

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-512366

(P2006-512366A)

(43) 公表日 平成18年4月13日(2006.4.13)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 3	4 C O 5 0
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	C O 7 D 487/04 C S P	4 C O 8 6
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 114 頁) 最終頁に続く		

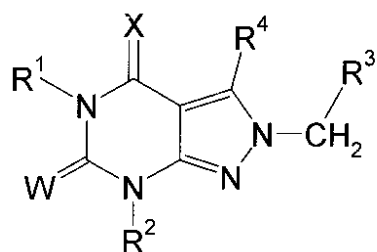
(21) 出願番号	特願2004-562221 (P2004-562221)	(71) 出願人	300022641
(86) (22) 出願日	平成15年12月19日 (2003.12.19)		アストラゼネカ アクチボラグ
(85) 翻訳文提出日	平成17年8月17日 (2005.8.17)		スウェーデン国 1 5 1 8 5 セーデル
(86) 国際出願番号	PCT/SE2003/002033		テルイエ (無番地)
(87) 国際公開番号	W02004/056831	(74) 代理人	100089705
(87) 国際公開日	平成16年7月8日 (2004.7.8)		弁理士 社本 一夫
(31) 優先権主張番号	0203825-5	(74) 代理人	100076691
(32) 優先日	平成14年12月20日 (2002.12.20)		弁理士 増井 忠次
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)	(74) 代理人	100075270
			弁理士 小林 泰
		(74) 代理人	100080137
			弁理士 千葉 昭男
		(74) 代理人	100096013
			弁理士 富田 博行
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン誘導体及び処置におけるその使用

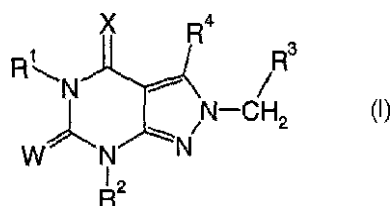
(57) 【要約】

本発明は、構造式 (I) :

【化 1】



(I)



(II)

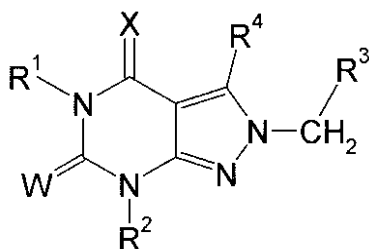
をもつ新規化合物並びにその医薬的組成物及びその使用
法に関する。これらの新規化合物は、ヘリコバクター・
ピロリ感染症の処置または予防を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式 (I) :

【化 1】



(I)

10

を有する化合物またはその医薬的に許容可能な塩 { 式中、XはS、OまたはNR²⁰であり、但し、WがOであるとき、XはOではなく、

X及びこれが結合している二重結合は、2個の炭素原子で置換することができ、

WはS、OまたはNR²⁰であり、但し、XがOであるとき、WはOではなく；

R¹はH、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたシクロアルキニル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、または場合により置換された複素環であり；

20

R²は、H、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルキルシクロアルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたシクロアルキニル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、または場合により置換された複素環であり；

R³は、N、O、またはSから独立して選択される0、1、2または3個のヘテロ原子を含む、単環式または二環式の、飽和または不飽和の環系であり、前記環は、=O、ハロゲン、-OR^a、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-CN、ニトロ、-S(=O)_nR^c、-O(CH₂)_mHet、-O(CH₂)_mC(=O)Het、-O(CH₂)_mC(=O)NR^aR^a、-O(CH₂)_mC(=O)OR^a、-O(CH₂)_mNR^aR^a、-O(CH₂)_mOR^a、-S(CH₂)_mHet、-S(CH₂)_mC(=O)Het、-S(CH₂)_mC(=O)NR^aR^a、-S(CH₂)_mC(=O)OR^a、-S(CH₂)_mNR^aR^a、-S(CH₂)_mOR^a、-NR^aR^a、-NHC(=O)R^a、N=NR^a、アミノカルボニル、フェニル、ベンジルから選択される0、1、2または3個の置換基により置換されており；あるいはR³は、-Het、-Het-Het、R⁵、-R⁵-Het、-Het-R⁵、-Het-O-R⁵、-R⁵-R⁵、-R⁵-OR⁵によって表され；

30

R⁴は、単環式または二環式の、飽和または不飽和の環系またはそのビシナル-融合誘導体(vicinal-fused derivative)であり、これは5~12、好ましくは5~10個の環原子を含んでもよく、そのうちの0、1、2、3または4個はN、OまたはSから独立して選択されるヘテロ原子であり、前記環系は、B(OH)₂、ビシナル-OCH₂CH₂O-、ビシナル-OC₁₋₂ハロアルキルO-、ビシナル-OCH₂O-、ビシナル-CH₂OCH₂O-、=O、ハロゲン、-R^bOR^a、-SR^a、-OR^a、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-CN、-S(=O)_nR^c、-O(CH₂)_mHet、-O(CH₂)_mC(=O)Het、-O(CH₂)_mC(=O)NR^aR^a、-O(CH₂)_mC(=O)OR^a、-O(CH₂)_mNR^aR^a、-O(CH₂)_mOR^a、-S(CH₂)_mHet、-S(CH₂)_mC(=O)Het、-S(CH₂)_mC(=O)NR^aR^a、-S(CH₂)_mC(=O)OR^a、-S(CH₂)_mNR^aR^a、-S(CH₂)_mOR^a、-NR^aR^a、-NHC(=O)R^a、-NHC(=O)OR^a、N=NR^a、NO₂、-C(=O)NR^aR^a、-C(=O)NR^aOR^a、-C(=O)NR^a(R^bNR^aR^a)、-C(=O)NR^a(R^bOR^a)、-C(=O)NR^a(R^bS(=O)_nR^a)、-C(=O)NR^a(R^bHet)、-C(=O)OR^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^bNR^aR^a、-C(=O)R^a、-C(=O)R^bNR^aR^a、-C(=ONOR^a)R^a、-C(=NCN)R^a、-S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^a(R^bC(=O)NR^aR^a)、-S(=O)₂NR^a(R^bC(=O)OR^a)、アミノカルボニル、フェニル、ベンジルから選択される0、1、2若しくは3個の置換基で置換されているか；またはR⁴は、-(CH₂)_nR⁵-Het、-(CH₂)_nR^d、-Het、-Het-Het

40

50

、 R^5 、 $-R^5$ -Het、 $-Het-R^5$ 、 $-Het-OR^5$ 、 R^5-R^5 、若しくは $-R^5-OR^5$ によって表されるか；または R^4 は、 C_{1-6} アルキル、 $-NC_{1-6}$ アルキル、若しくは $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ によって表され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 $-NC_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-6}アルキル)$ は、 R^a 、 OR^a 、ハロゲン若しくはフェニルから選択される0、1または2個の置換基により置換されており、ここで R^4 は、 $-(CH_2)_zCH_3$ 、 $-(CH_2)_zCH_2OH$ 、 $-(CH_2)_zCO_2H$ でも $-(CH_2)_zCO_2C_{1-6}アルキル$ (ここで z は、1、2、3、4、5、または6である)でもない；

R^5 は、それぞれの場合で独立して、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 $-CN$ 、ニトロ、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)_nR^c$ 、 $-O(CH_2)_mHet$ 、 $-O(CH_2)_mC(=O)Het$ 、 $-O(CH_2)_mC(=O)NR^aR^a$ 、 $-O(CH_2)_mC(=O)OR^a$ 、 $-O(CH_2)_mNR^aR^a$ 、 $-O(CH_2)_mOR^a$ 、 $-S(CH_2)_mHet$ 、 $-S(CH_2)_mC(=O)Het$ 、 $-S(CH_2)_mC(=O)NR^aR^a$ 、 $-S(CH_2)_mC(=O)OR^a$ 、 $-S(CH_2)_mNR^aR^a$ 、 $-S(CH_2)_mOR^a$ 、 $-R^bOR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aOR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^bNR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^bOR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^bS(=O)_nR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^bHet$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^bNR^aR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)R^bNR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^b$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^bC(=O)NR^aR^a$ 、または $-S(=O)_2NR^aR^bC(=O)OR^a$ から選択される0、1、2または3個の基で置換されたフェニルであり；

