグアナイド、DPP-IV阻害剤、PTP-1B調節剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、T1トランスロカーゼ阻害剤、フルクトース-1, 6-ビスホスファターゼ阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、11- β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型阻害剤、腸リパーゼ阻害剤、神経伝達物質再取り込み阻害剤、内因性カンナビノイド受容体アンタゴニスト、NPYアンタゴニスト、MCHアンタゴニスト、MC4Rアゴニスト、GLP-1又はGLP-1類似体（インクレチン）、GLP-1受容体アゴニスト、チアジド系利尿薬、 β アドレナリン受容体アンタゴニスト、アンギオテンシンII変換酵素阻害剤、アンギオテンシンII受容体アンタゴニスト、カルシウムチャンネルアンタゴニスト及びミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、又はそれらの組み合わせ。

医薬製剤及び投与形態

【０２２５】

薬剤として使用されるとき、本発明の化合物は医薬組成物の形態で投与され得る。これらの組成物は、製薬技術分野において周知の方法で調製され得、局所又は全身投与が望ましいかどうか及び治療される領域に依存して、様々な経路によって投与され得る。投与は、局所（眼投与、及び鼻内、膣及び直腸送達を含む粘膜への投与を含む）、肺（例えば、ネブライザを含む、粉末又はエアロゾルの吸入又はガス注入によって；気管内、鼻内、表皮及び経皮）、眼、経口又は非経口的であり得る。眼送達のための方法は、局所投与（点眼剤）、結膜下、眼周囲又は硝子体内注射又はバルーンカテーテル又は手術によって結膜嚢に設置される眼内挿入物による導入を含み得る。非経口投与は、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内又は筋肉内注射又は注入；或いは頭蓋内、例えば髄腔内又は脳室内投与を含む。非経口投与は、単回ボラス注射の形態であり得るか、又は、例えば持続注入ポンプによってであり得る。局所投与のための医薬組成物及び製剤は、経皮パッチ、軟膏、ローション、クリーム、ジェル、点滴剤、坐薬、スプレー、液体及び粉末を含み得る。従来の医薬担体、水性、粉末又は油性基剤、増粘剤等は、必要であり得るか又は望ましいと考えられる。

【０２２６】

本発明はまた、有効成分として、1又はそれ以上の医薬的に許容される担体と組み合わせた上記本発明の化合物の1又はそれ以上を含有する医薬組成物を含む。本発明の組成物を作製する場合、有効成分は、典型的には賦形剤と混合される、賦形剤によって希釈される、又は例えばカプセル、小袋、紙又は他の容器の形態でそのような担体内に封入される。賦形剤が希釈剤としての役割を果たすとき、それは、有効成分のためのビヒクル、担体又は媒質として作用する、固体、半固体又は液体物質であり得る。そこで、組成物は、錠剤、丸剤、粉末、ロゼンジ、小袋、カシェ剤、エリキシル、懸濁剤、乳剤、溶液、シロップ、エアロゾル（固体として又は液体媒質中の）、例えば活性化合物の10重量%までを含有する軟膏、軟及び硬ゼラチンカプセル、坐薬、滅菌注射用溶液、及び滅菌包装粉末の形態であり得る。

10

【0227】

製剤を調製する場合、活性化合物は、その他の成分と組み合わせる前に適切な粒径を与えるように磨砕され得る。活性化合物が実質的に不溶性である場合は、200メッシュ未満の粒径に磨砕することができる。活性化合物が実質的に水溶性である場合、粒径は、製剤中で実質的に均一な分布を与えるように磨砕によって、例えば約40メッシュに調節することができる。

【0228】

本発明の組成物は、錠剤形成及び他の剤型に適切な粒径を得るために公知の粉碎手順を用いて、例えば湿式粉碎を用いて磨砕され得る。本発明の化合物の微細分割（ナノ粒子）製剤は、当技術分野において公知の手順によって作製され得、例えば国際公開広報第WO 2002/000196号参照。

20

【0229】

適切な賦形剤のいくつかの例は、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギネート、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ及びメチルセルロースを含む。製剤は、潤滑剤、例えば滑石、ステアリン酸マグネシウム及び鈹物油；湿潤剤；乳化及び懸濁化剤；防腐剤、例えばメチル及びプロピルヒドロキシベンゾエート；甘味料；そして香味料を付加的に含み得る。本発明の組成物は、当技術分野で公知の手順を使用することにより、患者への投与後に有効成分の即放性、持続性又は遅延性の放出を提供するように処方され得る。

30

【0230】

組成物は、各々の投与形態が約5～約100mg、より一般的には約10～約30mgの有効成分を含有する、単位投与形態として処方され得る。「単位投与形態」という用語は、各々の単位が、適切な医薬品賦形剤と共同して、所望の治療効果を生じさせるように算定された、所定量の活性物質を含有する、ヒト被験者及び他の哺乳動物のための単位投与形態として適切な物理的に分離した単位を指す。

【0231】

活性化合物は、広い用量範囲にわたって有効であり得、一般に医薬的に有効な量で投与される。しかし、実際に投与される化合物の量は、通常、治療される状態、選択される投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重及び応答、患者の症状の重症度等を含む、関連する状況に応じて、医師によって決定される。

40

【0232】

固体組成物、例えば錠剤を調製するために、主有効成分は医薬品賦形剤と混合されて、本発明の化合物の均質な混合物を含む固体の予備処方組成物を形成する。これらの予備処方組成物を均質と称する場合、有効成分は、典型的には、組成物が等しく有効な単位投与形態、例えば錠剤、丸剤及びカプセルに容易に細分され得るように、組成物全体に均一に分散している。この固体の予備処方は、その後、例えば本発明の有効成分0.1～約500mgを含有する、上述した種類の単位投与形態に細分される。

【0233】

本発明の錠剤又は丸剤は、持続的作用の利点を与える投与形態を提供するように被覆又

50

はさもなければ調合され得る。例えば錠剤又は丸剤は、内部投薬成分及び外部投薬成分を含有することができ、外部投薬成分は内部投薬成分を覆う外皮の形態である。2つの成分は、胃での分解に抵抗し、内部成分が十二指腸内へと変化しないまま通過する又は放出が遅延されることを可能にするように作用する腸溶層によって分離され得る。様々な材料がそのような腸溶層又は被覆物のために使用でき、そのような材料は、多くのポリマー酸、及びセラック、セチルアルコール及び酢酸セルロースのような材料とポリマー酸の混合物を含む。

【0234】

本発明の化合物及び組成物が経口的又は注射による投与のために組み込まれ得る液体型は、水溶液、適切に風味づけられたシロップ、水性又は油性懸濁剤、及び食用油、例えば綿実油、ゴマ油、ヤシ油又は落花生油との風味づけられた乳剤、並びにエリキシル及び同様の医薬ビヒクルを含む。

10

【0235】

吸入又はガス注入のための組成物は、医薬的に許容される水性又は有機溶媒又はそれらの混合物中の溶液及び懸濁液、及び粉末を含む。液体又は固体組成物は、上述したような適切な医薬的に許容される賦形剤を含んでもよい。いくつかの実施形態では、組成物は、局所又は全身作用のために経口又は鼻呼吸器経路によって投与される。組成物は、不活性ガスの使用によって噴霧され得る。噴霧溶液は、ネブライザ装置から直接吸入されてもよい又はネブライザ装置をフェースマスク Tent 又は間欠的陽圧呼吸器に接続することができる。溶液、懸濁液又は粉末組成物は、製剤を適切に送達する装置から経口的又は経鼻的に投与され得る。

20

【0236】

患者に投与される化合物又は組成物の量は、投与されるもの、投与の目的（例えば予防又は治療）、患者の状態、投与様式等に依存して異なる。治療適用では、組成物は、疾患に既に罹患している患者に、疾患及びその合併症の症状を治癒する又は少なくとも部分的に停止させるために十分な量で投与され得る。有効用量は治療される疾患状態並びに疾患の重症度、患者の年齢、体重及び全般的状態等のような因子に応じた主治医の判断に依存する。

【0237】

患者に投与される組成物は、上述した医薬組成物の形態であり得る。組成物は、従来の滅菌手法によって滅菌され得るか又は滅菌を過ぎ得る。水溶液は、そのままで使用するために包装され得るか又は凍結乾燥され得、凍結乾燥製剤は、投与前に滅菌水性担体と混合される。化合物の pH は、典型的には 3-11、より好ましくは 5-9、最も好ましくは 7-8 である。上記賦形剤、担体又は安定剤のある一定の使用が医薬用塩の形成を生じさせることは理解される。

30

【0238】

本発明の化合物の治療用量は、例えば治療が行われるための特定の使用、化合物の投与様式、患者の健康及び状態、及び処方医師の判断に従って異なり得る。医薬組成物中の本発明の化合物の割合又は濃度は、投与量、化学的性質（例えば疎水性）及び投与経路を含む多くの因子に依存して異なり得る。例えば本発明の化合物は、非経口投与のために約 0.1-約 10% w/v の化合物を含有する生理緩衝水溶液中で提供され得る。いくつかの典型的用量範囲は、1 日当たり約 1 µg/kg ~ 約 1 g/kg 体重である。いくつかの実施形態では、用量範囲は、1 日当たり約 0.01 mg/kg ~ 約 100 mg/kg 体重である。投与量は、疾患又は障害の種類及び進行の程度、特定患者の全体的健康状態、選択される化合物の相対的な生物学的効果、賦形剤の処方及びその投与経路などの可変要素に依存すると考えられる。有効用量は、インビトロ又は動物モデル試験系から導かれる用量-反応曲線から推定され得る。

40

【0239】

本発明の化合物はまた、任意の薬剤、例えば抗ウイルス薬、抗体、免疫抑制剤、抗炎症剤等を包含し得る 1 又はそれ以上の付加的な有効成分と組み合わせて処方され得る。

50

標識化合物及びアッセイ方法

【0240】

本発明のもう1つの態様は、ヒトを含む組織試料中のHM74aを局在化し、定量するため、及び標識化合物の結合によってHM74aリガンドを同定するために、画像化においてのみならず、インビトロ及びインビボの両アッセイにおいても有用である、本発明の蛍光染料、スピン標識、重金属又は放射性標識化合物に関する。従って、本発明は、そのような標識化合物を含むHM74aアッセイを包含する。

【0241】

本発明は、本発明の同位体標識化合物をさらに含む。「同位体」又は「放射性標識」化合物は、1又はそれ以上の原子が、天然で典型的に認められる（すなわち天然由来）原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置換されている本発明の化合物である。本発明の化合物に組み込まれてもよい適切な放射性核種は、 ^2H （ジュウテリウムについてはDとも表記される）、 ^3H （トリチウムについてはTとも表記される）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 及び ^{131}I を含むが、これらに限定されない。例示的な放射性標識化合物に組み込まれる放射性核種は、その放射性標識化合物の特定適用に依存する。例えばインビトロ標識及び競合アッセイのためには、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S を組み込んだ化合物が一般に最も有用である。放射線画像化適用のためには、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 又は ^{77}Br が一般に最も有用である。

【0242】

「放射性標識」又は「標識化合物」は、少なくとも1つの放射性核種が組み込まれた化合物であることが理解される。いくつかの実施形態では、放射性核種は、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 及び ^{82}Br から成る群より選択される。

【0243】

放射性同位体を有機化合物に組み込むための合成方法は、本発明の化合物に適用することができ、当技術分野において周知である。

【0244】

本発明の放射性標識化合物は、化合物を同定する/評価するためのスクリーニングアッセイにおいて使用できる。一般論として、新規合成された又は同定された化合物(すなわち試験化合物)は、本発明の放射標識化合物のHM74aへの結合を低下させるその能力に関して評価され得る。従って、試験化合物がHM74aへの結合に関して放射性標識化合物と競合する能力は、その結合親和性に直接関連する。

キット

【0245】

本発明はまた、例えばHM74a関連疾患又は障害の治療又は予防において有用な医薬キットを含む。キットは、本発明の化合物の治療有効量を含有する医薬組成物が入った1又はそれ以上の容器を含み得る。そのようなキットは、所望により、様々な従来の医薬キット成分、例えば、当業者には容易に明らかであるように、1又はそれ以上の医薬的に許容される担体、付加的な容器等の1又はそれ以上をさらに含み得る。投与される成分の量、投与のための指針及び/又は成分を混合するための指針を指示する、挿入物又はラベルとしての指示書もキットに含まれ得る。

【0246】

本発明を特定の実施例によってより詳細に説明する。以下の実施例は説明のために提供されるものであり、いかなる意味においても本発明を限定することは意図されない。当業者は、基本的に同じ結果を生じるように変更又は修正することができる様々な重要なパラメータを容易に認識するであろう。

【0247】

実施例の章の化合物は、ここで提供されるアッセイの1又はそれ以上に従ってHM74a受容体のアゴニスト又は部分アゴニストであることが認められた。

【実施例】

【0248】

一般情報

すべての試薬及び溶媒は市販の販売元から入手し、それ以上の精製を行わずに直接使用した。LCMS分析は、Water SunFire C18カラム（ 2.1×50 mm、粒径 $5 \mu\text{M}$ ）で実施し、 $105-900$ Daの質量スペクトルスキャン範囲を使用して 0.025% TFA／水及び 0.025% TFA／アセトニトリルで溶出した。分取LCMS精製は、質量指定分画（mass directed fraction）及び化合物特異的方法最適化（J. Comb. Chem. 2004, 6, 874-883）を使用してWater FractionLynxシステムで実施した。LC法は、Water SunFireカラム（ 19×100 mm、粒径 $5 \mu\text{M}$ ）を使用し、 0.1% TFA／水及び 0.1% TFA／アセトニトリル勾配で 30 mL／分の流速にて合計5分間にわたって溶出した。NMRスペクトルは、Varian Mercury-300又はMercury-400スペクトロメータを用いて得た。化学的シフトは、内部基準としてのテトラメチルシランに対して 100 万分の1（ppm）で報告している。

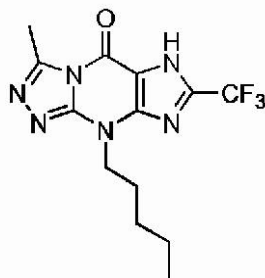
10

[実施例1]

3-メチル-9-ペンチル-7-(トリフルオロメチル)-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリ[4,3-a]プリン-5-オンの調製

20

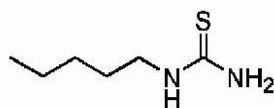
【化40】



工程A：N-ペンチルチオ尿素

30

【化41】



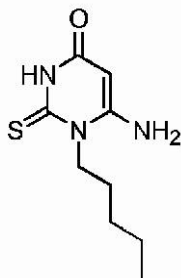
【0249】

ペンチルイソチオシアネート（ 10 g、 0.08 mol）を、 0°C のメタノール（ 7 N）中のアンモニア（ 50 mL、 0.2 mol）の混合物に緩やかに添加した（約 10 分間）。室温で 1 時間攪拌した後、溶媒を除去し、生成物を白色固体として得て（ 10 g、 88.4% ）、それを、それ以上の精製を行わずに次の工程のために使用した。 $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}_2\text{S}$ についてのLCMS計算値（M+H） 147.1 ；実測値 147.1 。

40

工程B：6-アミノ-1-ペンチル-2-チオキソ-2,3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン

【化 4 2】



【0 2 5 0】

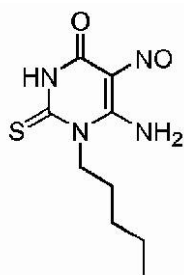
10

N-ペンチルチオ尿素（10.0 g、0.068 mol）をエタノール（60 mL）中のシアノアセテート（9.3 g、0.082 mol）及びナトリウムエトキシド（6.4 g、0.094 mol）と混合した。混合物を75℃で一晩攪拌した。冷却後、水中の10%酢酸の溶液（150 mL）を添加した。形成された固体をろ過によって収集し、水で洗浄し、所望の生成物を得た（9.5 g、65%収率）。 $C_9H_{16}N_3OS$ についてのLCMS計算値：(M+H) 214.1；実測値214.1。

工程C：6-アミノ-5-ニトロソ-1-ペンチル-2-チオキソ-2,3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン

【化 4 3】

20



【0 2 5 1】

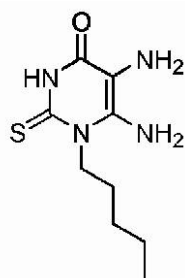
6-アミノ-1-ペンチル-2-チオキソ-2,3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン（8.0 g、0.038 mol）を、酢酸（120 mL）中の亜硝酸ナトリウム（3.1 g、0.045 mol）と混合した。混合物を75℃で1時間攪拌した。反応混合物の色は桃色を呈し、次に紫色になった。溶液を放置して室温に冷却させ、水（40 mL）を添加した。固体を吸引ろ過によって収集し、水（50 mL）で洗浄し、所望の生成物を得、それを、それ以上の精製を行わずに次の工程のために使用した。 $C_9H_{15}N_4O_2S$ についてのLCMS計算値：(M+H) 243.1；実測値243.1。

30

工程D：5,6-ジアミノ-1-ペンチル-2-チオキソ-2,3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン

【化 4 4】

40



【0 2 5 2】

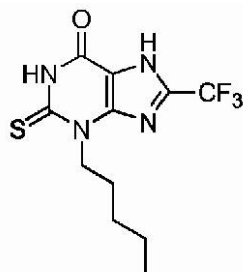
75℃の6-アミノ-1-ペンチル-5-ニトロソ-2-チオキソ-2,3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン（6.4 g、0.0264 mol）、アンモニア水（60 mL、0.60 mol）及び水（60 mL）の混合物に、亜ジチオン酸ナトリウム（9.5

50

0 g、0.050 mol)を少量ずつ添加した。添加が完了した後、溶液の色は赤色から淡黄色に変化した。75℃でさらに5分間攪拌した後、沈殿物が形成された。室温で1時間半攪拌を続けた。次に溶液を10%酢酸(150 mL)で中和した。固体をろ過し、水で洗浄し、生成物を得た(4.5 g、86.1%)。C₉H₁₇N₄O₂SについてのLCMS計算値:(M+H) 229.1;実測値229.1。

工程E: 3-ペンチル-2-チオキソ-8-(トリフルオロメチル)-1,2,3,7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

【化45】



10

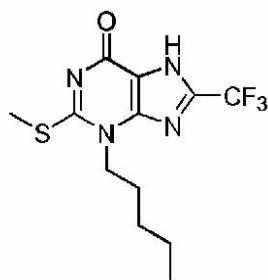
【0253】

5,6-ジアミノ-1-ペンチル-2-チオキソ-2,3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン(2.0 g、0.0088 mol)をトリフルオロ酢酸無水物(10 mL、0.07 mol)と混合した。45℃で2時間攪拌した後、過剰のトリフルオロ酢酸無水物を減圧下で除去した。残留物をN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)に溶解し、95℃で1時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。併合有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過して、濃縮した。固体残留物をエーテルで洗浄し、所望の生成物を得た(1.50 g、55.9%)。C₁₁H₁₄F₃N₄O₂SについてのLCMS計算値:(M+H) 307.1;実測値307.1。

20

工程F: 2-(メチルチオ)-3-ペンチル-8-(トリフルオロメチル)-3,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン

【化46】



30

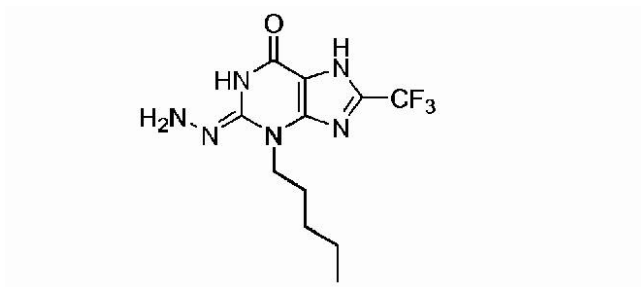
【0254】

水(12.0 mL)中の水酸化ナトリウムの2 M溶液中の3-ペンチル-2-チオキソ-8-(トリフルオロメチル)-1,2,3,7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン(600 mg、2 mmol)の溶液に、硫酸ジメチル(0.30 mL、3.2 mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間半攪拌し、酢酸で反応を停止させた。得られた溶液を塩化メチレンで3回抽出した。併合有機層を乾燥し、濾過して、濃縮し、所望の生成物を得た(0.60 g、95.6%)。C₁₂H₁₆F₃N₄O₂SについてのLCMS計算値:(M+H) 321.1;実測値321.1。

40

工程G: (2E)-3-ペンチル-8-(トリフルオロメチル)-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン-2-ヒドラゾン

【化 4 7】



【0 2 5 5】

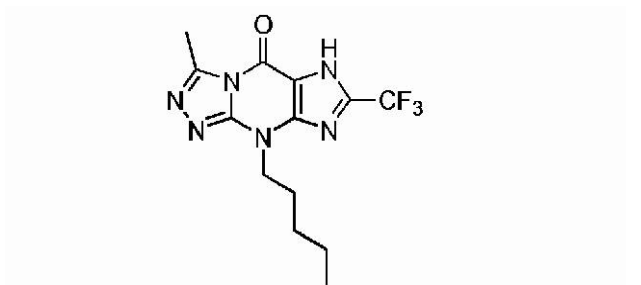
10

2-(メチルチオ)-3-ペンチル-8-(トリフルオロメチル)-1,2,3,7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン(0.61g、0.95mmol)、ヒドラジン(3mL、100mmol)及び水(3mL)の混合物を100℃で1時間攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮した。残留物をDMSOに溶解し、分取LCMSによって精製した。生成物分画を収集し、凍結乾燥して、所望の生成物を得た(0.25g、65%)。C₁₁H₁₅F₃N₆OについてのLCMS計算値:(M+H)305.1;実測値305.1。

工程H:3-メチル-9-ペンチル-7-(トリフルオロメチル)-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 4 8】

20



【0 2 5 6】

30

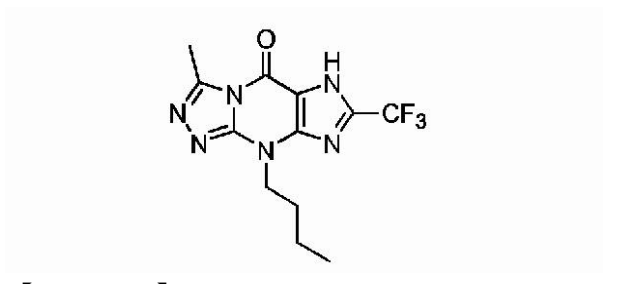
(2E)-3-ペンチル-8-(トリフルオロメチル)-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン-2-ヒドラゾン(0.020g、0.14mmol)とオルト酢酸トリエチル(2mL、10mmol)の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物を分取LCMSによって精製した。生成物分画を収集し、凍結乾燥して、純粋な生成物を白色粉末として得た。C₁₃H₁₅F₃N₆OについてのLCMS計算値:(M+H)329.1;実測値:329.1。

[実施例2]

9-ブチル-3-メチル-7-(トリフルオロメチル)-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オンの調製

【化 4 9】

40



【0 2 5 7】

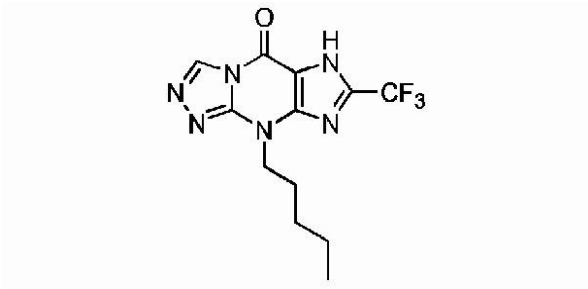
表題化合物を、実施例1について記載したものと類似の手順を用いて調製した。C₁₂H₁₃F₃N₆OについてのLCMS計算値:(M+H)315.1;実測値315.1。

50

〔実施例 3〕

9-ペンチル-7-(トリフルオロメチル)-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オンの調製

【化 50】



10

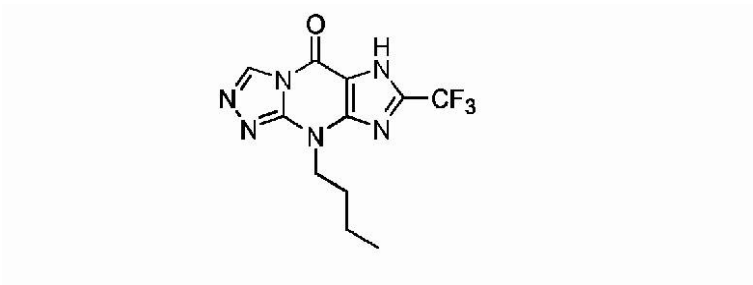
【0258】

(2E)-3-ペンチル-8-(トリフルオロメチル)-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン-2-ヒドラゾン (0.020 g, 0.14 mmol) とオルトギ酸トリエチル (2 mL, 0.01 mol) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物を分取LCMSによって精製した。生成物分画を収集し、凍結乾燥して、純粋な生成物を白色粉末として得た (0.1 g, 48%)。C₁₂H₁₃F₃N₆O についての LCMS 計算値: (M+H) 315.1; 実測値: 315.1。

〔実施例 4〕

9-ブチル-7-(トリフルオロメチル)-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オンの調製

【化 51】



30

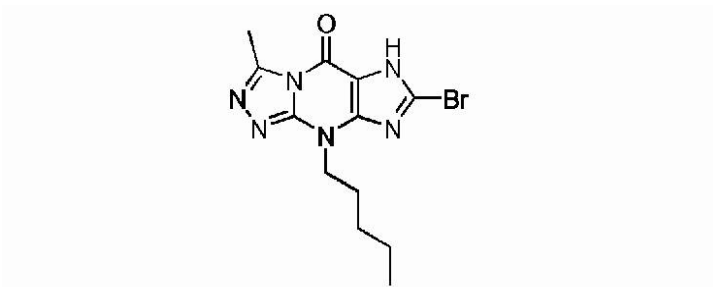
【0259】

表題化合物を、実施例 3 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。C₁₁H₁₁F₃N₆O についての LCMS 計算値: (M+H) 301.1; 実測値 301.1。

〔実施例 5〕

7-ブロモ-3-メチル-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オンの調製

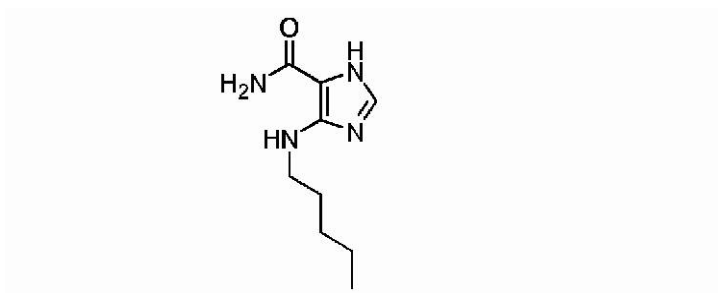
【化 52】



40

工程 A: 4-(ペンチルアミノ)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

【化 5 3】



【0260】

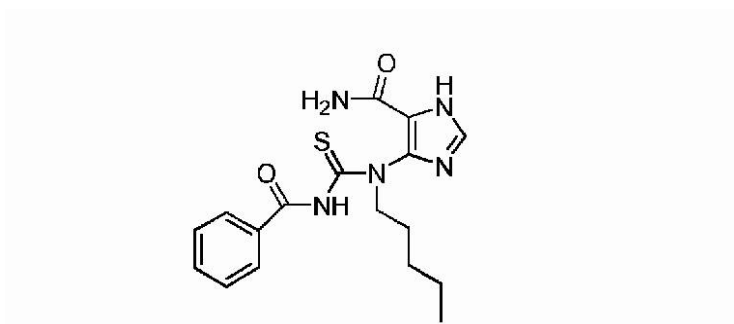
10

4-アミノ-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド（13.0 g、0.104 mol）とバレルアルデヒド（11 mL、0.10 mol）をメタノール（200 mL）中で混合した。30分間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（6.5 g、0.10 mol）を溶液に添加し、一晩攪拌を続けた。反応混合物を減圧下で濃縮した。残りの残留物をEtOAc中に取り、得られた溶液を飽和NaHCO₃で洗浄した。水層をEtOAcで3回抽出した。併合有機層を乾燥し（MgSO₄）、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（DCMから5% MeOH/DCM）によって精製し、所望の生成物を得た（12.9 g、63.1%）。C₉H₁₆N₄OについてのLCMS計算値（M+H）：197.1；実測値：180.1（M+H-NH₃）。

工程B：4-[[（ベンゾイルアミノ）カルボノチオイル]（ペンチル）アミノ]-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

20

【化 5 4】



30

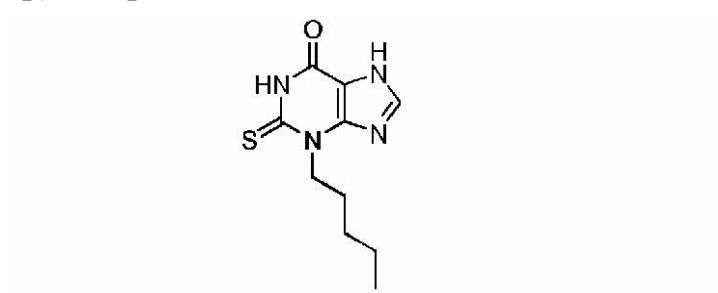
【0261】

DCM（50 mL）中の4-（ペンチルアミノ）-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド（4.0 g、0.020 mol）の溶液にベンゾイルイソチオシアネート（3.3 mL、0.024 mol）を添加した。一晩攪拌した後、形成された固体をろ過して、粗生成物を得た（10 g、純度約60%、収率80%）。この生成物を、それ以上の精製を行わずに次の工程のために使用した。C₁₇H₂₂N₅O₂SについてのLCMS計算値（M+H）：360.1；実測値：360.1。

工程C：3-ペンチル-2-チオキソ-1,2,3,7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

40

【化 5 5】



【0262】

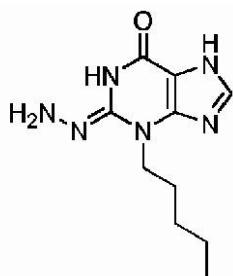
50

水（75 mL）中の4-[[（ベンゾイルアミノ）カルボノチオイル]（ペンチル）アミノ]-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド（11.8 g、0.0263 mol）と水（75 mL）中の1M水酸化ナトリウムを3時間加熱還流した。反応混合物中で固体が形成された。反応混合物を、氷浴中で冷却しながら濃塩酸でpH 3-4に調整した。固体をろ過し、水で洗浄し、空気乾燥し、生成物を得た（9.0 g、純度65%、収率94%）。この生成物を、それ以上の精製を行わずに次の工程のために使用した。 $C_{10}H_{15}N_4OS$ についてのLCMS計算値（M+H）：239.1；実測値：239.1。

工程D：（2E）-3-ペンチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン

【化56】

10



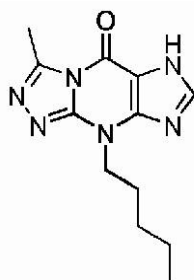
【0263】

3-ペンチル-2-チオキソ-1,2,3,7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン（6.0 g、16 mmol）をヒドラジン（10 mL、300 mmol）及び水（10 mL）と混合した。混合物を100℃で8時間加熱した。形成された固体をろ過し、水で洗浄し、所望の生成物を得た（3.0 g、78%）。 $C_{10}H_{17}N_6O$ についてのLCMS計算値（M+H）：237.1；実測値：237.1。

20

工程E：3-メチル-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化57】



30

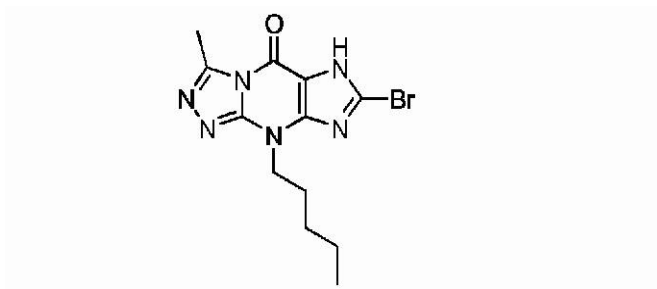
【0264】

（2Z）-3-ペンチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン2-ヒドラゾン（3.1 g、0.013 mol）とオルト酢酸トリエチル（20 mL、0.1 mol）の混合物を100℃で3時間加熱した。懸濁液を室温に冷却し、形成された固体をろ過して、DCM/Hex（1：1）混合物で洗浄し、所望の生成物を得た（3.1 g、収率91%）。 $C_{12}H_{17}N_6O$ についてのLCMS計算値（M+H）：261.1；実測値：261.1。

40

工程F：7-ブロモ-3-メチル-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 5 8】



【0 2 6 5】

10

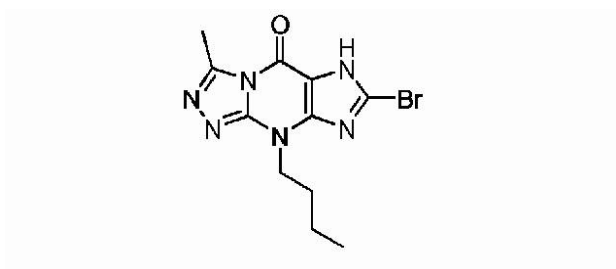
THF (50 mL) 中の 3-メチル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン (1.0 g、3.8 mmol) の溶液に N-ブロモスクシンイミド (0.75 g、4.2 mmol) を添加した。混合物を 70℃ で 1 時間加熱し、真空中で濃縮した。残留物を水及び EtOAc 中にとった。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。併合有機層を乾燥し (MgSO₄)、ろ過して、真空中で濃縮した。残留物を分取 LCMS によって精製し、所望の生成物を白色粉末として得た (0.4 g、収率 30%)。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) : δ 4.18 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.29 (m, 4H), 0.84 (m, 3H)。C₁₂H₁₆BrN₆O についての LCMS 計算値 (M+H) : 339.1、341.1 ; 実測値 : 339.1、341.1。

20

【実施例 6】

7-ブロモ-3-メチル-9-ブチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オンの調製

【化 5 9】



30

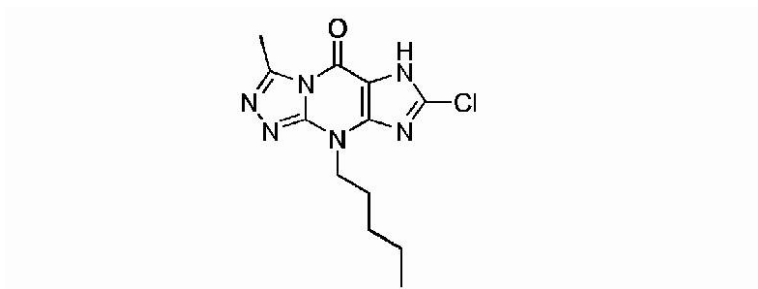
【0 2 6 6】

表題化合物を、実施例 5 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。C₁₁H₁₄BrN₆O についての LCMS 計算値 : (M+H) 325.1、327.1 ; 実測値 : 325.1、327.1。

【実施例 7】

7-クロロ-3-メチル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オンの調製

【化 6 0】



40

【0 2 6 7】

マイクロ波反応チューブ内の THF (5 mL) 中の 3-メチル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン (0.10

50

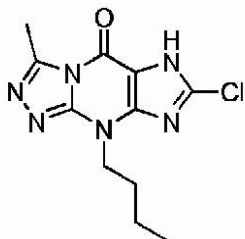
g、0.38 mmol) の溶液に、N-クロロスクシンイミド (0.046 g、0.42 mmol) を添加した。この混合物を、マイクロ波オーブン中で、70℃で20分間加熱した。室温に冷却した後、分取LCMSを用いて精製し、生成物を得た (0.021 g)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 4.39 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.39 (m, 4H), 0.92 (m, 3H)。C₁₂H₁₆ClN₆O についての LCMS 計算値 (M+H): 295.1; 実測値: 295.1。

[実施例 8]

7-クロロ-3-メチル-9-ブチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オンの調製

10

【化 6 1】



【0268】

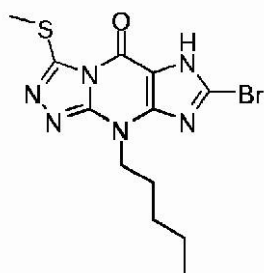
表題化合物を、実施例 7 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。C₁₁H₁₄ClN₆O についての LCMS 計算値: (M+H) 281.1; 実測値: 281.1。

20

[実施例 9]

7-ブロモ-3-(メチルチオ)-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

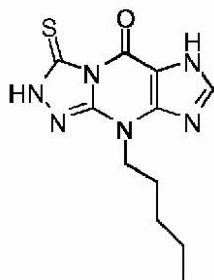
【化 6 2】



30

工程 A: 9-ペンチル-3-チオキソ-2,3,6,9-テトラヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 6 3】



40

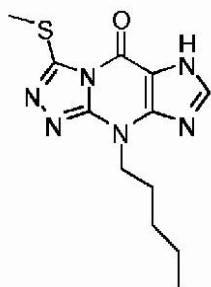
【0269】

ピリジン (30 ml) 中の (2e)-3-ペンチル-3,7-ジヒドロ-1h-プリン-2,6-ジオン 2-ヒドラゾン (1.90 g、8.04 mmol) 及び二硫化炭素 (0.58 ml、9.64 mmol) の溶液を 60℃で3時間攪拌した。室温に冷却した後、形成された固体をろ過し、乾燥して、所望の生成物を得た (1.90 g、84.9%)。

50

$C_{11}H_{14}N_6OS$ についての LCMS 計算値: (M+H) 280.1; 実測値: 280.1。

工程 B: 3-(メチルチオ)-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン
【化 64】



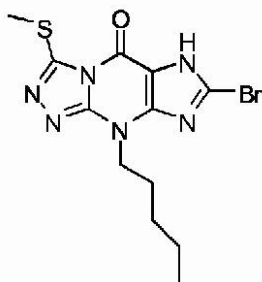
10

【0270】

水 (25 ml) 中の 9-ペンチル-3-チオキソ-2,3,6,9-テトラヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン (1.90 g、6.83 mmol)、硫酸ジメチル (1.03 g、8.19 mmol) 及び 1 M 水酸化ナトリウムの溶液を室温で 1 時間攪拌した。混合物を pH=7 に中和した。形成された固体をろ過し、乾燥して、所望の生成物を得た (1.70 g、85.2%)。 ^1H NMR (300 MHz CD_3OD): δ 4.29 (t, J=7.2 Hz, 2H)、2.65 (s, 3H)、1.89 (m, 2H)、1.40 (m, 4H)、0.92 (m, 3H)。 $C_{12}H_{17}N_6OS$ についての LCMS 計算値: (M+H) 294.1; 実測値 294.1。

20

工程 C: 7-ブロモ-3-(メチルチオ)-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン
【化 65】



30

【0271】

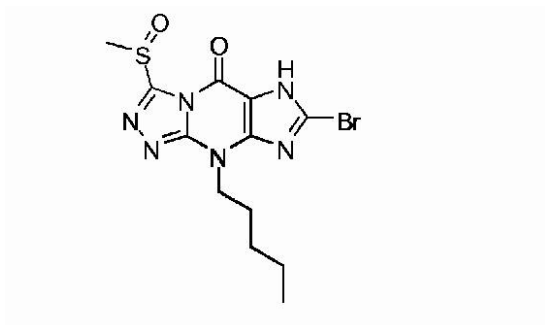
THF (3 ml) 中の 3-(メチルチオ)-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン (111 mg、0.380 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (81.1 mg、0.456 mmol) の溶液を 70°C で 3 時間攪拌した。反応物を水で希釈し、酢酸エチルで 3 回抽出して、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して、真空中で濃縮した。粗残留物を分取 LCMS によって精製し、所望の生成物を得た。 $C_{12}H_{16}BrN_6OS$ についての LCMS 計算値: (M+H) 371.0; 実測値: 371.0、373.0。

40

[実施例 10]

7-ブロモ-3-(メチルスルフィニル)-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

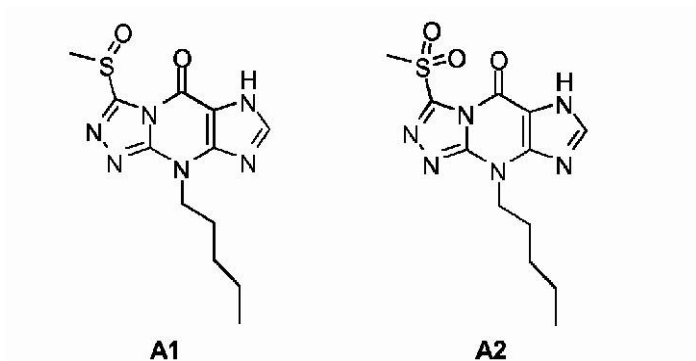
【化 6 6】



10

工程 A：3-(メチルスルフィニル)-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン (A1) 及び 3-(メチルスルホニル)-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン (A2)

【化 6 7】



20

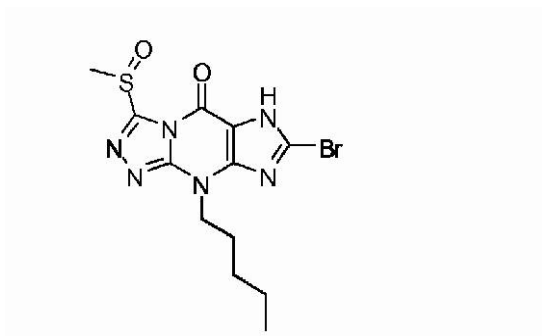
【0272】

THF (5 mL) 中の 3-(メチルチオ)-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン (200 mg、0.7 mmol) の溶液に、室温で m-クロロ過安息香酸 (283.3 mg、1.64 mmol) を添加した。室温で 30 分間攪拌した後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで 3 回抽出した。併合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して、真空中で濃縮した。粗残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物 A1 及び A2 を混合物として (A1 : A2 = 3 : 2) として得た (41 mg、A1 については 8.5%、A2 については 10%)。C₁₂H₁₆N₆O₂S (A1) についての LCMS 計算値：(M+H) 309.1；実測値：310.1。C₁₂H₁₆N₆O₃S (A2) についての LCMS 計算値：(M+H) 325.1；実測値：325.1。

30

工程 B：7-ブロモ-3-(メチルスルフィニル)-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 6 8】



40

【0273】

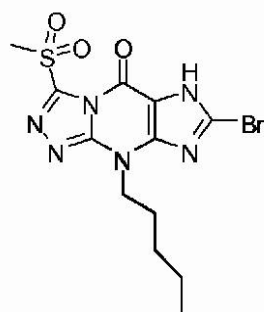
THF (3 mL) 中の 3-(メチルスルフィニル)-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ

50

ー5h-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン及び3-(メチルスルホニル)-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5h-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オンの混合物 (3:2、125mg、0.40mmol) に、N-ブロモスクシンイミド (82.3mg、0.462mmol) を添加した。混合物を70℃で3時間攪拌した。反応物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出して、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して、真空中で濃縮した。粗残留物を分取LCMSによって精製し、所望の生成物を得た。 $C_{12}H_{15}BrN_6O_2S$ についてのLCMS計算値: (M+H) 387.0; 実測値: 387.0、389.0。

[実施例11]

7-ブロモ-3-(メチルスルホニル)-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5h-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン
【化69】



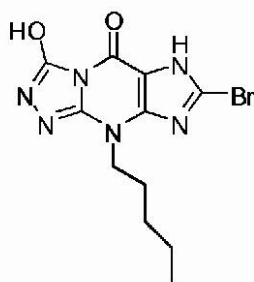
20

【0274】

表題化合物を、実施例10について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{12}H_{15}BrN_6O_3S$ についてのLCMS計算値: (M+H) 403.0; 実測値: 403.0、405.0。

[実施例12]

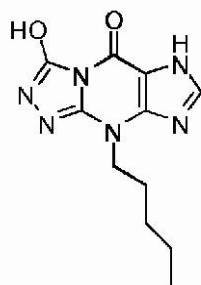
7-ブロモ-3-ヒドロキシ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5h-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン
【化70】



30

工程A: 3-ヒドロキシ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5h-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン

【化71】



40

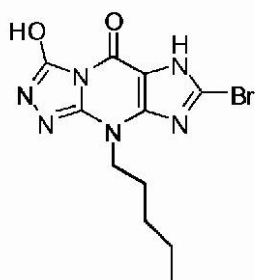
【0275】

THF (10ml) 中の(2z)-3-ペンチル-3, 7-ジヒドロ-1h-プリン- 50

2, 6-ジオン2-ヒドラゾン (200mg、0.846mmol)、N, N-カルボニルジイミダゾール (1.65g、10.2mmol) の溶液を70℃で一晩攪拌した。その後、反応混合物をマイクロ波反応器において100℃で10分間加熱した。反応が完了したことをLCMS分析によって確認した。反応混合物を濃縮し、EtOAcで希釈して、飽和NaHCO₃で洗浄した。水層をEtOAcで抽出した(3回)。併合有機層を乾燥し(MgSO₄)、濃縮して、所望の生成物を得た(230mg、98.4%)。C₁₁H₁₅N₆O₂ についてのLCMS計算値(M+H) 263.1; 実測値: 263.1。

工程B: 7-ブロモ-3-ヒドロキシ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン
【化72】

10



20

【0276】

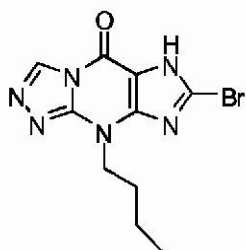
THF (2ml) 中の3-ヒドロキシ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン (100mg、0.381mmol) 及びN-ブロモスクシンイミド (204mg、1.14mmol) の溶液の混合物をマイクロ波反応器において70℃で10分間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を分取LCMSによって精製して、所望の生成物を得た。C₁₁H₁₄BrN₆O₂ についてのLCMS計算値(M+H) 341.0; 実測値: 341.0、343.0。

[実施例13]

7-ブロモ-9-ブチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン

30

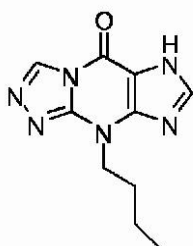
【化73】



工程A: 9-ブチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン

40

【化74】



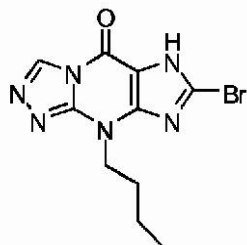
【0277】

50

オルトギ酸エチル（5 mL、0.03 mol）中の（2E）-3-ブチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン2-ヒドラゾン（200 mg、0.0009 mol）の混合物を100℃で一晩加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をろ過し、乾燥して、所望の生成物を得た（150 mg、71.8%）。 $C_{10}H_{13}N_6O$ についてのLCMS計算値（M+H）：233.1；実測値：233.1。

工程B：7-ブロモ-9-ブチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化75】



10

【0278】

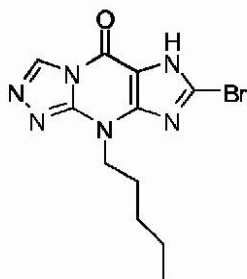
THF（2 mL）中の9-ブチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン（65 mg、0.28 mmol）の混合物にN-ブロモスクシンイミド（49.8 mg、0.280 mmol）を添加した。混合物をマイクロ波反応器において70℃で10分間加熱した。混合物を分取LCMSで精製して、所望の生成物を得た（4.8 mg、6%）。 $C_{10}H_{12}BrN_6O$ についてのLCMS計算値（M+H）：311.0；実測値：311.0、313.0。

20

【実施例14】

7-ブロモ-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化76】



30

【0279】

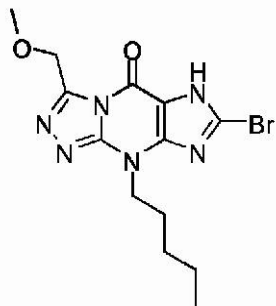
表題化合物を、実施例13について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{11}H_{13}BrN_6O$ についてのLCMS計算値（M+H）325.0；実測値：325.0、327.0。

【実施例15】

7-ブロモ-9-ペンチル-3-(メトキシメチル)-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

40

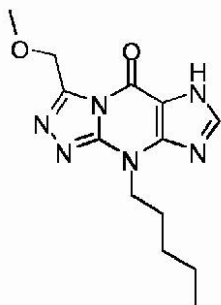
【化 77】



10

工程 A：9-ブチル-3-(メトキシメチル)-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 78】



20

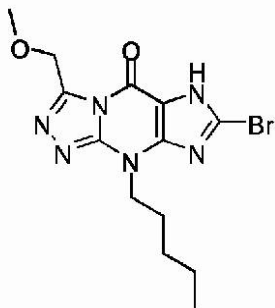
【0280】

メタノール中の 4M ナトリウムメトキシド (0.5 mL、2 mmol) 中の 9-ブチル-3-(クロロメチル)-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン (35 mg、125 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで 3 回抽出した。併合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して、真空中で濃縮し、所望の生成物を得た (6 mg、17.42%)。C₁₃H₁₉N₆O₂ についての LCMS 計算値 (M+H)：290.2；実測値：290.2。

30

工程 B：7-ブロモ-9-ブチル-3-(メトキシメチル)-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 79】



40

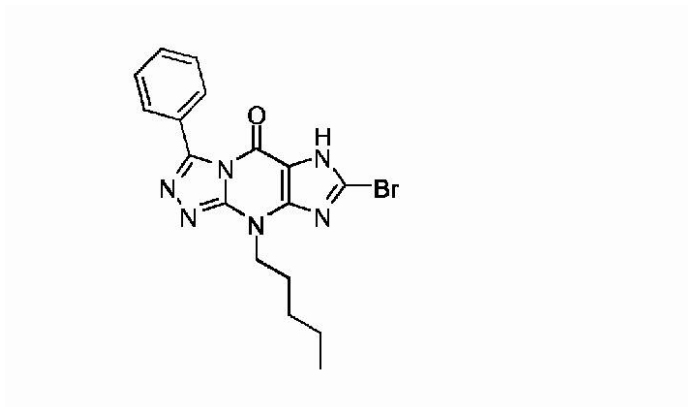
【0281】

テトラヒドロフラン (10 mL) 中の 9-ブチル-3-(メトキシメチル)-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン (6 mg、21.7 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (4.64 mg、26.0 mmol) の混合物を 70 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を分取 LCMS によって精製して、所望の生成物を得た。C₁₃H₁₈BrN₆O₂ についての LCMS 計算値 (M+H)：369.1；実測値：371.1。

【実施例 16】

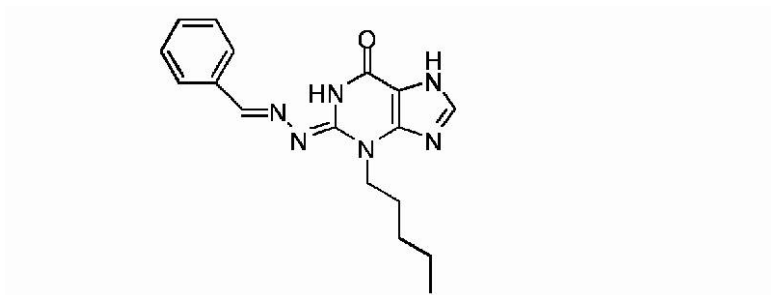
50

7-ブロモ-9-ペンチル-3-フェニル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン
【化80】



10

工程A：ベンズアルデヒド[(2E)-6-オキソ-3-ペンチル-1,3,6,7-テトラヒドロ-2H-プリン-2-イリデン]ヒドラゾン
【化81】



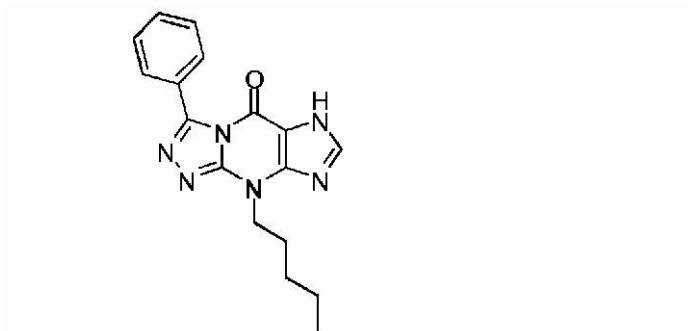
20

【0282】

エタノール(10ml)中の(2E)-3-ペンチル-3,7-ジヒドロ-1h-プリン-2,6-ジオン2-ヒドラゾン(104mg、44μmol)、ベンズアルデヒド(44.7μl、44μmol)の溶液を70℃で3時間攪拌した。反応溶液を真空中で濃縮し、所望の生成物を得た。C₁₇H₂₁N₆OについてのLCMS計算値(M+H)：325.2；実測値：325.2。

30

工程B：9-ペンチル-3-フェニル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン
【化82】



40

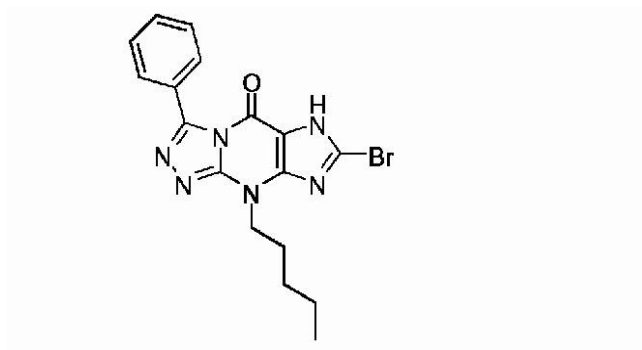
【0283】

酢酸(5ml)中のベンズアルデヒド[(2E)-6-オキソ-3-ペンチル-1,3,6,7-テトラヒドロ-2h-プリン-2-イリデン]ヒドラゾン(140mg、0.432mmol)を130℃で5時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、分取LCMSによって精製して、所望の生成物を得た(30mg、収率22%)。C₁₇H₁₉N₆O(M+H)についてのLCMS計算値：323.2；実測値：323.2。

工程C：7-ブロモ-9-ペンチル-3-フェニル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2

50

， 4] トリアゾロ [4， 3-a] プリン-5-オン
【化 8 3】



10

【 0 2 8 4 】

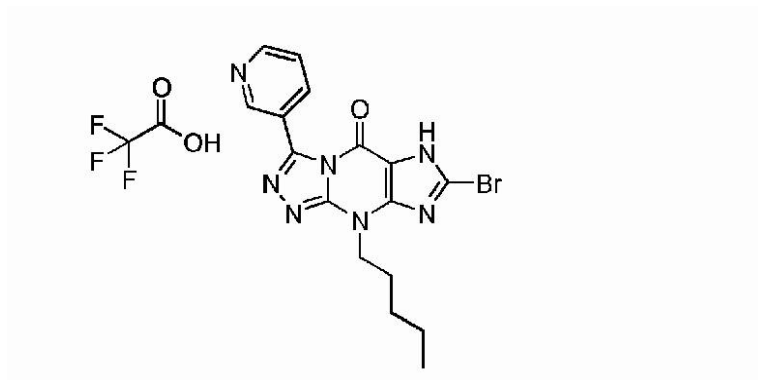
THF (30 mL) 中の 9-ペンチル-3-フェニル-6， 9-ジヒドロ-5h- [1， 2， 4] トリアゾロ [4， 3-a] プリン-5-オン (30 mg、0.093 mmol) の混合物に N-ブロモスクシンイミド (19.9 mg、0.112 mmol) を添加した。混合物を 70℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、分取 LCMS を用いて粗残留物を精製して、所望の生成物を得た (8.7 mg、収率 23.3%)。C₁₇H₁₈BrN₆O についての LCMS 計算値 (M+H) 401.1；実測値：401.1、403.1。

【実施例 17】

20

7-ブロモ-9-ペンチル-3-ピリジン-3-イル-6， 9-ジヒドロ-5H- [1， 2， 4] トリアゾロ [4， 3-a] プリン-5-オントリフルオロアセテート

【化 8 4】



30

【 0 2 8 5 】

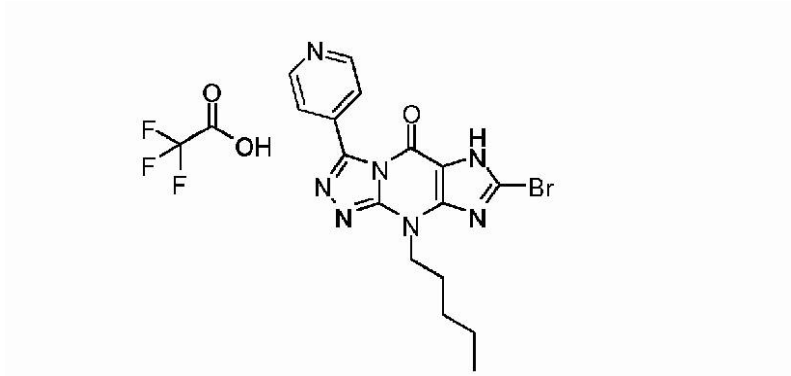
表題化合物を、実施例 16 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。C₁₆H₁₇BrN₇O についての LCMS 計算値 (M+H)：402.1；実測値 402.1、404.1。

【実施例 18】

7-ブロモ-9-ペンチル-3-ピリジン-4-イル-6， 9-ジヒドロ-5H- [1， 2， 4] トリアゾロ [4， 3-a] プリン-5-オントリフルオロアセテート

40

【化 8 5】



10

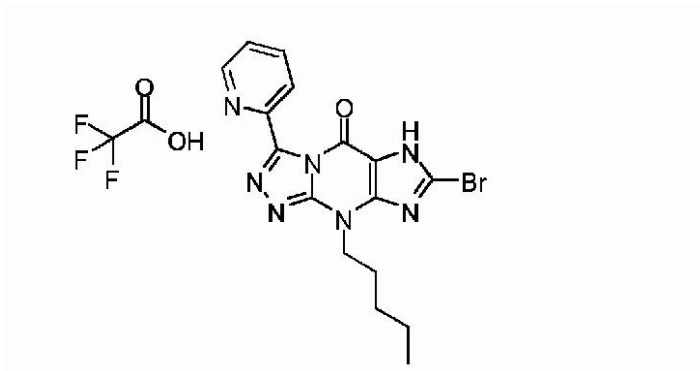
【 0 2 8 6】

表題化合物を、実施例 16 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{16}H_{17}BrN_7O$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 402.1 ; 実測値 402.1、404.1。

[実施例 19]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-ピリジン-2-イル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オントリフルオロアセテート

【化 8 6】



20

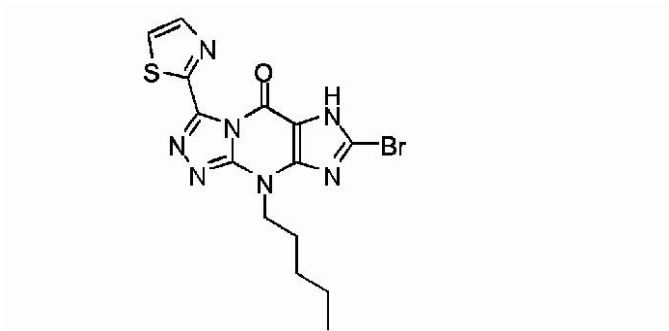
【 0 2 8 7】

表題化合物を、実施例 16 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{16}H_{17}BrN_7O$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 402.1 ; 実測値 : 402.1、404.1。

[実施例 20]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-(1, 3-チアゾール-2-イル)-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン

【化 8 7】



40

【 0 2 8 8】

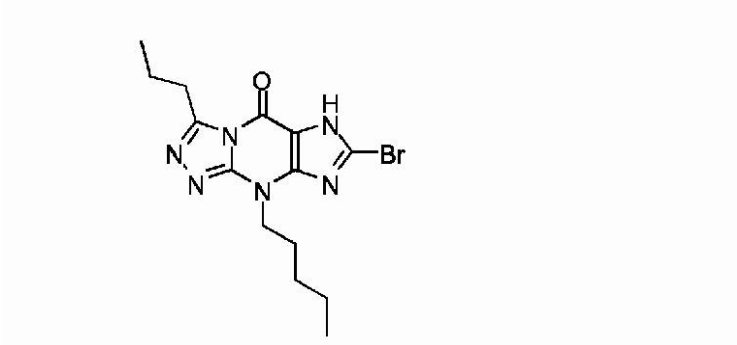
表題化合物を、実施例 16 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{14}H_{15}BrN_7OS$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 408.0 ; 実測値 : 408.1。

50

〔実施例 2 1〕

7-ブロモ-9-ペンチル-3-プロピル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン

【化 8 8】



10

【0 2 8 9】

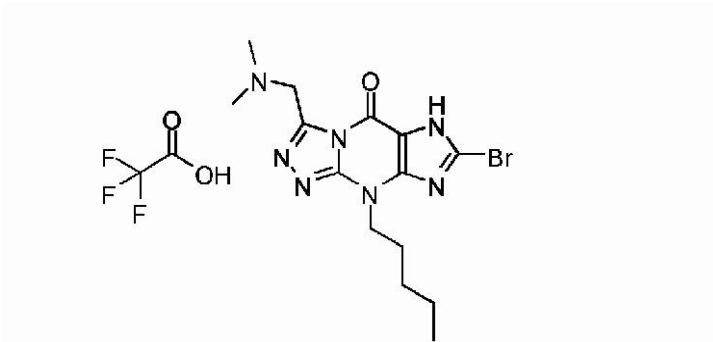
表題化合物を、実施例 5 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{14}H_{20}BrN_6O$ についての LCMS 計算値：367.1；実測値：367.1、369.1。

〔実施例 2 2〕

7-ブロモ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オントリフルオロアセテート

20

【化 8 9】



30

【0 2 9 0】

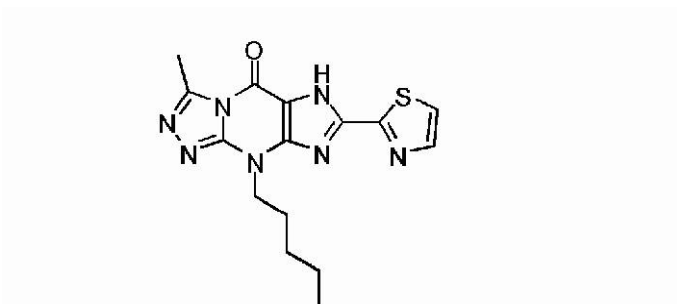
DMF (5 mL) 中の 7-ブロモ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン (130 mg、0.40 mmol) と エッシェンモーザー塩 (1.1 当量) の混合物を 100℃で 30 分間加熱した。分取 LCMS を用いて反応混合物を直接精製し、所望の生成物を得た。 $C_{14}H_{21}BrN_7O$ についての LCMS 計算値：382.1；実測値：382.1、384.1。

〔実施例 2 3〕

3-メチル-9-ペンチル-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン

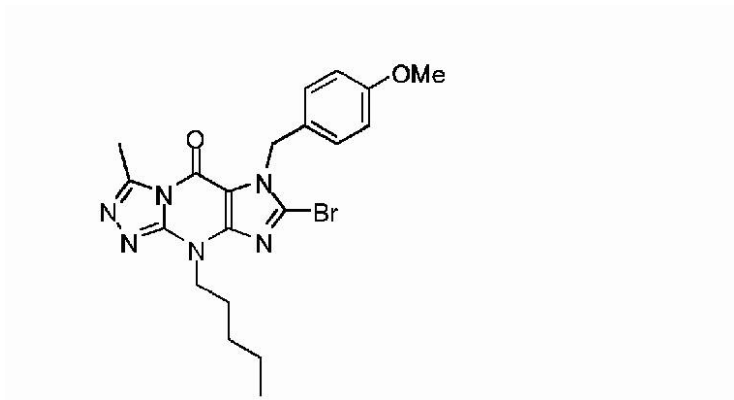
40

【化 9 0】



50

工程A：7-ブロモ-6-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン
【化91】



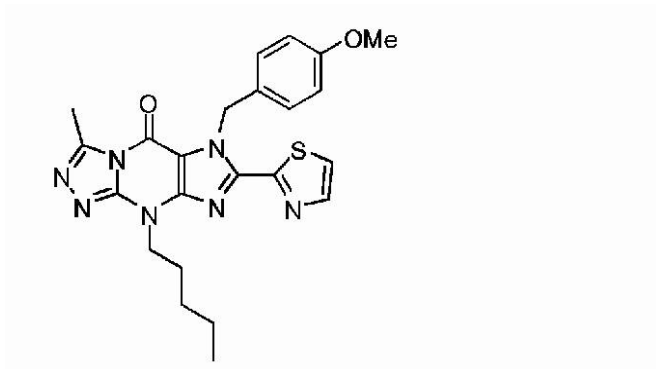
10

【0291】

DMF (10 mL) 中の7-ブロモ-3-メチル-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン (200 mg、0.59 mmol)、4-メトキシフェニルメチルブロマイド (0.094 mL、0.65 mmol)、炭酸カリウム (244 mg、1.77 mmol) の混合物を室温で2時間攪拌した。水で反応を停止させ、形成された固体をろ過して、乾燥し、所望の生成物を得た (270 mg、99.7%)。C₂₀H₂₄BrN₆O₂ についてのLCMS計算値：459.1；実測値460.1。

20

工程B：6-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-9-ペンチル-7-(1,3-チアゾール-2-イル)-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン
【化92】



30

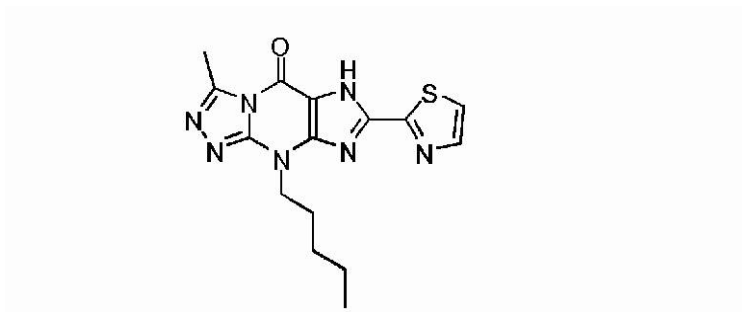
【0292】

トルエン (14 mL) 中の7-ブロモ-6-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン (100 mg、0.22 mmol)、2-(トリブチルスタニル)-1,3-チアゾール (122 mg、0.33 mmol) の混合物に、N₂ 下でテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (12.6 mg、0.011 mmol) を添加した。混合物を一晩還流した。反応混合物を真空中で濃縮した。分取LCMSを用いて粗残留物を精製し、所望の生成物を得た (80 mg、79%)。C₂₃H₂₆N₇O₂S についてのLCMS計算値(M+H)：464.2；実測値：464.2。

40

工程C：3-メチル-9-ペンチル-7-(1,3-チアゾール-2-イル)-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 9 3】



【0293】

10

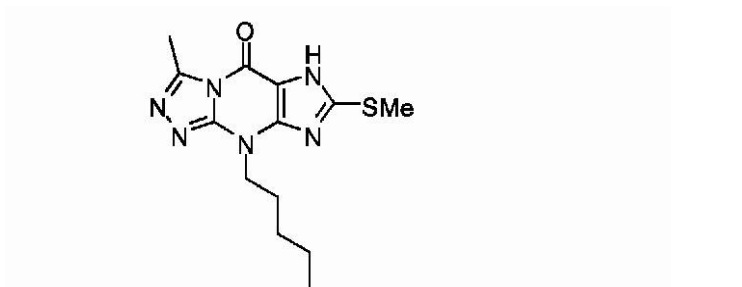
トリフルオロ酢酸（5 mL、65 mmol）中の6-（4-メトキシベンジル）-3-メチル-9-ペンチル-7-（1,3-チアゾール-2-イル）-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン（100 mg、0.22 mmol）の混合物を55℃で一晩攪拌した。反応溶液を濃縮し、分取LCMSを用いて精製して、所望の生成物を得た。C₁₅H₁₈N₇O₂SについてのLCMS計算値：344.1；実測値：344.1。

【実施例24】

3-メチル-7-（メチルチオ）-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 9 4】

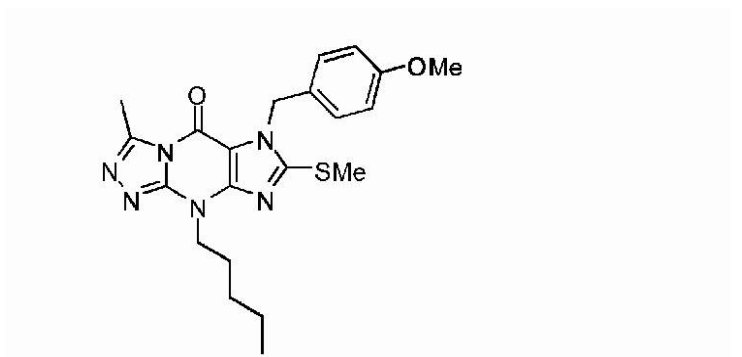
20



工程A：6-（4-メトキシベンジル）-3-メチル-7-（メチルチオ）-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

30

【化 9 5】



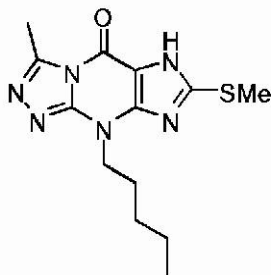
40

【0294】

ジメトキシエタン（13.4 mL、129 mmol）中の7-ブロモ-6-（4-メトキシベンジル）-3-メチル-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン（271 mg、0.6 mmol）及びメチル硫化ナトリウム（45.5 mg、0.65 mmol）の混合物を2時間還流した。水で反応を停止させた。形成された固体をろ過し、乾燥して、所望の生成物を得た（200 mg、79.5%）。C₂₁H₂₇N₆O₂SについてのLCMS計算値（M+H）：427.2；実測値：427.2。

50

工程 B：3-メチル-7-(メチルチオ)-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン
【化 9 6】



10

【0295】

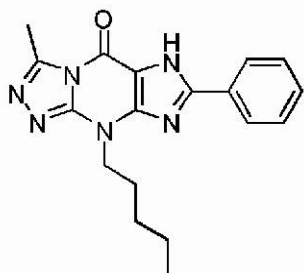
トリフルオロ酢酸 (5 ml、64.9 mmol) 中の 6-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(メチルチオ)-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン (200 mg、469 μmol) の溶液を 55℃で一晩攪拌した。溶液を濃縮し、分取 LCMS によって精製して、所望の生成物を得た (60 mg、42%)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 4.42 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.39 (m, 4H), 0.92 (m, 3H)。C₁₃H₁₉N₆OS についての LCMS 計算値 (M+H) : 307.1; 実測値 : 307.1。

20

【実施例 25】

3-メチル-9-ペンチル-7-フェニル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン

【化 9 7】



30

【0296】

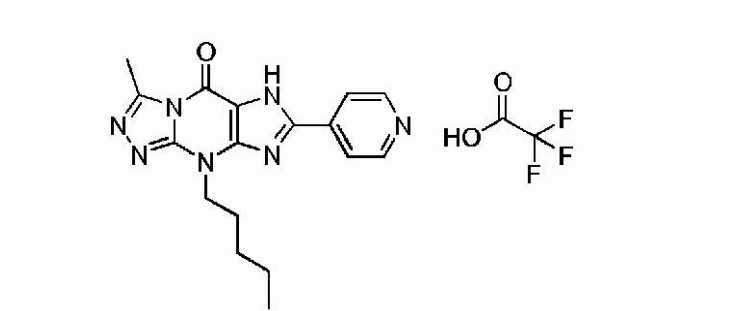
水 (2 ml) 及び 1, 2-ジメトキシエタン (20 ml) 中の 7-ブロモ-3-メチル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン (100 mg、0.30 mmol)、フェニルボロン酸 (39.5 mg、0.32 mmol)、炭酸ナトリウム (100 mg、0.94 mmol) の混合物に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0) (200 mg、0.10 mmol) を添加した。混合物を一晩加熱還流した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで 3 回抽出した。併合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して、真空中で濃縮した。残留物を分取 LCMS によって精製し、所望の生成物を得た (16 mg、16%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 8.06 (m, 2H), 7.49 (m, 3H), 4.38 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.42 (m, 4H), 0.92 (m, 3H)。C₁₈H₂₁N₆O についての LCMS 計算値 (M+H) : 337.2; 実測値 : 337.2。

40

【実施例 26】

3-メチル-9-ペンチル-7-ピリジン-4-イル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オントリフルオロアセテート

【化 9 8】



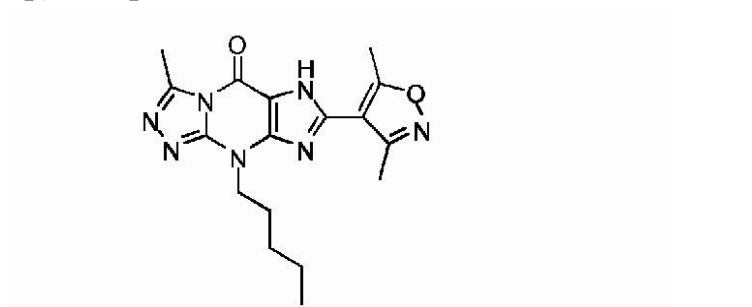
【0297】

水 (2 ml) 及びトルエン (20 ml) 中の 7-ブロモ-3-メチル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン (100 mg、0.30 mmol)、4-ピリジニルボロン酸 (40 mg、0.32 mmol)、炭酸ナトリウム (100 mg、0.94 mmol) の混合物に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (200 mg、0.10 mmol) を添加した。混合物を一晩加熱還流した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。併合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して、真空中で濃縮した。残留物を分取LCMSによって精製し、所望の生成物を得た (16 mg、16%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.83 (dd, J=1.6, 4.9 Hz, 2H), 8.33 (dd, J=1.6, 4.9 Hz, 2H), 4.44 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.44 (m, 4H), 0.93 (m, 3H)。C₁₇H₂₀N₇O についての LCMS 計算値 (M+H): 338.2; 実測値: 338.2。

【実施例 27】

7-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3-メチル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン

【化 9 9】



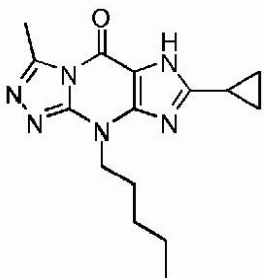
【0298】

表題化合物を、実施例 25 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。C₁₇H₂₂N₇O₂ についての LCMS 計算値 (M+H): 356.2; 実測値: 356.2。

【実施例 28】

7-シクロプロピル-3-メチル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン

【化100】



【0299】

10

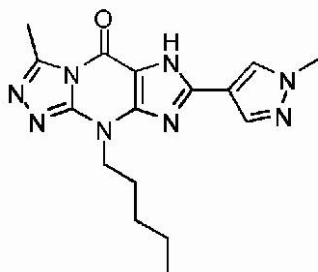
表題化合物を、実施例25について記載したものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : δ 4.18 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.28 (m, 4H), 1.06 (m, 4H), 0.92 (m, 3H)。C₁₅H₂₁N₆OについてのLCMS計算値(M+H) : 301.2 ; 実測値 : 301.2。

[実施例29]

3-メチル-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン

【化101】

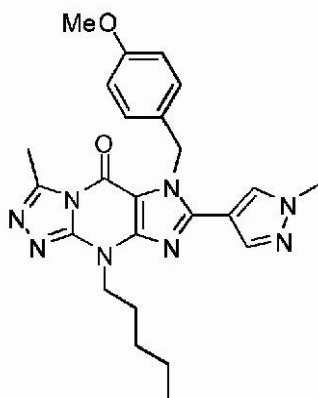
20



工程A : 6-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン

30

【化102】



40

【0300】

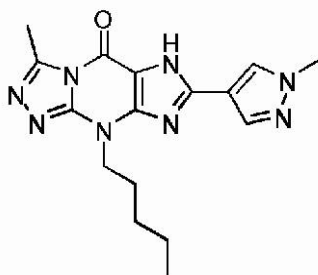
トルエン(20 mL、0.2 mol)中の7-ブロモ-6-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン(100 mg、0.3 mmol)、1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(92 mg、0.44 mmol)及び飽和炭酸ナトリウム(100 mg、0.9 mmol)の溶液に、N₂下に室温でテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(20 mg、0.01 mmol)を添加した。混合物を一晩加熱還流した。混合物を

50

ストリップさせ (stripped down)、分取 LC-MS によって精製して、所望の生成物を得た (50 mg、37%)。C₂₄H₂₉N₈O₂ についての LCMS 計算値 (M+H) : 461.2 ; 実測値 : 461.2。

工程 B : 3-メチル-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン

【化 103】



10

【0301】

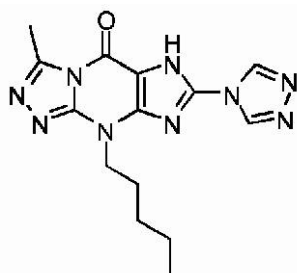
トリフルオロ酢酸 (5 mL) 中の 6-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン (50 mg、0.10 mmol) を 60 °C で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を分取 LC-MS によって精製して、最終産物を得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.23 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.41 (m, 4H), 0.92 (m, 3H)。C₁₆H₂₁N₈O についての LCMS 計算値 (M+H) : 341.2 ; 実測値 : 341.2。

20

[実施例 30]

3-メチル-9-ペンチル-7-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン

【化 104】

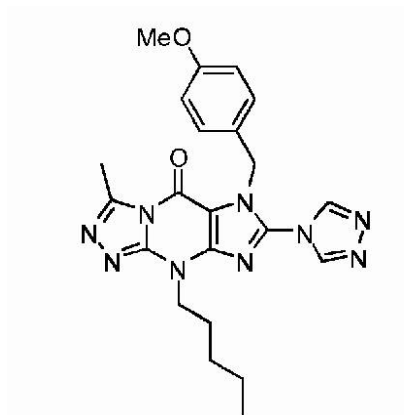


30

工程 A : 6-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-9-ペンチル-7-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン

40

【化 1 0 5】



10

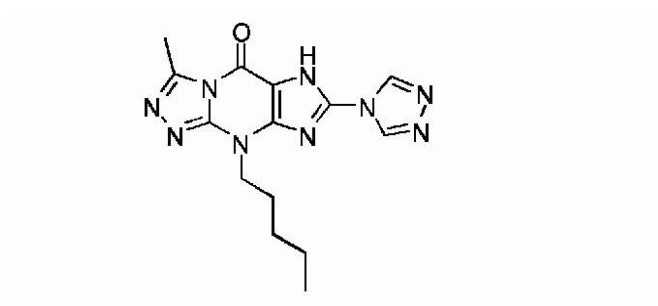
【0 3 0 2】

鉍物油中の60%水素化ナトリウム(18mg、0.74mmol)を、室温でDMF(10mL)中の1H-1,2,4-トリアゾール(45mg、0.65mmol)に添加した。室温で1時間攪拌した後、DMF中の7-ブロモ-6-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン(200mg、0.40mmol)を上記溶液に添加し、混合物を一晩攪拌した。水1滴で反応を停止させ、反応混合物を分取LC-MSによって精製して、所望の生成物(53mg、27.2%)及びその領域異性体6-(4-メトキシ

20

ベンジル)-3-メチル-9-ペンチル-7-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン(53mg、27%)を得た。 $C_{22}H_{26}N_9O_2$ についてのLCMS計算値(M+H): 448.2;実測値: 448.2。

【化 1 0 6】



30

【0 3 0 3】

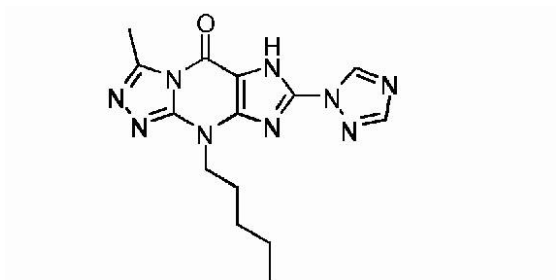
トリフルオロ酢酸(10mL)中の6-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-9-ペンチル-7-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン(53mg、0.12mmol)の混合物を60℃で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、分取LC-MSによって精製して、所望の生成物を得た(20mg、52%)。 $C_{14}H_{18}N_9O$ についてのLCMS計算値(M+H): 328.2;実測値: 328.2。

40

[実施例 31]

3-メチル-9-ペンチル-7-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 107】



【0304】

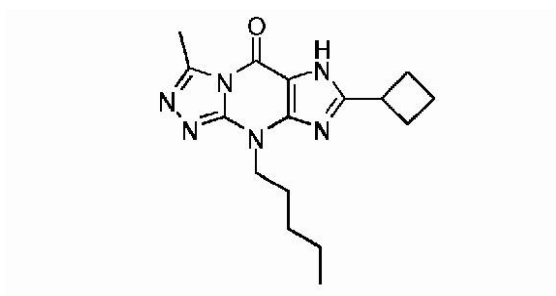
10

表題化合物を、実施例30について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{14}H_{18}N_9O$ についてのLCMS計算値(M+H): 328.2; 実測値: 328.2。

【実施例32】

7-シクロブチル-3-メチル-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

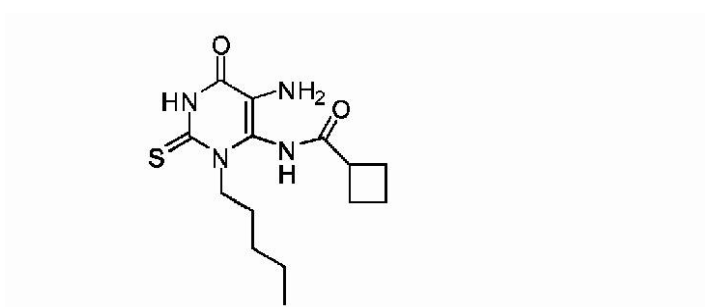
【化 108】



20

工程A: N-(5-アミノ-6-オキソ-3-ペンチル-2-チオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロピリミジン-4-イル)シクロブタンカルボキサミド

【化 109】



30

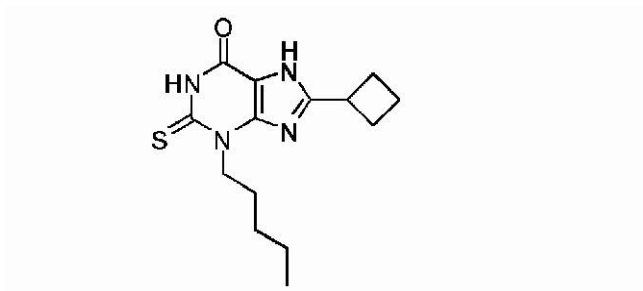
【0305】

DMF (20 mL) 中の5,6-ジアミノ-1-ペンチル-2-チオキソ-2,3-ジヒドロピリミジン-4(1H)-オン (1060 mg、0.00464 mol)、シクロブタンカルボン酸 (0.55 g、5.5 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス-(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (2.2 g、5.1 mmol) 及びトリエチルアミン (1.3 mL、9.3 mmol) の混合物を室温で4時間攪拌した。混合物を水で希釈した。形成された沈殿物をろ過し、乾燥して、所望の生成物を得た (1.20 g、83.27%)。 $C_{14}H_{23}N_4O_2S$ についてのLCMS計算値(M+H): 311.2; 実測値: 311.2。

40

工程B: 8-シクロブチル-3-ペンチル-2-チオキソ-1,2,3,7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

【化 1 1 0】



【0 3 0 6】

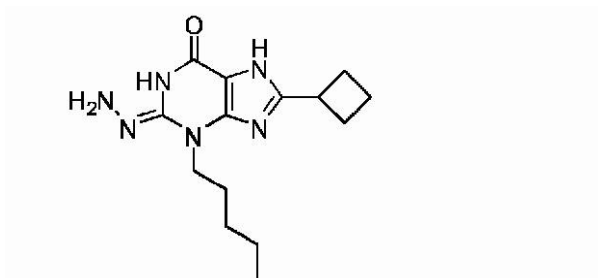
10

水 (25 mL) 及びメタノール (25 mL) 中の N-(5-アミノ-6-オキソ-3-ペンチル-2-チオキソ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリミジン-4-イル) シクロブタンカルボキサミド (720 mg、2.3 mmol) と 2.5 M 水酸化ナトリウムの混合物を 70℃ で 1 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を濃縮してメタノールを除去し、その後 pH = 5 に酸性化した。形成された沈殿物をろ過し、乾燥して、所望の生成物を得た (500 mg、73.7%)。C₁₄H₂₁N₄O₂S についての LCMS 計算値 (M+H)⁺: 293.1; 実測値: 293.1。

工程 C: (2E)-8-シクロブチル-3-ペンチル-3, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2, 6-ジオン 2-ヒドラゾン

【化 1 1 1】

20

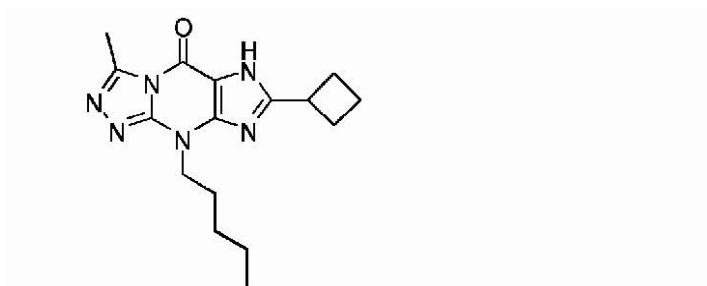


【0 3 0 7】

水 (20 mL) 中 20 M ヒドラジン中の 8-シクロブチル-3-ペンチル-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン (0.6 g、2.0 mmol) の混合物を 100℃ で一晩攪拌した。室温に冷却した後、形成された固体をろ過し、乾燥した。冷却後、固体を単離して、所望の生成物を得た (230 mg、38.6%)。C₁₄H₂₃N₆O についての LCMS 計算値 (M+H)⁺: 291.2; 実測値 291.2。