R^{20} は、それぞれの場合で独立して、H、 $-CN$ 、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたシクロアルキニル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換された複素環、 $-S(=O)_nR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、または $-OC(=O)R^a$ であり；

R^a は、それぞれの場合で独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、フェニル、ベンジル、またはN、0若しくはSから独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する、5若しくは6-員環の飽和若しくは不飽和の複素環であり；

R^b は、それぞれの場合で独立して、 C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、フェニル、ベンジル、またはN、0若しくはSから独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する、5若しくは6-員環の飽和若しくは不飽和の複素環であり；

R^c は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、フェニルまたはベンジルであり；

R^d は、 $-CN$ 、ハロゲン、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-OR^c$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_nR^c$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $B(OH)_2$ 、ビシニル- OC_1-2 ハロアルキルO-、ビシニル- OC_1-2 ハロアルキルO-、ビシニル- OCH_2O -、ビシニル- CH_2OCH_2O -、フェニル、ベンジル及び、N、0若しくはSから独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する、5-若しくは6-員環の飽和若しくは不飽和複素環により置換されたフェニルであり；

m は、1、2または3であり；

n は、0、1または2であり；

「場合により置換された」なる用語を使用するとき、これは、シクロプロピル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルボキサミド、アミジノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 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} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルカノイルオキシ、 $NH(C_{1-4}アルキル)$ 、 $N(C_{1-4}アルキル)_2$ 、 C_{1-4} アルカノイルアミノ、 $(C_{1-4}アルカノイル)_2$ アミノ、 $N-(C_{1-4}アルキル)カルバモイル$ 、 $N,N-(C_{1-4}アルキル)_2$ カルバモイル、 $(C_{1-4})S$ 、 $(C_{1-4}アルキル)S(O)$ 、 $(C_{1-4}アルキル)S(O)_2$ 、 (C_{1-4}) アルコキシカルボニル、 $N-(C_{1-4}アルキル)スルファモイル$ 、 $N,N-C_{1-4}アルキル)スルファモイル$ 、 $C_{1-4}アルキルスルホニルアミノ$ 、及び複素環から選択される少なくとも1個の置換基を指す}。

【請求項2】

式中、 R^1 は、H、または C_{1-6} アルキル、または $-(CH_2)_n$ シクロアルキルまたは $-(CH_2)_{1-2}Het$ であり、ここで C_{1-6} アルキルまたは $-(CH_2)_n$ シクロアルキルまたは $-(CH_2)_{1-2}Het$ は、Het、

10

20

30

40

50

ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_n\text{NR}^a\text{R}^a$ または $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキルから選択される1、2または3個の置換基により場合により置換され、及び n は0、1または2である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

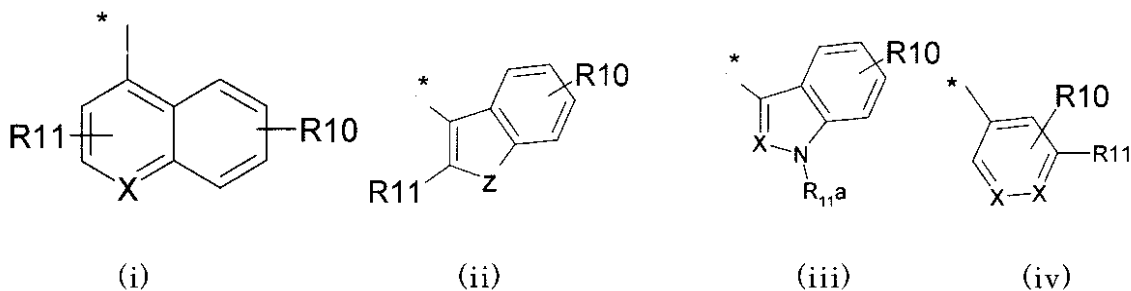
式中、 R^2 は、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}$ シクロアルキルまたは $-\text{C}_{1-12}$ アルキルであり、ここで $-(\text{CH}_2)_{1-3}$ シクロアルキルまたは $-\text{C}_{1-12}$ アルキルは、Het、 $\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_n\text{NR}^a\text{R}^a$ ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキルまたは $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキルから選択される0、1、2または3個の置換基により場合により置換され、及び n は、0、1または2である、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項4】

式中、 R^3 は、以下に定義の式(i)、(ii)、(iii)または(iv)：

【化2】



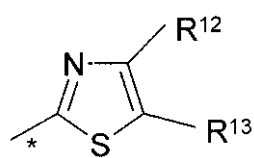
20

{ 式中、*は、(i)または(ii)または(iii)または(iv)が前記構造式(I)に結合している位置であり、Xは、CまたはNであり；及びZはOまたはSであり、ここで R^{10} は、前記環の任意の位置にあり、 R^{10} 及び R^{11} はそれぞれの場合で独立して、H、 R^a 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、ニトロ、 OR^a 、 CF_3 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキルまたは $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^c$ であり；ここで R^{11a} は、 R^a 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ または $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^c$ であり、 $n=1$ または2である } から選択される、請求項1に記載の化合物。

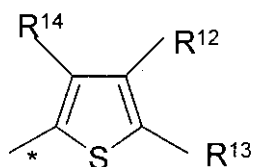
【請求項5】

式中、 R^4 は、以下に定義の式(a)~(z)または(aa)若しくは(ab)：

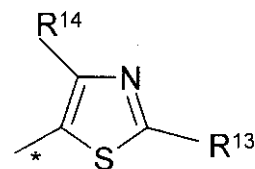
【化 3】



(a)

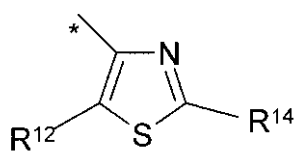


(b)

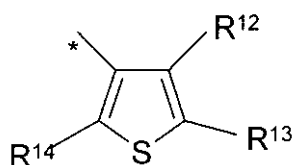


(c)

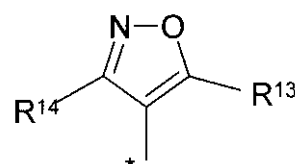
10



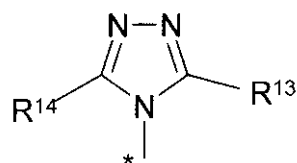
(d)



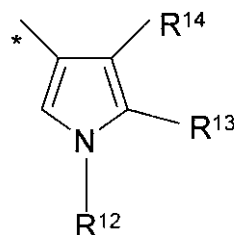
(e)



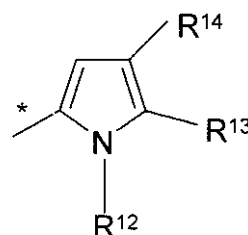
(f)



(g)

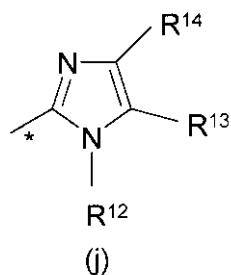


(h)

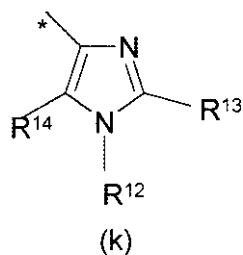


(i)

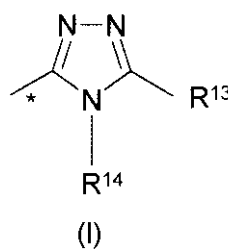
20



(j)

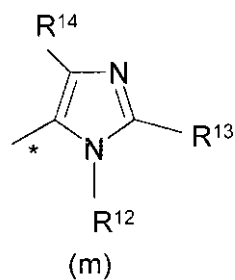


(k)

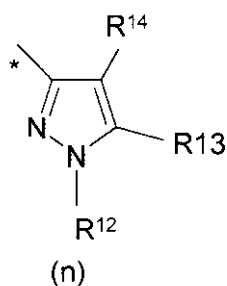


(l)

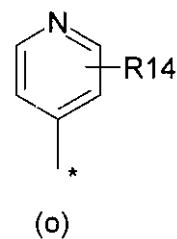
30



(m)



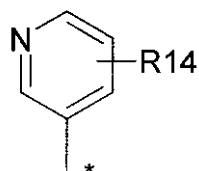
(n)



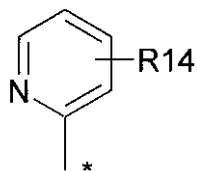
(o)

40

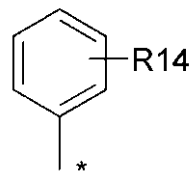
【化 4】



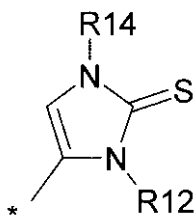
(p)



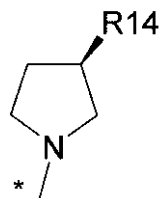
(q)



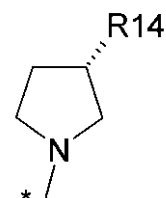
(r)



(s)

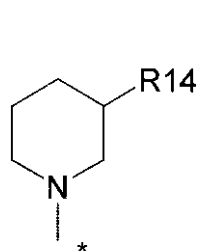


(t)

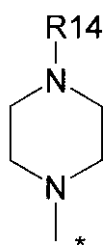


(u)

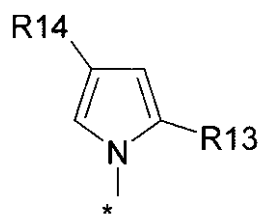
10



(v)

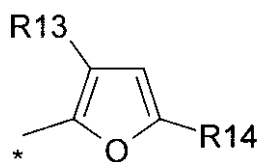


(w)

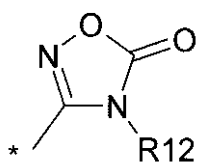


(x)

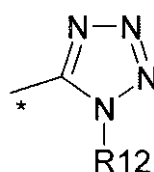
20



(y)

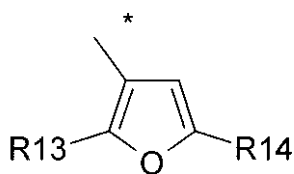


(z)



(aa)

30



(ab)

40

から選択され、式中、*は、 R^4 が前記環系に結合している位置であり、ここで R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} は、それぞれ独立して、H、Het、 C_{1-6} アルキル、-CN、 $-NR^a R^a$ 、-ニトロ、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=O)NR^a S(=O)_2 R^a$ 、 $-C(=O)NR^a$ -Het、 $-C(=O)NR^a NR^a R^a$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b NR^a R^a)$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b OR^a)$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b S(=O)_2 R^a)$ 、 $-C(=O)NR^a R^b$ Het、 $-C(=O)NR^a OR^a$ 、 $-C(=O)R^b NR^a R^a$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-C(=NCN)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OR^b NR^a R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)R^a-SR^a$ 、 $=S$ 、 $-NR^a C(=O)R^a$ 、 $-NR^a C(=O)OR^a$ 、 $-NR^a S(=O)_2 R^b$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-S(=O)_2 R^a$ 、 $-S(=O)_2 NR^a R^a$ 、 $-S(=O)_2 NR^a (R^b C(=O)NR^a R^a)$ 、または $-S(=O)_2 NR^a (R^b C(=O)OR^a)$ により表される、請求項1に記載の化合物。

【請求項 6】

50

式中、XはS、O、または NR^{20} であり、但し、WがOであるとき、XはOではなく；またはX及びこれが結合している二重結合は2個の水素原子であってもよい；

Wは、S、O、または NR^{20} であり、但し、XがOであるとき、WはOではない；

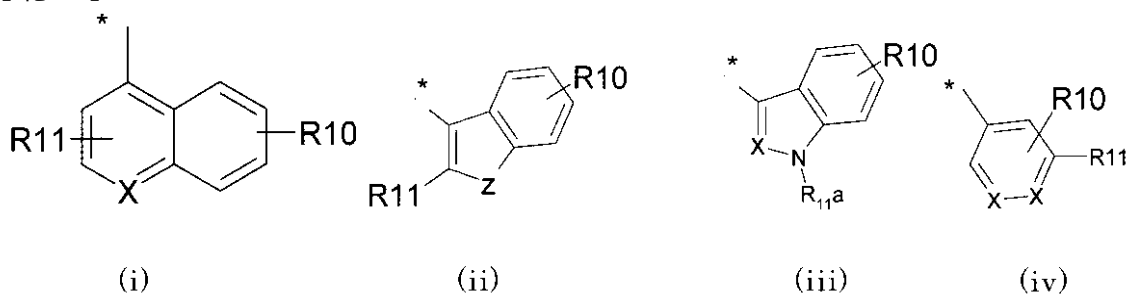
R^{20} はH、 $-\text{CN}$ 、 R^a 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{Het}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、または $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ であり；

R^1 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CH_2CN 、 CF_3 、 $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、シクロプロピル、イソプロピル、 CH_2CCH 、 $(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2$ -2-ピリジル、 $-\text{CH}_2$ -3-ピリジル、 $-\text{CH}_2$ -4-ピリジル、 $-(\text{CH}_2)_2$ -1-イミダゾリル、 $-(\text{CH}_2)_2$ -1-ピラゾリル、 $-(\text{CH}_2)_2$ -1-ピペリジル、 $-(\text{CH}_2)_m$ -(1-メチルピペリジン-4-イル)、 $-\text{CH}_2$ -(1-メチルピペリジン-3-イル)、 $-(\text{CH}_2)_2$ -(モルフォリン-4-イル)であり；

R^2 は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2$ -シクロプロピル、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2$ -シクロブチル、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2$ -メチルフェニル、 $-\text{CH}_2$ -フェノール、 $-\text{CH}_2$ -(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)、 $-\text{CH}_2$ -S-フェニル、 $-\text{CH}_2$ -フェニルカルボキシル、または $-\text{CH}_2\text{SCF}_3$ であり；

R^3 は、以下に定義の式：(i)、(ii)、(iii)または(iv)：

【化5】



から選択され；

ここで、*は、(i)または(ii)または(iii)または(iv)が構造式(I)に結合している位置であり、XはCまたはNであり；及びZは、OまたはSであり、ここで R^{10} は、前記環の任意の位置にあり、 R^{10} 及び R^{11} はそれぞれの場合で独立して、H、 R^a 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、ニトロ、 OR^a 、 CF_3 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキルまたは $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^c$ であり；ここで R^{11a} は、 R^a 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ または $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^c$ であり、 $n=1$ または2であり；

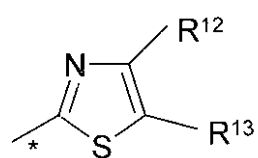
R^4 は、以下に定義の式(a)~(z)または(aa)若しくは(ab)から選択され；

10

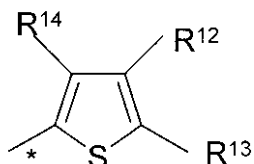
20

30

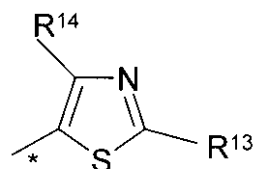
【化 6】



(a)

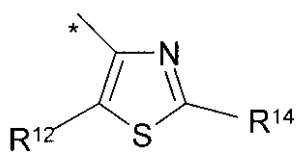


(b)

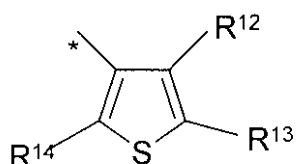


(c)