工程 D: 7-シクロブチル-3-メチル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン

【化 1 1 2】



【0 3 0 8】

(2E)-8-シクロブチル-3-ペンチル-3, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2, 6-ジオン 2-ヒドラゾン (100 mg、0.0003 mol) をオルト酢酸トリエチル (10 mL、0.05 mol) と混合し、その後 100℃ で一晩攪拌した。室温に冷却し

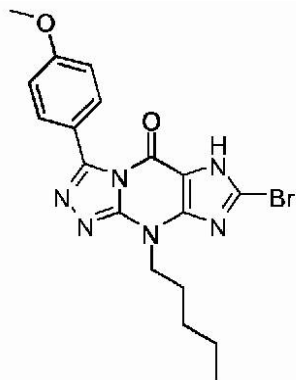
50

た後、混合物を濃縮し、分取LCMSによって精製して、所望の生成物を得た（10mg、9.2%）。¹H NMR（300MHz, CD₃OD）：δ 4.35（m, 2H）, 3.72（m, 1H）, 2.84（s, 3H）, 2.44（m, 4H）, 2.05（m, 2H）, 1.90（m, 2H）, 1.40（m, 4H）, 0.92（m, 3H）。C₁₆H₂₃N₆OについてのLCMS計算値（M+H）：315.2；実測値：315.2。

【実施例33】

7-ブロモ-3-(4-メトキシフェニル)-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化113】



10

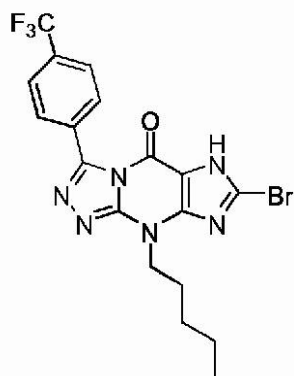
【0309】

表題化合物を、実施例16について記載したものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR（300MHz, CD₃OD）：δ 7.67（d, J=9.2Hz, 2H）, 7.03（d, J=9.2Hz, 2H）, 4.41（t, J=7.8Hz, 2H）, 3.88（s, 3H）, 1.96（m, 2H）, 1.44（m, 4H）, 0.94（m, 3H）。C₁₈H₂₀BrN₆O₂についてのLCMS計算値（M+H）：431.1；実測値：431.1。

【実施例34】

7-ブロモ-9-ペンチル-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化114】



30

【0310】

表題化合物を、実施例16について記載したものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR（300MHz, CD₃OD）：δ 7.94（d, J=8.6Hz, 2H）, 7.78（d, J=9.2Hz, 2H）, 4.44（t, J=7.3Hz, 2H）, 1.97（m, 2H）, 1.44（m, 4H）, 0.94（m, 3H）。C₁₈H₁₆BrF₃N₆OについてのLCMS計算値（M+H）：469.1；実測値：469.1。

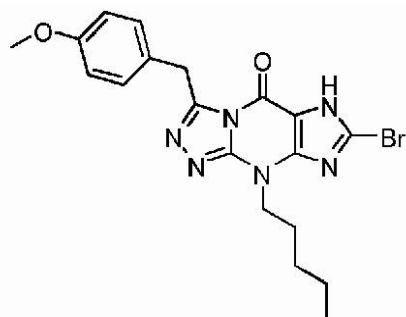
【実施例35】

7-ブロモ-3-(4-メトキシベンジル)-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

40

50

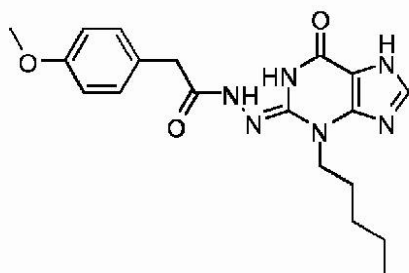
【化 1 1 5】



10

工程 A：2-（4-メトキシフェニル）-N'-[（2E）-6-オキソ-3-ペンチル-1, 3, 6, 7-テトラヒドロ-2H-プリン-2-イリデン] アセトヒドラジド

【化 1 1 6】



20

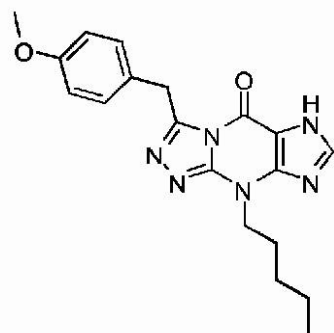
【0 3 1 1】

DMF（10 mL）中の（2E）-3-ペンチル-3, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2, 6-ジオン2-ヒドラゾン（0.30 g、1.3 mmol）、ベンゼン酢酸、4-メトキシ-（0.23 g、1.4 mmol）、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス-（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（0.62 g、1.40 mmol）及びトリエチルアミン（0.53 mL、3.8 mmol）の混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出した（3回）。併合有機層を乾燥し（MgSO₄）、ろ過して、濃縮し、所望の生成物を得た（560 mg、98%）。C₁₉H₂₅N₆O₃についてのLCMS計算値（M+H）：385.2；実測値：385.2。

30

工程 B：3-（4-メトキシベンジル）-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] プリン-5-オン

【化 1 1 7】



40

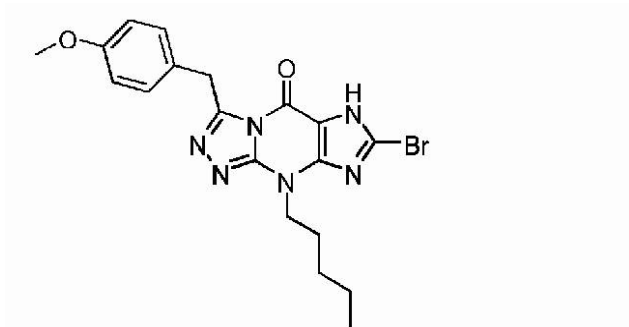
【0 3 1 2】

トルエン（30 mL）中の2-（4-メトキシフェニル）-N'-[（2E）-6-オキソ-3-ペンチル-1, 3, 6, 7-テトラヒドロ-2H-プリン-2-イリデン] アセトヒドラジド（0.66 g、1.4 mmol）を一晩還流した。反応混合物を濃縮して、粗生成物を固体として得た。固体を酢酸エチルで洗浄し、乾燥して、所望の生成物を得た（490 mg、92%）。C₁₉H₂₃N₆O₂についてのLCMS計算値（M+H）：367.2；実測値：367.2。

50

工程C：7-ブロモ-3-(4-メトキシベンジル)-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化118】



10

【0313】

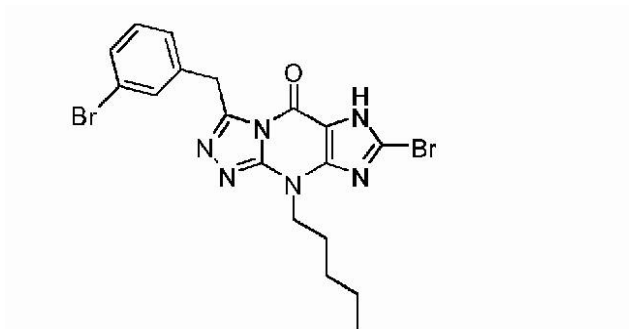
THF中の3-(4-メトキシベンジル)-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン(0.40g、1.1mmol)の溶液に、N-ブロモスクシンイミド(0.29g、1.6mmol)を添加した。混合物を70℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取LCMSによって精製して、所望の生成物を得た(290mg、60%)。¹H NMR(300MHz, d₆-DMSO): δ 7.16(d, J=8.3Hz, 2H), 6.81(d, J=8.3Hz, 2H), 4.46(s, 3H), 4.20(t, J=7.2Hz, 2H), 3.67(s, 2H), 1.79(m, 2H), 1.28(m, 4H), 0.83(m, 3H)。C₁₉H₂₁BrN₆O₂についてのLCMS計算値(M+H): 445.1;実測値: 445.0, 447.0。

20

[実施例36]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-(3-ブロモベンジル)-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

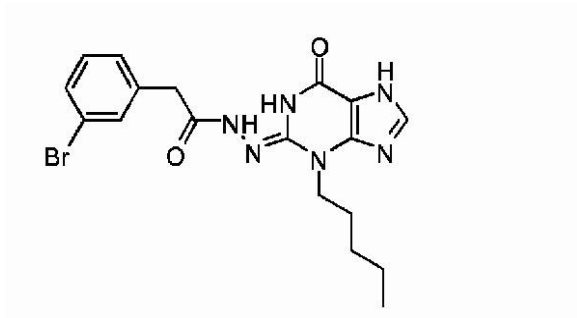
【化119】



30

工程A：2-(3-ブロモフェニル)-N'-[(2E)-6-オキソ-3-ペンチル-1,3,6,7-テトラヒドロ-2H-プリン-2-イリデン]アセトヒドラジド

【化120】



40

【0314】

DMF(10mL)中の(2E)-3-ペンチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-

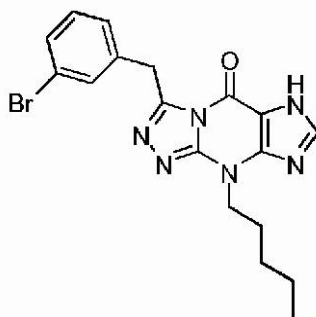
50

2, 6-ジオン2-ヒドラゾン (0.30 g、1.3 mmol)、(3-ブロモフェニル) 酢酸 (0.30 g、1.4 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス-(ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (0.62 g、1.4 mmol) 及びトリエチルアミン (0.53 mL、3.8 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈した。固体をろ過し、酢酸エチルで洗浄して、乾燥し、所望の生成物を得た (430 mg、78.2%)。C₁₈H₂₂BrN₆O₂ についての LCMS 計算値 (M+H): 433.1; 実測値: 433.1。

工程 B: 3-(3-ブロモベンジル)-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン

【化 1 2 1】

10



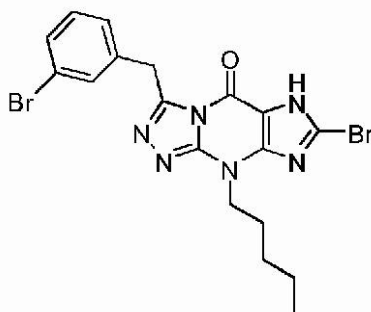
【0 3 1 5】

20

ベンゼン (100 mL) 中の 2-(3-ブロモフェニル)-N'-[(2E)-6-オキソ-3-ペンチル-1, 3, 6, 7-テトラヒドロ-2H-プリン-2-イリデン] アセトヒドラジド (1.8 g、4.2 mmol) の混合物を一晩還流した。反応混合物を濃縮して、所望の生成物 1.5 g を得た。C₁₈H₂₀BrN₆O についての LCMS 計算値 (M+H): 415.1; 実測値: 415.1。

工程 C: 7-ブロモ-9-ペンチル-3-(3-ブロモベンジル)-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン

【化 1 2 2】



30

【0 3 1 6】

テトラヒドロフラン (20 mL) 中の 3-(3-ブロモベンジル)-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン (210 mg、0.50 mmol) の溶液に、N-ブロモスクシンイミド (140 mg、0.00076 mol) を添加した。混合物を 70°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を分取 LCMS によって精製して、所望の生成物を得た (0.15 g、60%)。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.46 (s, 3H), 4.20 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.28 (m, 4H), 0.83 (m, 3H)。C₁₈H₁₉Br₂N₆O についての LCMS 計算値 (M+H): 493; 実測値: 493、495 及び 497。

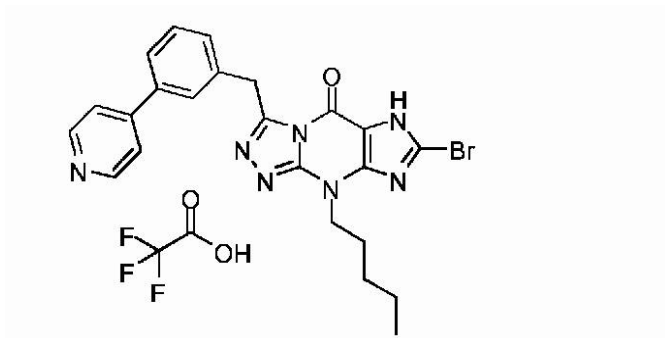
[実施例 37]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-(3-ピリジン-5-イルベンジル)-6, 9-ジ

50

ヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オントリフルオロアセテート

【化123】



10

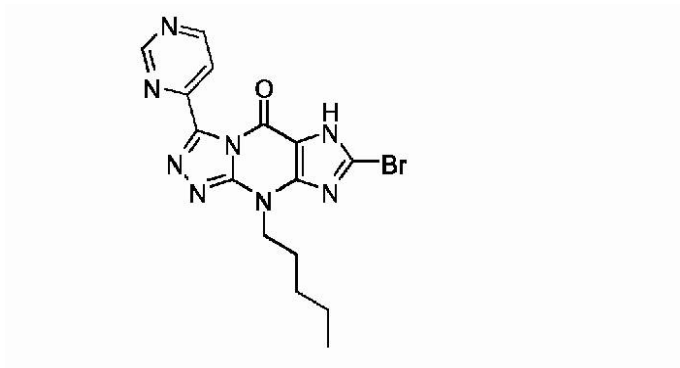
【0317】

表題化合物を、実施例35について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{23}H_{21}BrN_8O$ についてのLCMS計算値(M+H): 493.1; 実測値: 493.1、495.1。

[実施例38]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-ピリミジン-4-イル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン

【化124】



20

【0318】

表題化合物を、実施例35について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.30 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.96 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=5.3, 1.3$ Hz, 1H), 4.47 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.46 (m, 4H), 0.96 (m, 3H)。 $C_{15}H_{15}BrN_8O$ についてのLCMS計算値(M+H): 403.1; 実測値: 403.1、405.1。

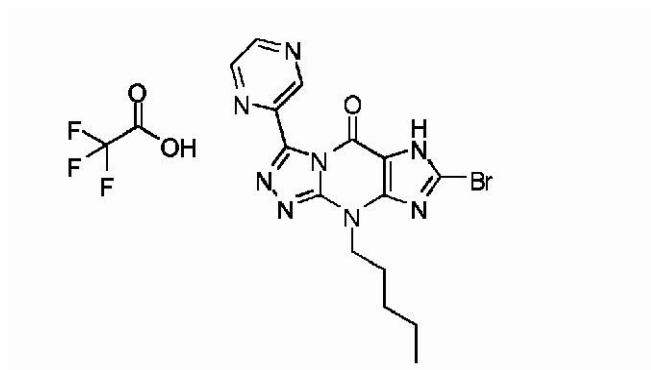
[実施例39]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-ピラジン-2-イル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オントリフルオロアセテート

30

40

【化 1 2 5】



10

【0 3 1 9】

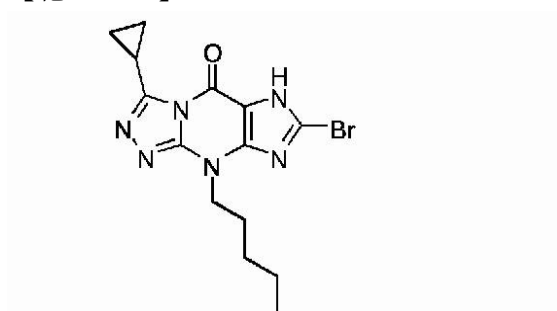
表題化合物を、実施例 3 5 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.30–9.25 (d, $J=1.0$ Hz, 1 H), 8.95–8.90 (dd, $J=1.0, 3.0$ Hz, 1 H), 7.95–7.91 (dd, $J=1.0, 3.0$ Hz, 1 H), 4.50–4.40 (m, 2 H), 2.00–1.90 (m, 2 H), 1.48–1.40 (m, 4 H), 0.95–0.90 (m, 3 H)。 $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrN}_8\text{O}$ についての LCMS 計算値 ($M+H$): 403.1; 実測値: 403.1、405.1。

【実施例 4 0】

7-ブロモ-3-シクロプロピル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン

20

【化 1 2 6】



30

【0 3 2 0】

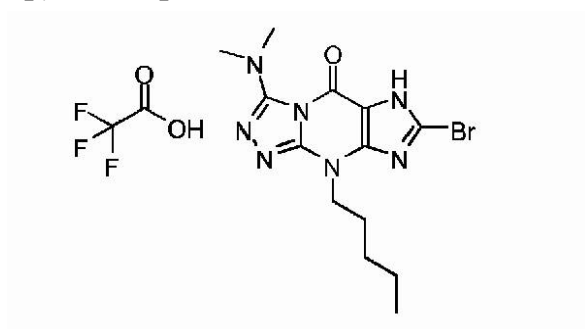
表題化合物を、実施例 1 6 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 4.18 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H), 2.82 (m, 1 H), 1.77 (m, 2 H), 1.28 (m, 4 H), 0.99 (m, 4 H), 0.83 (m, 3 H)。 $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrN}_6\text{O}$ についての LCMS 計算値 ($M+H$): 365.1; 実測値: 365.1、365.1。

【実施例 4 1】

7-ブロモ-3-(ジメチルアミノ)-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オントリフルオロアセテート

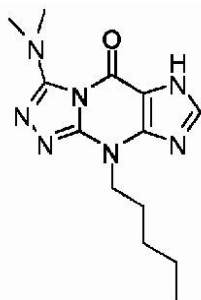
40

【化 1 2 7】



50

工程 A：3-（ジメチルアミノ）-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン
【化 1 2 8】



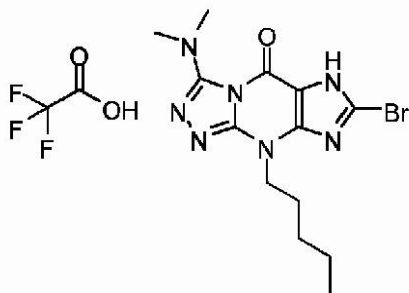
10

【0321】

塩化メチレン（10 mL）に [B] N-（ジクロロメチレン）-N-メチルメタナミニウムクロライド（0.21 g、1.3 mmol）を添加した。5 分間攪拌した後、（2Z）-3-ペンチル-3, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2, 6-ジオン2-ヒドラゾン（0.10 g、0.42 mmol）を添加し、混合物を室温で5時間攪拌した。LCMS 分析は、主要ピークとして生成物が形成されたことを示した。1N NaOHを注意深く添加して酸を中和し、混合物を塩化メチレンで3回抽出した。併合有機層をMgSO₄によって乾燥し、ろ過して、真空中で濃縮し、所望の生成物を得た（84 mg、69%）。C₁₃H₂₀N₇OについてのLCMS計算値（M+H）：290.2；実測値：290.1。

20

工程 B：7-ブロモ-3-（ジメチルアミノ）-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オントリフルオロアセテート
【化 1 2 9】



30

【0322】

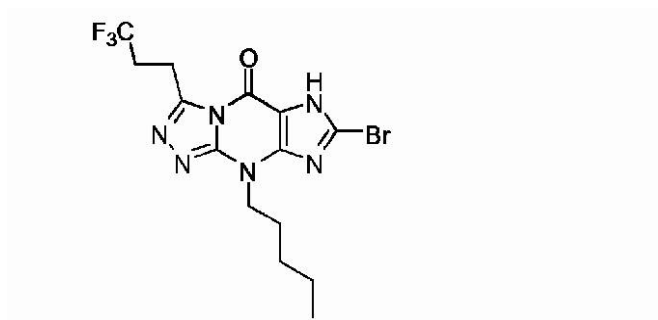
テトラヒドロフラン（20 mL）中の3-（ジメチルアミノ）-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン（80 mg、0.28 mmol）の混合物にN-ブロモスクシンイミド（59 mg、0.33 mmol）を添加した。混合物を70℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、分取LCMSによって精製して、所望の生成物を得た。C₁₃H₁₉BrN₇OについてのLCMS計算値（M+H）：368.1；実測値：368.0、370.0。

40

[実施例 4 2]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-（3, 3, 3-トリフルオロプロピル）-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン

【化 1 3 0】



10

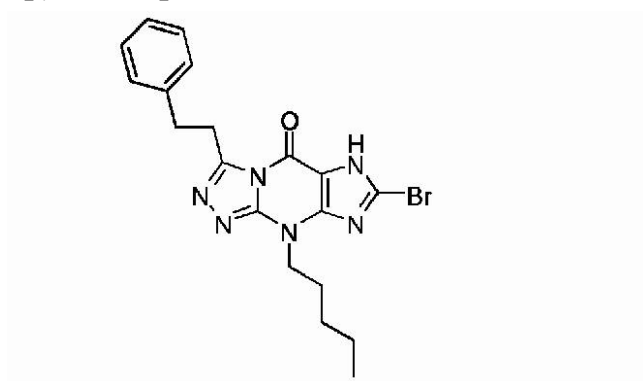
【 0 3 2 3】

表題化合物を、実施例 16 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{14}H_{16}BrF_3N_6O$ についての LCMS 計算値 ($M+H$) : 421.1 ; 実測値 : 421.1、423.1。

[実施例 43]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-(2-フェニルエチル)-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 1 3 1】



20

【 0 3 2 4】

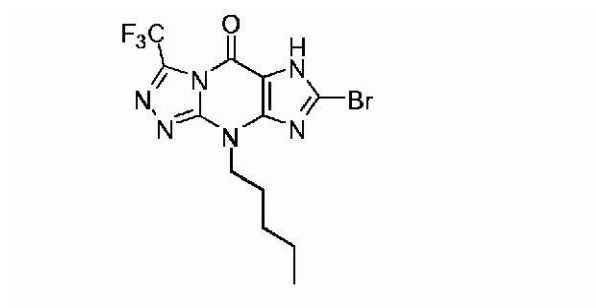
表題化合物を、実施例 16 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 7.23 (m, 5H), 4.32 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.53 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.11 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.40 (m, 4H), 0.92 (m, 3H)。 $C_{19}H_{21}BrN_6O$ についての LCMS 計算値 ($M+H$) : 429.1 ; 実測値 : 429.1、431.1。

30

[実施例 44]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-(トリフルオロメチル)-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

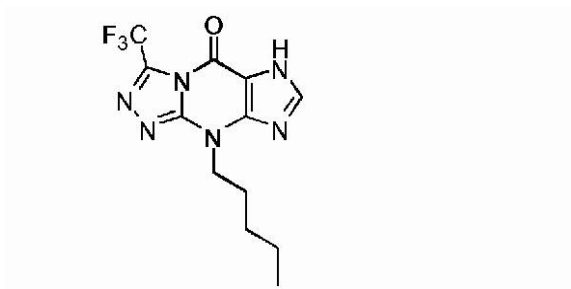
【化 1 3 2】



40

工程 A : 9-ペンチル-3-(トリフルオロメチル)-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 1 3 3】



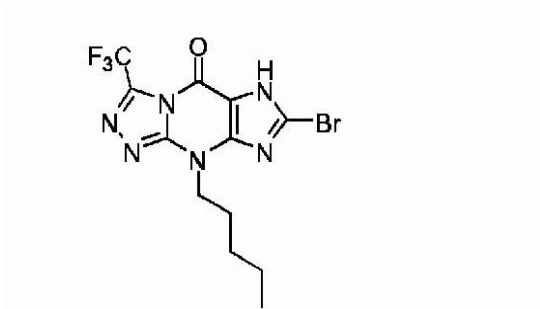
【0 3 2 5】

10

トリフルオロ酢酸（10 mL）中の（2E）-3-ペンチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン2-ヒドラゾン（200 mg、0.85 mmol）の混合物を一晩還流した。反応混合物を濃縮し、分取LCMSによって精製して、所望の生成物を得た（160 mg、60.2%）。 $C_{12}H_{14}F_3N_6O$ についてのLCMS計算値（M+H）：315.1；実測値：315.0。

工程B：7-ブロモ-9-ペンチル-3-（トリフルオロメチル）-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 1 3 4】



20

【0 3 2 6】

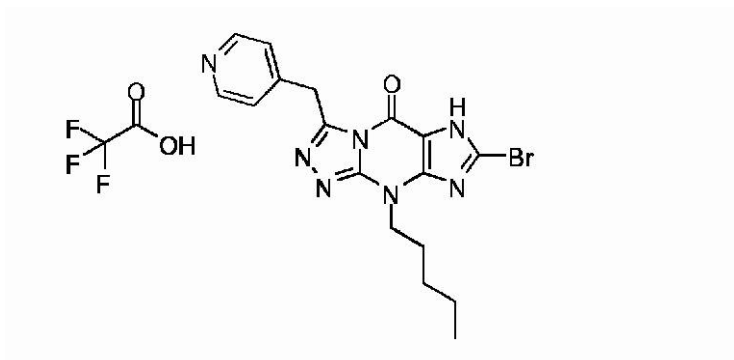
テトラヒドロフラン（10 mL）中の9-ペンチル-3-（トリフルオロメチル）-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン（50 mg、0.16 mmol）の混合物にN-ブロモスクシンイミド（42 mg、0.24 mmol）を添加した。混合物を70℃で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、分取LCMSによって精製して、所望の生成物を得た。 ^1H NMR（300 MHz, CD_3OD ）： δ 4.44（t, $J=7.6$ Hz, 2H），1.94（m, 2H），1.42（m, 4H），0.93（m, 3H）。 $C_{12}H_{13}BrF_3N_6O$ についてのLCMS計算値（M+H）：393.0；実測値：393.0、395.0。

30

[実施例 4 5]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-（ピリジン-4-イルメチル）-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オントリフルオロアセテート

【化 1 3 5】



40

【0 3 2 7】

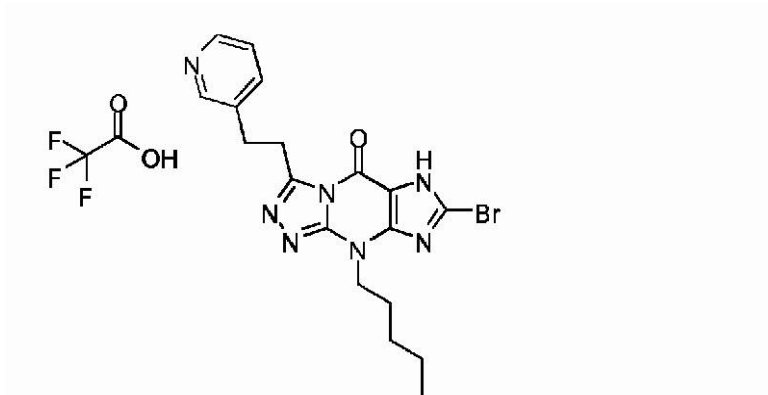
50

表題化合物を、実施例 35 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{17}H_{18}BrN_7O$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 416.1 ; 実測値 : 416、418。

[実施例 46]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-(2-ピリジン-3-イルエチル)-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オントリフルオロアセテート

【化 136】



10

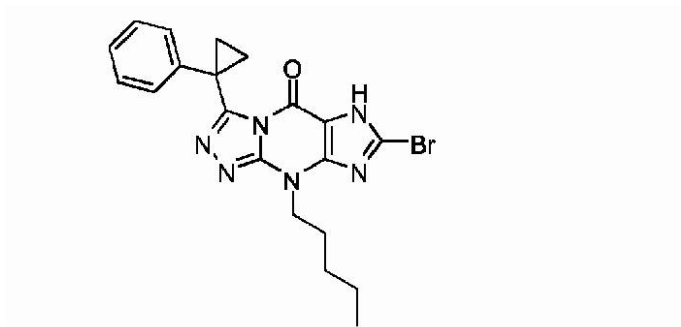
【0328】

表題化合物を、実施例 35 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{18}H_{20}BrN_7O$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 429.1 ; 実測値 : 430.0、432.0。

[実施例 47]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-(1-フェニルシクロプロピル)-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 137】



30

【0329】

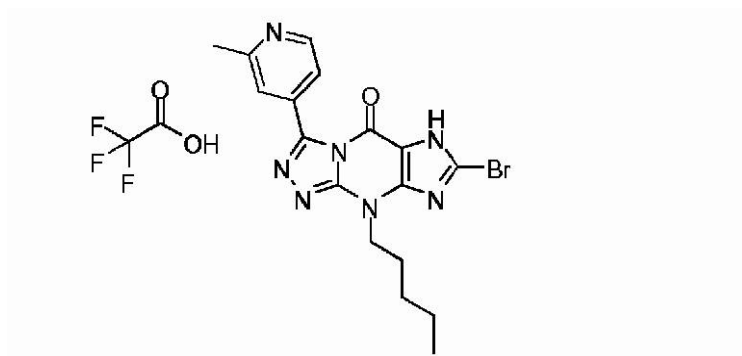
表題化合物を、実施例 35 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{20}H_{21}BrN_6O$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 441.1 ; 実測値 : 441.0、443.0。

[実施例 48]

7-ブロモ-3-(2-メチルピリジン-4-イル)-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オントリフルオロアセテート

40

【化 1 3 8】



10

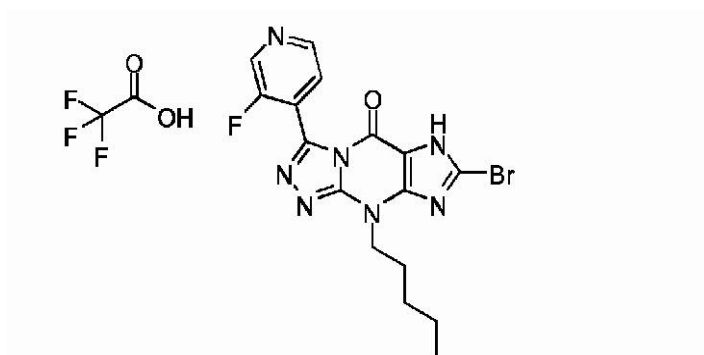
【0 3 3 0】

表題化合物を、実施例 16 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{17}H_{18}BrN_7O$ についての LCMS 計算値 ($M+H$): 416.1; 実測値: 416.0、418.0。

[実施例 49]

7-ブロモ-3-(3-フルオロピリジン-4-イル)-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オントリフルオロアセテート

【化 1 3 9】



20

30

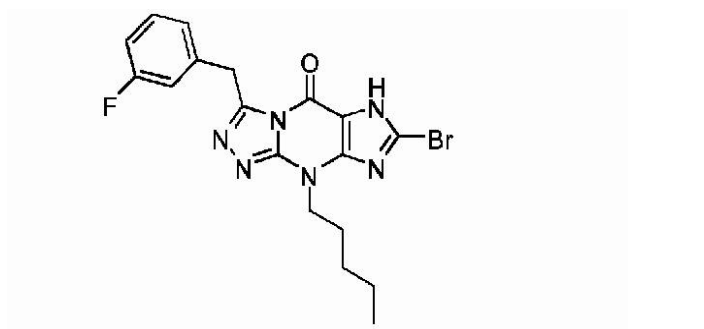
【0 3 3 1】

表題化合物を、実施例 16 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{16}H_{15}BrFN_7O$ についての LCMS 計算値 ($M+H$): 421.1; 実測値: 421.0、423.0。

[実施例 50]

7-ブロモ-3-(3-フルオロベンジル)-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 1 4 0】



40

【0 3 3 2】

表題化合物を、実施例 35 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{18}H_{18}BrFN_6O$ についての LCMS 計算値 ($M+H$): 433.1; 実測値: 43

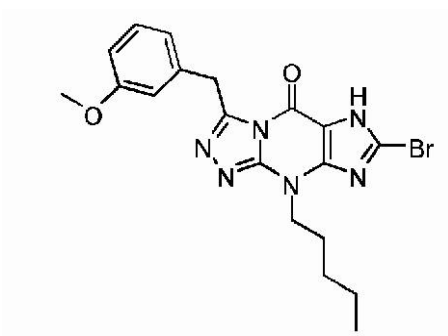
50

3. 0、435. 0。

〔実施例 51〕

7-ブロモ-3-(3-メトキシベンジル)-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン

【化141】



10

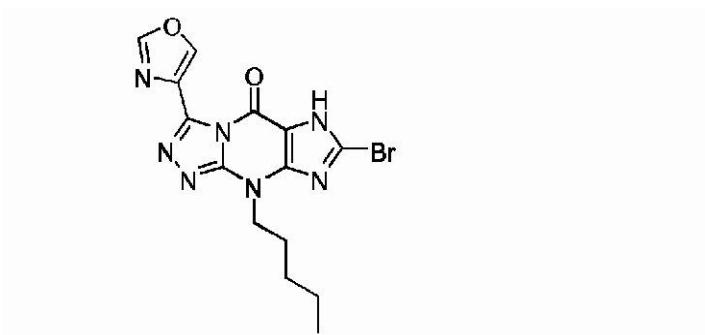
【0333】

表題化合物を、実施例 35 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{19}H_{21}BrN_6O_2$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 445. 1 ; 実測値 : 445. 1、447. 0。

〔実施例 52〕

7-ブロモ-3-(1, 3-オキサゾール-4-イル)-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン

【化142】



30

【0334】

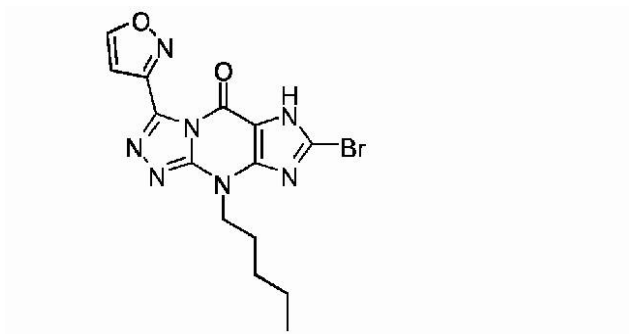
表題化合物を、実施例 35 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 8. 68 (d, $J=0. 9$ Hz, 1H), 8. 33 (d, $J=0. 9$ Hz, 1H), 4. 40 (t, $J=7. 3$ Hz, 2H), 1. 95 (m, 2H), 1. 42 (m, 4H), 0. 93 (m, 3H)。 $C_{14}H_{14}BrN_7O_2$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 392. 1 ; 実測値 : 392, 0、394. 0。

〔実施例 53〕

7-ブロモ-3-イソオキサゾール-3-イル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン

40

【化 1 4 3】



10

【0 3 3 5】

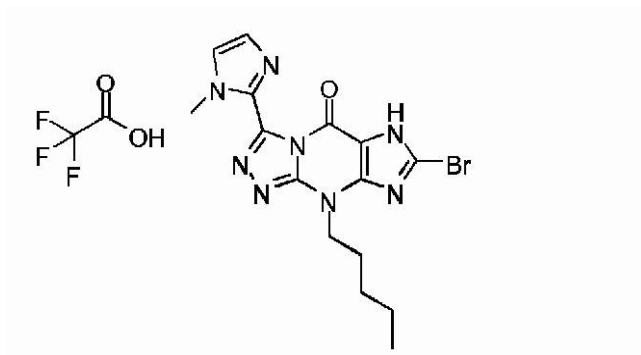
表題化合物を、実施例 3 5 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.85 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.45 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.43 (m, 4H), 0.94 (m, 3H)。 $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrN}_7\text{O}_2$ についての LCMS 計算値 ($\text{M}+\text{H}$): 392.1; 実測値: 392.0、394.0。

【実施例 5 4】

7-ブロモ-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オントリフルオロアセテート

20

【化 1 4 4】



30

【0 3 3 6】

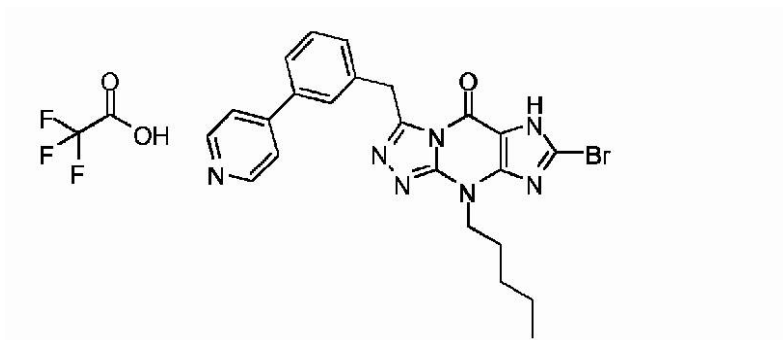
表題化合物を、実施例 3 5 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrN}_8\text{O}$ についての LCMS 計算値 ($\text{M}+\text{H}$): 405.1; 実測値: 405.0、407.0。

【実施例 5 5】

7-ブロモ-9-ペンチル-3-(3-ピリジン-4-イルベンジル)-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オントリフルオロアセテート

40

【化 1 4 5】



50

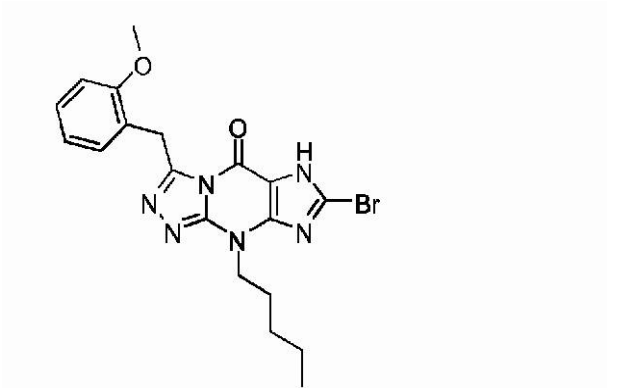
【0337】

表題化合物を、実施例35について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{23}H_{22}BrN_7O$ についてのLCMS計算値(M+H): 492.1; 実測値: 492.1、494.1。

[実施例56]

7-ブロモ-3-(2-メキシベンジル)-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化146】



10

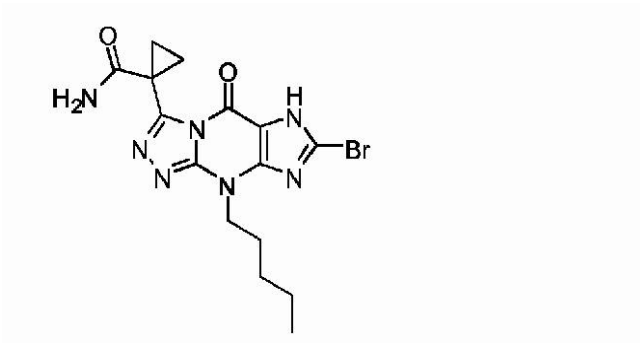
【0338】

表題化合物を、実施例35について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{19}H_{21}BrN_6O_2$ についてのLCMS計算値(M+H): 445.1; 実測値: 445.0、447.0。

[実施例57]

1-(7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【化147】



30

【0339】

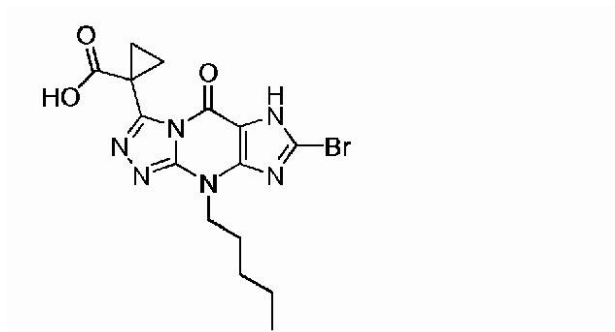
表題化合物を、実施例35について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 4.35 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.43 (m, 4H), 0.94 (m, 3H)。 $C_{15}H_{18}BrN_7O_2$ についてのLCMS計算値(M+H): 408.1; 実測値: 408.0、410.0。

[実施例58]

1-(7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-3-イル)シクロプロパンカルボン酸

40

【化 1 4 8】



10

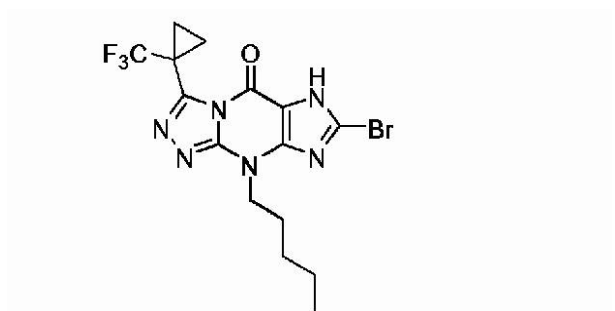
【0 3 4 0】

表題化合物を、実施例 35 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 4.35 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.41 (m, 4H), 0.92 (m, 3H)。 $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrN}_6\text{O}_3$ についての LCMS 計算値 ($\text{M}+\text{H}$): 409.1; 実測値: 409.0, 411.0。

[実施例 59]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 1 4 9】



20

【0 3 4 1】

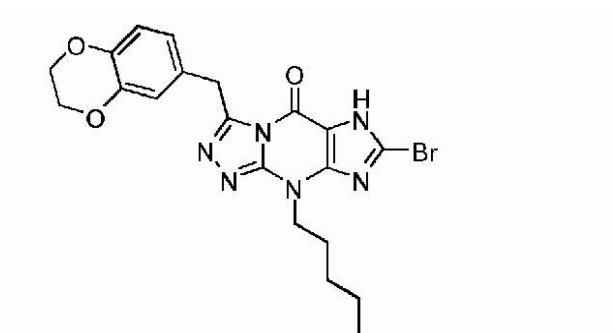
表題化合物を、実施例 35 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 4.37 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.41 (m, 4H), 0.92 (m, 3H)。 $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrF}_3\text{N}_6\text{O}$ についての LCMS 計算値 ($\text{M}+\text{H}$): 433.1; 実測値: 433.0, 435.0。

30

[実施例 60]

7-ブロモ-3-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシ-6-イルメチル)-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 1 5 0】



40

【0 3 4 2】

表題化合物を、実施例 35 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H

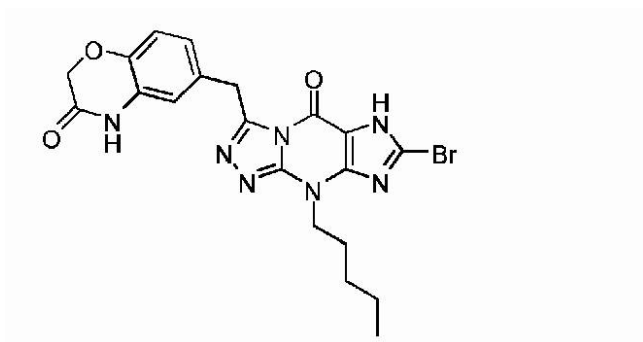
50

NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) : δ 6.71 (m, 3H), 4.41 (s, 2H), 4.20 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 4.15 (s, 4H), 1.79 (m, 2H), 1.29 (m, 4H), 0.84 (m, 3H)。C₂₀H₂₁BrN₆O₃ についての LCMS 計算値 (M+H) : 473.1 ; 実測値 : 473.0、475.0。

[実施例 61]

7-ブロモ-3-[(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル)メチル]-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化151】



10

【0343】

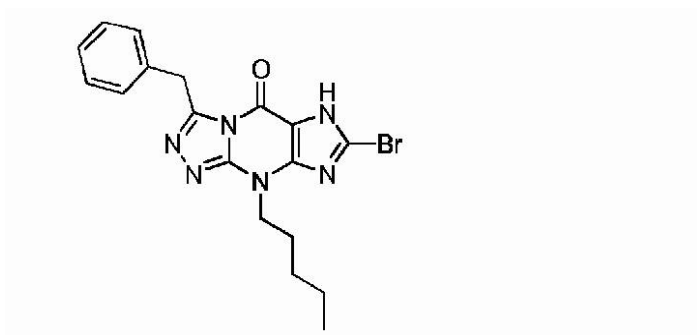
表題化合物を、実施例 35 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。C₂₀H₂₀BrN₇O₃ についての LCMS 計算値 (M+H) : 486.1 ; 実測値 : 486.0、488.0。

20

[実施例 62]

3-ベンジル-7-ブロモ-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化152】



30

【0344】

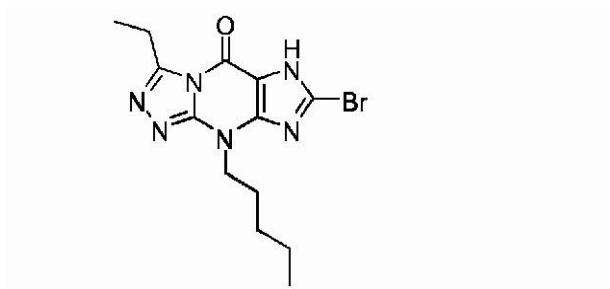
表題化合物を、実施例 16 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。C₁₈H₁₉BrN₆O についての LCMS 計算値 (M+H) : 415.1 ; 実測値 : 415.0、417.0。

[実施例 63]

7-ブロモ-3-エチル-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

40

【化 1 5 3】



【0 3 4 5】

10

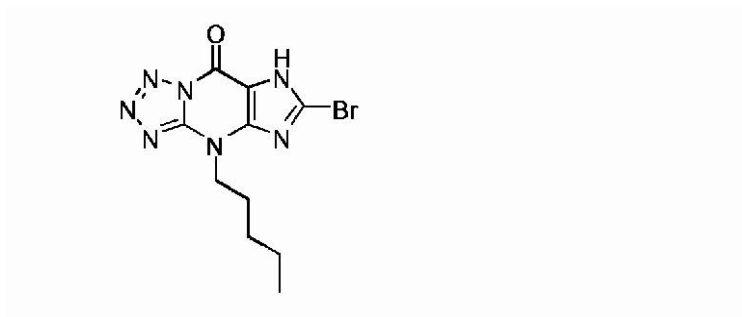
表題化合物を、実施例 5 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO) : δ 4.18 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.33 (br, 1H), 3.14 (dd, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.27 (m, 7H), 0.83 (m, 3H)。 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrN}_6\text{O}$ についての LCMS 計算値 ($M+H$) : 353.1 ; 実測値 : 353.0、353.0。

[実施例 6 4]

6-ブロモ-4-ペンチル-4,7-ジヒドロ-8H-テトラゾロ [1,5-a] プリン-8-オン

【化 1 5 4】

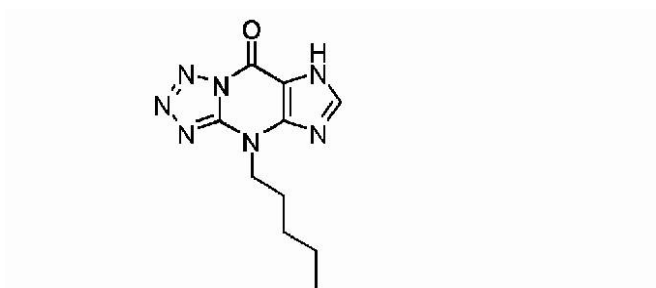
20



工程 A : 4-ペンチル-4,7-ジヒドロ-8H-テトラゾロ [1,5-a] プリン-8-オン

30

【化 1 5 5】



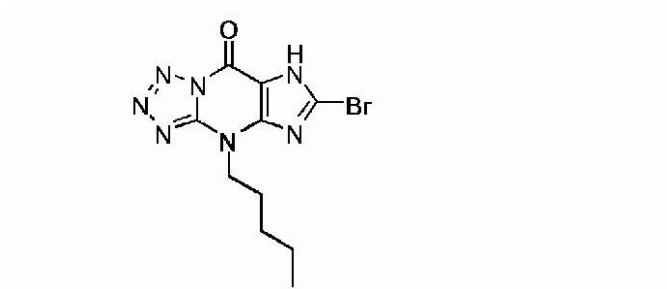
【0 3 4 6】

40

飽和 NaNO_2 (130 mg、1.89 mmol) 水溶液を、攪拌下に室温で 5% HCl 水溶液 (3 ml) 中の (2E)-3-ペンチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン-2-ヒドラゾン (150 mg、0.63 mmol) に滴下した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を飽和 NaHCO_3 溶液によって中和し、酢酸エチルで抽出した (3 回)。併合有機相をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。ろ過し、溶媒を蒸発させて、所望の生成物 (94.6 mg、60.7%) を白色固体として得た。 $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_7\text{O}$ についての LCMS 計算値 ($M+H$) : 248.1 ; 実測値 : 248.0。

工程 B : 6-ブロモ-4-ペンチル-4,7-ジヒドロ-8H-テトラゾロ [1,5-a] プリン-8-オン

【化 1 5 6】



【 0 3 4 7】

10

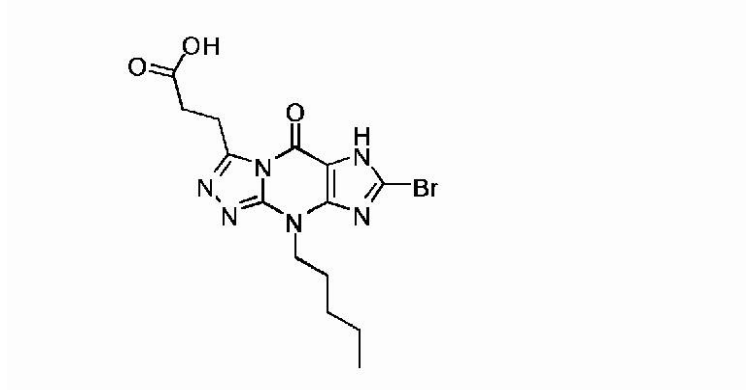
THF (20 ml) 中の 4-ペンチル-4, 7-ジヒドロ-8H-テトラゾロ [1, 5-a] プリン-8-オン (94.6 mg、0.38 mmol) と NBS (75 mg、0.42 mmol) の混合物を 70℃ で 1 時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残留物を分取 LC-MS によって精製し、所望の生成物を得た (17.1 mg、13.7%)。C₁₀H₁₃BrN₇O についての LCMS 計算値 (M+H) : 326.0 ; 実測値 : 326.0。

[実施例 6 5]

3-(7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-3-イル) プロパン酸

【化 1 5 7】

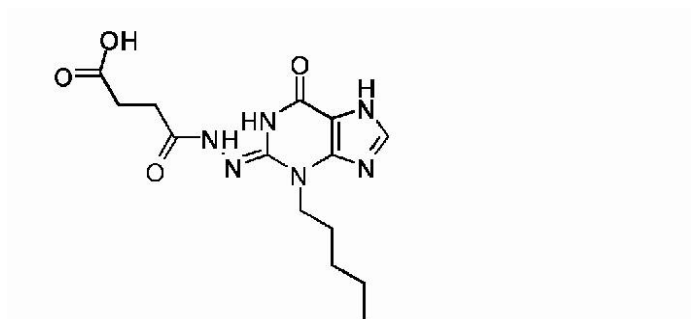
20



30

工程 A : (4E)-4-[(2E)-(6-オキソ-3-ペンチル-1, 3, 6, 7-テトラヒドロ-2H-プリン-2-イリデン) ヒドラゾノ] ブタン酸

【化 1 5 8】



40

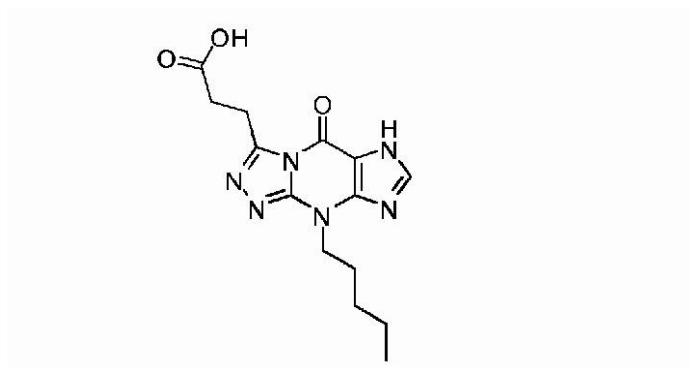
【 0 3 4 8】

EtOH (70 ml) 中の (2E)-3-ペンチル-3, 7-ジヒドロ-1H-プリン e-2, 6-ジオン 2-ヒドラゾン (1.0 g、4.2 mmol) 及び 4-オキソブタン酸 (3.4 g、水中 15%、5.1 mmol) の混合物を 1 時間半還流した。溶媒を蒸発させ、所望の生成物 (1.3 g、96%) を帯黄色固体として得た。C₁₄H₂₁N₆O₃ についての LCMS 計算値 (M+H) : 321.1 ; 実測値 : 321.1。

工程 B : 3-(5-オキソ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-3-イル) プロパン酸

50

【化 1 5 9】



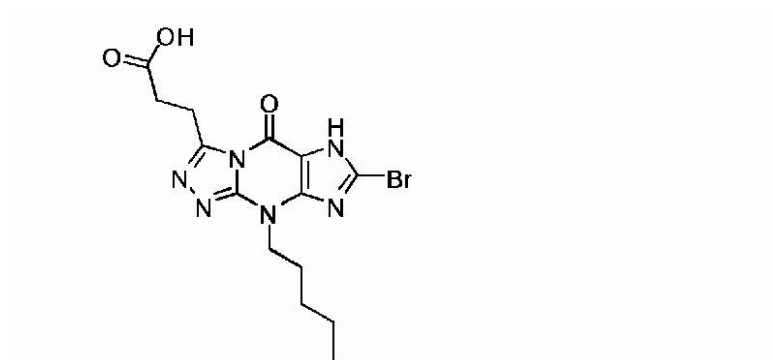
10

【 0 3 4 9】

酢酸（70 ml）中の（4E）-4-〔（2E）-（6-オキソ-3-ペンチル-1,3,6,7-テトラヒドロ-2H-プリン-2-イリデン）ヒドラゾノ〕ブタン酸（1.367 g、5.1 mmol）の混合物を1時間還流した。溶媒を蒸発させ、所望の生成物（1.29 g、99%）を帯黄色固体として得た。C₁₄H₁₉N₆O₃ についての LCMS 計算値（M+H）：319.2；実測値：319.2。

工程 C：3-（7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-3-イル）プロパン酸

【化 1 6 0】



20

30

【 0 3 5 0】

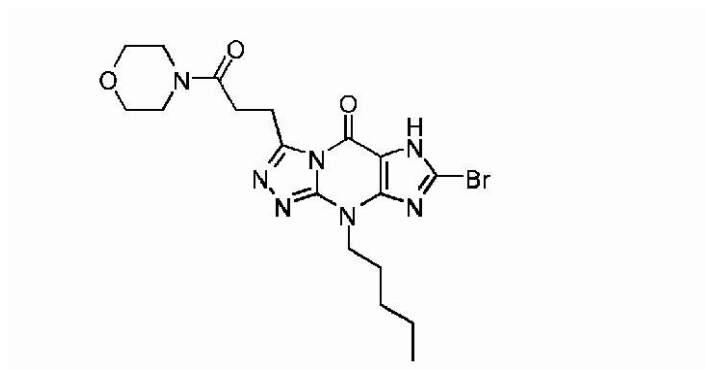
THF（25 ml）中の 3-（5-オキソ-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-3-イル）プロパン酸（203 mg、0.64 mmol）と NBS（125.8 mg、7.0 mmol）の混合物を 70℃で 2 時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残留物を分取 LC-MS によって精製し、所望の生成物 60.2 mg（23.7%）を白色固体として得た（60.2 mg、23.7%）。C₁₄H₁₈BrN₆O₃ についての LCMS 計算値（M+H）：397.1；実測値：371.1。

〔実施例 6 6〕

7-ブロモ-3-（3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロピル）-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

40

【化 1 6 1】



10

【0 3 5 1】

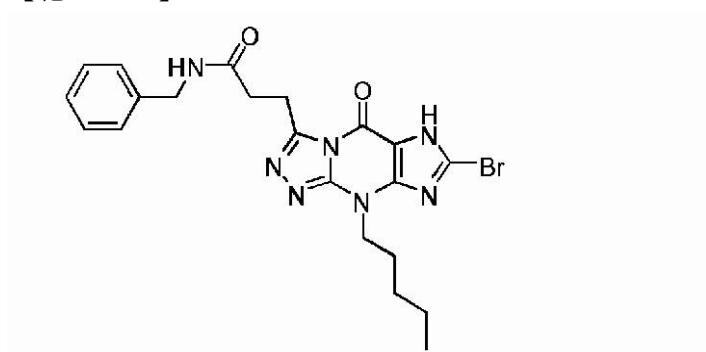
CH₂Cl₂ (10 ml) 中の 3-(7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-3-イル) プロパン酸 (50 mg、0.126 mmol)、モルホリン (21.0 mg、0.252 mmol)、トリエチルアミン (25.5 mg、0.252 mmol) 及び BOP (61.5 mg、0.139 mmol) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残留物を分取 LC-MS によって精製し、所望の生成物 (37.2 mg、60%) を白色固体として得た。C₁₈H₂₅BrN₇O₃ についての LCMS 計算値 (M+H): 466.1; 実測値: 466.1。

20

[実施例 6 7]

N-ベンジル-3-(7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-3-イル) プロパンアミド

【化 1 6 2】



30

【0 3 5 2】

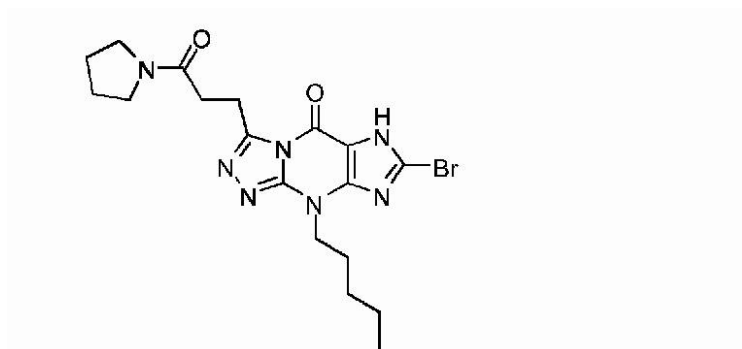
表題化合物を、実施例 66 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8.43 (m, 1H), 7.25 (m, 5H), 4.22 (m, 4H), 3.42 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.30 (m, 4H), 0.84 (m, 3H)。C₂₁H₂₅BrN₇O₂ についての LCMS 計算値 (M+H): 486.1; 実測値: 486.1、488.0。

40

[実施例 6 8]

7-ブロモ-3-(3-オキソ-3-ピロリジン-1-イルプロピル)-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリミジン-5-オン

【化 1 6 3】



10

【0 3 5 3】

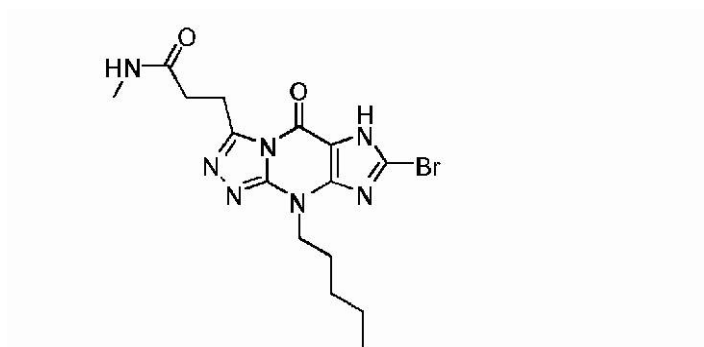
表題化合物を、実施例 66 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : δ 4.19 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.40 (m, 4H), 3.26 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.80 (m, 6H), 1.29 (m, 4H), 0.83 (m, 3H)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{BrN}_6\text{O}_2$ についての LCMS 計算値 ($M+H$) : 449.130 ; 実測値 : 449.1、451.1。

[実施例 69]

3-(7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,2-d][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリミジン-3-イル)-N-メチルプロパンアミド

20

【化 1 6 4】



30

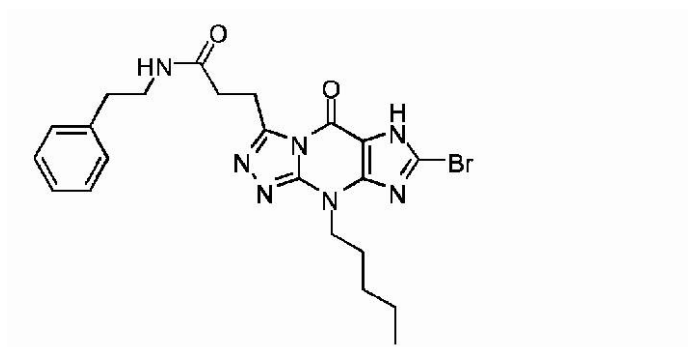
【0 3 5 4】

表題化合物を、実施例 66 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrN}_6\text{O}_2$ についての LCMS 計算値 ($M+H$) : 409.1 ; 実測値 : 409.1、411.1。

[実施例 70]

3-(7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-3-イル)-N-(2-フェニルエチル)プロパンアミド

【化 1 6 5】



40

【0 3 5 5】

50

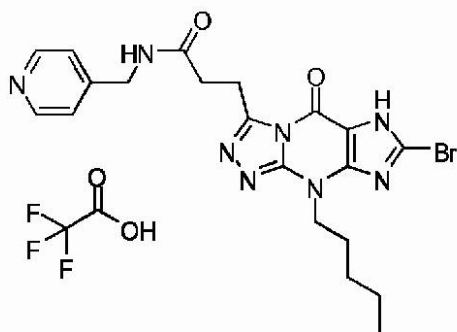
表題化合物を、実施例 66 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : δ 8.01 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J=5.3, 6.9$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J=6.9$, 2H), 4.20 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.66 (t, $J=8.3$ Hz, 2H), 2.57 (t, $J=8.3$ Hz, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.29 (m, 4H), 0.83 (m, 3H)。C₂₂H₂₇BrN₇O₂ についての LCMS 計算値 (M+H) : 500; 実測値 : 500.1、502.1。

[実施例 71]

3-(7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-3-イル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)プロパンアミドトリフルオロアセテート

10

【化 166】



20

【0356】

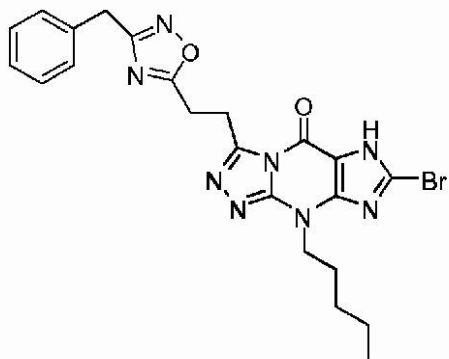
表題化合物を、実施例 66 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。C₂₀H₂₄BrN₈O₂ についての LCMS 計算値 (M+H) : 487.1; 実測値 : 487.1、489.0。

[実施例 72]

3-[2-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル]-7-ブロモ-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

30

【化 167】



40

【0357】

3-(7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-3-イル)プロパン酸 (50 mg、0.126 mmol) と CDI (21.8 mg、0.139 mmol) を無水 DMF (4 ml) 中で混合した。溶液を室温で 3 時間攪拌した後、ベンジルアミドキシム (22.5 mg、0.139 mmol) を添加し、溶液を 90℃ で 20 時間、次に 110℃ で 4 時間加熱した。溶媒の蒸発後、残留物を分取 LCMS によって精製し、所望の生成物 (8.2 mg、12.7%) を得た。C₂₂H₂₄BrN₈O₂ についての LCMS 計算値 (M+H) : 51

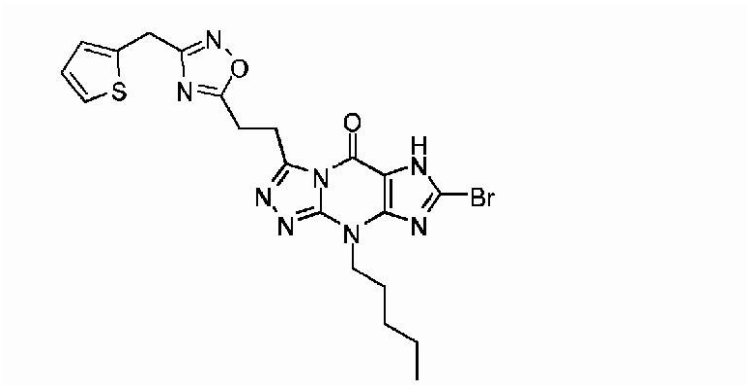
50

1. 1; 実測値: 511.1、513.1。

[実施例 73]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-{2-[3-(2-チエニルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル}-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化168】



10

【0358】

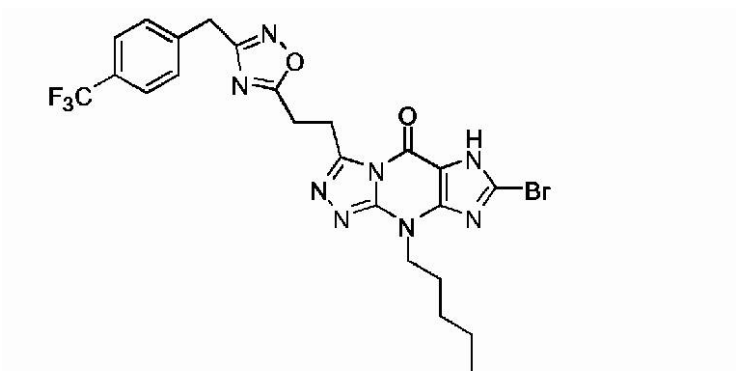
表題化合物を、実施例 72 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{20}H_{22}BrN_8O_2S$ についての LCMS 計算値 (M+H): 517.1; 実測値: 517.1、519.1。

20

[実施例 74]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-(2-{3-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}エチル)-6,9-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,2-d][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリミジン-5-オン

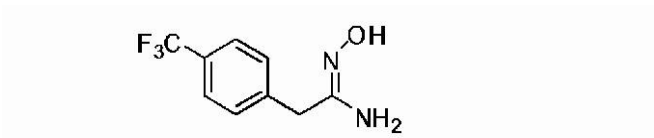
【化169】



30

工程 A: (1Z)-N'-ヒドロキシ-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エタンイミドアミド

【化170】



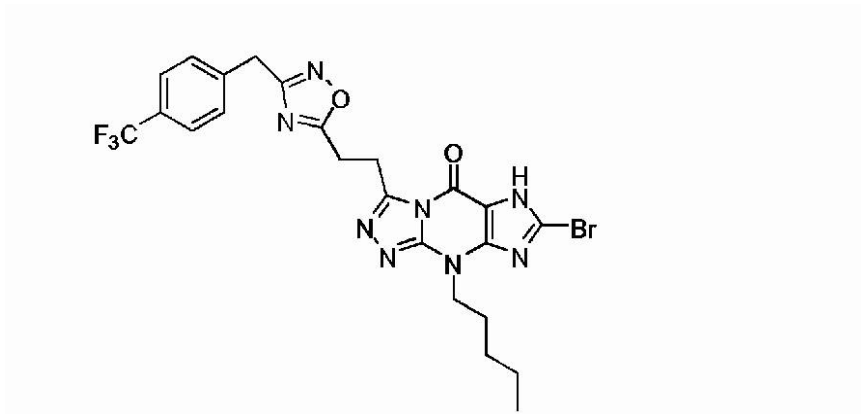
40

【0359】

MeOH (15 ml) 中の [4-(トリフルオロメチル)フェニル] アセトニトリル (1.0 g、5.4 mmol)、塩酸ヒドロキシルアミン (0.41 g、5.9 mmol) 及び $NaHCO_3$ (0.50 g、5.9 mmol) の懸濁液を 4 時間還流した。次に反応混合物を濃縮して溶媒メタノールを除去した。残留物を酢酸エチルで抽出した。併合有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して、濃縮し、所望の生成物 (1.0 g、84.9%) を白色固体として得た。 $C_9H_{10}F_3N_2O$ についての LCMS 計算値 (M+H): 219.1; 実測値: 219.1。

50

工程 B：7-ブロモ-9-ペンチル-3-（2-3-〔4-（トリフルオロメチル）ベンジル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イルエチル）-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ〔3, 2-d〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリミジン-5-オン【化171】



10

【0360】

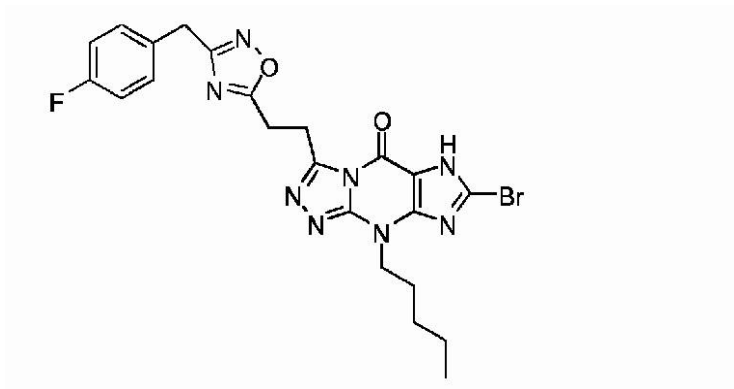
3-（7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕プリン-3-イル）プロパン酸（100mg、0.252mmol）及びCDI（44.9mg、0.277mmol）を無水DMF（4ml）に溶解した。溶液を室温で3時間攪拌した後、（1Z）-N'-ヒドロキシ-2-〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕エタンイミドアミド（60.4mg、0.277mmol）を添加し、溶液を90℃で20時間、次に110℃で4時間加熱した。溶媒の蒸発後、残留物を分取LC-MSによって精製し、所望の生成物（6.4mg、4.4%）を白色固体として得た。C₂₄H₂₄BrF₃N₇O₂についてのLCMS計算値（M+H）：578.1；実測値：578.1、580.1。

20

[実施例75]

7-ブロモ-3-〔2-〔3-（4-フルオロベンジル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕エチル〕-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕プリン-5-オン

【化172】



30

【0361】

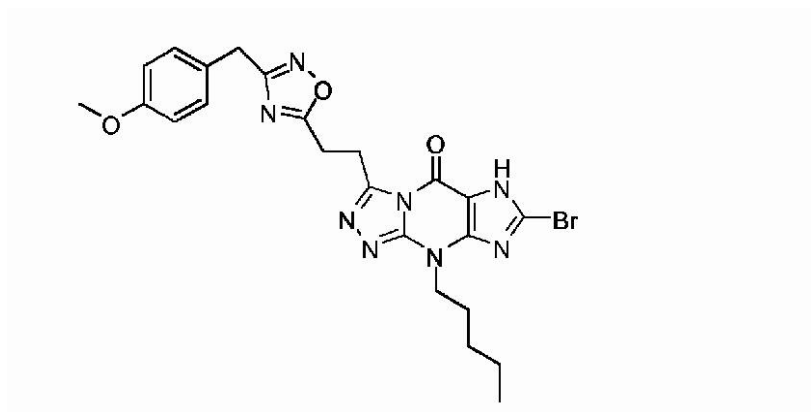
表題化合物を、実施例74について記載したものと類似の手順を用いて調製した。C₂₂H₂₂BrFN₈O₂についてのLCMS計算値（M+H）：529.1；実測値：529.1、531.1。

[実施例76]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-〔2-〔3-（4-メトキシベンジル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕エチル〕-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ〔3, 2-d〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリミジン-5-オン

40

【化 1 7 3】



10

【0 3 6 2】

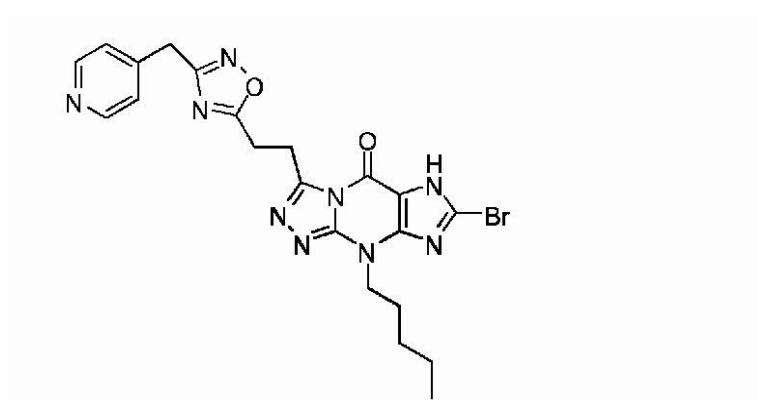
表題化合物を、実施例 7 4 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{23}H_{25}BrN_8O_3$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 541.1 ; 実測値 : 541.1、543.1。

[実施例 7 7]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-{2-[3-(ピリジン-4-イルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル}-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

20

【化 1 7 4】



30

【0 3 6 3】

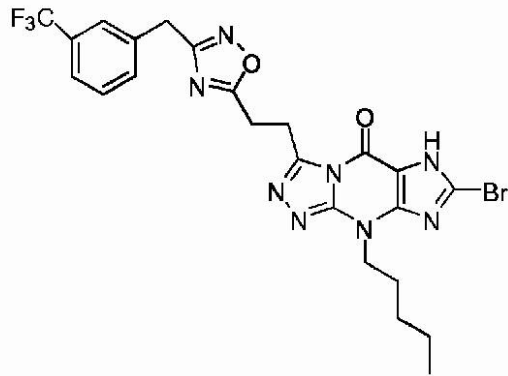
表題化合物を、実施例 7 4 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{21}H_{22}BrN_9O_2$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 512.1 ; 実測値 : 512.1、514.1。

[実施例 7 8]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-(2-{3-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}エチル)-6,9-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,2-d][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリミジン-5-オン

40

【化 1 7 5】



10

【0 3 6 4】

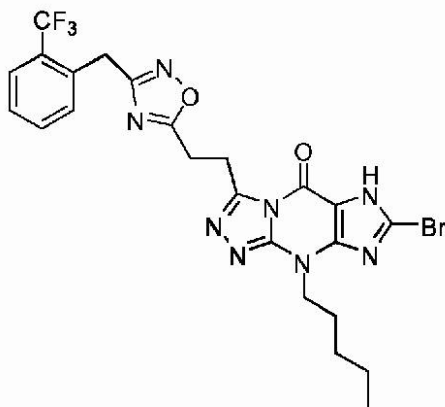
表題化合物を、実施例 7 4 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{24}H_{24}BrF_3N_7O_2$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 578.1 ; 実測値 : 578.1、580.1。

[実施例 7 9]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-(2-{3-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}エチル)-6,9-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,2-d][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリミジン-5-オン

20

【化 1 7 6】



30

【0 3 6 5】

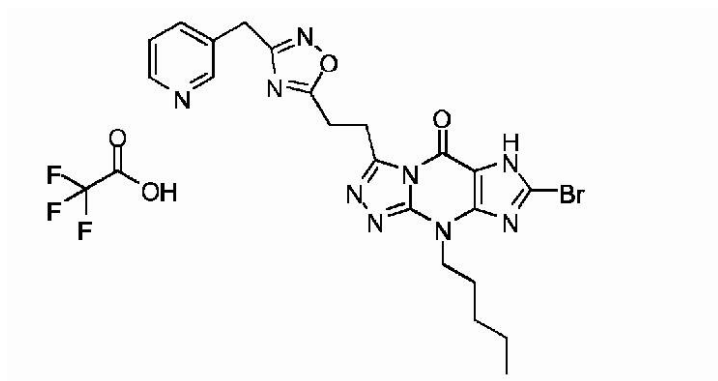
表題化合物を、実施例 7 4 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{24}H_{24}BrF_3N_7O_2$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 578.1 ; 実測値 : 578.1、580.1。

[実施例 8 0]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-{2-[3-(ピリジン-3-イルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル}-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オントリフルオロアセテート

40

【化 1 7 7】



10

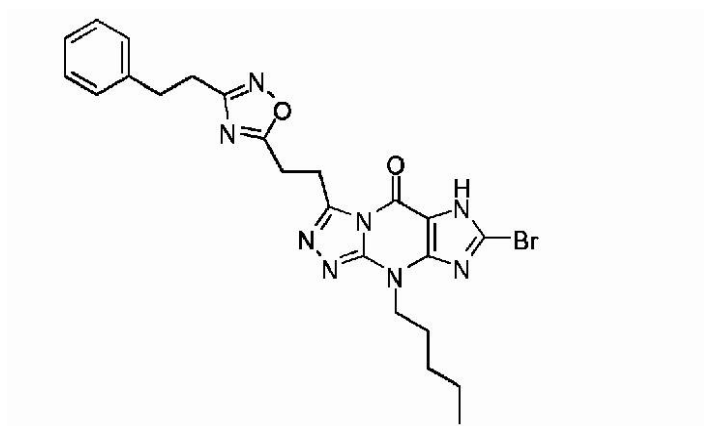
【0 3 6 6】

表題化合物を、実施例 7 4 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{21}H_{22}BrN_9O_2$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 512.1 ; 実測値 : 512.1、514.1。

[実施例 8 1]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-{2-[3-(2-フェニルエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル}-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 1 7 8】



20

30

【0 3 6 7】

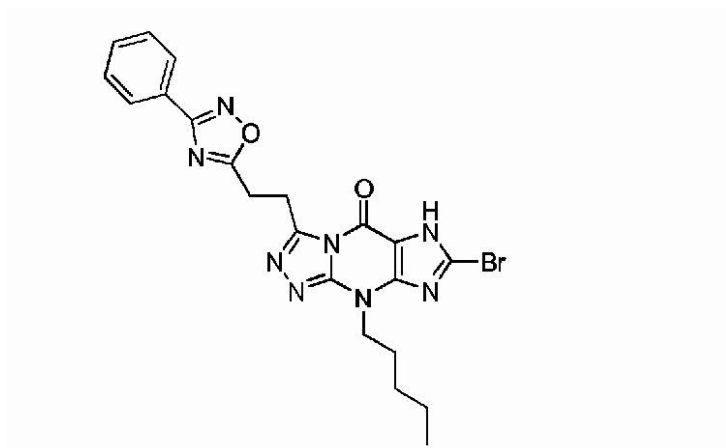
表題化合物を、実施例 7 4 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : δ 7.20 (m, 5H), 4.20 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 3.35 (br, 1H), 2.91 (s, 4H), 1.78 (m, 2H), 1.27 (m, 4H), 0.81 (m, 3H)。 $C_{23}H_{25}BrN_8O_2$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 525.1 ; 実測値 : 525.1、527.0。

[実施例 8 2]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-{2-(3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル}-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

40

【化 1 7 9】



10

【0 3 6 8】

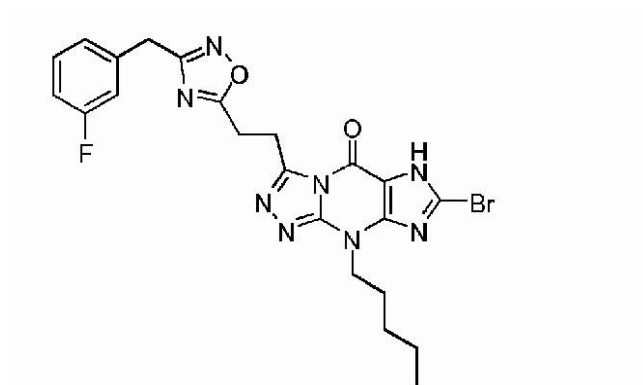
表題化合物を、実施例 7 4 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{21}H_{21}BrN_8O_2$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 497.1 ; 実測値 : 497.1、499.1。

[実施例 8 3]

7-ブロモ-3-{2-[3-(3-フルオロベンジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル}-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

20

【化 1 8 0】



30

【0 3 6 9】

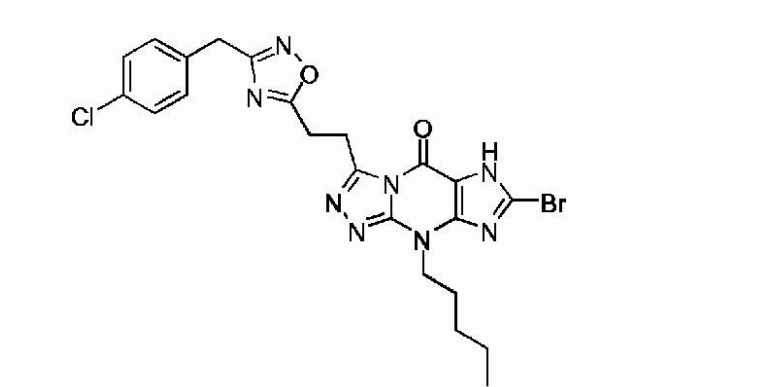
表題化合物を、実施例 7 4 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{22}H_{22}BrFN_8O_2$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 529.1 ; 実測値 : 529.1、531.1。

[実施例 8 4]

7-ブロモ-3-{2-[3-(4-クロロベンジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル}-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

40

【化 1 8 1】



10

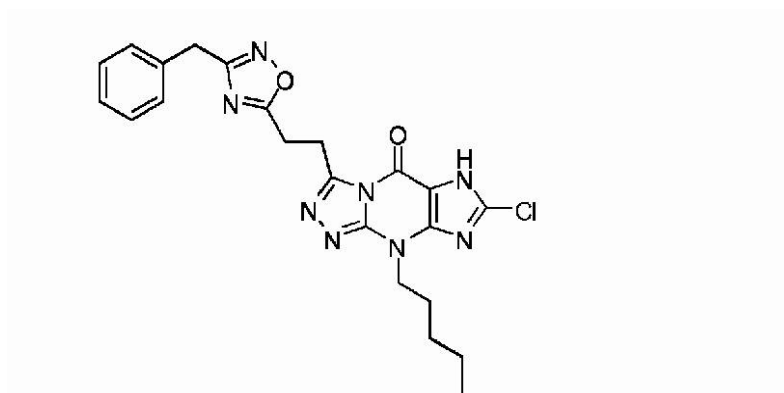
【0 3 7 0】

表題化合物を、実施例 7 4 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{22}H_{22}BrClN_8O_2$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 545.1 ; 実測値 : 545.1、547.1、549.1。

[実施例 8 5]

3-[2-(3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチル]-7-クロロ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン

【化 1 8 2】



20

30

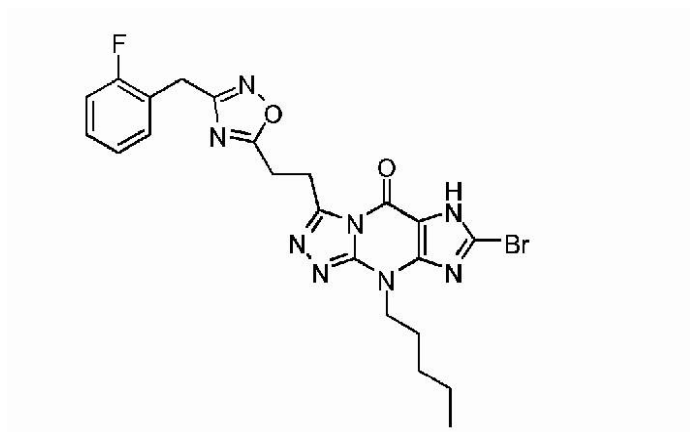
【0 3 7 1】

表題化合物を、実施例 7 2 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{22}H_{23}ClN_8O_2$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 467.2 ; 実測値 : 467.2。

[実施例 8 6]

7-ブロモ-3-{2-[3-(2-フルオロベンジル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]エチル}-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン

【化 1 8 3】



10

【0 3 7 2】

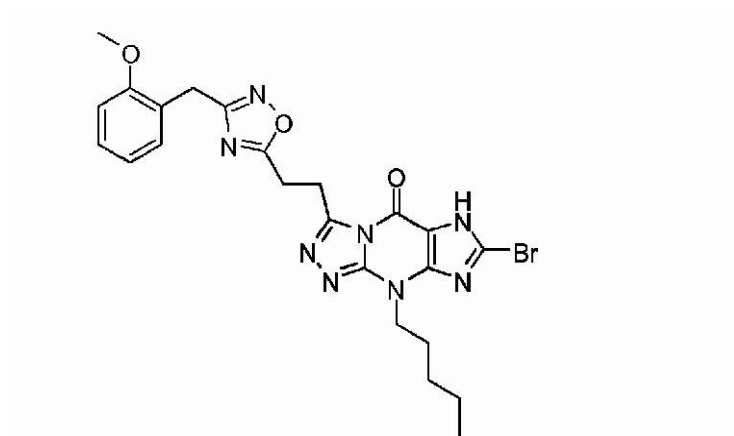
表題化合物を、実施例 7 4 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : δ 7.30 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 4.19 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.64 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.28 (m, 4H), 0.83 (m, 3H)。C₂₂H₂₂BrFN₈O₂ についての LCMS 計算値 (M+H) : 529.1 ; 実測値 : 529.1、531.1。

20

[実施例 8 7]

7-ブロモ-3- {2- [3- (2-メトキシベンジル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル} -9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリミジン-5-オン

【化 1 8 4】



30

【0 3 7 3】

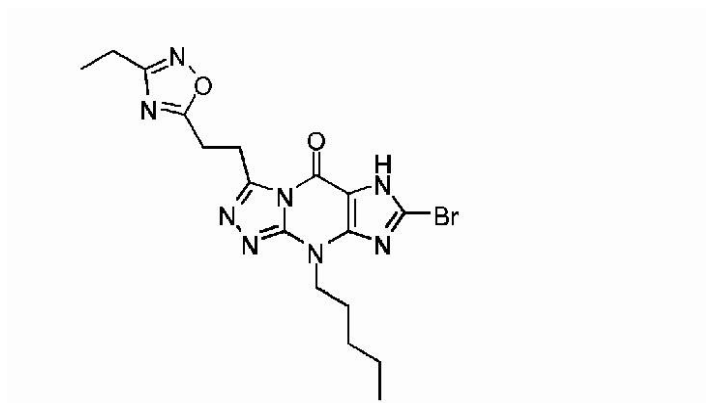
表題化合物を、実施例 7 4 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。C₂₃H₂₅BrN₈O₃ についての LCMS 計算値 (M+H) : 541.1 ; 実測値 : 541.1、543.1。