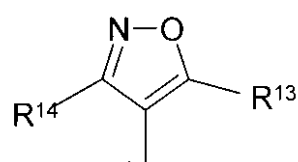
10



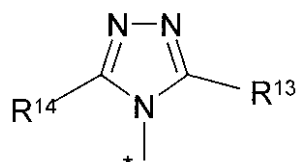
(d)



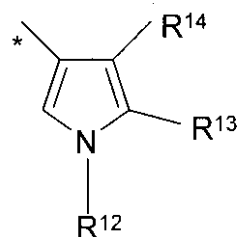
(e)



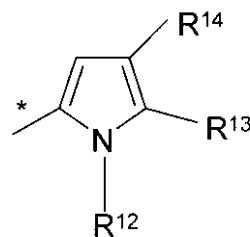
(f)



(g)

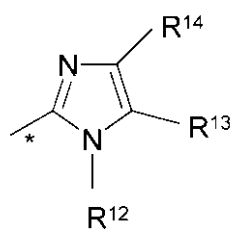


(h)

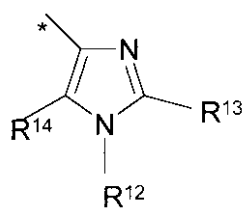


(i)

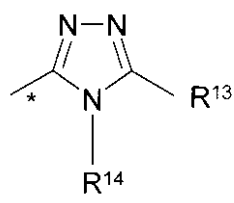
20



(j)

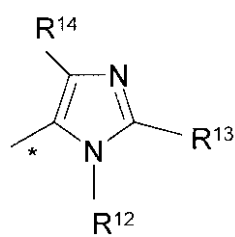


(k)

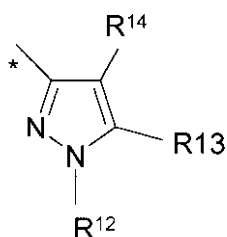


(l)

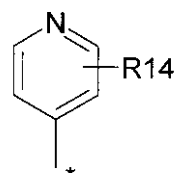
30



(m)



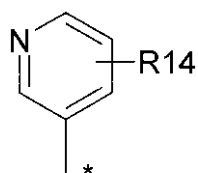
(n)



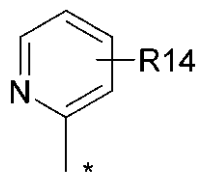
(o)

40

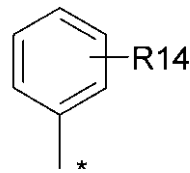
【化 7】



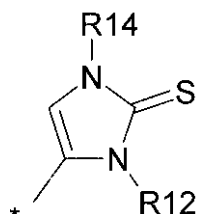
(p)



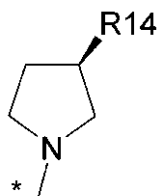
(q)



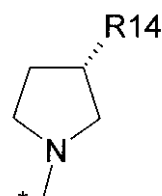
(r)



(s)

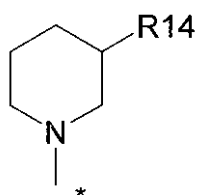


(t)

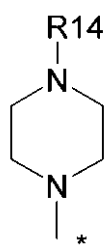


(u)

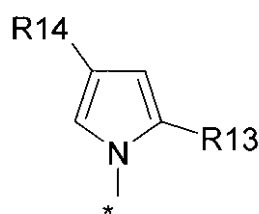
10



(v)

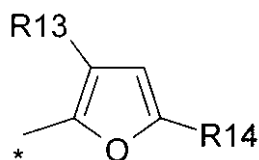


(w)

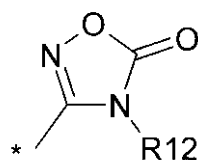


(x)

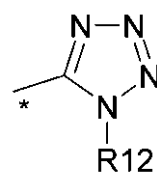
20



(y)

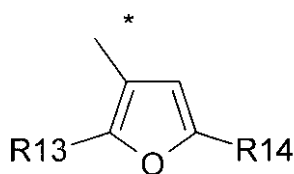


(z)



(aa)

30



(ab)

40

ここで、*は、 R^4 が前記環系に結合している位置であり、ここで R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} はそれぞれ独立して、H、Het、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{ニトロ}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{-Het}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a(\text{R}^b\text{NR}^a\text{R}^a)$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a(\text{R}^b\text{OR}^a)$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a(\text{R}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a)$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b\text{Het}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^a)\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{NCN})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a\text{-SR}^a$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^a)\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a(\text{R}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a)$ 、または $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a(\text{R}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a)$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 7】

50

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-6-オキソ-4-チオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-4-イミノ-5-メチル-6-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-[(4Z)-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-5-メチル-4-(メチルイミノ)-6-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-6-イミノ-5-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-5-メチル-4-オキソ-6-チオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-[(6Z)-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-5-メチル-6-(メチルイミノ)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

N-[(6Z)-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-3-(4-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-7-(シクロプロピルメチル)-5-メチル-4-オキソ-2,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イリデン]アセトアミド；

N-[(6Z)-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-3-(4-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-7-(シクロプロピルメチル)-5-メチル-4-オキソ-2,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イリデン]メタンスルホンアミド；

5-((6Z)-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-6-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]イミノ}-5-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

N-1-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-3-(4-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-7-(シクロプロピルメチル)-5-メチル-4-オキソ-2,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イリデン]-N 2、N 2-ジメチルグリシンアミド；

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-6-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-5-メチル-6-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-5-メチル-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-チオキソ-2,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-オン；

(4Z)-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-5-メチル-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-(メチルイミノ)-2,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-オンから選択される、式(1)の化合物。

【請求項 8】

構造式(II)：

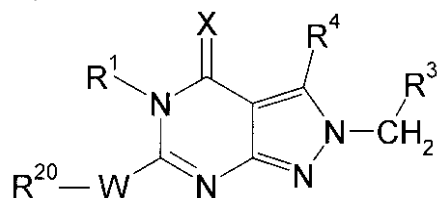
10

20

30

40

【化 8】



(II)

を有する化合物またはその医薬的に許容可能な塩 { 式中、XはS、O、またはNR²⁰であり、
X及びこれに結合している二重結合は、2個の水素原子で置き換えることができ、
WはS、O、またはNR²¹であり；

R¹はH、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたシクロアルキニル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、または場合により置換された複素環であり、ここで前記置換基は、シクロプロピル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルボキサミド、アミジノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルカノイル、C₁₋₄アルカノイルオキシ、NH(C₁₋₄アルキル)、N(C₁₋₄アルキル)₂、C₁₋₄アルカノイルアミノ、(C₁₋₄アルカノイル)₂アミノ、N-(C₁₋₄アルキル)カルバモイル、N,N-(C₁₋₄アルキル)₂カルバモイル、(C₁₋₄)S、(C₁₋₄アルキル)S(O)、(C₁₋₄アルキル)S(O)₂、(C₁₋₄)アルコキシカルボニル、N-(C₁₋₄アルキル)スルファモイル、N,N-C₁₋₄アルキル)スルファモイル、C₁₋₄アルキルスルホニルアミノ、及び複素環から選択され；

R³は、N、OまたはSから独立して選択される0、1、2または3個のヘテロ原子を含む単環式または二環式の、飽和または不飽和の環系であり、前記環は、=O、ハロゲン、-OR^a、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-CN、ニトロ、-S(=O)_nR^c、-O(CH₂)_mHet、-O(CH₂)_mC(=O)Het、-O(CH₂)_mC(=O)NR^aR^a、-O(CH₂)_mC(=O)OR^a、-O(CH₂)_mNR^aR^a、-O(CH₂)_mOR^a、-S(CH₂)_mHet、-S(CH₂)_mC(=O)Het、-S(CH₂)_mC(=O)NR^aR^a、-S(CH₂)_mC(=O)OR^a、-S(CH₂)_mNR^aR^a、-S(CH₂)_mOR^a、-NR^aR^a、-NHC(=O)R^a、N=NR^a、アミノカルボニル、フェニル、ベンジルから選択される0、1、2若しくは3個の置換基で置換されているか；またはR³は、-Het、-Het-Het、R⁵、-R⁵-Het、-Het-R⁵、-Het-O-R⁵、-R⁵-R⁵、-R⁵-OR⁵によって表され；