40

[実施例 8 8]

7-ブロモ-3- [2- (3-エチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) エチル] -9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリミジン-5-オン

【化 1 8 5】



10

【0 3 7 4】

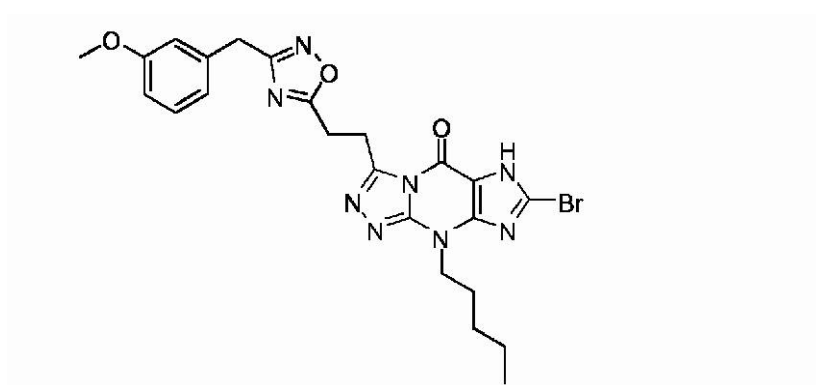
表題化合物を、実施例 7 2 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{17}H_{21}BrN_8O_2$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 449.1 ; 実測値 : 449.1。

[実施例 8 9]

7-ブロモ-3-{2-[3-(3-メトキシベンジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル}-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,2-d][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリミジン-5-オン

20

【化 1 8 6】



30

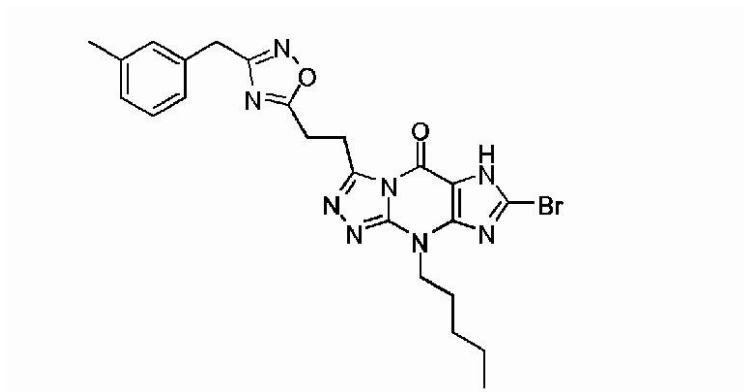
【0 3 7 5】

表題化合物を、実施例 7 4 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{23}H_{25}BrN_8O_3$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 541.1 ; 実測値 : 541.1、543.1。

[実施例 9 0]

7-ブロモ-3-{2-[3-(3-メチルベンジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル}-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,2-d][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリミジン-5-オン

【化 1 8 7】



10

【0 3 7 6】

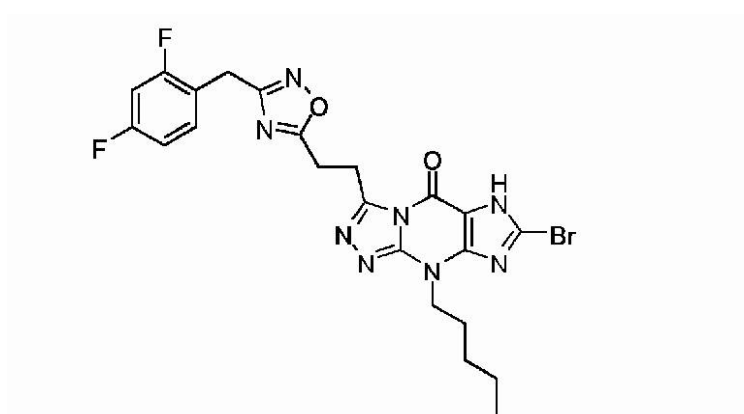
表題化合物を、実施例 7 4 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{23}H_{25}BrN_8O_2$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 525.1 ; 実測値 : 525.1、527.1。

[実施例 9 1]

7-ブロモ-3- {2- [3- (2, 4-ジフルオロベンジル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル} -9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリミジン-5-オン

20

【化 1 8 8】



30

【0 3 7 7】

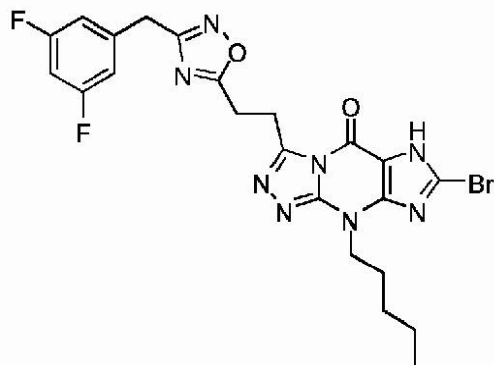
表題化合物を、実施例 7 4 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{22}H_{21}BrF_2N_8O_2$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 547.1 ; 実測値 : 547.1、549.1。

[実施例 9 2]

7-ブロモ-3- {2- [3- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル} -9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリミジン-5-オン

40

【化 1 8 9】



10

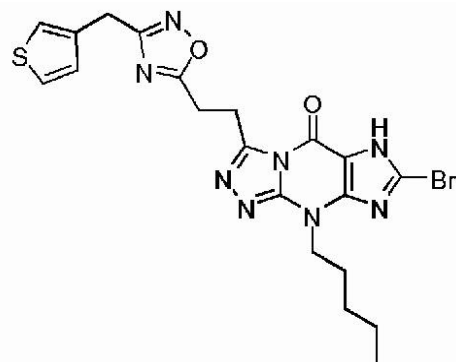
【0 3 7 8】

表題化合物を、実施例 7 4 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{22}H_{21}BrF_2N_8O_2$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 547.1 ; 実測値 : 547.1、549.1。

[実施例 9 3]

7-ブロモ-9-ペンチル-3- { 2 - [3 - (3-チエニルメチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル } - 6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン

【化 1 9 0】



20

30

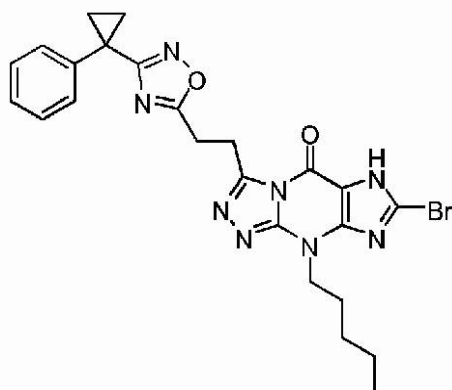
【0 3 7 9】

表題化合物を、実施例 7 4 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{20}H_{22}BrN_8O_2S$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 517.1 ; 実測値 : 517.1、519.1。

[実施例 9 4]

7-ブロモ-9-ペンチル-3- { 2 - [3 - (1-フェニルシクロプロピル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル } - 6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリミジン-5-オン

【化 1 9 1】



40

50

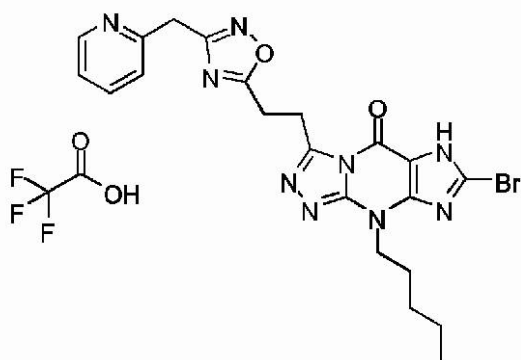
【0380】

表題化合物を、実施例72について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{24}H_{25}BrN_8O_2$ についてのLCMS計算値(M+H): 537.1; 実測値: 537.1、539.1。

[実施例95]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-{2-[3-(ピリジン-2-イルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル}-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オントリフルオロアセテート

【化192】



10

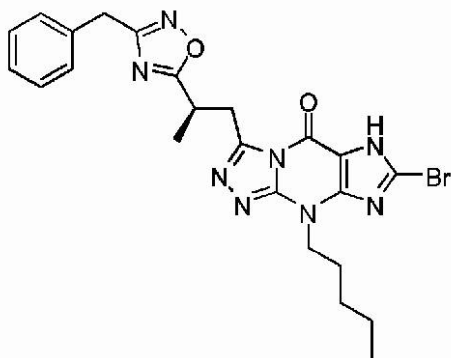
【0381】

表題化合物を、実施例74について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{21}H_{22}BrN_9O_2$ についてのLCMS計算値(M+H): 512.1; 実測値: 512.1、514.1。

[実施例96]

3-[(2R)-2-(3-ベンジ-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル]-7-ブロモ-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化193】



30

【0382】

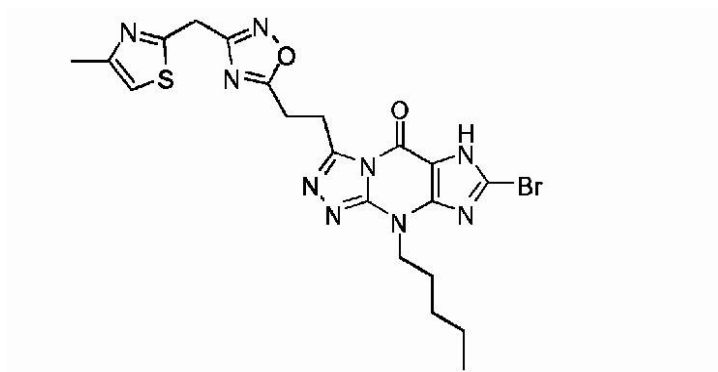
表題化合物を、実施例74について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{23}H_{25}BrN_8O_2$ についてのLCMS計算値(M+H): 525.1; 実測値: 525.1、527.1。

[実施例97]

7-ブロモ-3-(2-{3-[(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}エチル)-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

40

【化 1 9 4】



10

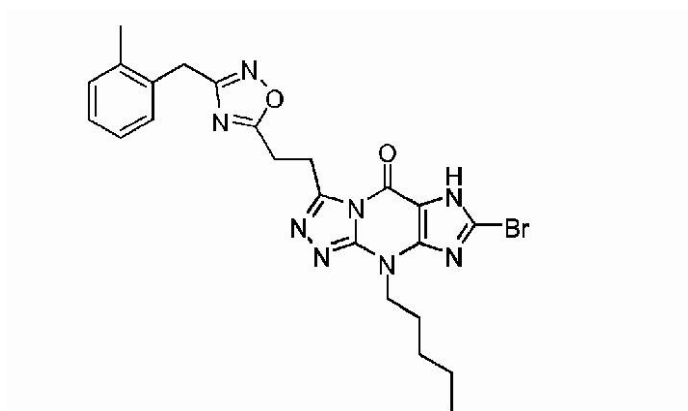
【0 3 8 3】

表題化合物を、実施例 7 4 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{20}H_{23}BrN_9O_2S$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 532.1 ; 実測値 : 532.0、534.0。

[実施例 9 8]

7-ブロモ-3- { 2 - [3 - (2 - メチルベンジル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] エチル } - 9 - ペンチル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] プリン - 5 - オン

【化 1 9 5】



20

30

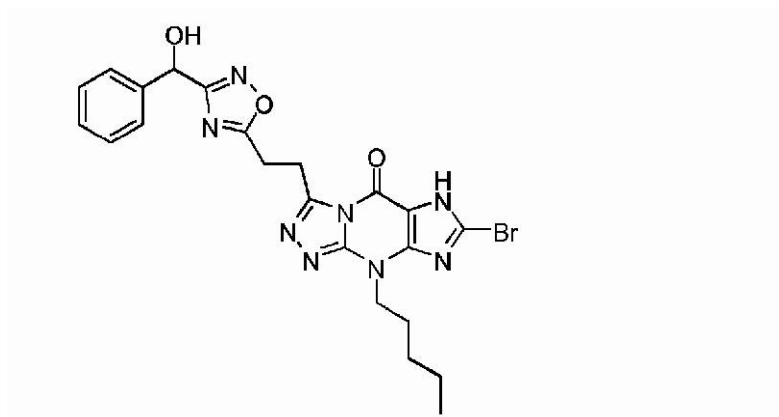
【0 3 8 4】

表題化合物を、実施例 7 4 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{23}H_{26}BrN_8O_2$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 525.1 ; 実測値 : 525.0、527.0。

[実施例 9 9]

7-ブロモ-3- (2 - { 3 - [ヒドロキシ (フェニル) メチル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } エチル) - 9 - ペンチル - 6 , 9 - ジヒドロ - 5 H - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] プリン - 5 - オン

【化 1 9 6】



10

【0 3 8 5】

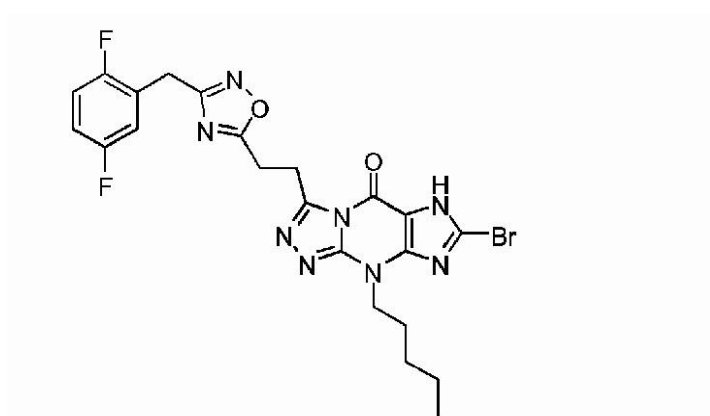
表題化合物を、実施例 7 4 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{22}H_{24}BrN_8O_3$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 527.1 ; 実測値 : 527.0、529.0。

[実施例 1 0 0]

7-ブロモ-3- {2- [3- (2, 5-ジフルオロベンジル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル} -9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン

20

【化 1 9 7】



30

【0 3 8 6】

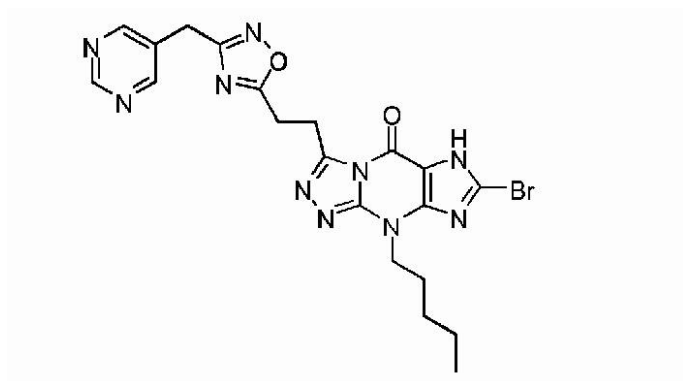
表題化合物を、実施例 7 4 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{22}H_{22}BrF_2N_8O_2$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 547.1 ; 実測値 : 547.0、547.0。

[実施例 1 0 1]

7-ブロモ-9-ペンチル-3- {2- [3- (ピリミジン-5-イルメチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル} -6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン

40

【化 1 9 8】



10

【0 3 8 7】

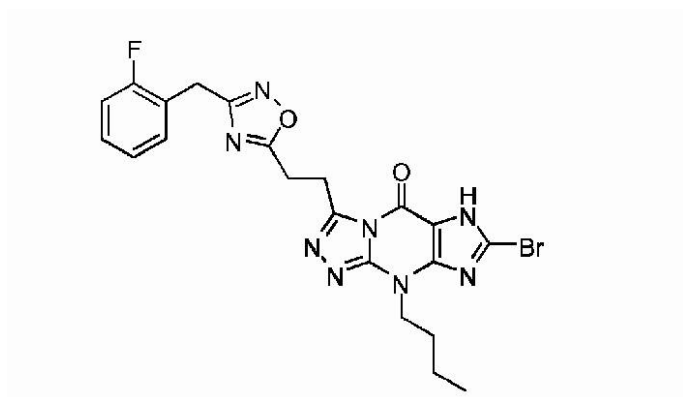
表題化合物を、実施例 7 4 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) : δ 9.06 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 4.20 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.66 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.41 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.29 (m, 4H), 0.83 (m, 3H)。C₂₀H₂₂BrN₁₀O₂ についての LCMS 計算値 (M+H) : 513.1 ; 実測値 : 513.1、515.1。

[実施例 1 0 2]

7-ブロモ-9-ブチル 3- { 2- [3- (2-フルオロベンジル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] エチル } -6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン

20

【化 1 9 9】



30

【0 3 8 8】

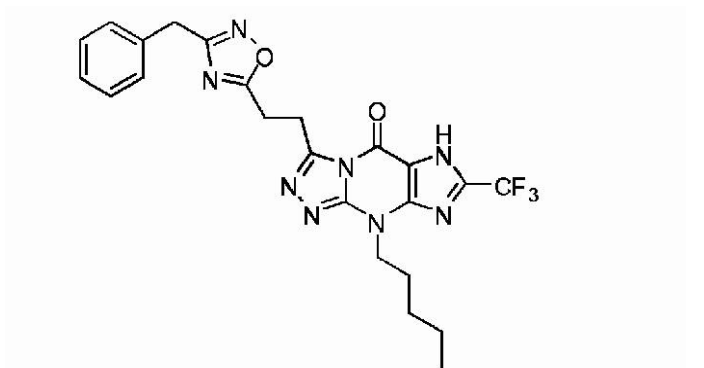
表題化合物を、実施例 7 4 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。C₂₁H₂₁BrFN₈O₂ についての LCMS 計算値 (M+H) : 515.1 ; 実測値 : 515.0、517.0。

[実施例 1 0 3]

3- [2- (3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) エチル] -9-ペンチル-7- (トリフルオロメチル) -6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン

40

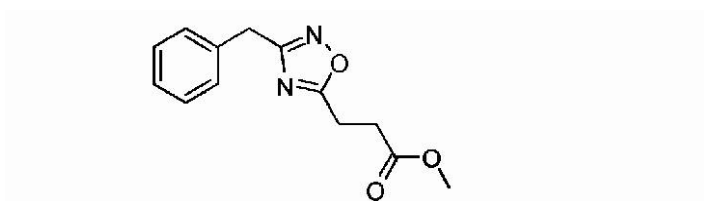
【化 2 0 0】



10

工程 A：メチル 3-（3-ベンジル-1，2，4-オキサジアゾール-5-イル）プロパノエート

【化 2 0 1】



20

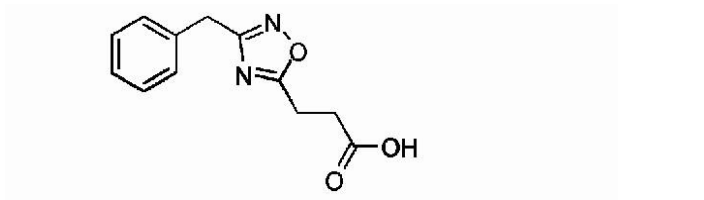
【0 3 8 9】

ブタンニ酸モノメチルエステル（4.0 g、30.3 mmol）及び C D I（5.40 g、33.3 mmol）を無水 D M F（15 ml）に溶解した。溶液を室温で 3 時間攪拌した後、（1 Z）-N'-ヒドロキシ-2-フェニルエタンイミドアミド（5.0 g、33.3 mmol）を添加し、溶液を 90℃で 20 時間加熱した。溶媒の蒸発後、残留物を E t O A c に溶解した。有機相を水及びブラインで洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥した。ろ過及び溶媒の蒸発後、残留物を E t O A c /ヘキサン（25/75）で溶出するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。精製により、生成物 5.2 g（69.7%）を淡黄色の油として得た。C₁₃H₁₅N₂O₃ についての L C M S 計算値（M+H）：247.1；実測値：247.0。

30

工程 B：3-（3-ベンジル-1，2，4-オキサジアゾール-5-イル）プロパン酸

【化 2 0 2】



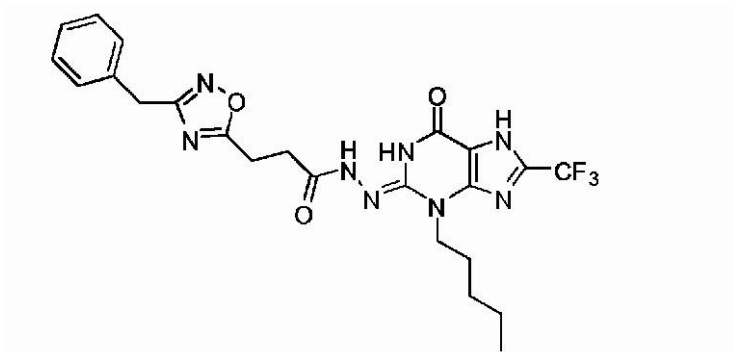
【0 3 9 0】

メタノール（30 ml）中のメチル 3-（3-ベンジル-1，2，4-オキサジアゾール-5-イル）プロパノエート（5.2 g、21.1 mmol）の溶液に、1 N N a O H 50 ml を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を氷浴下で p H = 3-4 に調整し、E t O A c で抽出した（3 回）。併合有機相を水及びブラインで洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥して、濃縮し、所望の生成物（4.8 g、98%）を無色の油として得た。C₁₂H₁₃N₂O₃ についての L C M S 計算値（M+H）：233.1；実測値：233.0。

40

工程 C：3-（3-ベンジル-1，2，4-オキサジアゾール-5-イル）-N'-[(2E)-6-オキソ-3-ペンチル-8-(trifluoromethyl)-1,3,6,7-tetrahydro-2H-プリン-2-イリデン]プロパノヒドラジド

【化 2 0 3】



10

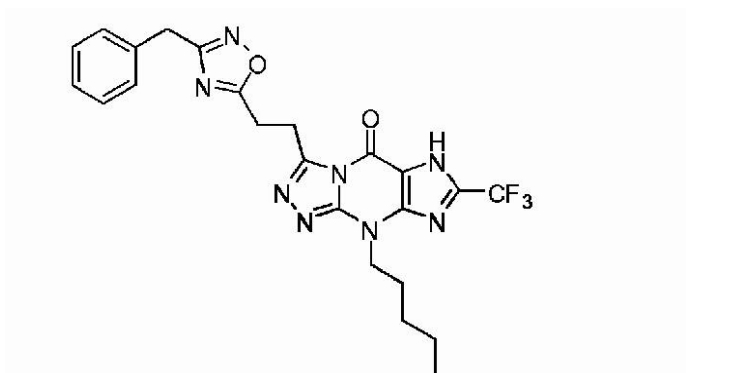
【0 3 9 1】

DMF (4 ml) 中の 3- (3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) プロパン酸 (100.0 mg、0.431 mmol)、(2E)-3-ペンチル-8- (トリフルオロメチル)-3, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2, 6-ジオン2-ヒドラゾン (144.1 mg、0.474 mmol)、BOP (209.5 mg、0.474 mmol) 及びトリエチルアミン (0.120 ml、0.861 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を EtOAc (100 ml) で希釈し、水、次にブラインで洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過して、濃縮し、所望の生成物 (220.1 mg、98.6%) を帯黄色油として得た。 $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_3$ についての LCM S 計算値 (M+H) : $m/z = 519.2$; 実測値 : 519.2。

20

工程 D : 3- [2- (3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) エチル] -9-ペンチル-7- (トリフルオロメチル)-6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン

【化 2 0 4】



30

【0 3 9 2】

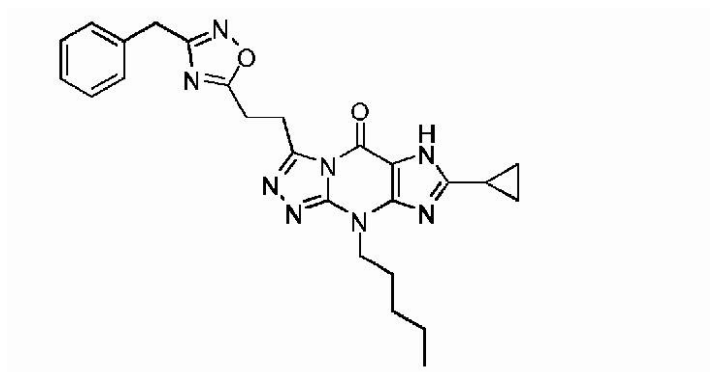
トルエン (20 ml) 中の 3- (3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) -N' - [(2E)-6-オキソ-3-ペンチル-8- (トリフルオロメチル)-1, 3, 6, 7-テトラヒドロ-2H-プリン-2-イリデン] プロパノヒドラジド (220.1 mg、0.424 mmol) の混合物を 5 時間還流した。溶媒の蒸発後、残留物を分取 LCMS によって精製し、所望の生成物 (37.9 mg、17.8%) を白色固体として得た。 $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_2$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 501.2 ; 実測値 : 501.1。

40

[実施例 104]

3- [2- (3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) エチル] -7-シクロプロピル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン

【化 2 0 5】



10

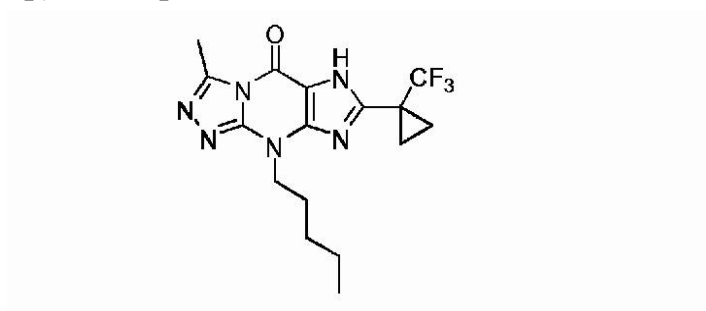
【 0 3 9 3】

表題化合物を、実施例 1 0 3 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{25}H_{29}N_8O_2$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 473. 2 ; 実測値 : 473. 1。

[実施例 1 0 5]

3-メチル-9-ペンチル-7-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン

【化 2 0 6】



20

【 0 3 9 4】

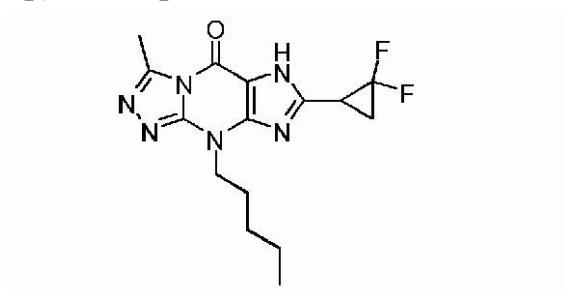
表題化合物を、実施例 3 2 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) : δ 4. 22 (t, $J=7.03$ Hz, 2H), 2. 71 (s, 4H), 1. 80 (m, 2H), 1. 49 (s, 3H), 1. 28 (m, 4H), 0. 81 (m, 3H)。 $C_{16}H_{20}F_3N_6O$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 369. 2 ; 実測値 : 269. 1。

30

[実施例 1 0 6]

7-(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)-3-メチル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン

【化 2 0 7】



40

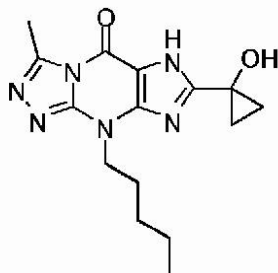
【 0 3 9 5】

表題化合物を、実施例 3 2 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{15}H_{19}F_2N_6O$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 337. 2 ; 実測値 : 337. 1。

[実施例 1 0 7]

50

7-(1-ヒドロキシシクロプロピル)-3-メチル-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン
【化208】



10

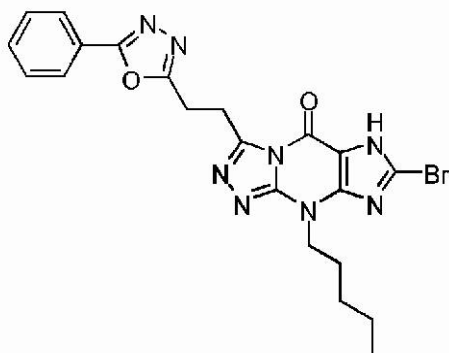
【0396】

表題化合物を、実施例32について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{15}H_{21}N_6O_2$ についてのLCMS計算値(M+H): 317.2; 実測値: 317.1。

【実施例108】

7-ブロモ-9-ペンチル-3-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

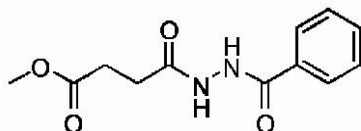
【化209】



20

30

工程A: メチル4-(2-ベンゾイルヒドラジノ)-4-オキソブタノエート
【化210】



【0397】

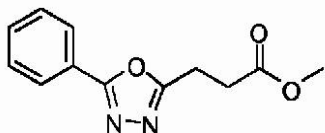
DMF (30 mL) 中のベンズヒドラジド (1.5 g、11.0 mmol)、ブタンニ酸、モノメチルエステル (2.0 g、15 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (5.4 g、12 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (3.8 mL、22 mmol) 及び4-ジメチルアミノピリジン (0.87 g、7.2 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を水で反応停止させ、酢酸エチルで3回抽出した。併合有機層をブラインによって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過し、濃縮した。粗残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物 (900 mg、32.6%) を得た。 $C_{12}H_{15}N_2O_4$ についてのLCMS計算値(M+H): 251.1; 実測値: 251.1。

40

工程B: メチル3-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロパノエート

50

【化 2 1 1】



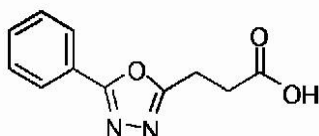
【0 3 9 8】

塩化チオニル（0.34 mL、4.7 mmol）を、テトラヒドロフラン（20 mL）中のメチル 4-（2-ベンゾイルヒドラジノ）-4-オキソブタノエート（900 mg、4 mmol）、ピリジン（0.87 mL、0.011 mol）の混合物に室温で添加した。3 時間攪拌した後、反応混合物を濃縮した。残留物をトルエン（20 mL）と混合し、一晩還流した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで 3 回抽出した。併合有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して、真空中で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物（600 mg、72%）を得た。C₁₂H₁₃N₂O₃ についての LCMS 計算値（M+H）：233.1；実測値：233.1。

10

工程 C：3-（5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）プロパン酸

【化 2 1 2】



20

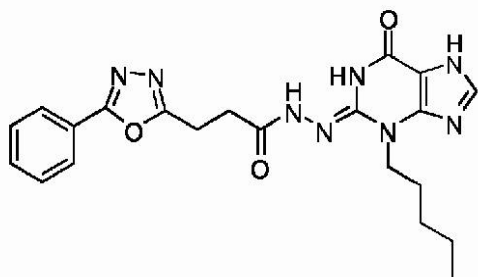
【0 3 9 9】

1 M NaOH 水溶液（10 mL）及びメタノール（10 mL）中のメチル 3-（5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）プロパノエート（600 mg、2.0 mmol）の混合物を室温で一晩攪拌した。反応溶液を pH 5 に調整し、酢酸エチルで 3 回抽出した。併合有機層を乾燥し、ろ過して、濃縮し、所望の生成物（0.50 g、83%）を得た。C₁₁H₁₁N₂O₃ についての LCMS 計算値（M+H）：219.1；実測値：219.1。

工程 D：N'-〔（2E）-6-オキソ-3-ペンチル-1, 3, 6, 7-テトラヒドロ-2H-プリン-2-イルイデン〕-3-（5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）プロパノヒドラジド

30

【化 2 1 3】



40

【0 4 0 0】

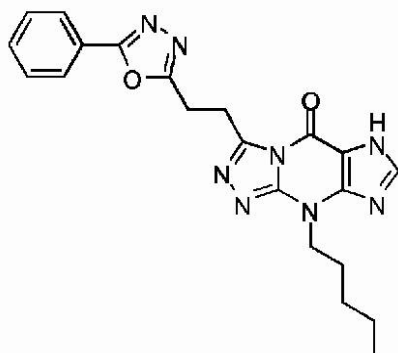
DMF（30 mL）中の 3-（5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）プロパン酸（500 mg、2.0 mmol）、（2E）-3-ペンチル-3, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2, 6-ジオン-2-ヒドラゾン（480 mg、0.0020 mol）、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（980 mg、2.2 mmol）、4-ジメチルアミノピリジン（100 mg、1.0 mmol）及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.73 mL、4.2 mmol）の混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を水で反応停止させ、酢酸エチルで 3 回抽出した。併合有機層をブラインによって洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過

50

し、濃縮した。粗残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物（485mg、48.5%）を得た。 $C_{21}H_{25}N_8O_3$ についての LCMS 計算値（M+H）：437.2；実測値：437.2。

工程 E：9-ペンチル-3-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 214】



10

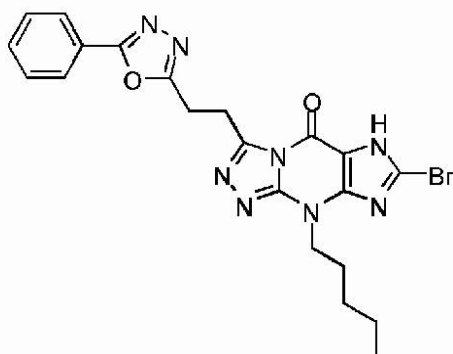
【0401】

トルエン（50mL）中の N'-[(2E)-6-オキソ-3-ペンチル-1,3,6,7-テトラヒドロ-2H-プリン-2-イルイデン]-3-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロパノヒドラジド（485mg、1.11mmol）の混合物を一晩加熱還流した。混合物を濃縮し、所望の生成物（310mg、66.7%）を得た。 $C_{21}H_{23}N_8O_2$ についての LCMS 計算値（M+H）：419.2；実測値：419.2。

20

工程 F：7-ブロモ-9-ペンチル-3-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 215】



30

【0402】

THF（20mL）中の 9-ペンチル-3-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン（53mg、0.13mmol）と N-ブロモスクシンイミド（34mg、0.19mmol）の混合物を 70℃で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を分取 LCMS によって精製して、所望の生成物を得た。 $C_{21}H_{22}BrN_8O_2$ についての LCMS 計算値（M+H）：497.1；実測値：497.1。

40

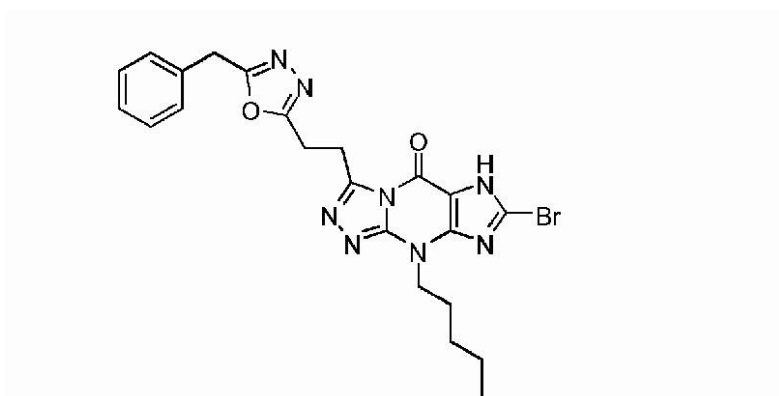
〔実施例 109〕

3-[2-(5-ベンジル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]-7-ブロモ-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]

50

a] プリン-5-オン

【化216】



10

【0403】

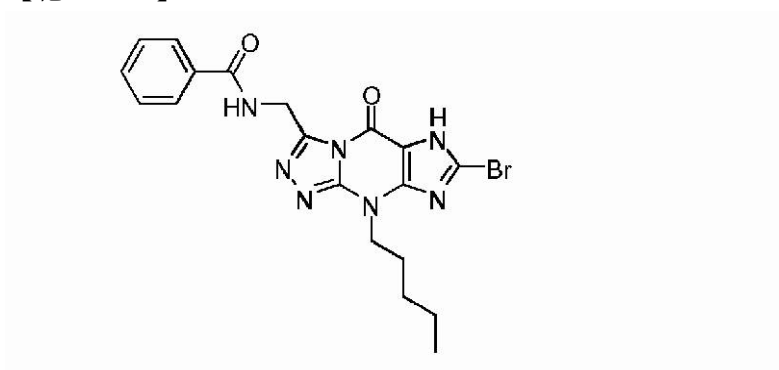
表題化合物を、実施例108について記載したものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.3 (m, 4H), 4.34 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.39 (m, 4H), 0.92 (m, 3H)。C₂₂H₂₄BrN₈O₂ についての LCMS 計算値 (M+H) : 511.1; 実測値 : 511.1、513.1。

20

【実施例110】

N-[(7-ブromo-5-オキソ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-3-イル)メチル]ベンズアミド

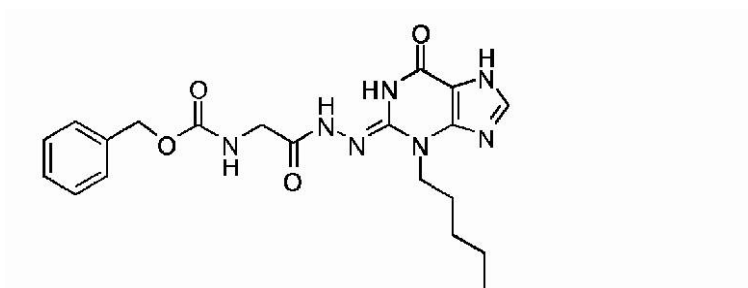
【化217】



30

工程A: ベンジル 2-オキソ-2-[(2E)-2-(6-オキソ-3-ペンチル-1, 3, 6, 7-テトラヒドロ-2H-プリン-2-イリデン)ヒドラジノ]エチルカルバメート

【化218】



40

【0404】

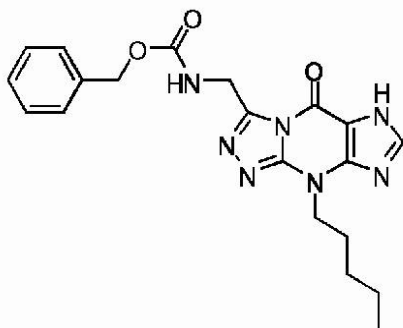
DMF (20 mL) 中の (2E)-3-ペンチル-3, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2, 6-ジオン 2-ヒドラゾン (0.50 g、0.0021 mol)、N-カルボベンジルオキシグリシン (0.49 g、0.0023 mol)、ベンゾトリアゾール-1-イル

50

オキシトリス（ジメチルアミノ）－ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（1.0 g、2.3 mmol）及びトリエチルアミン（0.59 mL、0.0042 mol）の混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水（4回）及びブライン（1回）で洗浄した。水層をEtOAcで抽出した（2回）。併合有機層を乾燥し（MgSO₄）、濃縮して、所望の生成物（1.30 g、86%）を得た。C₂₀H₂₆N₇O₄についてのLCMS計算値（M+H）：428.2；実測値：428.2。

工程B：ベンジル〔（5－オキソ－9－ペンチル－6，9－ジヒドロ－5H－〔1，2，4〕トリアゾロ〔4，3－a〕プリン－3－イル）メチル〕カルバメート

【化219】



10

【0405】

トルエン（30 mL）中のベンジル2－オキソ－2－〔（2E）－2－（6－オキソ－3－ペンチル－1，3，6，7－テトラヒドロ－2H－プリン－2－イリデン）ヒドラジノ〕エチルカルバメート（0.60 g、0.84 mmol）の溶液を一晩還流した。M+H = 410.1。反応混合物から生成物を沈殿させ、ろ過して、所望の生成物（300 mg、87%）を得た。C₂₀H₂₄N₇O₃についてのLCMS計算値（M+H）：410.2；実測値：410.2。

20

工程C：3－（アミノメチル）－9－ペンチル－6，9－ジヒドロ－5H－〔1，2，4〕トリアゾロ〔4，3－a〕プリン－5－オンハイドロクロライド

【化220】



30

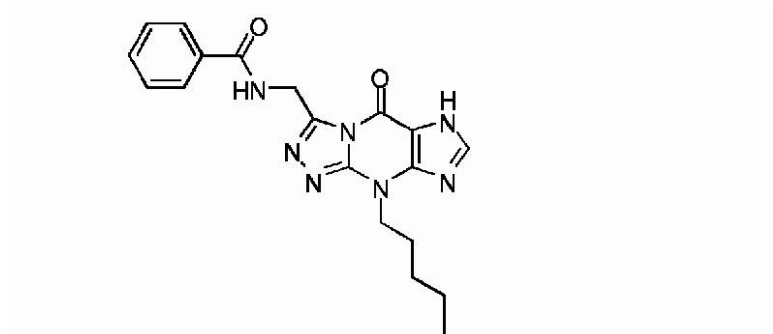
【0406】

メタノール（20 mL）及び濃塩酸1 mL中のベンジル〔（5－オキソ－9－ペンチル－6，9－ジヒドロ－5H－〔1，2，4〕トリアゾロ〔4，3－a〕プリン－3－イル）メチル〕カルバメート（0.30 g、0.73 mmol）の溶液に、N₂下で10% Pd/Cを添加した。混合物を30 PSI H₂下で3時間振とうした。反応混合物をセライトでろ過し、濃縮して、所望の生成物（210 mg、92%）を得た。C₁₂H₁₈N₇OについてのLCMS計算値（M+H）：276.2；実測値：276.2。

40

工程D：N－〔（5－オキソ－9－ペンチル－6，9－ジヒドロ－5H－〔1，2，4〕トリアゾロ〔4，3－a〕プリン－3－イル）メチル〕ベンズアミド

【化 2 2 1】



10

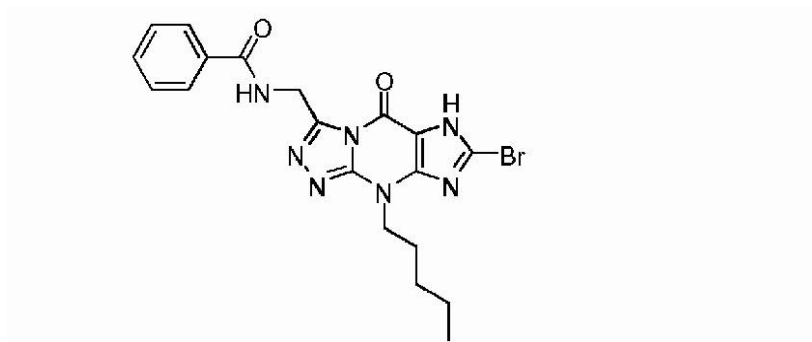
【0 4 0 7】

DMF (10 mL) 中の 3-(アミノメチル)-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オンハイドロクロライド (160 mg、0.51 mmol)、[B] 安息香酸 (0.069 g、0.56 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (0.25 g、0.56 mmol) 及びトリエチルアミン (0.21 mL、1.5 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を分取 LCMS によって精製し、所望の生成物 (150 mg、77%) を得た。C₁₉H₂₂N₇O₂ についての LCMS 計算値 (M+H): 380.2; 実測値: 380.2。