R⁴は、単環式若しくは二環式の、飽和若しくは不飽和の環系、またはそのビシナル-融合誘導体であり、これは5～12、好ましくは5～10個の環原子を含んでもよく、そのうちの0、1、2、3または4個は、N、OまたはSから独立して選択されるヘテロ原子であり、前記環系は、B(OH)₂、ビシナル-OCH₂CH₂O-、ビシナル-OC₁₋₂ハロアルキルO-、ビシナル-OCH₂O-、ビシナル-CH₂OCH₂O-、=O、ハロゲン、-R^bOR^a、-SR^a、-OR^a、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-CN、-S(=O)_nR^c、-O(CH₂)_mHet、-O(CH₂)_mC(=O)Het、-O(CH₂)_mC(=O)NR^aR^a、-O(CH₂)_mC(=O)OR^a、-O(CH₂)_mNR^aR^a、-O(CH₂)_mOR^a、-S(CH₂)_mHet、-S(CH₂)_mC(=O)Het、-S(CH₂)_mC(=O)NR^aR^a、-S(CH₂)_mC(=O)OR^a、-S(CH₂)_mNR^aR^a、-S(CH₂)_mOR^a、-NR^aR^a、-NHC(=O)R^a、-NHC(=O)OR^a、N=NR^a、NO₂、-C(=O)NR^aR^a、-C(=O)NR^aOR^a、-C(=O)NR^a(R^bNR^aR^a)、-C(=O)NR^a(R^bOR^a)、-C(=O)NR^a(R^bS(=O)_nR^a)、-C(=O)NR^a(R^bHet)、-C(=O)OR^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^bNR^aR^a、-C(=O)R^a、-C(=O)R^bNR^aR^a、-C(=ONOR^a)R^a、-C(=NCN)R^a、-S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^a(R^bC(=O)NR^aR^a)、-S(=O)₂NR^a(R^bC(=O)OR^a)、アミノカルボニル、フェニル、ベンジルから選択される0、1、2または3個の置換基により置換されているか；またはR⁴は、-(CH₂)_nR⁵-Het、-(CH₂)_nR^d、-Het、-Het-Het、R⁵、-R⁵-Het、-Het-R⁵、-Het-OR⁵、R⁵-R⁵、若しくは-R⁵-OR⁵により表されるか；またはR⁴は、C₁₋₆アルキル、-NC₁₋₆アルキル、若しくは-N(C₁₋₆アルキル)₂により表され、ここで前記C₁₋₆アルキル、-NC₁₋₆アルキル、-N(C₁₋₆アルキル)は、R^a、OR^a、ハロゲン若しくはフェニルから選択される0

10

20

30

40

50

、1または2個の置換基により置換されており、ここで R^4 は、 $-(CH_2)_zCH_3$ 、 $-(CH_2)_zCH_2OH$ 、 $-(CH_2)_zCO_2H$ 、でも $-(CH_2)_zCO_2C_{1-6}$ アルキルでもなく、ここで z は、1、2、3、4、5、若しくは6であり；

R^5 は、それぞれの場合で独立して、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 $-CN$ 、ニトロ、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)_nR^c$ 、 $-O(CH_2)_mHet$ 、 $-O(CH_2)_mC(=O)Het$ 、 $-O(CH_2)_mC(=O)NR^aR^a$ 、 $-O(CH_2)_mC(=O)OR^a$ 、 $-O(CH_2)_mNR^aR^a$ 、 $-O(CH_2)_mOR^a$ 、 $-S(CH_2)_mHet$ 、 $-S(CH_2)_mC(=O)Het$ 、 $-S(CH_2)_mC(=O)NR^aR^a$ 、 $-S(CH_2)_mC(=O)OR^a$ 、 $-S(CH_2)_mNR^aR^a$ 、 $-S(CH_2)_mOR^a$ 、 $-R^bOR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aOR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^bNR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^bOR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^bS(=O)_nR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^bHet$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^bNR^aR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)R^bNR^aR^a$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-C(=NCN)R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^bC(=O)NR^aR^a$ 、または $-S(=O)_2NR^aR^bC(=O)OR^a$ から選択される0、1、2または3個の基により置換されたフェニルであり；

R^{20} は、それぞれの場合で独立して、 H 、 $-CN$ 、 $-S(=O)_nR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、または $-OC(=O)R^a$ 、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたシクロアルキニル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換された複素環であり、ここで前記置換基は、シクロプロピル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルボキサミド、アミジノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 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} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルカノイルオキシ、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 C_{1-4} アルカノイルアミノ、 $(C_{1-4}$ アルカノイル) $_2$ アミノ、 $N-(C_{1-4}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 $(C_{1-4})S$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル) $S(O)$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル) $S(O)_2$ 、 (C_{1-4}) アルコキシカルボニル、 $N-(C_{1-4}$ アルキル)スルファモイル、 $N,N-C_{1-4}$ アルキル)スルファモイル、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、及び複素環から選択され；

R^{21} は、それぞれの場合で独立して、 H 、 $-CN$ 、 $-S(=O)_nR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、または $-OC(=O)R^a$ ；場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたシクロアルキニル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換された複素環であり、ここで前記置換基は、シクロプロピル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルボキサミド、アミジノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 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} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルカノイルオキシ、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 C_{1-4} アルカノイルアミノ、 $(C_{1-4}$ アルカノイル) $_2$ アミノ、 $N-(C_{1-4}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 $(C_{1-4})S$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル) $S(O)$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル) $S(O)_2$ 、 (C_{1-4}) アルコキシカルボニル、 $N-(C_{1-4}$ アルキル)スルファモイル、 $N,N-C_{1-4}$ アルキル)スルファモイル、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、及び複素環から選択され；

R^{20} 及び R^{21} と、これらが結合している N は組み合わせさせて、 N 、0または S から独立して選択される1または2個のヘテロ原子を有する3～10員の N -結合飽和または不飽和の複素環を形成することもでき、ここで前記複素環は R^e で置換されており；

R^a は、それぞれの場合で独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、フェニル、ベンジル、または N 、0若しくは S から独立して選択される1、2、3、若しくは4個のヘテロ原子を含有する、5若しくは6員環の飽和若しくは不飽和の複素環であり；

R^b は、それぞれの場合で独立して、 C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、フェニル、ベンジル、または N 、0若しくは S から独立して選択される1、2、3若しくは4個のヘテロ原子を含有する、5若しくは6員環の飽和若しくは不飽和の複素環で

あり；

R^c は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、フェニルまたはベンジルであり；

R^d は、 $-CN$ 、ハロゲン、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-OR^c$ 、 $-NR^a R^a$ 、 $-S(=O)_n R^c$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-NR^a C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $B(OH)_2$ 、ビニル- OC 、 H_2CH_2O- 、ビニル- OC_{1-2} ハロアルキル $O-$ 、ビニル- OCH_2O- 、ビニル- CH_2OCH_2O- 、フェニル、ベンジル及び、 N 、 O 若しくは S から独立して選択される1、2、3若しくは4個のヘテロ原子を含有する、5若しくは6員環の飽和若しくは不飽和の複素環から選択される0、1若しくは2個の基により置換されたフェニルであり；

R^e は、それぞれの場合で独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、フェニル、ベンジル、または N 、 O 若しくは S から独立して選択される1、2、3若しくは4個のヘテロ原子を含有する、5若しくは6員環の飽和若しくは不飽和の複素環であり；

m は1、2または3であり；

n は、0、1または2である}。

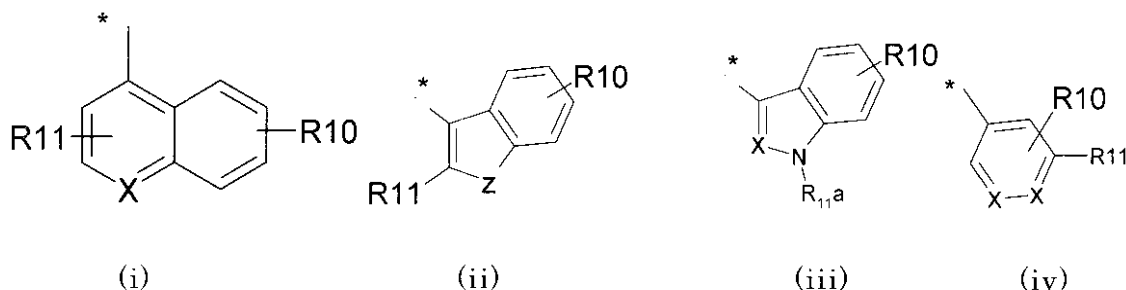
【請求項9】

式中、 R^1 は H 、または C_{1-6} アルキル、若しくは $-(CH_2)_n$ シクロアルキルであり、ここで C_{1-6} アルキルまたは $-(CH_2)_n$ シクロアルキルは、 Het 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^a R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-OC(=O)C_{1-4}$ アルキルまたは $-NR^a C(=O)C_{1-4}$ アルキルから選択された1、2または3個の置換基により場合により置換され、及び n は0、1または2である、請求項8に記載の化合物。

【請求項10】

式中、 R^3 は以下の式(i)、(ii)、(iii)または(iv)：

【化9】



から選択され、式中、*は、(i)または(ii)または(iii)または(iv)が構造式(I)に結合している位置であり、 X は C または N であり；及び Z は O または S であり、ここで R^{10} は、前記環の任意の位置にあり、 R^{10} 及び R^{11} は、それぞれの場合で独立して、 H 、 R^a 、ハロゲン、 $-CN$ 、ニトロ、 OR^a 、 CF_3 、 $-NR^a R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-OC(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^a C(=O)C_{1-4}$ アルキルまたは $-S(=O)_n R^c$ であり；ここで R^{11a} は、 R^a 、 $-S(=O)_2 NR^a R^a$ または $-S(=O)_n R^c$ であり、 $n = 1$ または2である、請求項8に記載の化合物。

【請求項11】

式中、 R^4 は、以下の式(a)～(z)または(aa)若しくは(ab)：

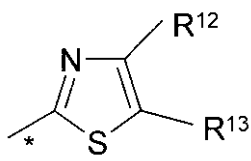
10

20

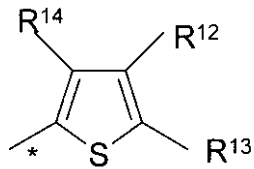
30

40

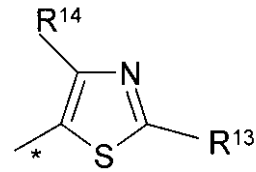
【化 1 0】



(a)

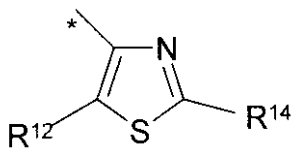


(b)

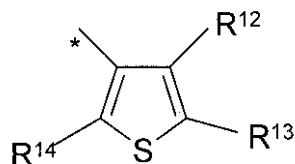


(c)

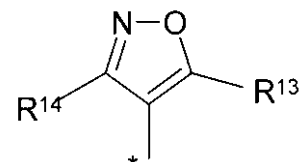
10



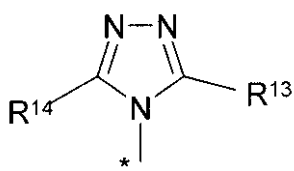
(d)



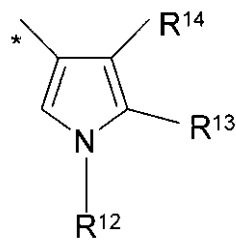
(e)



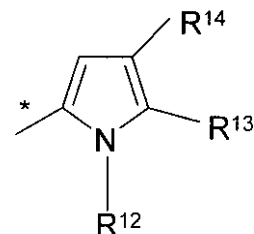
(f)



(g)



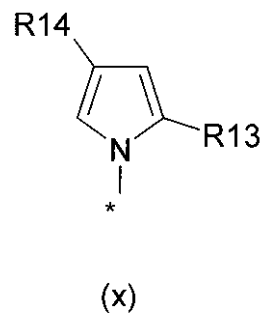
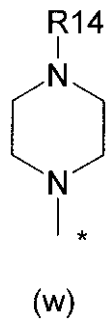
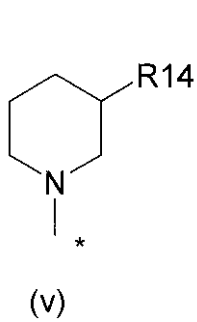
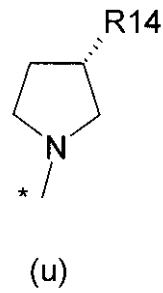
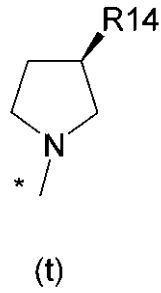
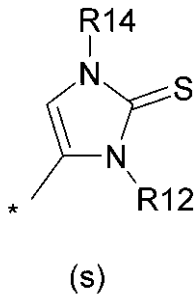
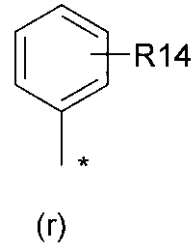
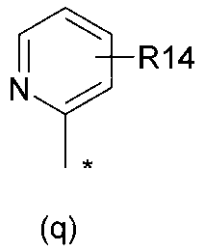
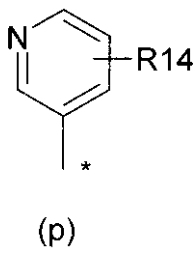
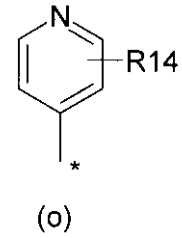
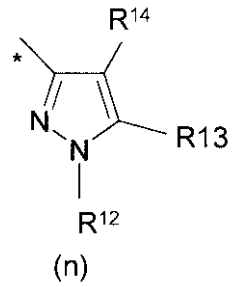
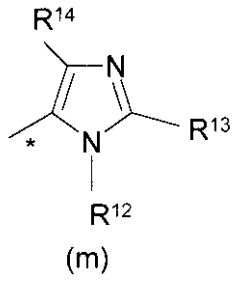
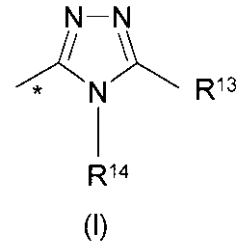
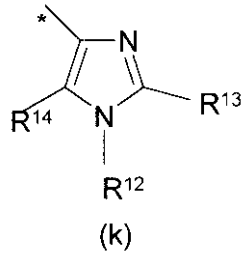
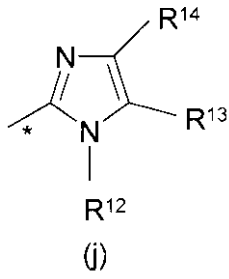
(h)



(i)

20

【化 1 1】



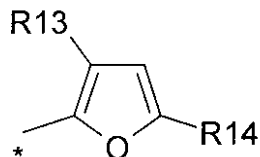
10

20

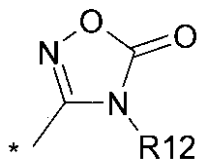
30

40

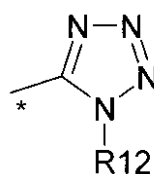
【化 1 2】



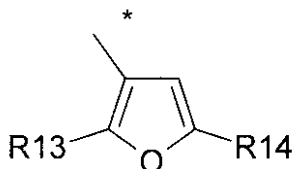
(y)