工程 E: N-[(7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-3-イル) メチル] ベンズアミド

20

【化 2 2 2】



30

【0 4 0 8】

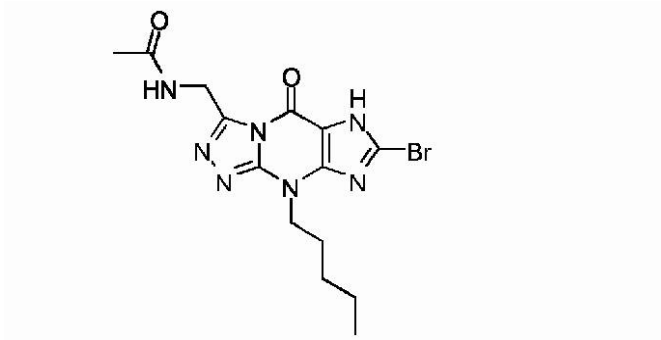
THF (10 mL) 中の N-[(5-オキソ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-3-イル) メチル] ベンズアミド (0.11 g、0.28 mmol) の溶液に N-ブロモスクシンイミド (0.076 g、0.42 mmol) を添加した。混合物を 70 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、分取 LCMS によって精製した。C₁₉H₂₁BrN₇O₂ についての LCMS 計算値 (M+H): 458.1; 実測値: 458.0、460.0。

[実施例 111]

N-[(7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-3-イル) メチル] アセトアミド

40

【化 2 2 3】



10

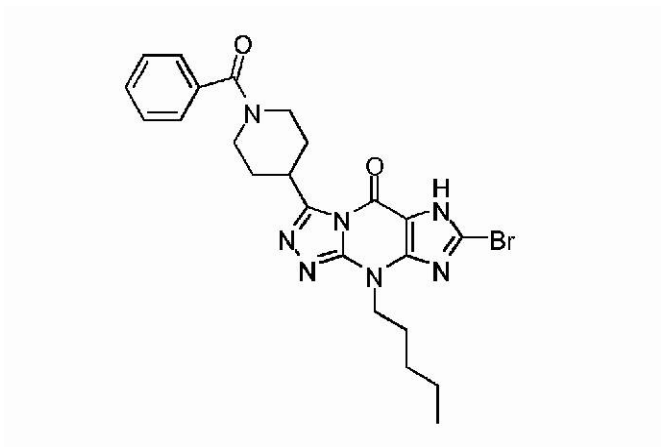
【0 4 0 9】

表題化合物を、実施例 108 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{14}H_{19}BrN_7O_2$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 396.1 ; 実測値 : 396.0、398.0。

[実施例 112]

3-(1-(benzoyl-piperidin-4-yl)-7-bromo-9-pentyl-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl)propan-1-ol

【化 2 2 4】



20

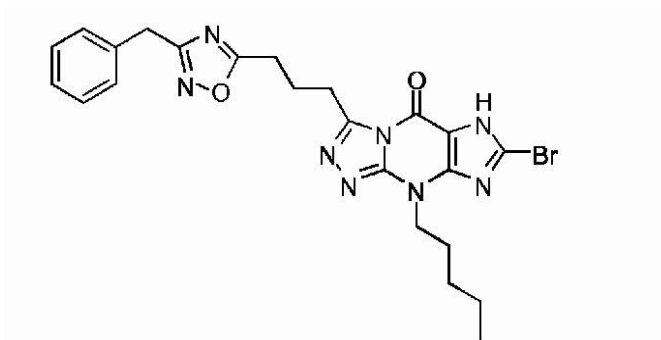
【0 4 1 0】

表題化合物を、実施例 108 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{23}H_{27}BrN_7O_2$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 512.1 ; 実測値 : 512.1、514.1。

[実施例 113]

3-[3-(3-benzyl-1,2,4-oxisajazole-5-yl)propyl]-7-bromo-9-pentyl-6,9-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5-yl)propan-1-ol

【化 2 2 5】



40

【0 4 1 1】

表題化合物を、実施例 72 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H

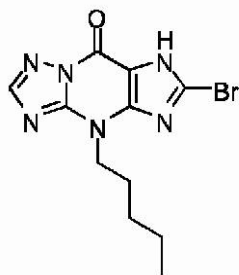
50

NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 7.24 (m, 5H), 4.31 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.40 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.33 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.40 (m, 4H), 0.92 (m, 3H)。C₂₃H₂₆BrN₈O₂ についての LCMS 計算値 (M+H) : 525.1 ; 実測値 : 525.1、527.1。

[実施例 114]

2-ブロモ-4-ペンチル-1, 4-ジヒドロ-9H-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] プリン-9-オン

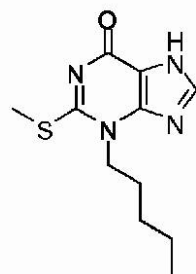
【化 226】



10

工程 A : 2-(メチルチオ)-3-ペンチル-3, 7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン

【化 227】



20

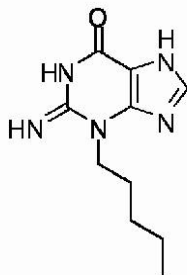
【0412】

水 (250 mL) 中の 2 M 水酸化ナトリウム中の 3-ペンチル-2-チオキソ-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン (13.0 g、54.6 mmol) の溶液に硫酸ジメチル (6.2 mL、66 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌して、その後酢酸で中和した。沈殿物をろ過によって収集し、酢酸エチル-MeOH (1:1) から再結晶させて、所望の生成物 (5.50 g、40%) を得た。C₁₁H₁₇N₄OS についての LCMS 計算値 (M+H) : 253.1 ; 実測値 : 253.1。

30

工程 B : 2-アミノ-3-ペンチル-3, 7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン

【化 228】



40

【0413】

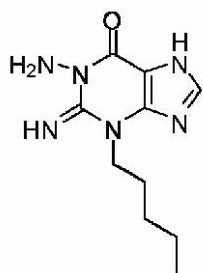
2-(メチルチオ)-3-ペンチル-3, 7-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン (5.0 g、0.020 mol) を、封管中で 28% 水酸化アンモニウム 100 mL と混合した。混合物を 100 °C で 4 日間攪拌した。室温に冷却した後、固体をろ過し、乾燥して、所望の生成物 (3.0 g、68%) を得た。C₁₀H₁₆N₅O についての LCMS 計算

50

値 (M+H) : 222.1 ; 実測値 : 222.1。

工程C : 1-アミノ-2-イミノ-3-ペンチル-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン

【化229】



10

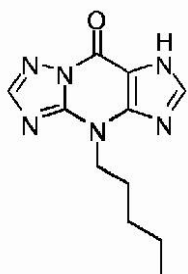
【0414】

水 (30 ml) 中の 2-イミノ-3-ペンチル-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン (750 mg、3.39 mmol) 及び 18 m ヒドラジンの溶液を、マイクロ波反応器にて 150 °C で 30 分間攪拌した。反応物を水で希釈し、酢酸エチルで 3 回抽出して、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して、真空中で濃縮し、それ以上の精製を行わずに次の工程で使用するための粗生成物を得た。C₁₀H₁₇N₆O についての LCMS 計算値 (M+H) : 237.1 ; 実測値 : 237.2。

工程D : 4-ペンチル-1, 4-ジヒドロ-9H-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] プリン-9-オン

20

【化230】



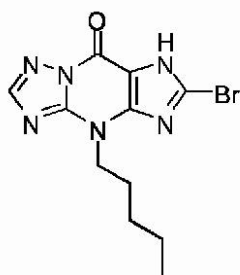
30

【0415】

1-アミノ-2-イミノ-3-ペンチル-1, 2, 3, 7-テトラヒドロ-6H-プリン-6-オン (0.10 g、0.4 mmol) 及び オルトギ酸エチル (5 mL、30 mmol) の混合物を 100 °C で 6 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、分取 LCMS によって精製して、所望の生成物 (20 mg、20%) を得た。C₁₁H₁₅N₆O についての LCMS 計算値 (M+H) : 247.1 ; 実測値 : 247.1。

工程E : 2-ブロモ-4-ペンチル-1, 4-ジヒドロ-9H-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] プリン-9-オン

【化231】



40

【0416】

テトラヒドロフラン (10 mL) 中の 4-ペンチル-1, 4-ジヒドロ-9H-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] プリン-9-オン (19 mg、0.077 mmol)

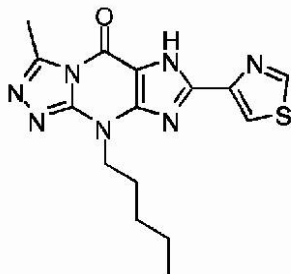
50

の混合物に、N-ブロモスクシンイミド（20 mg、0.12 mol）を室温で添加した。混合物を70℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取LCMSによって精製して、所望の生成物（3.10 mg、12.4%）を得た。C₁₁H₁₄BrN₆OについてのLCMS計算値（M+H）：325.0；実測値：325.0、327.0。

[実施例115]

3-メチル9-ペンチル-7-（1,3-チアゾール-4-イル）-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化232】



10

【0417】

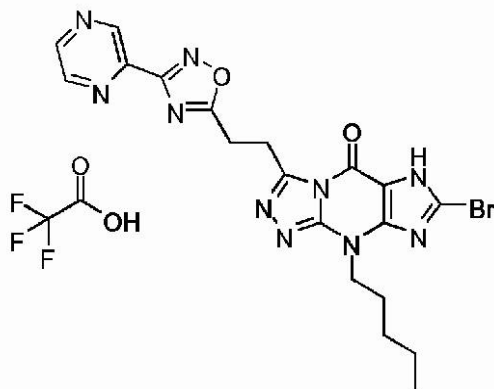
表題化合物を、実施例32について記載したものと類似の手順を用いて調製した。C₁₅H₁₈N₇O₅についてのLCMS計算値（M+H）：344.1；実測値：344.1。

20

[実施例116]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-[2-(3-ピラジン-2-イル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル]-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オントリフルオロアセテート

【化233】



30

【0418】

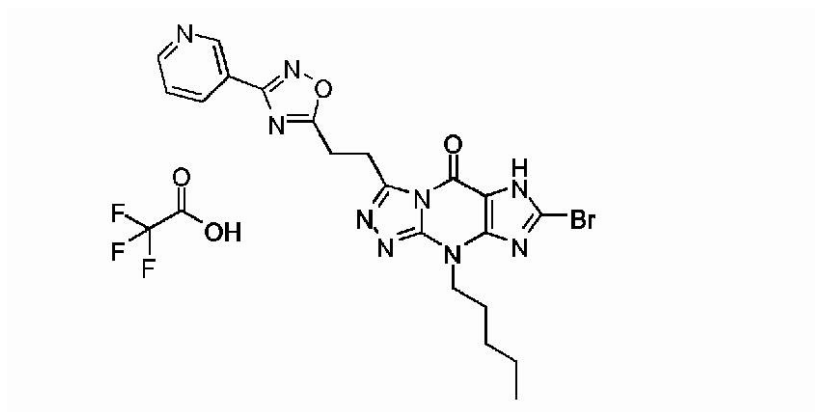
表題化合物を、実施例72について記載したものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR（300 MHz, d₆-DMSO）：δ 8.78（d, J=1.9 Hz, 1H）, 8.36（dd, J=1.9, 5.0 Hz, 1H）, 7.62（dd, J=1.9, 8.2 Hz, 1H）, 4.21（t, J=7.1 Hz, 2H）, 3.77（t, J=7.1 Hz, 2H）, 3.56（t, J=7.1 Hz, 2H）, 1.79（m, 2H）, 1.29（m, 4H）, 0.83（m, 3H）。C₁₉H₁₉BrN₁₀O₂についてのLCMS計算値（M+H）：499.1；実測値：499.1。

40

[実施例117]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-[2-(3-ピリジン-3-イル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル]-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オントリフルオロアセテート

【化 2 3 4】



10

【0 4 1 9】

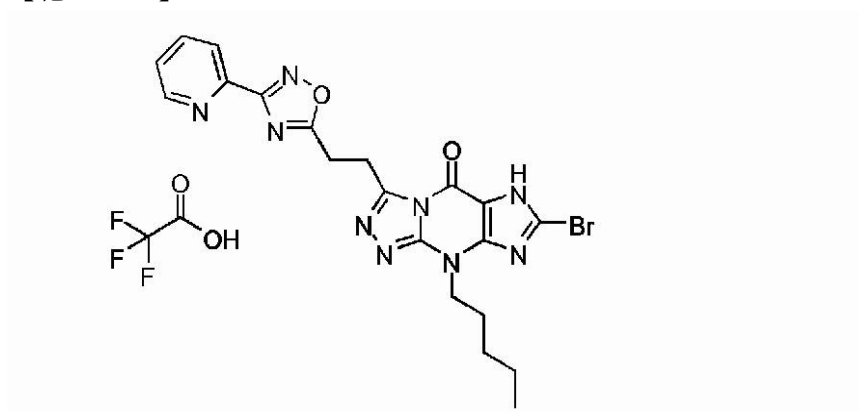
表題化合物を、実施例 7 2 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.27 (s, 1H), 8.75 (m, 2H), 4.33 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), 3.92 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), 3.64 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.39 (m, 4H), 0.90 (m, 3H)。 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{BrN}_9\text{O}_2$ についての LCMS 計算値 ($M+H$): 498.1; 実測値: 498.1。

[実施例 1 1 8]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-[2-(3-ピリジン-2-イル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチル]-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オントリフルオロアセテート

20

【化 2 3 5】



30

【0 4 2 0】

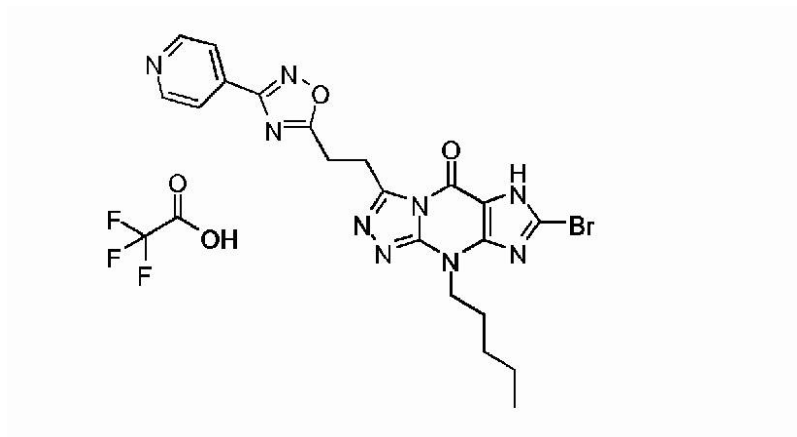
表題化合物を、実施例 7 2 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 8.68 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.24 (m, 4H), 0.78 (m, 3H)。 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{BrN}_9\text{O}_2$ についての LCMS 計算値 ($M+H$): 498.1; 実測値: 498.1。

40

[実施例 1 1 9]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-[2-(3-ピリジン-4-イル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチル]-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オントリフルオロアセテート

【化 2 3 6】



10

【0 4 2 1】

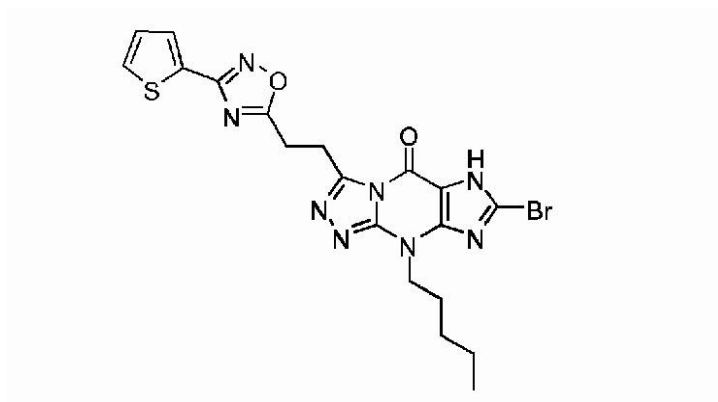
表題化合物を、実施例 7 2 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : δ 8.77 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.28 (m, 4H), 0.82 (m, 3H)。C₂₀H₂₀BrN₉O₂ についての LCMS 計算値 (M+H) : 498.1 ; 実測値 : 498.1。

20

[実施例 1 2 0]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-{2-[3-(2-チエニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル]-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 2 3 7】



30

【0 4 2 2】

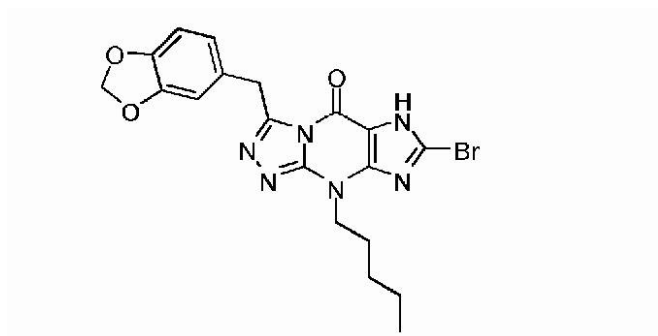
表題化合物を、実施例 7 2 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : δ 7.85 (dd, J = 1.3, 5.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.3, 4.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 5.0, 4.0 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.28 (m, 4H), 0.82 (m, 3H)。C₁₉H₁₉BrN₈O₂S についての LCMS 計算値 (M+H) : 503.1 ; 実測値 : 503.1。

40

[実施例 1 2 1]

3-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル)-7-ブロモ-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 2 3 8】



10

【0 4 2 3】

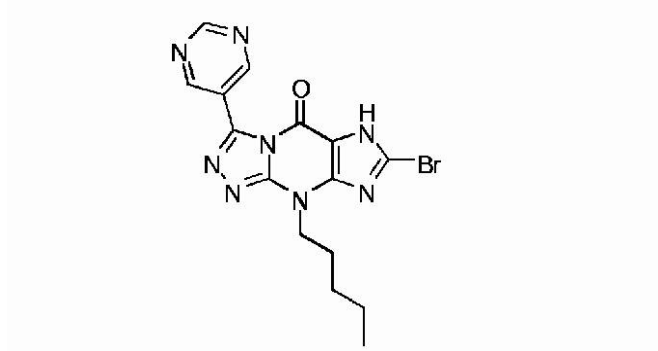
表題化合物を、実施例 3 5 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 6.83 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 2.1, 7.5 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 2.1, 7.5 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.31 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.28 (m, 4H), 0.90 (m, 3H)。C₁₉H₁₉BrN₆O₃ についての LCMS 計算値 (M+H) : 458.1 ; 実測値 : 459.1、461.1。

[実施例 1 2 2]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-ピリミジン-5-イル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン

20

【化 2 3 9】



30

【0 4 2 4】

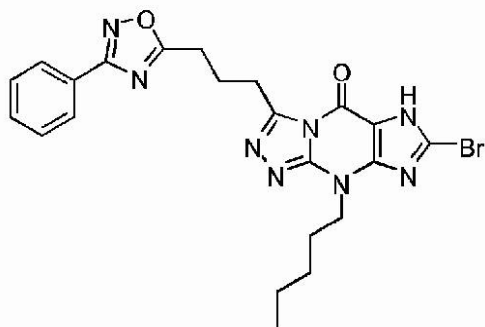
表題化合物を、実施例 1 6 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : δ 9.27 (s, 1H), 9.11 (s, 2H), 4.34 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.38 (br, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.34 (m, 4H), 0.87 (m, 3H)。C₁₅H₁₅BrN₈O についての LCMS 計算値 (M+H) : 403.1 ; 実測値 : 403.1、405.1。

[実施例 1 2 3]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-[3-(3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) プロピル]-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン

40

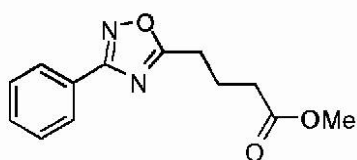
【化 2 4 0】



10

工程 A：メチル 4-（3-フェニル-1，2，4-オキサジアゾール-5-イル）ブタノエート

【化 2 4 1】



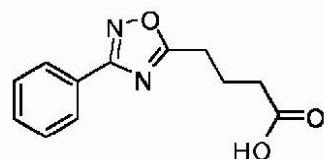
【0 4 2 5】

20

ペンタン二酸、モノメチルエステル（1.00 g、6.84 mmol）及び CDI（1.22 g、7.53 mmol）を無水 DMF（10 ml）に溶解した。室温で 3 時間攪拌した後、（1Z）-N'-ヒドロキシベンゼンカルボイミドアミド（1.02 g、7.53 mmol）を添加し、溶液を 90℃で 20 時間加熱した。溶媒の蒸発後、残留物を酢酸エチルで希釈した。有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して、ろ過し、濃縮して、所望の生成物（1.53 g、収率 91%）を得た。C₁₃H₁₅N₂O₃ についての LCMS 計算値（M+H）：247.1；実測値：247.1。

工程 B：4-（3-フェニル-1，2，4-オキサジアゾール-5-イル）ブタン酸

【化 2 4 2】



30

【0 4 2 6】

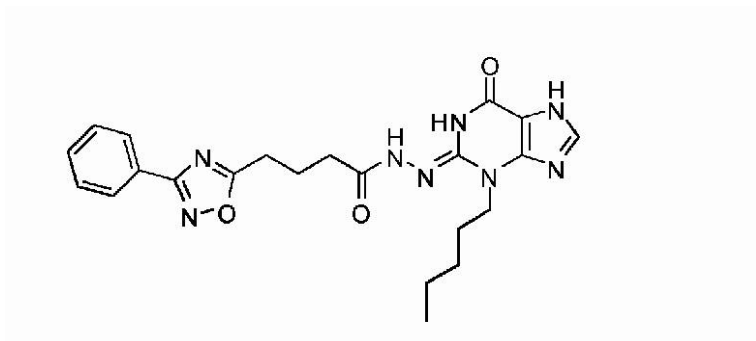
メタノール（10 ml）中のメチル 3-（3-フェニル-1，2，4-オキサジアゾール-5-イル）ブタノエート（1.53 g、6.21 mmol）の溶液に 1 N NaOH（10 mL）を添加した。室温で 2 時間攪拌した後、反応溶液を氷浴下に 6 N HCl で pH = 3-4 に酸性化し、その後酢酸エチルで 3 回抽出した。併合有機層を水、次にブライ

40

ンで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して、ろ過し、濃縮して、所望の生成物（1.44 g、収率 99%）を白色固体として得た。C₁₂H₁₃N₂O₃ についての LCMS 計算値（M+H）：233.1；実測値：233.1。

工程 C：N'-[(2E)-6-オキソ-3-ペンチル-1，3，6，7-テトラヒドロ-2H-プリン-2-イルリデン]-4-（3-フェニル-1，2，4-オキサジアゾール-5-イル）ブタノヒドラジド

【化 2 4 3】



10

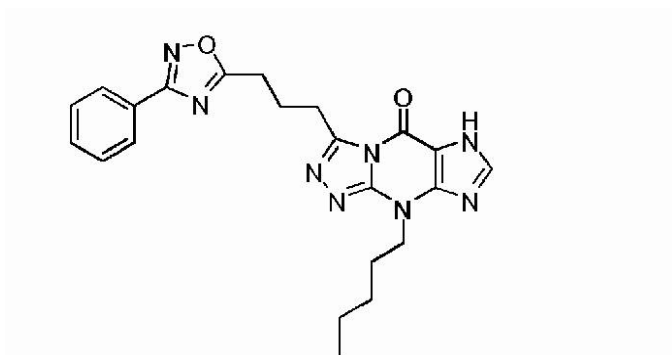
【0 4 2 7】

DMF (30 ml) 中の 4-(3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ブタン酸 (1.44 g、6.20 mmol)、(2E)-3-ペンチル-3, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2, 6-ジオン2-ヒドラゾン (1.61 g、6.82 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (3.02 g、6.82 mmol) 及びトリエチルアミン (1.73 ml、12.4 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 回)。有機層を水、次にブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して、ろ過し、濃縮して、所望の生成物 (2.78 g、収率 99%) を帯黄色油として得た。 $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_3$ についての LCMS 計算値 (M+H): 451.2; 実測値: 451.1。

20

工程 D: 9-ペンチル-3-[3-(3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル]-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン

【化 2 4 4】



30

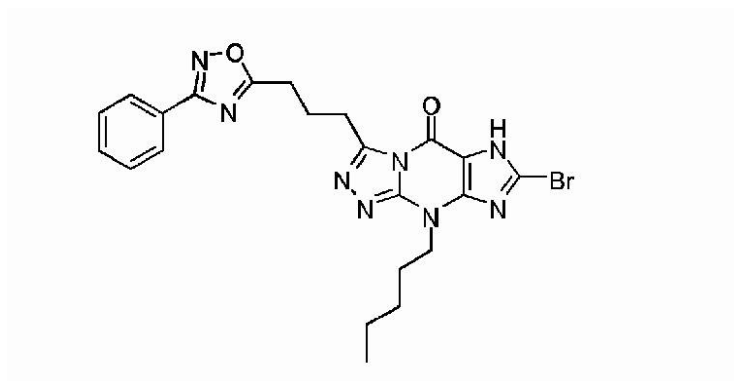
【0 4 2 8】

トルエン (100 ml) 中の N'-[(2E)-6-オキソ-3-ペンチル-1, 3, 6, 7-テトラヒドロ-2H-プリン-2-イルリデン]-4-(3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ブタノヒドラジド (2.78 g、6.17 mmol) の混合物を 2 時間還流した。室温に冷却した後、固体をろ過し、酢酸エチル/ヘキサン (1:9) で洗浄して、乾燥し、所望の生成物 (1.97 g、収率 74%) を得た。 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_8\text{O}_2$ についての LCMS 計算値 (M+H): 433.2; 実測値: 433.1。

40

工程 E: 7-ブロモ-9-ペンチル-3-[3-(3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル]-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン

【化 2 4 5】



10

【0 4 2 9】

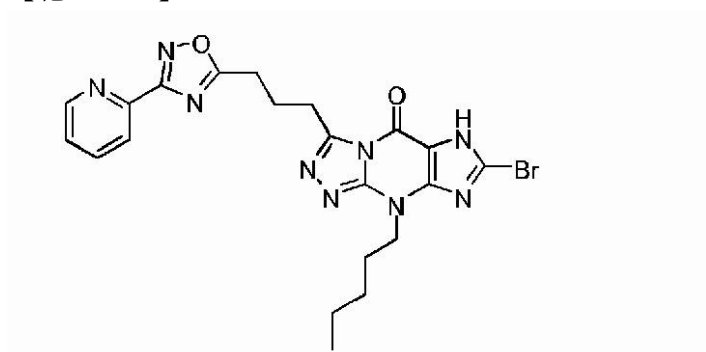
室温のTHF（125ml）中の9-ペンチル-3-[3-(3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル]-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン（0.50g、1.16mmol）の溶液に、N-ブロモスクシンイミド（0.309g、1.73mmol）を添加した。混合物を70℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取LCMSによって精製して、所望の生成物（122mg、収率21%）を得た。 $C_{22}H_{24}BrN_8O_2$ についてのLCMS計算値（M+H）：511.1；実測値：511.0。

【実施例124】

7-ブロモ-9-ペンチル-3-[3-(3-ピリジン-2-イル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル]-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オントリフルオロアセテート

20

【化 2 4 6】



30

【0 4 3 0】

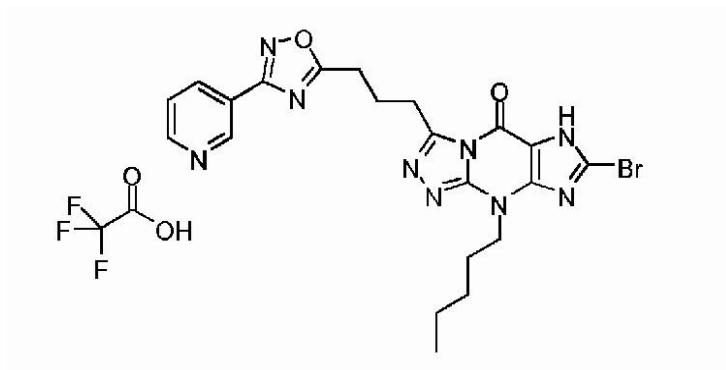
表題化合物を、実施例123について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{21}H_{22}BrN_9O_2$ についてのLCMS計算値（M+H）：511.1、513.1；実測値：511.1、513.1。

【実施例125】

7-ブロモ-9-ペンチル-3-[3-(3-ピリジン-3-イル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル]-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オントリフルオロアセテート

40

【化 2 4 7】



10

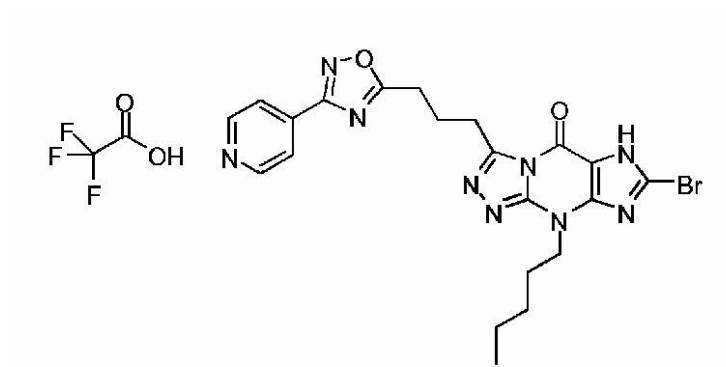
【0 4 3 1】

表題化合物を、実施例 1 2 3 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。C₂₁H₂₂BrN₉O₂ についての LCMS 計算値 (M+H)⁺: 511.1、513.1; 実測値: 511.1、513.1。

[実施例 1 2 6]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-[3-(3-ピリジン-4-イル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル]-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オントリフルオロアセテート

【化 2 4 8】



30

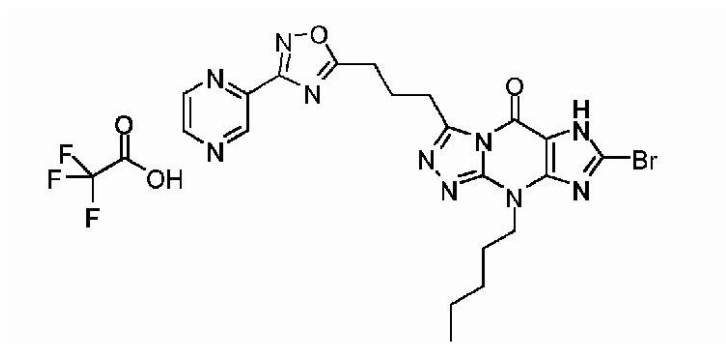
【0 4 3 2】

表題化合物を、実施例 1 2 3 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。C₂₁H₂₂BrN₉O₂ についての LCMS 計算値 (M+H)⁺: 511.1、513.1; 実測値: 511.1、513.1。

[実施例 1 2 7]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-[3-(3-ピラジン-2-イル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル]-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オントリフルオロアセテート

【化 2 4 9】



40

【0 4 3 3】

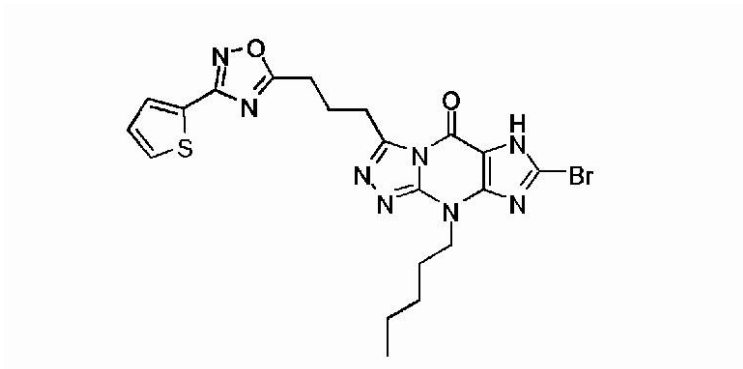
表題化合物を、実施例 1 2 3 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。C

50

$C_{20}H_{21}BrN_{10}O_2$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 513.1、515.1 ; 実測値 : 513.1、515.1。

[実施例 128]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-{3-[3-(2-チエニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピル}-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン
【化 250】



10

【0434】

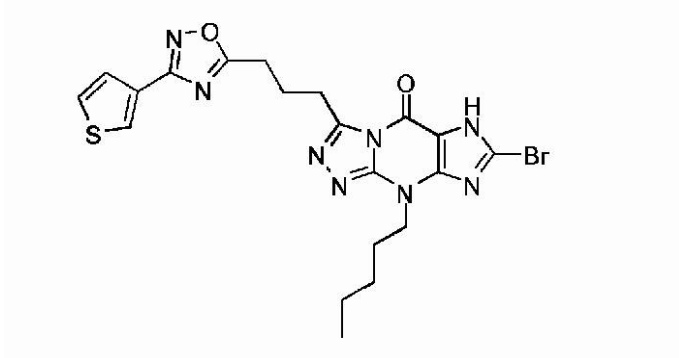
表題化合物を、実施例 123 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。

$C_{20}H_{21}BrN_8O_2S$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 517.1、519.1 ; 実測値 : 517.1、519.1。

20

[実施例 129]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-{3-[3-(3-チエニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピル}-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン
【化 251】



30

【0435】

表題化合物を、実施例 123 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。

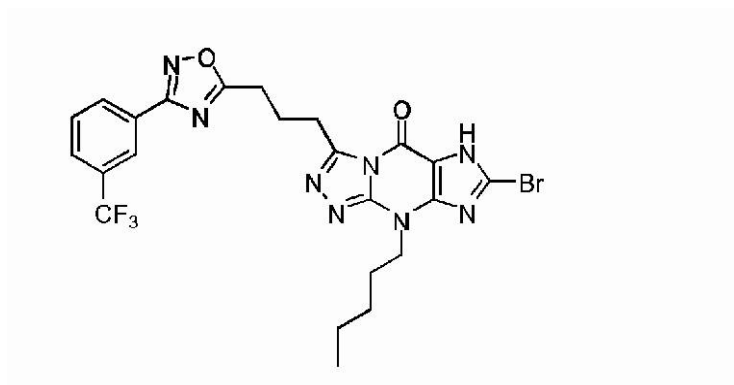
$C_{20}H_{21}BrN_8O_2S$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 517.1、519.1 ; 実測値 : 517.1、519.1。

40

[実施例 130]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-(3-{3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}プロピル)-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 2 5 2】



10

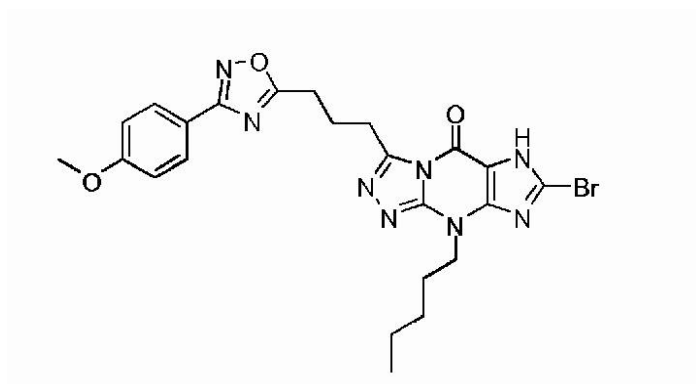
【0 4 3 6】

表題化合物を、実施例 1 2 3 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。C₂₃H₂₂BrF₃N₈O₂ についての LCMS 計算値 (M+H)⁺: 579.1、581.1; 実測値: 579.1、581.1。

[実施例 1 3 1]

7-ブロモ-3-{3-[3-(4-メトキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピル}-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 2 5 3】



30

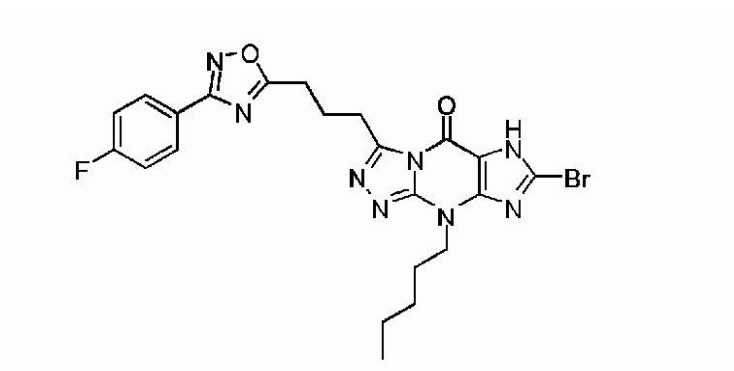
【0 4 3 7】

表題化合物を、実施例 1 2 3 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。C₂₃H₂₅BrN₈O₃ についての LCMS 計算値 (M+H)⁺: 541.1、543.1; 実測値: 541.1、543.1。

[実施例 1 3 2]

7-ブロモ-3-{3-[3-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピル}-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 2 5 4】



40

【0 4 3 8】

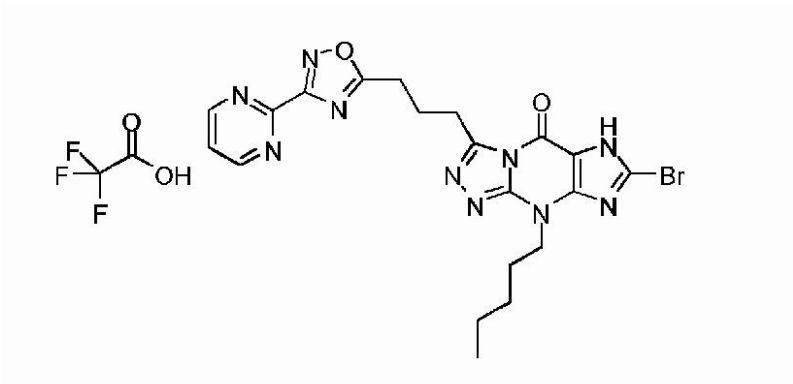
50

表題化合物を、実施例 1 2 3 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{22}H_{22}BrFN_8O_2$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 529.1、531.1 ; 実測値 : 529.1、531.1。

[実施例 1 3 3]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-[3-(3-ピリミジン-2-イル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル]-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オントリフルオロアセテート

【化 2 5 5】



10

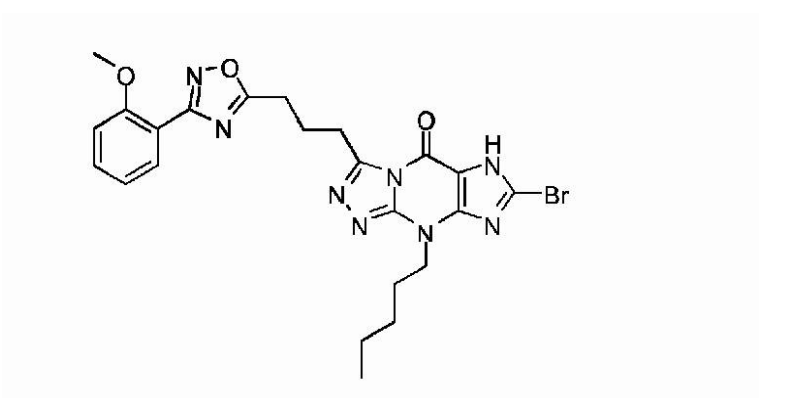
【0 4 3 9】

表題化合物を、実施例 1 2 3 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{20}H_{21}BrN_{10}O_2$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 513.1、515.1 ; 実測値 : 513.1、515.1。

[実施例 1 3 4]

7-ブロモ-3-{3-[3-(2-メトキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピル}-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 2 5 6】



30

【0 4 4 0】

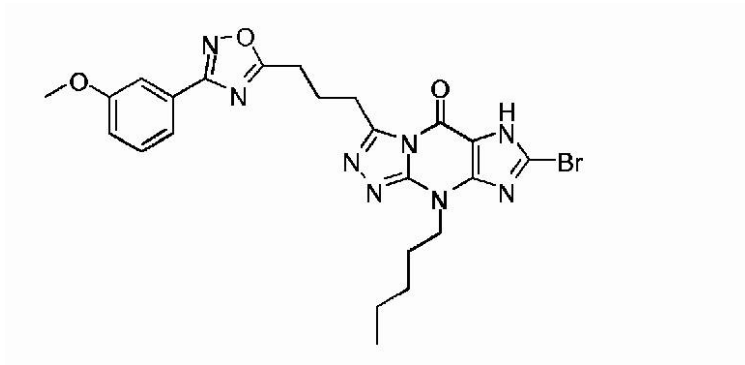
表題化合物を、実施例 1 2 3 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{23}H_{25}BrN_8O_3$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 541.1、543.1 ; 実測値 : 541.1、543.1。

[実施例 1 3 5]

7-ブロモ-3-{3-[3-(3-メトキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピル}-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

40

【化 2 5 7】



10

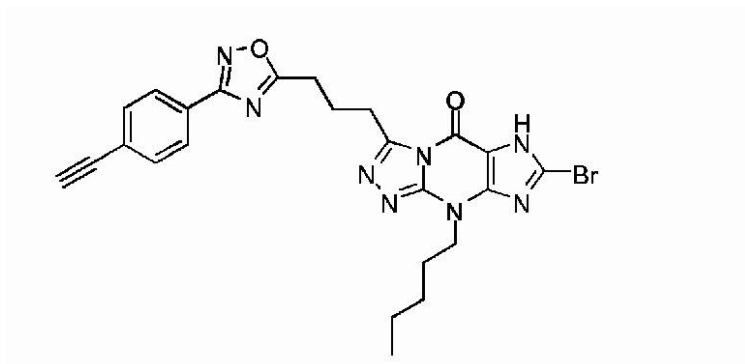
【0 4 4 1】

表題化合物を、実施例 1 2 3 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。C₂₃H₂₅BrN₈O₃ についての LCMS 計算値 (M+H)⁺: 541.1、543.1; 実測値: 541.1、543.1。

[実施例 1 3 6]

7-ブロモ-3-{3-[3-(4-エチニルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピル}-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 2 5 8】