(z)



(aa)



(ab)

10

から選択され、式中、*は、 R^4 が前記環系に結合している位置であり、ここで R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} は、それぞれ独立して、H、Het、 C_{1-6} アルキル、-CN、 $-NR^a R^a$ 、-ニトロ、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=O)NR^a S(=O)_2 R^a$ 、 $-C(=O)NR^a$ -Het、 $-C(=O)NR^a NR^a R^a$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b NR^a R^a)$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b OR^a)$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b S(=O)_2 R^a)$ 、 $-C(=O)NR^a R^b$ Het、 $-C(=O)NR^a OR^a$ 、 $-C(=O)R^b NR^a R^a$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-C(=NCN)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OR^b NR^a R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)R^a-SR^a$ 、=S、 $-NR^a C(=O)R^a$ 、 $-NR^a C(=O)OR^a$ 、 $-NR^a S(=O)_2 R^b$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-S(=O)_2 R^a$ 、 $-S(=O)_2 NR^a R^a$ 、 $-S(=O)_2 NR^a (R^b C(=O)NR^a R^a)$ 、または $-S(=O)_2 NR^a (R^b C(=O)OR^a)$ によって表される、請求項 8 に記載の化合物。

20

【請求項 1 2】

式中、Xは、S、O、若しくは NR^{20} であるか；またはXとこれが結合している二重結合は、2個の炭素原子であってもよく；

WはS、O、または NR^{21} であり；

R^{20} は、H、-CN、 R^a 、 $-OR^a$ 、 $-NR^a R^a$ 、-Het、 $-S(=O)_n R^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-NR^a C(=O)R^a$ 、または $-OC(=O)R^a$ であり；

R^{20} は、H、-CN、 R^a 、 $-OR^a$ 、 $-NR^a R^a$ 、-Het、 $-S(=O)_n R^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-NR^a C(=O)R^a$ 、または $-OC(=O)R^a$ であり；

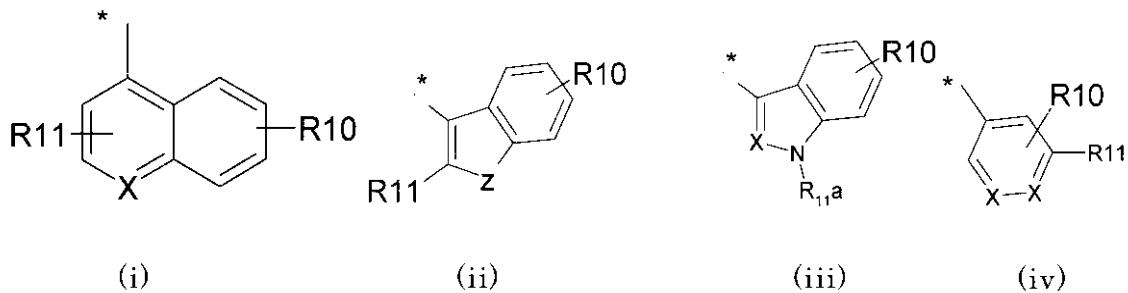
R^{20} 及び R^{21} と、これらが結合しているNは組み合わせさせて、N、OまたはSから独立して選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 10 員のN-結合飽和または不飽和の複素環を形成することもでき、ここで前記複素環は R^e で置換されており；

R^1 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CH_2CN 、 CF_3 、 $(CH_2)_2OH$ 、シクロプロピル、イソプロピル、 CH_2CCH 、 $(CH_2)_2N(CH_2)_2$ 、 $(CH_2)_2N(C=NH)NH_2$ 、 $-CH_2-2$ -ピリジル、 $-CH_2-3$ -ピリジル、 $-CH_2-4$ -ピリジル、 $-(CH_2)_2-1$ -イミダゾリル、 $-(CH_2)_2-1$ -ピラゾリル、 $-(CH_2)_2-1$ -ピペリジル、 $-(CH_2)_m-(1$ -メチルピペリジン-4-イル)、 $-CH_2-(1$ -メチルピペリジン-3-イル)、 $-(CH_2)_2-(モルフォリン-4-イル)$ であり；

R^3 は、以下の式(i)、(ii)、(iii)または(iv)：

40

【化 1 3】

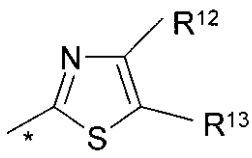


10

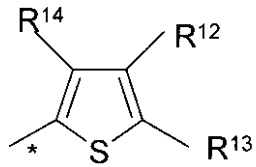
から選択され、ここで*は、(i)または(ii)または(iii)または(iv)が構造式(I)に結合している位置であり、Xは、CまたはNであり；及びZはOまたはSであり、ここで R^{10} は、前記環の任意の位置にあり、 R^{10} 及び R^{11} はそれぞれの場合で独立して、H、 R^a 、ハロゲン、-CN、ニトロ、 OR^a 、 CF_3 、 $-NR^aR^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^aC(=O)C_{1-4}$ アルキルまたは $-S(=O)_nR^c$ であり、ここで R^{11a} は、 R^a 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ または $-S(=O)_nR^c$ であり、 $n=1$ または2であり；

R^4 は、以下の式(a)～(z)または(aa)若しくは(ab)：

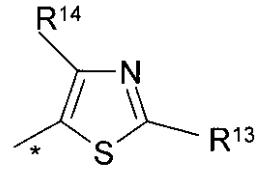
【化 1 4】



(a)

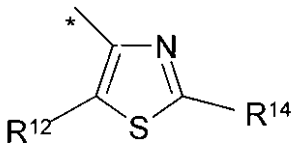


(b)

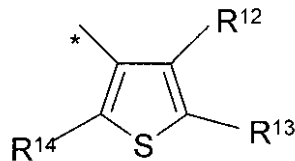


(c)

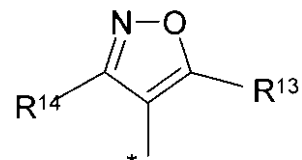
10



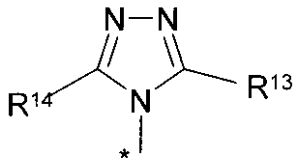
(d)



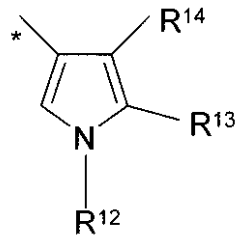
(e)



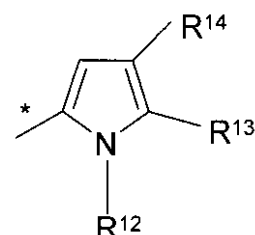
(f)



(g)

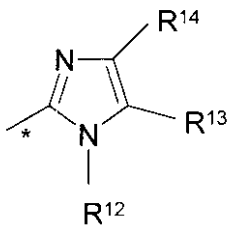


(h)

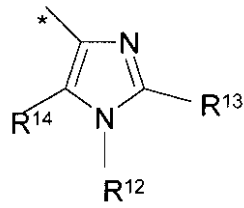


(i)

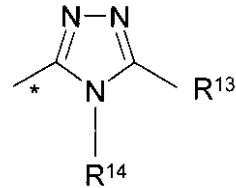
20



(j)

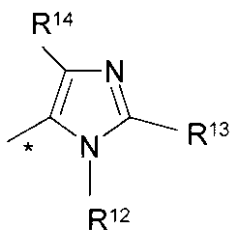


(k)

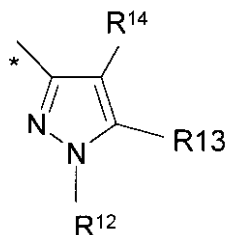


(l)

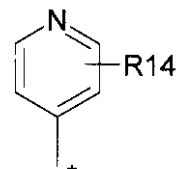
30



(m)