30

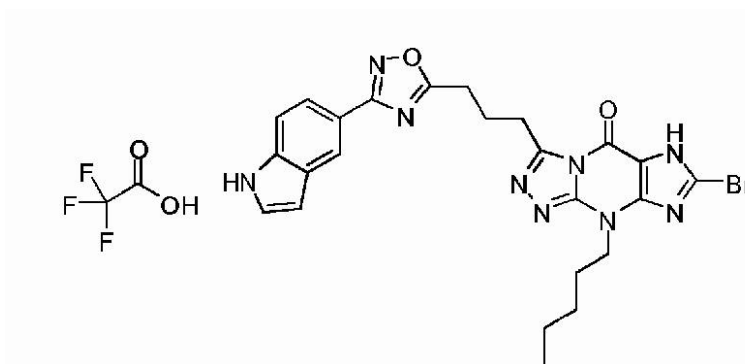
【0 4 4 2】

表題化合物を、実施例 1 2 3 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。C₂₄H₂₃BrN₈O₂ についての LCMS 計算値 (M+H)⁺: 535.1、537.1; 実測値: 535.1、537.1。

[実施例 1 3 7]

7-ブロモ-3-{3-[3-(1H-インドール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピル}-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オントリフルオロアセテート

【化 2 5 9】



40

50

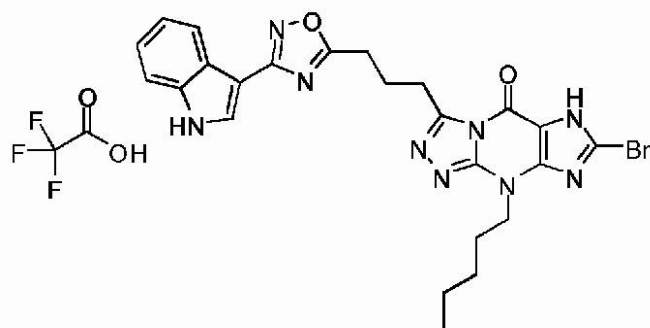
【0443】

表題化合物を、実施例123について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{24}H_{24}BrN_9O_2$ についてのLCMS計算値(M+H): 550.1、552.1; 実測値: 550.1、552.1。

[実施例138]

7-ブロモ-3-{3-[3-(1H-インドール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピル}-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オントリフルオロアセテート

【化260】



10

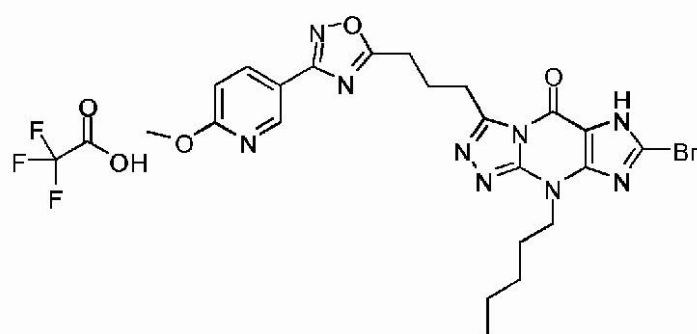
【0444】

表題化合物を、実施例123について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{24}H_{24}BrN_9O_2$ についてのLCMS計算値(M+H): 550.1、552.1; 実測値: 550.1、552.1。

[実施例139]

7-ブロモ-3-{3-[3-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピル}-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オントリフルオロアセテート

【化261】



30

【0445】

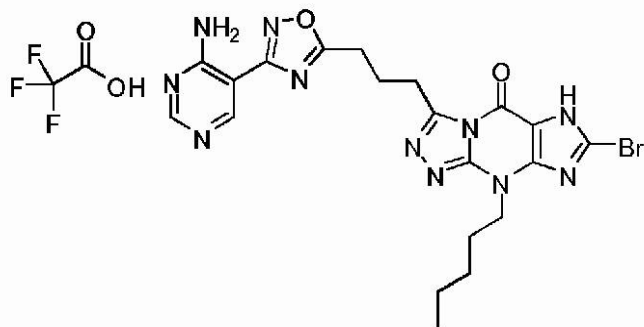
表題化合物を、実施例123について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{22}H_{24}BrN_9O_3$ についてのLCMS計算値(M+H): 542.1、544.1; 実測値: 542.1、544.1。

[実施例140]

3-{3-[3-(4-アミノピリミジン-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピル}-7-ブロモ-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オントリフルオロアセテート

40

【化 2 6 2】



10

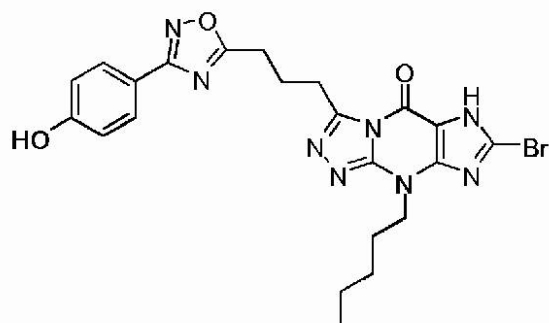
【0 4 4 6】

表題化合物を、実施例 1 2 3 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{20}H_{22}BrN_{11}O_2$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 528.1、530.1 ; 実測値 : 528.1、530.1。

[実施例 1 4 1]

7-ブロモ-3-3-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピル-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 2 6 3】



20

【0 4 4 7】

0℃の CH_2Cl_2 (5ml) 中の7-ブロモ-3-3-[3-(4-メトキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピル-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン (23.4mg、0.043mmol) の溶液に、 CH_2Cl_2 中の BBr_3 の溶液 (1M、0.43ml、0.43mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。0℃の H_2O で反応を停止させた。反応混合物を CH_2Cl_2 で抽出した (3回)。併合有機層を水、次にブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得、それを分取 LCMS によって精製して、所望の生成物 (2.9mg、収率 13%) を白色固体として得た。 $C_{22}H_{24}BrN_8O_3$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 527.1、529.1 ; 実測値 : 527.0、529.0。

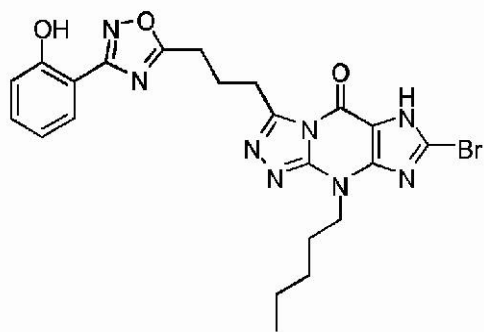
30

[実施例 1 4 2]

7-ブロモ-3-3-[3-(2-ヒドロキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピル-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

40

【化 2 6 4】



10

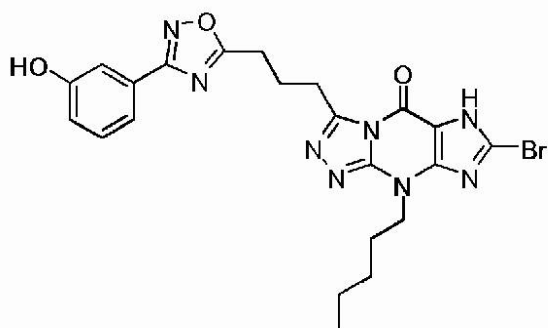
【 0 4 4 8】

表題化合物を、実施例 1 4 1 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。C₂₂H₂₄BrN₈O₃ についての LCMS 計算値 (M+H)⁺: 527.1、529.1; 実測値: 527.0、529.0。

[実施例 1 4 3]

7-ブロモ-3-[3-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピル-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 2 6 5】



20

30

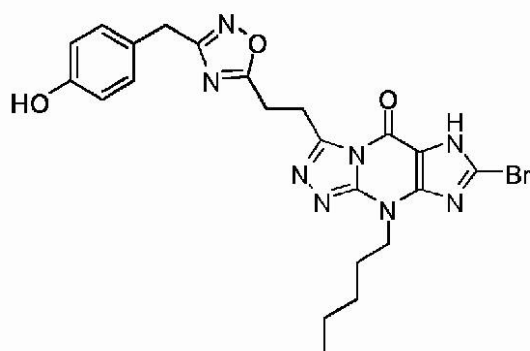
【 0 4 4 9】

表題化合物を、実施例 1 4 1 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。C₂₂H₂₄BrN₈O₃ についての LCMS 計算値 (M+H)⁺: 527.1、529.1; 実測値: 527.0、529.0。

[実施例 1 4 4]

7-ブロモ-3-{2-[3-(4-ヒドロキシベンジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル}-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 2 6 6】



40

【 0 4 5 0】

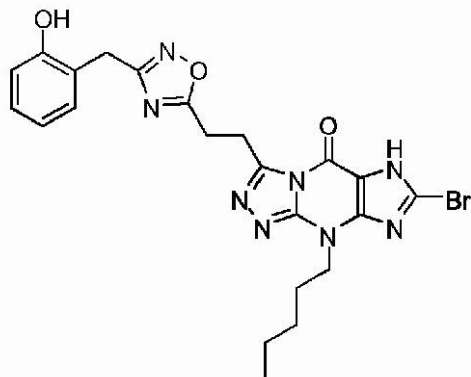
50

表題化合物を、実施例 1 4 1 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。C₂₂H₂₄BrN₈O₃ についての LCMS 計算値 (M+H)⁺: 527.1、529.1; 実測値: 527.0、529.0。

[実施例 1 4 5]

7-ブロモ-3-{2-[3-(2-ヒドロキシベンジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル}-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 2 6 7】



10

【0 4 5 1】

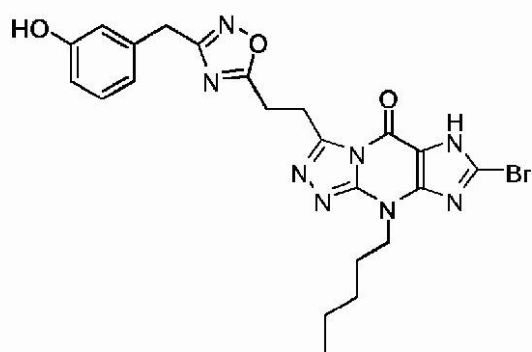
20

表題化合物を、実施例 1 4 1 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。C₂₂H₂₄BrN₈O₃ についての LCMS 計算値 (M+H)⁺: 527.1、529.1; 実測値: 527.0、529.0。

[実施例 1 4 6]

7-ブロモ-3-{2-[3-(3-ヒドロキシベンジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル}-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 2 6 8】



30

【0 4 5 2】

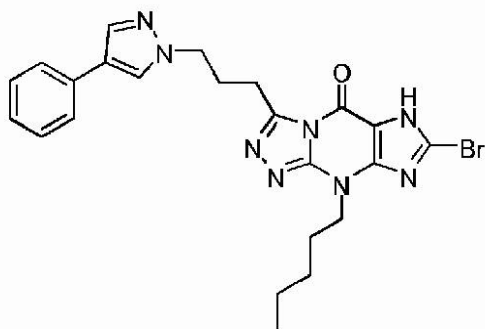
40

表題化合物を、実施例 1 4 1 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。C₂₂H₂₄BrN₈O₃ についての LCMS 計算値 (M+H)⁺: 527.1、529.1; 実測値: 527.0、529.0。

[実施例 1 4 7]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-[3-(4-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル]-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

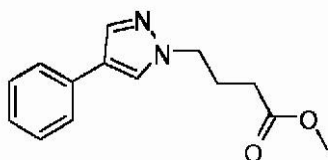
【化 2 6 9】



10

工程 A：エチル 4-（4-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル）ブタノエート

【化 2 7 0】



【0 4 5 3】

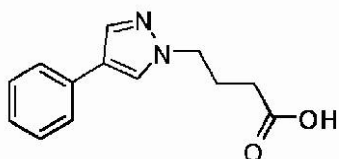
20

DMF（10 ml）中のエチル 4-ブromobutanoate（0.400 g、2.05 mmol）、4-フェニル-1H-ピラゾール（0.296 g、2.05 mmol）及び K_2CO_3 （0.567 g、4.10 mmol）の混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水（100 ml）で希釈し、酢酸エチルで抽出した（2回）。併合有機相を水、次にブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得、それを分取によって精製して、所望の生成物（73 mg、52%）を無色の油として得た。 $C_{15}H_{19}N_2O_2$ についての LCMS 計算値（M+H）：259；実測値：259.1。

工程 B：4-（4-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル）ブタン酸

【化 2 7 1】

30



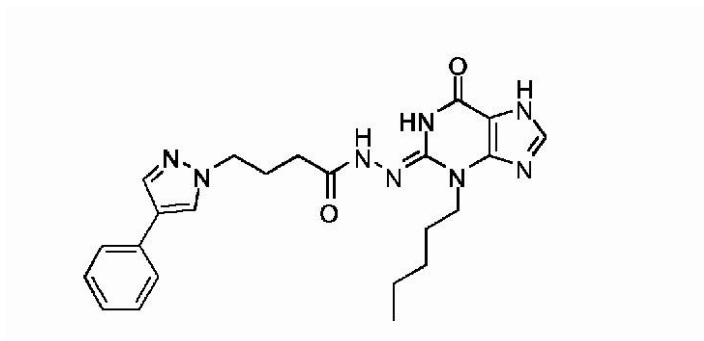
【0 4 5 4】

メタノール（5 ml）及び 1N NaOH（5 mL）中のエチル 4-（4-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル）ブタノエート（273 mg、1.06 mmol）の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を氷浴下に 6N HCl で酸性（pH = 3-4）に調整し、次に EtOAc で抽出した（3回）。併合有機相を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して、ろ過し、濃縮して、所望の生成物（190 mg、78%）を得た。 $C_{13}H_{15}N_2O_2$ についての LCMS 計算値（M+H）：231.1；実測値：231.1。

40

工程 C：N'-[(2E)-6-オキソ-3-ペンチル-1,3,6,7-テトラヒドロ-2H-プリン-2-イルリデン]-4-（4-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル）ブタノヒドラジド

【化 2 7 2】



10

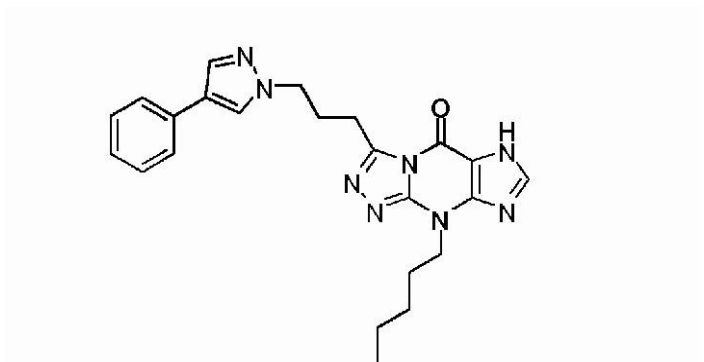
【0 4 5 5】

DMF (10 ml) 中の 4-(4-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン酸 (190 mg、0.825 mmol)、(2E)-3-ペンチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオン2-ヒドラゾン (195.0 mg、0.825 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (401 mg、0.908 mmol) 及びトリエチルアミン (0.23 ml、1.65 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、水、次にブラインで洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過して、濃縮し、所望の生成物 (369 mg、収率 99.7%) を帯黄色油として得た。C₂₃H₂₉N₈O₂ についての LCMS 計算値 (M+H): 449.2; 実測値: 449.2。

20

工程 D: 9-ペンチル-3-[3-(4-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル]-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 2 7 3】



30

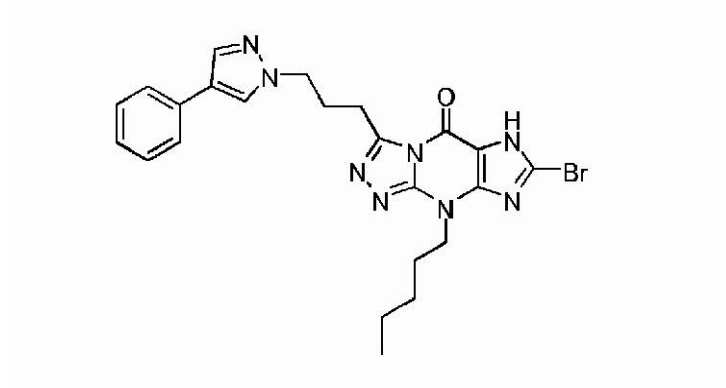
【0 4 5 6】

トルエン (20 ml) 中の N'-[(2E)-6-オキソ-3-ペンチル-1,3,6,7-テトラヒドロ-2H-プリン-2-イリデン]-4-(4-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ブタノヒドラジド (369 mg、0.823 mmol) の混合物を 2 時間還流した。室温に冷却した後、形成された固体をろ過し、EtOAc/ヘキサン (1:9) で洗浄して、乾燥し、所望の生成物 (234 mg、収率 66%) を褪桃色 (off pink) 固体として得た。C₂₃H₂₇N₈O についての LCMS 計算値 (M+H): 431.2; 実測値: 431.1。

40

工程 E: 7-ブロモ-9-ペンチル-3-[3-(4-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル]-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 2 7 4】



10

【0 4 5 7】

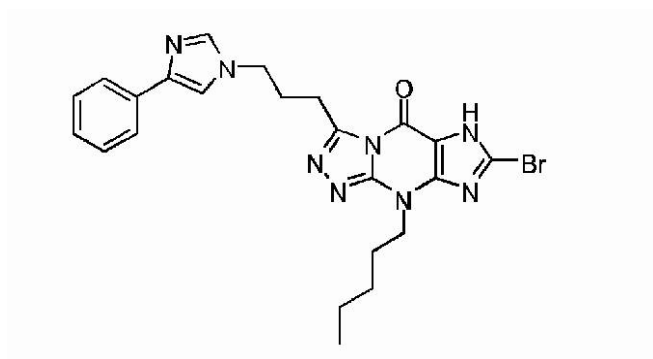
室温のTHF（45ml）中の9-ペンチル-3-[3-(4-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル]-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン（234mg、0.543mmol）の溶液にN-ブロモスクシンイミド（145mg、0.814mmol）を添加した。70℃で1時間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、その後分取LCMSによって精製して、所望の生成物（106mg、38%）を白色固体として得た。C₂₃H₂₆BrN₈OについてのLCMS計算値（M+H）：509.1、511.1；実測値：509.0、511.1。

【実施例 1 4 8】

20

7-ブロモ-9-ペンチル-3-[3-(4-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 2 7 5】



30

【0 4 5 8】

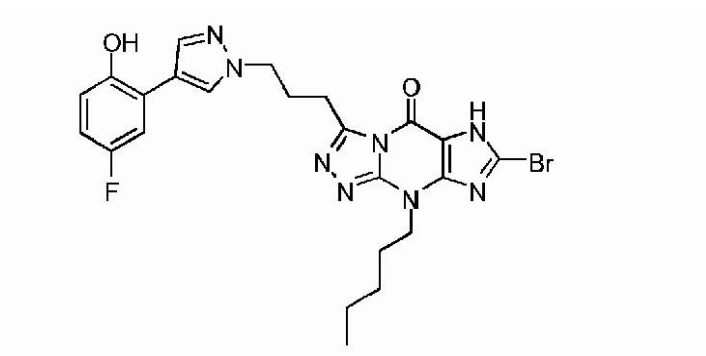
表題化合物を、実施例 1 4 7 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。C₂₃H₂₆BrN₈OについてのLCMS計算値（M+H）：509.1、511.1；実測値：509.0、511.1。

【実施例 1 4 9】

7-ブロモ-3-3-[4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロピル-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

40

【化 2 7 6】



10

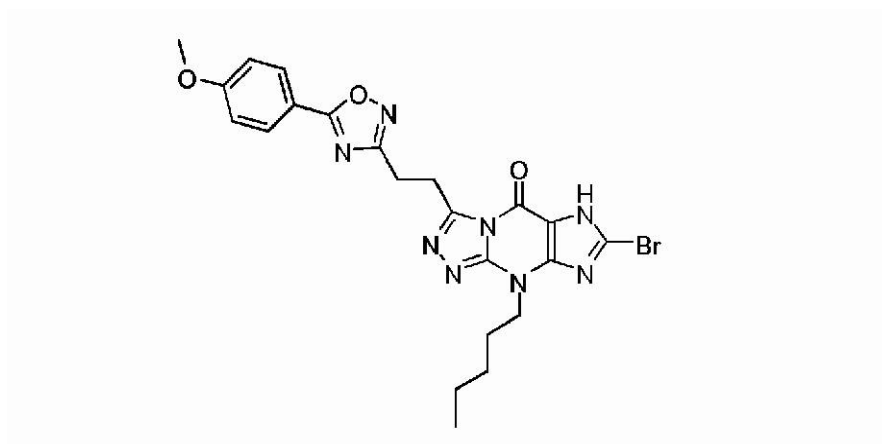
【0 4 5 9】

表題化合物を、実施例 1 4 7 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。C₂₃H₂₅BrFN₈O₂ についての LCMS 計算値 (M+H)⁺: 543.1; 実測値: 543.0、545.0。

[実施例 1 5 0]

7-ブロモ-3-2-[5-(4-メトキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]エチル-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

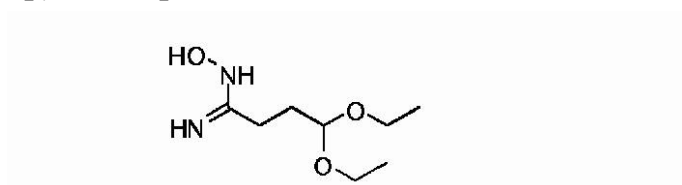
【化 2 7 7】



30

工程 A: 4,4-ジエトキシ-N-ヒドロキシブタンイミドアミド

【化 2 7 8】



【0 4 6 0】

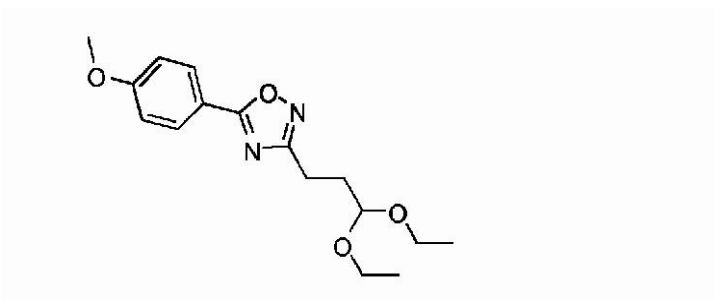
メタノール (50 mL) 中の 4,4-ジエトキシブタンニトリル (5.0 g、32 mmol)、塩酸ヒドロキシルアミン (2.4 g、35 mmol) 及び重炭酸ナトリウム (2.9 g、35 mmol) の混合物を 5 時間還流した。室温に冷却した後、反応混合物を濃縮し、残留物を EtOAc と水で希釈した。水層を EtOAc で抽出した (2 回)。併有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥して、ろ過し、濃縮して、所望の生成物を得、それを、精製を行わずに次の工程のために使用した。¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl): δ 4.73 (br, 1H), 4.51 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 2.21 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 1.86–1.9 m, 2H), 1.19 (t, J = 8.2 Hz, 6H)。

工程 B: 3-(3,3-ジエトキシプロピル)-5-(4-メトキシフェニル)-1,

50

2, 4-オキサジアゾール

【化279】



10

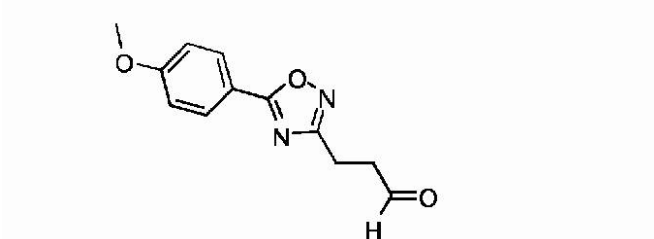
【0461】

DMF (20 ml) 中の 4-メトキシ安息香酸 (0.88 g、5.78 mmol) と CDI (1.02 g、6.31 mmol) の混合物を室温で 3 時間攪拌した。4-ジエトキシ-N-ヒドロキシブタンイミドアミド (1.0 g、5.26 mmol) を上記混合物に添加し、100 °C で一晩加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した (3 回)。併合有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過して、真空中で濃縮し、所望の生成物を得た。 $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 307.2 ; 実測値 : 307.2。

工程 C : 3-[5-(4-メトキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパノール

20

【化280】



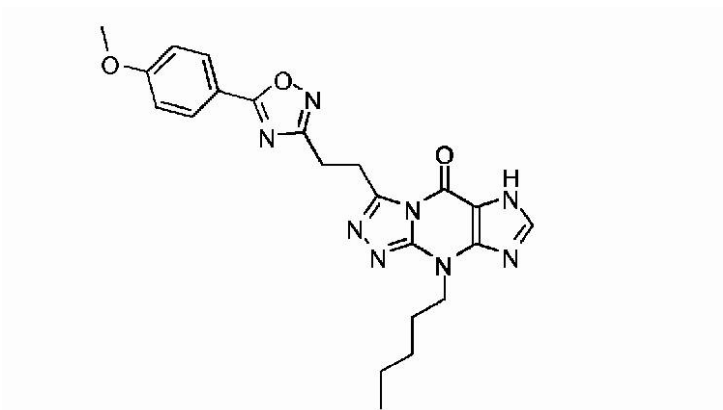
【0462】

2N HCl (10 mL) 及び THF (10 mL) 中の 3-(3-(3,3-ジエトキシプロピル)-5-(4-メトキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール (1.0 g、3.0 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を EtOAc で抽出した (3 回)。有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して、ろ過し、濃縮して、所望の生成物を得た。 $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 233.1 ; 実測値 : 233.1。

30

工程 D : 3-2-[5-(4-メトキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]エチル-9-ベンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化281】



40

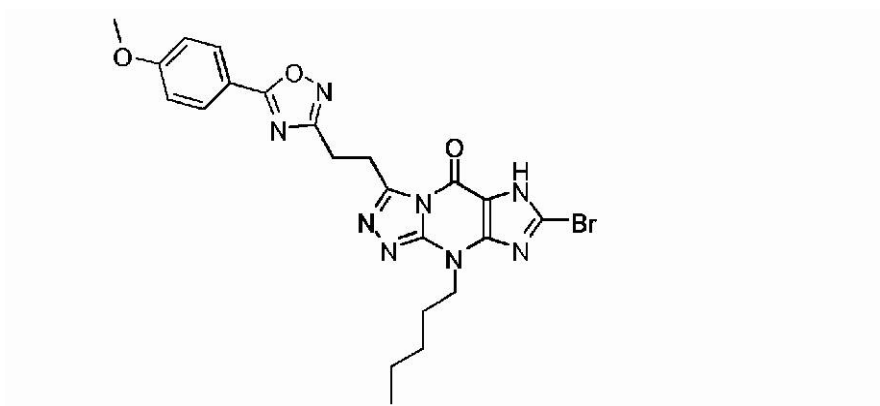
50

【0463】

エタノール（20 mL）中の1H-プリン-2，6-ジオン2-ヒドラゾン（680 mg、2.88 mmol）及び3-[5-(4-メトキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]プロパノール（900 mg、3.88 mol）の混合物を4時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物を酢酸（10 mL）と混合した。得られた混合物を3時間還流した。反応混合物を濃縮し、次に水で希釈して、EtOAcで抽出した（3回）。併合有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過して、濃縮し、分取LCMSによって精製して、所望の生成物（830 mg、収率64%）を得た。C₂₂H₂₅N₈O₃についてのLCMS計算値（M+H）：449.2；実測値：449.2。

工程E：7-ブロモ-3-2-[5-(4-メトキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]エチル-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化282】



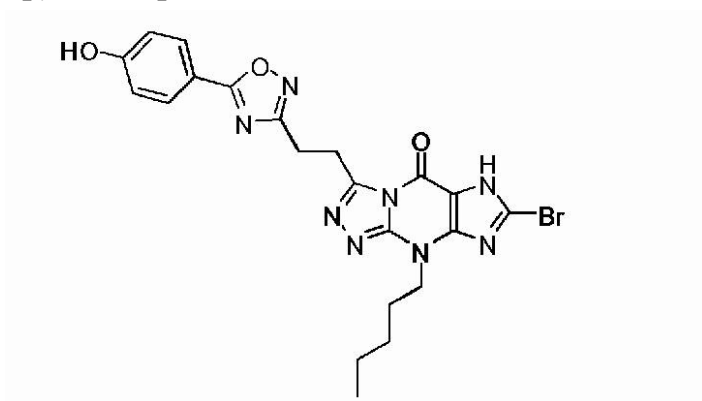
【0464】

室温のDMF（15 mL）中の3-2-[5-(4-メトキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]エチル-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン（160 mg、0.36 mol）の溶液にN-ブロモスクシンイミド（110 mg、0.61 mol）を添加した。70℃で1時間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、分取LCMSによって精製して、所望の生成物を得た。C₂₂H₂₄BrN₈O₃についてのLCMS計算値（M+H）：527.1、529.0；実測値：527.0、529.0。

[実施例151]

7-ブロモ-3-2-[5-(4-ヒドロキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]エチル-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化283】



【0465】

CH₂Cl₂（12 mL）中の7-ブロモ-3-2-[5-(4-メトキシフェニル)

10

20

30

40

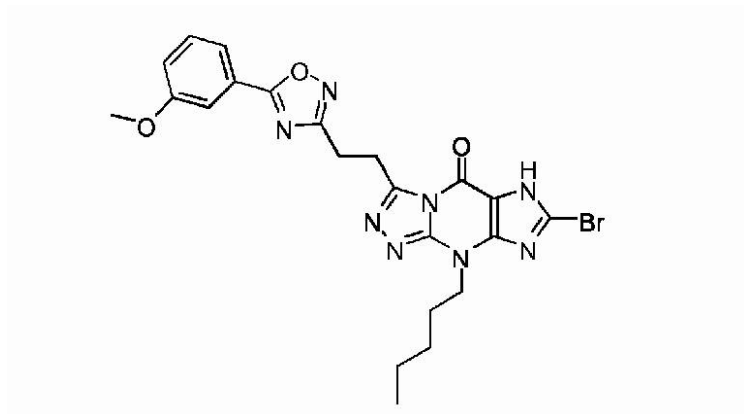
50

－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－イル] エチル－9－ペンチル－6, 9－ジヒドロ－5H－[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3－a] プリン－5－オン (190mg、0.36mmol) の溶液に、 CH_2Cl_2 中の BBr_3 の溶液 (1M、7.0ml、7.0mmol) を室温で添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を濃縮し、分取LCMSによって精製して、所望の生成物を得た。 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrN}_8\text{O}_3$ についてのLCMS計算値 (M+H) : 513.1、515.1 ; 実測値 : 513.1、515.1。

[実施例152]

7－ブロモ－3－2－[5－(3－メトキシフェニル)－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－イル] エチル－9－ペンチル－6, 9－ジヒドロ－5H－[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3－a] プリン－5－オン

【化284】



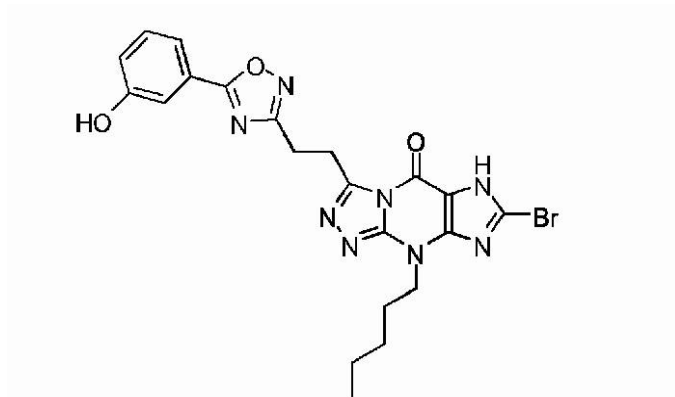
【0466】

表題化合物を、実施例152について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{BrN}_8\text{O}_3$ についてのLCMS計算値 (M+H) : 527.1、529.0 ; 実測値 : 527.0、529.0。

[実施例153]

7－ブロモ－3－2－[5－(3－ヒドロキシフェニル)－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－イル] エチル－9－ペンチル－6, 9－ジヒドロ－5H－[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3－a] プリン－5－オン

【化285】



【0467】

表題化合物を、実施例151について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrN}_8\text{O}_3$ についてのLCMS計算値 (M+H) : 513.1、515.1 ; 実測値 : 513.1、515.1。

[実施例154]

7－ブロモ－3－2－[5－(2－メトキシフェニル)－1, 2, 4－オキサジアゾール－3－イル] エチル－9－ペンチル－6, 9－ジヒドロ－5H－[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3－a] プリン－5－オン

10

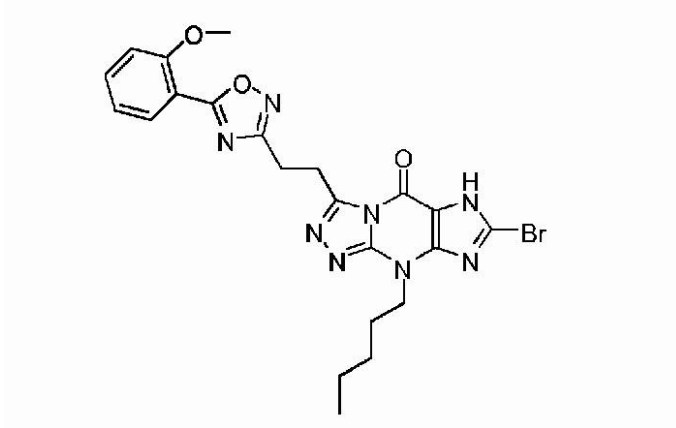
20

30

40

50

【化 2 8 6】



10

【0 4 6 8】

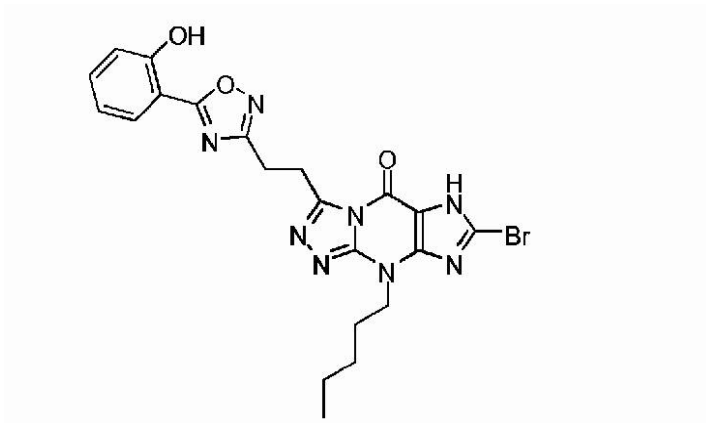
表題化合物を、実施例 1 5 0 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{22}H_{24}BrN_8O_3$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 527.1、529.0 ; 実測値 : 527.0、529.0。

[実施例 1 5 5]

7-ブロモ-3-2-[5-(2-ヒドロキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]エチル-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

20

【化 2 8 7】



30

【0 4 6 9】

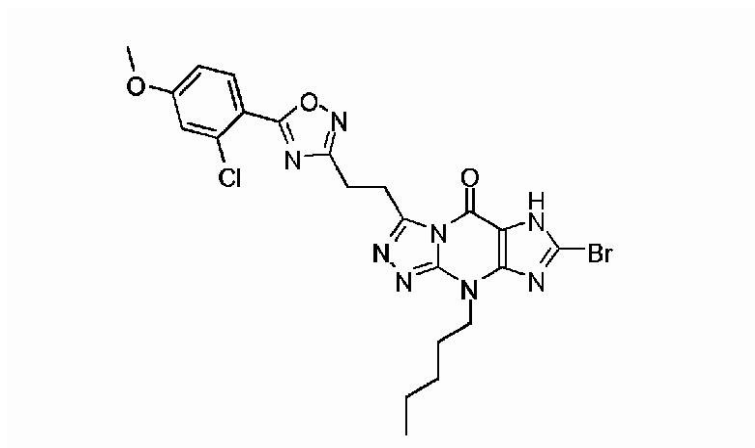
表題化合物を、実施例 1 5 1 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{21}H_{22}BrN_8O_3$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 513.1、515.1 ; 実測値 : 513.1、515.1。

[実施例 1 5 6]

7-ブロモ-3-2-[5-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]エチル-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

40

【化 2 8 8】



10

【0 4 7 0】

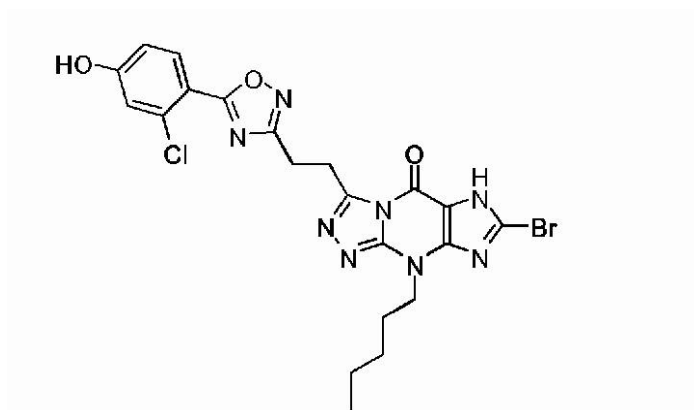
表題化合物を、実施例 1 5 0 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{22}H_{23}BrClN_8O_3$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 561. 1、563. 1 ; 実測値 : 561. 1、563. 1。

[実施例 1 5 7]

7-ブロモ-3-2-[5-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] エチル-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン

20

【化 2 8 9】



30

【0 4 7 1】

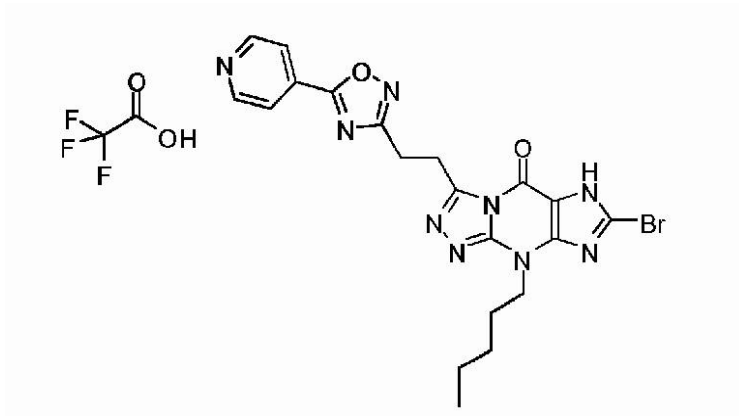
表題化合物を、実施例 1 5 1 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{21}H_{21}BrClN_8O_3$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 547. 1、549. 1 ; 実測値 : 547. 0、549. 0。

[実施例 1 5 8]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-[2-(5-ピリジン-4-イル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) エチル]-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オントリフルオロアセテート

40

【化 2 9 0】



10

【 0 4 7 2】

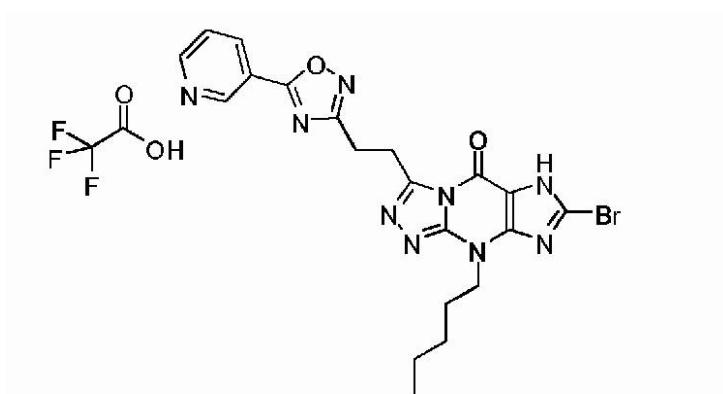
表題化合物を、実施例 1 5 0 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{20}H_{21}BrN_9O_2$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 498.1、500.1 ; 実測値 : 498.1、500.1。

[実施例 1 5 9]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-[2-(5-ピリジン-3-イル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチル]-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オントリフルオロアセテート

20

【化 2 9 1】



30

【 0 4 7 3】

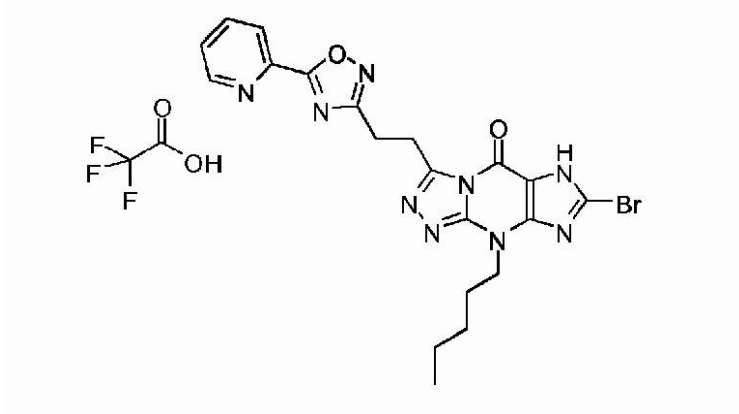
表題化合物を、実施例 1 5 0 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{20}H_{21}BrN_9O_2$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 498.1、500.1 ; 実測値 : 498.1、500.1。

[実施例 1 6 0]

7-ブロモ-9-ペンチル-3-[2-(5-ピリジン-2-イル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチル]-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン トリフルオロアセテート

40

【化 2 9 2】



10

【 0 4 7 4】

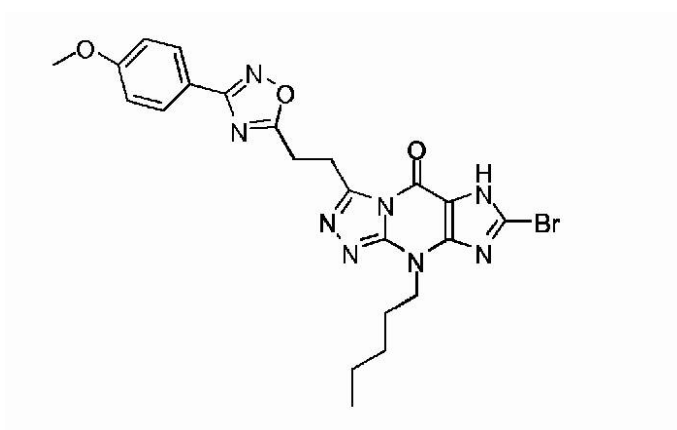
表題化合物を、実施例 1 5 0 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{20}H_{21}BrN_9O_2$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 498.1、500.1 ; 実測値 : 498.1、500.1。

[実施例 1 6 1]

7-ブロモ-3-{2-[3-(4-メトキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル}-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

20

【化 2 9 3】



30

【 0 4 7 5】

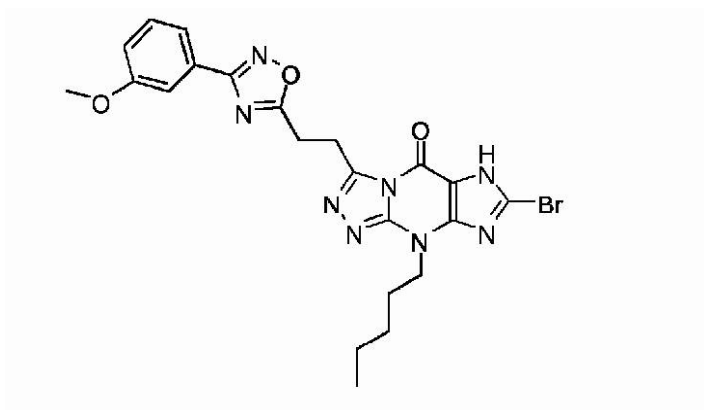
表題化合物を、実施例 7 2 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{22}H_{24}BrN_8O_3$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 527.1、529.0 ; 実測値 : 527.0、529.0。

[実施例 1 6 2]

7-ブロモ-3-{2-[3-(3-メトキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル}-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

40

【化 2 9 4】



10

【0 4 7 6】

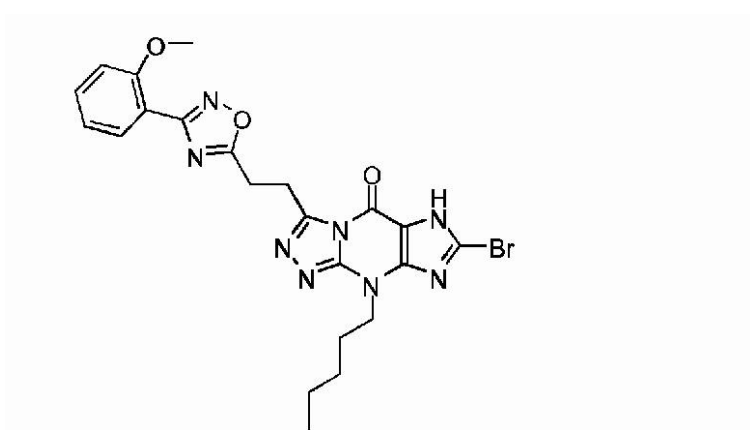
表題化合物を、実施例 7 2 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{22}H_{24}BrN_8O_3$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 527.1、529.0 ; 実測値 : 527.0、529.0。

[実施例 1 6 3]

7-ブロモ-3-{2-[3-(2-メトキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル}-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

20

【化 2 9 5】



30

【0 4 7 7】

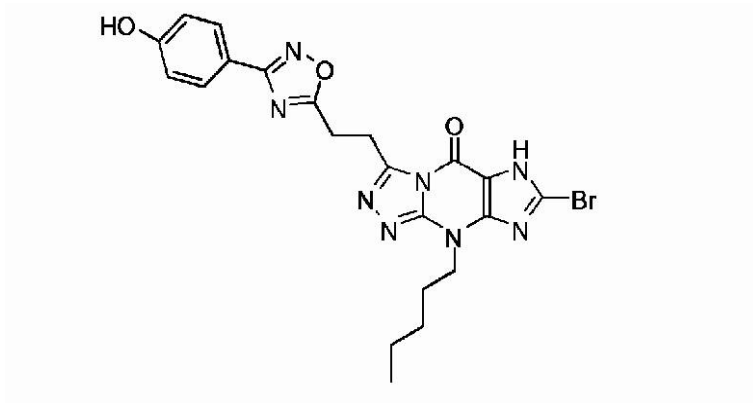
表題化合物を、実施例 7 2 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{22}H_{24}BrN_8O_3$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 527.1、529.0 ; 実測値 : 527.0、529.0。

[実施例 1 6 4]

7-ブロモ-3-{2-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル}-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

40

【化 2 9 6】



10

【0 4 7 8】

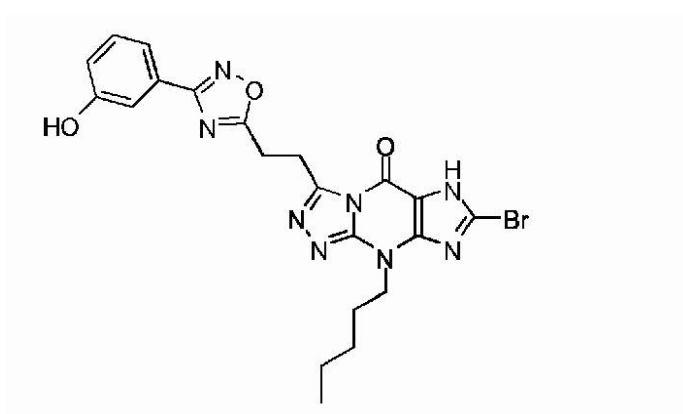
表題化合物を、実施例 1 4 1 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。C₂₁H₂₁BrN₈O₃ についての LCMS 計算値 (M+H)⁺: 512.1、514.1; 実測値: 512.0、514.0。

[実施例 1 6 5]

7-ブロモ-3-{2-[3-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル}-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

20

【化 2 9 7】



30

【0 4 7 9】

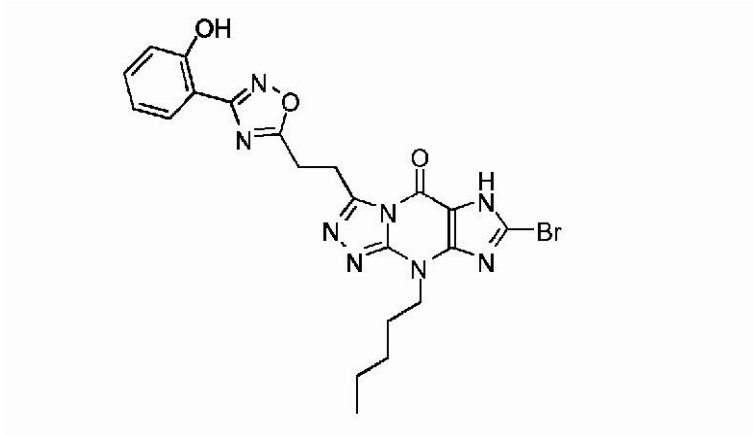
表題化合物を、実施例 1 4 1 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。C₂₁H₂₁BrN₈O₃ についての LCMS 計算値 (M+H)⁺: 512.1、514.1; 実測値: 512.0、514.0。

[実施例 1 6 6]

7-ブロモ-3-{2-[3-(2-ヒドロキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル}-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

40

【化 2 9 8】



10

【0 4 8 0】

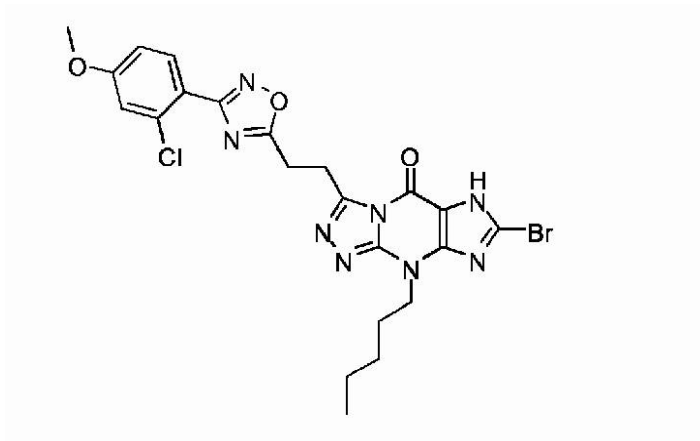
表題化合物を、実施例 1 4 1 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{21}H_{21}BrN_8O_3$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 512.1、514.1 ; 実測値 : 512.0、514.0。

[実施例 1 6 7]

7-ブロモ-3-{2-[3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル}-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

20

【化 2 9 9】



30

【0 4 8 1】

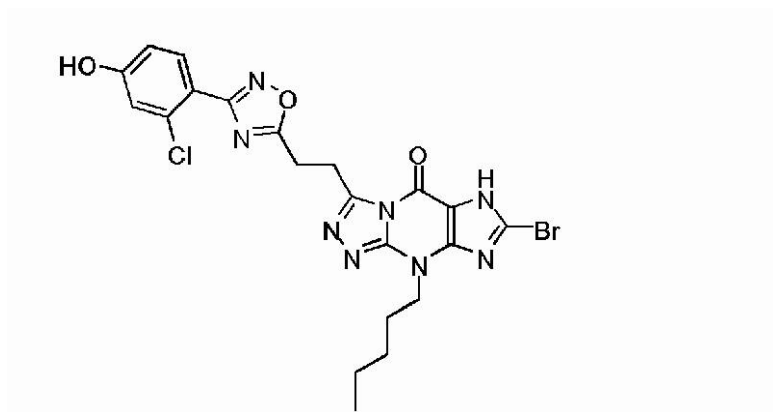
表題化合物を、実施例 7 2 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{22}H_{23}BrClN_8O_3$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 561.1、563.1 ; 実測値 : 561.1、563.1。

[実施例 1 6 8]

7-ブロモ-3-{2-[3-(2-クロロ-ヒドロキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]エチル}-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

40

【化 3 0 0】



10

【 0 4 8 2】

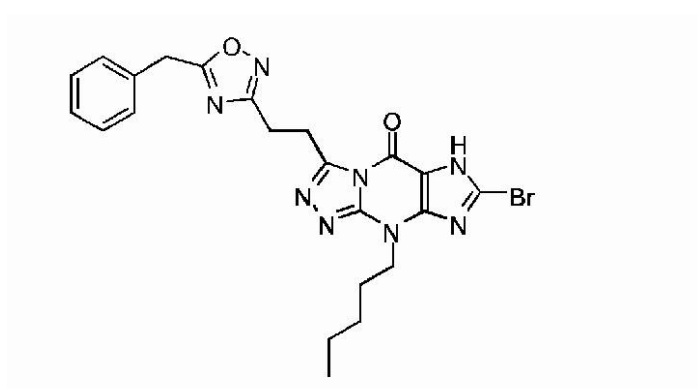
表題化合物を、実施例 1 4 1 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{21}H_{21}BrClN_8O_3$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 547.1、549.1 ; 実測値 : 547.0、549.0。

[実施例 1 6 9]

3-[2-(5-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチル]-7-ブロモ-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

20

【化 3 0 1】



30

【 0 4 8 3】

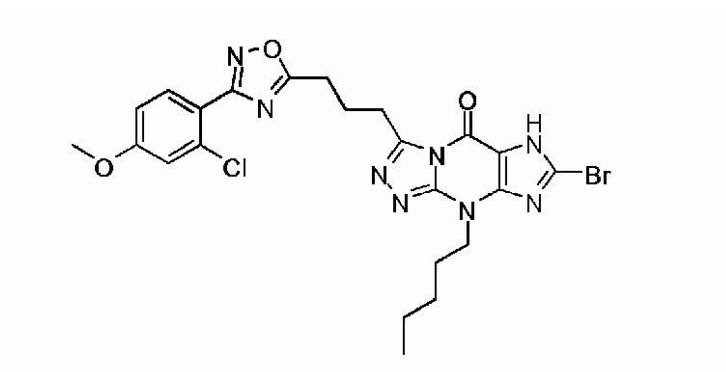
表題化合物を、実施例 1 5 0 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{22}H_{23}BrN_8O_2$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 511.1、513.1 ; 実測値 : 511.0、513.0。

[実施例 1 7 0]

7-ブロモ-3-{3-[3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピル}-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

40

【化 3 0 2】



10

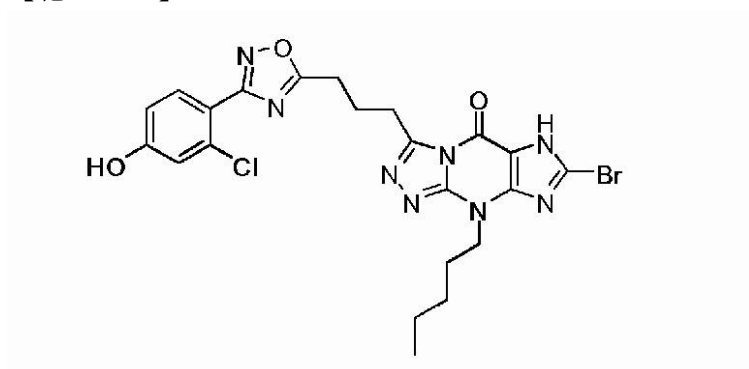
【 0 4 8 4】

表題化合物を、実施例 1 2 3 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。C₂₃H₂₅BrClN₈O₃ についての LCMS 計算値 (M+H)⁺: 575.1、577.1; 実測値: 575.1、577.1。

[実施例 1 7 1]

7-ブロモ-3-{3-[3-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピル}-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 3 0 3】



20

30

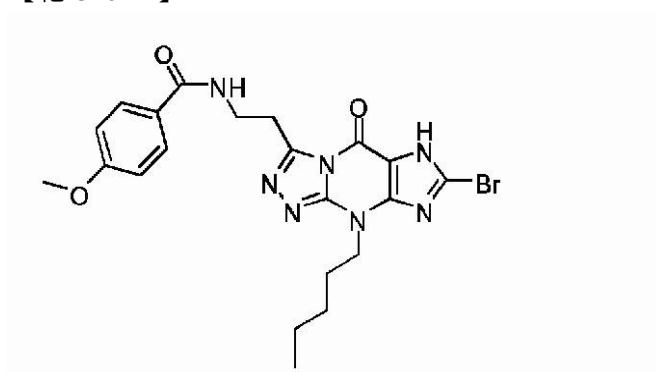
【 0 4 8 5】

表題化合物を、実施例 1 4 1 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。C₂₂H₂₃BrClN₈O₃ についての LCMS 計算値 (M+H)⁺: 561.1、563.1; 実測値: 561.1、563.1。

[実施例 1 7 2]

N-[2-(7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-3-イル)エチル]-4-メトキシベンズアミド

【化 3 0 4】



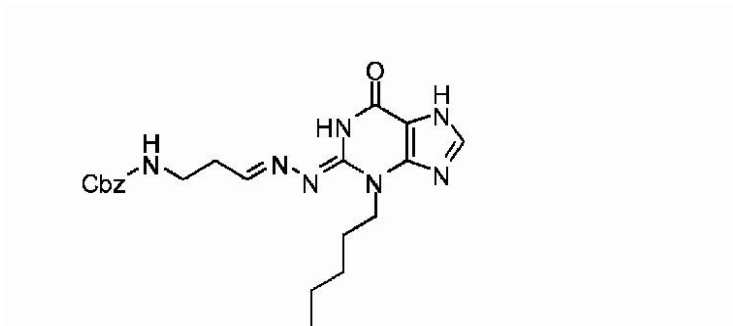
40

工程 A: ベンジル (3 Z)-3-[(2 E)-(6-オキソ-3-ペンチル-1,3,

50

6, 7-テトラヒドロ-2H-プリン-2-イリデン) ヒドラゾノ] プロピルカルバメート

【化305】



10

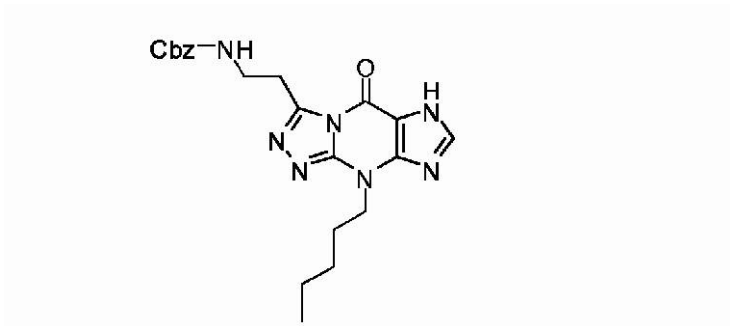
【0486】

エタノール (30 mL) 中の (2E)-3-ペンチル-3, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2, 6-ジオン2-ヒドラゾン (2.3 g、9.6 mmol) 及びベンジル (3-オキソプロピル) カルバメート (2.0 g、9.6 mmol) の混合物を一晩還流した。反応混合物を濃縮し、所望の生成物を得て (4.0 g、収率58%)、それを、それ以上の精製を行わずに次の工程のために使用した。C₂₁H₂₈N₇O₃ についての LCMS 計算値 (M+H): 426.2; 実測値: 426.1。

工程B: ベンジル [2-(5-オキソ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-3-イル) エチル] カルバメート

20

【化306】



30

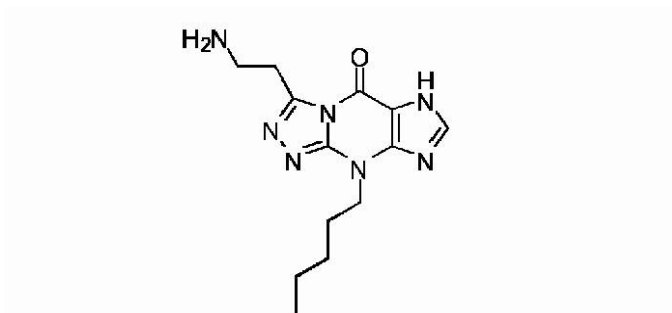
【0487】

酢酸 (50 mL) 中のベンジル (3Z)-3-[(2E)-(6-オキソ-3-ペンチル-1, 3, 6, 7-テトラヒドロ-2H-プリン-2-イリデン) ヒドラゾノ] プロピルカルバメート (4.0 g、5.6 mmol) の混合物を空气中で一晩還流した。混合物を濃縮し、分取 LCMS によって精製して、所望の生成物 (1.3 g、収率54%) を白色固体として得た。C₂₁H₂₆N₇O₃ についての LCMS 計算値 (M+H): 424.2; 実測値: 424.2。

工程C: 3-(2-アミノエチル)-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン

40

【化307】



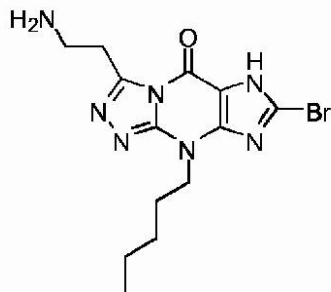
50

【0488】

メタノール（50 mL）中のベンジル [2-（5-オキソ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-3-イル）エチル] カルバメート（0.52 g、1.2 mmol）の溶液に10% Pd/C（100 mg）を添加した。反応混合物を水素化反応器において50 Psi H_2 下で3時間振とうした。反応混合物をセライトのパッドでろ過した。ろ液を濃縮し、所望の生成物（320 mg、収率90%）を得た。 $C_{13}H_{20}N_7O$ についてのLCMS計算値（M+H）：290.2；実測値：290.1。

工程D：3-（2-アミノエチル）-7-ブロモ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン

【化308】

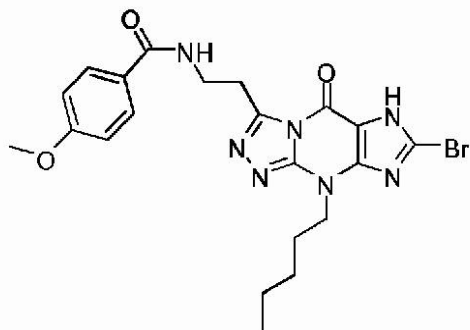


【0489】

THF（50 mL）中の3-（2-アミノエチル）-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン（310 mg、1.1 mmol）の混合物にN-ブロモスクシンイミド（0.29 g、1.6 mmol）を添加した。混合物を70℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。固体をろ過し、EtOAcで洗浄して、所望の生成物（300 mg、収率76%）を得た。 $C_{13}H_{19}BrN_7O$ についてのLCMS計算値（M+H）：368.1、370.1；実測値：368.0、370.0。

工程E：N-[2-（7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-3-イル）エチル]-4-メトキシベンズアミド

【化309】



【0490】

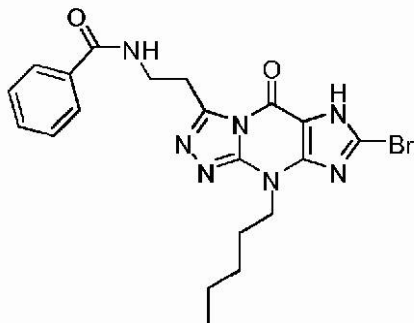
DMF（5 mL）中の3-（2-アミノエチル）-7-ブロモ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン（70 mg、0.20 mmol）、4-メトキシ安息香酸（32 mg、0.21 mmol）、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（92 mg、0.21 mmol）及びトリエチルアミン（0.053 mL、0.38 mmol）の混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水及びアセトニトリルで希釈し、次に分取LCMSによって精製して、所望の生成物（70 mg、収率73%）

を得た。 $C_{21}H_{25}BrN_7O_3$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 502.1、504.0 ; 実測値 : 502.0、504.0。

[実施例 173]

N- [2- (7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-3-イル) エチル] ベンズアミド

【化 310】



10

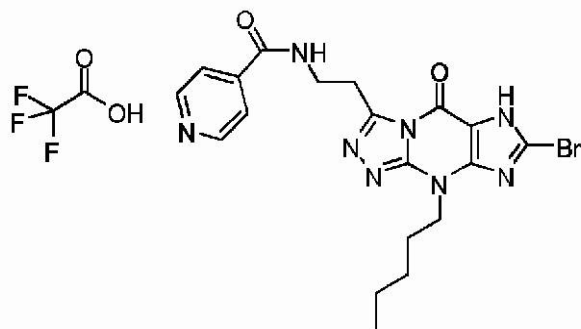
【0491】

表題化合物を、実施例 172 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{20}H_{23}BrN_7O_2$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 472.1 ; 474.1 ; 実測値 : 472.0、474.0。

[実施例 174]

N- [2- (7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-3-イル) エチル] イソニコチンアミドトリフルオロアセテート

【化 311】



30

【0492】

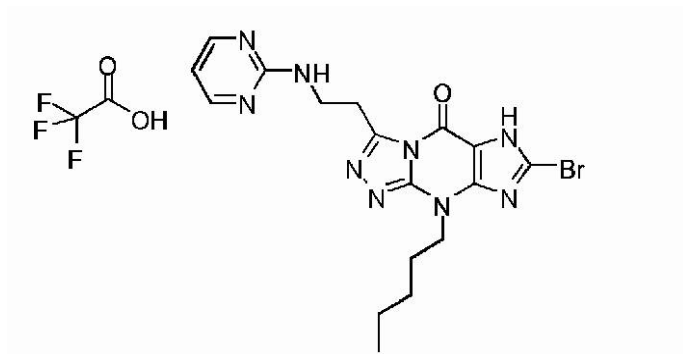
表題化合物を、実施例 172 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{18}H_{22}BrN_8O_2$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 473.1 ; 475.1 ; 実測値 : 473.0、475.0。

[実施例 175]

7-ブロモ-9-ペンチル-3- [2- (ピリミジン-2-イルアミノ) エチル] -6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オントリフルオロアセテート

40

【化 3 1 2】



10

【0 4 9 3】

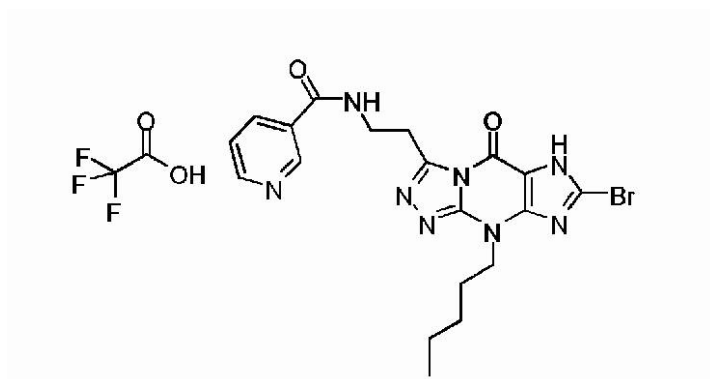
1, 4-ジオキサン (10 mL) 中の 3-(2-アミノエチル)-7-ブロモ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-5-オン (60 mg、0.20 mmol)、2-クロロピリミジン (25 mg、0.22 mmol) 及びトリエチルアミン (0.045 mL、0.32 mmol) の混合物を一晩還流した。反応混合物を濃縮し、残留物を分取 LCMS によって精製して、所望の生成物を得た。C₁₇H₂₁BrN₉O についての LCMS 計算値：446.1；実測値：446.0、448.0。

[実施例 176]

20

N-[2-(7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-3-イル)エチル]ニコチンアミドトリフルオロアセテート

【化 3 1 3】



30

【0 4 9 4】

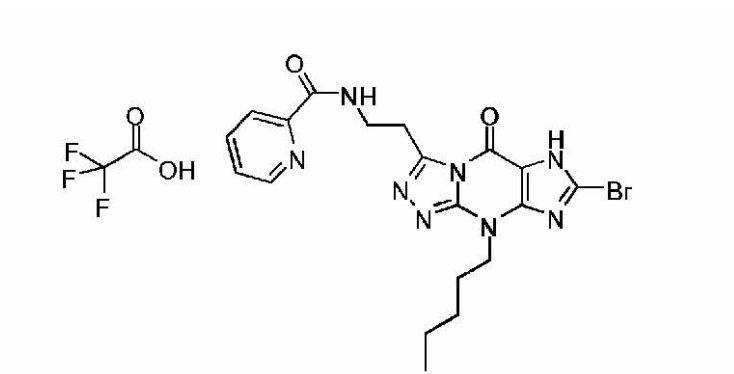
表題化合物を、実施例 172 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。C₁₈H₂₂BrN₈O₂ についての LCMS 計算値 (M+H)：473.1、475.1；実測値：473.0、475.0。

[実施例 177]

40

N-[2-(7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]プリン-3-イル)エチル]ピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロアセテート

【化 3 1 4】



10

【0 4 9 5】

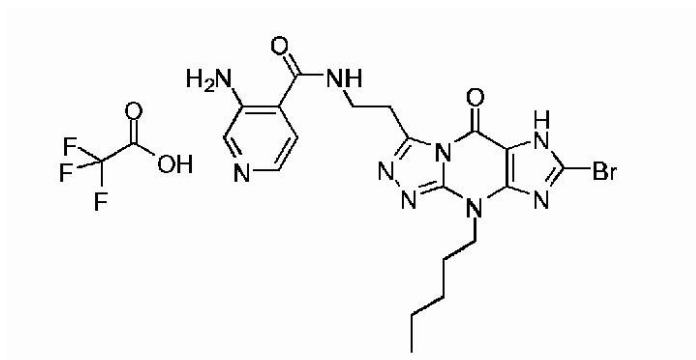
DMF (5 mL) 中の 2-ピリジンカルボン酸 (20 mg、0.16 mmol) の溶液に CDI (26 mg、0.16 mmol) を添加した。室温で 2 時間攪拌した後、3-(2-アミノエチル)-7-ブロモ-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン (50 mg、0.0001 mol) を上記溶液に添加し、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水及びアセトニトリルで希釈し、分取 LCMS によって精製して、所望の生成物を得た。C₁₉H₂₂BrN₈O₂ についての LCMS 計算値 (M+H): 473.1、475.1; 実測値: 473.0、475.0。

20

[実施例 178]

3-アミノ-N-[2-(7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-3-イル)エチル]イソニコチンアミドトリフルオロアセテート

【化 3 1 5】



30

【0 4 9 6】

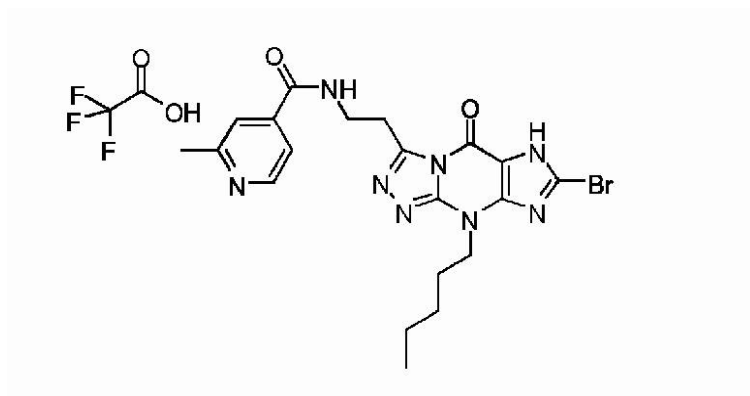
表題化合物を、実施例 172 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。C₁₉H₂₃BrN₉O₂ についての LCMS 計算値 (M+H): 488.1; 490.1; 実測値: 488.0、490.0。

[実施例 179]

N-[2-(7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-3-イル)エチル]-2-メチルイソニコチンアミドトリフルオロアセテート

40

【化 3 1 6】



10

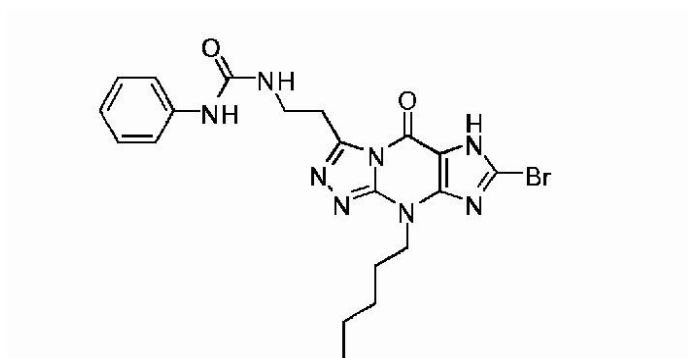
【0 4 9 7】

表題化合物を、実施例 1 7 7 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{20}H_{24}BrN_8O_2$ についての LCMS 計算値 ($M+H$) : 487.1、489.1 ; 実測値 : 487.0、489.0。

[実施例 1 8 0]

N- [2- (7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-3-イル) エチル] -N'-フェニル尿素

【化 3 1 7】



20

30

【0 4 9 8】

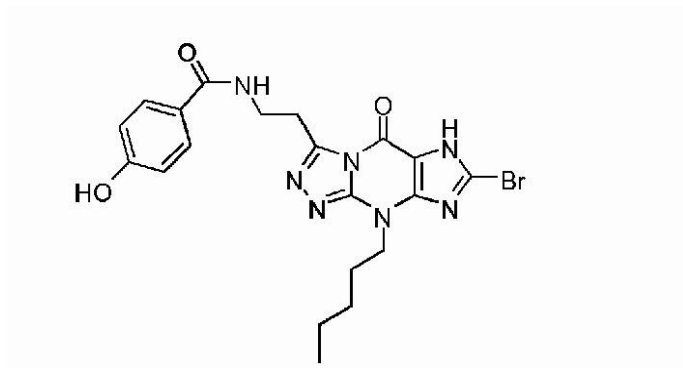
DMF (5 mL) 中の 3- (2-アミノエチル) -7-ブロモ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-5-オン (62 mg、0.17 mmol) 及びフェニルイソシアネート (0.018 mL、0.16 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水及びアセトニトリルで希釈し、分取 LCMS によって精製して、所望の生成物を得た (転化率約 80%)。 $C_{20}H_{24}BrN_8O_2$ についての LCMS 計算値 ($M+H$) : 487.1、489.1 ; 実測値 : 487.0、489.0。

[実施例 1 8 1]

N- [2- (7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6, 9-ジヒドロ-5H- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] プリン-3-イル) エチル] -4-ヒドロキシベンズアミド

40

【化 3 1 8】



10

【0 4 9 9】

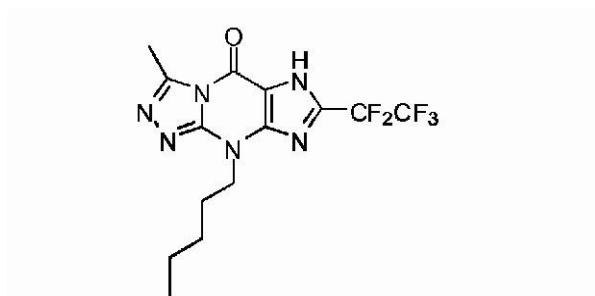
0℃のCH₂Cl₂（5mL）中のN-[2-(7-ブロモ-5-オキソ-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-3-イル)エチル]-4-メトキシベンズアミド（63.0mg、0.125mmol）の溶液に、CH₂Cl₂中の三臭化ホウ素の溶液（1.0M、1.3mL、1.3mmol）を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水で反応停止させ、その後濃縮して、分取LCMSによって精製し、所望の生成物を得た。C₂₀H₂₃BrN₇O₃についてのLCMS計算値（M+H）：m/z=488.1、490.1；実測値：488.0、489.9。

20

[実施例 1 8 2]

3-メチル7-(ペンタフルオロエチル)-9-ペンチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オン

【化 3 1 9】



30

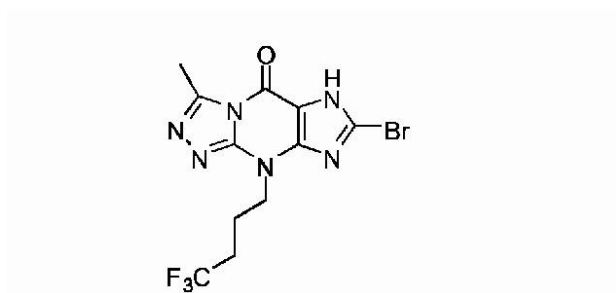
【0 5 0 0】

表題化合物を、実施例 1 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。C₁₄H₁₆F₅N₆OについてのLCMS計算値（M+H）：379.1；実測値：379.1。

[実施例 1 8 3]

7-ブロモ-3-メチル9-(4,4,4-トリフルオロブチル)-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オンの調製

【化 3 2 0】



40

【0 5 0 1】

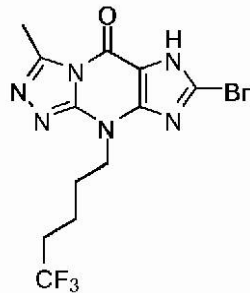
表題化合物を、実施例 5 について記載したものと類似の手順を用いて調製した。C₁₁

50

$\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{N}_6\text{O}$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 379.0、381.0 ;
 実測値 : 379.0、381.0。

[実施例 184]

7-ブロモ-3-メチル9-(5,5,5-トリフルオロペンチル)-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オンの調製
 【化321】



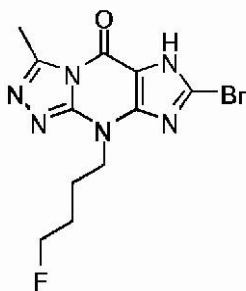
10

【0502】

表題化合物を、実施例5について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrF}_3\text{N}_6\text{O}$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 393.0、395.0 ;
 実測値 : 393.0、395.0。

[実施例 185]

7-ブロモ-9-(4-フルオロブチル)-3-メチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オンの調製
 【化322】



30

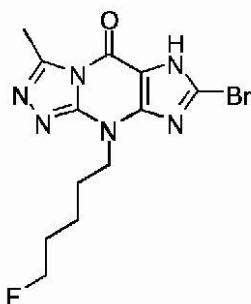
【0503】

表題化合物を、実施例5について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrFN}_6\text{O}$ についての LCMS 計算値 (M+H) : 343.0 ; 実測値 : 343.0。

[実施例 186]

7-ブロモ-9-(4-フルオロペンチル)-3-メチル-6,9-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]プリン-5-オンの調製
 【化323】

40



【0504】

50

表題化合物を、実施例5について記載したものと類似の手順を用いて調製した。 $C_{12}H_{15}BrFN_6O$ についてのLCMS計算値(M+H): 357.0、359.0; 実測値: 357.0、359.0。

[実施例A]

GTPγS集積アッセイ

【0505】

ヒトHM74a及びG_α₀蛋白で一過性にトランスフェクトしたHEK293細胞から膜を作製した。アッセイは、アッセイポイントにつき50μLの容量で384ウェル形式を実施した。化合物の連続希釈をアッセイ緩衝液(20mM HEPES pH7.4、100mM NaCl、10mM MgCl₂、10mg/Lサポニン及び10μM GTPγS (Amersham, 0.3nM)と混合した。混合物を室温で30分間インキュベートし、アッセイ緩衝液中のコムギ胚芽凝集素SPAビーズ(Amersham) (アッセイポイントにつき0.2mg)を添加した。攪拌下での30分間のインキュベーションの後、プレートを1500gで5分間遠心分離し、結合した³⁵S GTPγSを、TopCountシンチレーションカウンターで計数することによって定量した。このアッセイによれば、活性化合物は約50μM又はそれ以下のEC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、約50μM未満、約40μM未満、約30μM未満、約20μM未満、約10μM未満、約5μM未満、約1μM未満、約500nM未満、約300nM未満又は約200nM未満のEC₅₀を有する。例えば実施例1の化合物は、このアッセイでは80nMのEC₅₀を有する。

[実施例B]

ニコチン酸置換アッセイ

【0506】

ヒトHM74a及びG_α₀蛋白で一過性にトランスフェクトしたHEK293細胞から膜を作製した。コムギ胚芽凝集素SPAビーズ(Amersham)を計量し、アッセイ緩衝液(50mM トリス-HCl、pH7.5、1mM MgCl₂及び0.02% CHAPS)に懸濁した。ビーズを膜(75μg/mg ビーズ)と室温で1時間混合した。ビーズを遠心沈殿させ、緩衝液で1回洗浄して、その後5mg ビーズ/mlで緩衝液に再懸濁した。20nM ³Hニコチン酸をビーズに添加し、その後化合物と混合した(総容量50μl)。100μMニコチン酸を含めることによって非特異的結合を定量した。結合混合物を攪拌下に室温で一晩インキュベートした。プレートを1500gで5分間遠心分離し、結合した³Hニコチン酸を、TopCountシンチレーションカウンターで計数することによって定量した。このアッセイによれば、活性化合物は約50μM又はそれ以下のIC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、約50μM未満、約40μM未満、約30μM未満、約20μM未満、約10μM未満、約5μM未満、約1μM未満、約500nM未満、約300nM未満又は約200nM未満のIC₅₀を有する。

[実施例C]

FLIPRアッセイ

【0507】

ヒトHM74a及びG_α₁₆ DNAでトランスフェクトしたHEK293e細胞を、アッセイの前日に384ウェルプレートにおいて50,000細胞/ウェルで播種した。細胞を1×HBSSで1回洗浄し、3mMプロベネシドを含む1×HBSS緩衝液中のFLIPR Calcium 3 (Molecular Devices) 染料と共に37℃、5% CO₂で60分間インキュベートした。化合物を細胞プレートに添加し、G_α₁₆ 媒介性細胞内カルシウム応答による蛍光の変化を測定した。このアッセイによれば、活性化合物は約50μM又はそれ以下のEC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、約50μM未満、約40μM未満、約30μM未満、約20μM未満、約10μM未満、約5μM未満、約1μM未満、約500nM未満、約300nM未満又は

約200 nM未満のEC₅₀を有する。

〔実施例D〕

cAMPアッセイ

【0508】

ヒトHM74aで安定にトランスフェクトしたCHO細胞を、96ウェルプレートにおいて7,500細胞/ウェルで、10% FBSを添加したHAMS F12培地に播種した。プレートを37℃、5% CO₂で一晩インキュベートした。試験化合物を、1×HANKS、20mM HEPES、5 μMフォルスコリン及び0.25mM IBMXを含む刺激緩衝液中で調製した。細胞プレートから培地を除去した後、試験化合物30 μLを添加した。37℃、5% CO₂で30分間インキュベートした後、Hit Hunter cAMP XSアッセイキット(Discover X, CA)を用いてcAMP濃度を検定した。IC₅₀の定量は、DMSO対照に対する化合物阻害に基づいた。このアッセイによれば、活性化合物は約100 μM又はそれ以下のIC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、約100 μM未満、約80 μM未満、約60 μM未満、約40 μM未満、約30 μM未満、約20 μM未満、約10 μM未満、約5 μM未満、約1 μM未満、約500 nM未満、約300 nM未満又は約200 nM未満のIC₅₀を有する。例えば実施例1の化合物は、このアッセイでは20 nMのIC₅₀を有する。

10

〔実施例E〕

脂肪細胞脂肪分解アッセイ

【0509】

Zen Bioより購入した前脂肪細胞を96ウェルプレートにおいて8.7×10⁴細胞/ウェルで播種し、14日間分化させて、15日目から21日目まで成熟脂肪細胞を検定した。脂肪細胞の成熟は、細胞質内の大きな脂質滴を有する円形細胞の存在によって評価される。成熟後、細胞を洗浄し、IBMX(100 μM)及び0.1%の最終DMSO濃度を含むアッセイ緩衝液に希釈した様々な濃度の化合物と共に一晩インキュベートした。一晩培養後、上清中のグリセロール濃度を、Zen Bioより購入したLipolysis Assay Kitで測定した。540 nmでの吸光度は、試料中のグリセロール濃度に正比例する。IC₅₀の定量は、DMSO対照に対する化合物阻害に基づいた。このアッセイによれば、活性化合物は約10 μM又はそれ以下のIC₅₀を有する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、約10 μM未満、約5 μM未満、約2 μM未満、約1 μM未満、約500 nM未満、300 nM未満、200 nM未満、100 nM未満又は約50 nM未満のIC₅₀を有する。例えば実施例77の化合物は、このアッセイでは37 nMのIC₅₀を有する。

20

30

【0510】

本発明の様々な修正が、本明細書に記載のものに加えて、上記の説明から当業者には明白である。そのような修正も、付属の特許請求の範囲の範囲内に包含されることを意味している。本明細書の中で引用した、すべての特許、特許出願および公表文献を含む各々の参考文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (72)発明者 ツェン, チャンシャン
アメリカ合衆国 デラウェア州 19810, ウィルミントン, トロッター ドライブ ウェスト
108
- (72)発明者 シェ, チュー-ビョウ
アメリカ合衆国 デラウェア州 19707, ホッケシン, ウェルスプリング コート 307
- (72)発明者 カオ, ガンフェン
アメリカ合衆国 デラウェア州 19701, ベアー, クリア クリーク ドライブ 119
- (72)発明者 シア, ミッチェル
アメリカ合衆国 デラウェア州 19810, ウィルミントン クラブハウス レーン 304
- (72)発明者 ワン, アンライ
アメリカ合衆国 デラウェア州 19808, ウィルミントン, バンティング ドライブ 102
- (72)発明者 イェ, ハイ, フェン
アメリカ合衆国 デラウェア州 19711, ニューアーク, ウェスト パーク プレイス 45
- (72)発明者 メトカルフ, ブライアン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94556, モラガ, レイクフィールド プレイス 297

審査官 清水 紀子

- (56)参考文献 国際公開第98/003511 (WO, A1)
国際公開第2006/045565 (WO, A1)
国際公開第90/001031 (WO, A1)
欧州特許出願公開第00417790 (EP, A1)
特開平08-003168 (JP, A)
米国特許第04298734 (US, A)
NAGAMATSU, T. et al., Chem. Pharm. Bull., 1985年, Vol.33, No.8, p.3113-21
TEMPLE, D.L. et al., J. Med. Chem., 1980年, Vol.23, No.11, p.1188-98

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 487/14
A61K 31/519
A61P 1/00-43/00
CAplus/REGISTRY (STN)