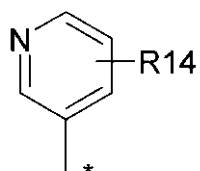
(n)



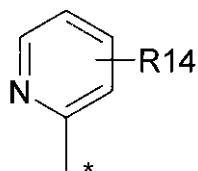
(o)

40

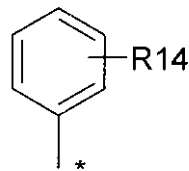
【化 1 5】



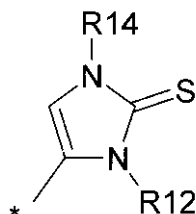
(p)



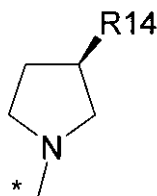
(q)



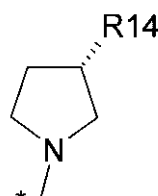
(r)



(s)

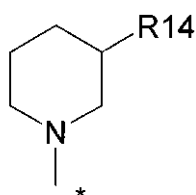


(t)

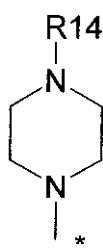


(u)

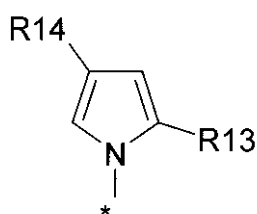
10



(v)

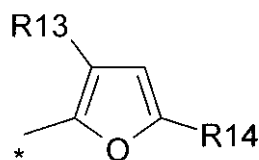


(w)

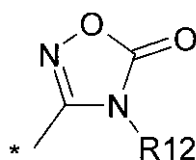


(x)

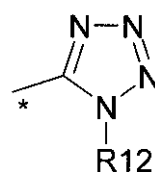
20



(y)

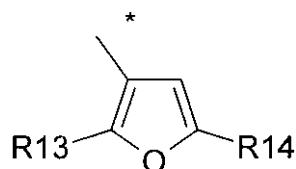


(z)



(aa)

30



(ab)

40

から選択され、ここで*は、 R^4 が前記環系に結合している位置であり、ここで R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} は、それぞれ独立して、H、Het、 C_{1-6} アルキル、 $-CN$ 、 $-NR^a R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=O)NR^a S(=O)_2 R^a$ 、 $-C(=O)NR^a -Het$ 、 $-C(=O)NR^a NR^a R^a$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b NR^a R^a)$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b OR^a)$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b S(=O)_2 R^a)$ 、 $-C(=O)NR^a R^b Het$ 、 $-C(=O)NR^a OR^a$ 、 $-C(=O)R^b NR^a R^a$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-C(=NCN)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OR^b NR^a R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)R^a -SR^a$ 、 $=S$ 、 $-NR^a C(=O)R^a$ 、 $-NR^a C(=O)OR^a$ 、 $-NR^a S(=O)_2 R^b$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-S(=O)_2 R^a$ 、 $-S(=O)_2 NR^a R^a$ 、 $-S(=O)_2 NR^a (R^b C(=O)NR^a R^a)$ 、または $-S(=O)_2 NR^a (R^b C(=O)OR^a)$ により表される、請求項8に記載の化合物。

【請求項 1 3】

50

5-{6-アミノ-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

N-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-3-(4-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-3-メチルブタンアミド；

N,N-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-3-(4-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-3-メチルブタンアミド；

N'-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-3-(4-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-N,N-ジメチルイミドホルムアミド； 10

5-{2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-6-[(シクロプロピルメチル)(メチル)アミノ]-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-{2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-6-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

N-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-3-(4-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]プロパン-1-スルホンアミド； 20

エチル2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-3-(4-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルカルバメート；

N-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-3-(4-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-N'-エチルウレア；

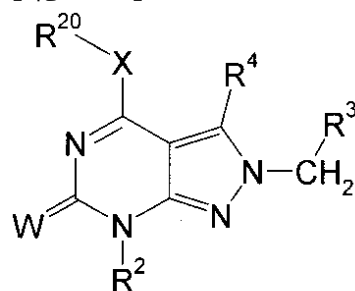
5-[(4Z)-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-6-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-5-メチル-4-(メチルイミノ)-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-[(4Z,6Z)-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-5-メチル-4,6-ビス(メチルイミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリルから選択される式(II)の化合物。 30

【請求項14】

構造式(III)：

【化16】



(III)

を有する化合物またはその医薬的に許容可能な塩{式中、Xは、S、O、NR²¹であるか；またはXR²⁰は水素であり；

WはS、O、またはNR²⁰であり；

R²は、H、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルキルシクロアルキル、場合により置換されたアルキルシクロアルキル、場合により置換されたアルケニル 50

、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたシクロアルキニル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、または場合により置換された複素環であり；

R^3 は、N、O、Sから選択される0、1、2または3個のヘテロ原子を含む、単環式または二環式の、飽和または不飽和の環系であり、前記環は、 $=O$ 、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-CN$ 、ニトロ、 $-S(=O)_n R^c$ 、 $-O(CH_2)_m Het$ 、 $-O(CH_2)_m C(=O)Het$ 、 $-O(CH_2)_m C(=O)NR^a R^a$ 、 $-O(CH_2)_m C(=O)OR^a$ 、 $-O(CH_2)_m NR^a R^a$ 、 $-O(CH_2)_m OR^a$ 、 $-S(CH_2)_m Het$ 、 $-S(CH_2)_m C(=O)Het$ 、 $-S(CH_2)_m C(=O)NR^a R^a$ 、 $-S(CH_2)_m C(=O)OR^a$ 、 $-S(CH_2)_m NR^a R^a$ 、 $-S(CH_2)_m OR^a$ 、 $-NR^a R^a$ 、 $-NHC(=O)R^a$ 、 $N=NR^a$ 、アミノカルボニル、フェニル、ベンジルから選択される0、1、2若しくは3個の置換基で置換されているか；または R^3 は、 $-Het$ 、 $-Het-Het$ 、 R^5 、 $-R^5-Het$ 、 $-Het-R^5$ 、 $-Het-O-R^5$ 、 $-R^5-R^5$ 、 $-R^5-OR^5$ によって表され；

R^4 は、単環式若しくは二環式の、飽和若しくは不飽和の環系、またはそのビシナル-誘導誘導体であり、これは5～12、好ましくは5～10個の環原子を含んでもよく、そのうちの0、1、2、3または4個は、N、OまたはSから独立して選択されるヘテロ原子であり、前記環系は、 $B(OH)_2$ 、ビシナル- OCH_2CH_2O- 、ビシナル- OC_{1-2} ハロアルキル $O-$ 、ビシナル- OCH_2O- 、ビシナル- CH_2OCH_2O- 、 $=O$ 、ハロゲン、 $-R^b OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OR^a$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-S(=O)_n R^c$ 、 $-O(CH_2)_m Het$ 、 $-O(CH_2)_m C(=O)Het$ 、 $-O(CH_2)_m C(=O)NR^a R^a$ 、 $-O(CH_2)_m C(=O)OR^a$ 、 $-O(CH_2)_m NR^a R^a$ 、 $-O(CH_2)_m OR^a$ 、 $-S(CH_2)_m Het$ 、 $-S(CH_2)_m C(=O)Het$ 、 $-S(CH_2)_m C(=O)NR^a R^a$ 、 $-S(CH_2)_m C(=O)OR^a$ 、 $-S(CH_2)_m NR^a R^a$ 、 $-S(CH_2)_m OR^a$ 、 $-NR^a R^a$ 、 $-NHC(=O)R^a$ 、 $-NHC(=O)OR^a$ 、 $N=NR^a$ 、 NO_2 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=O)NR^a OR^a$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b NR^a R^a)$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b OR^a)$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b S(=O)_n R^a)$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b Het)$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b NR^a R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)R^b NR^a R^a$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-C(=NCN)R^a$ 、 $-S(=O)_2 NR^a R^a$ 、 $-NR^a S(=O)_2 R^a$ 、 $-S(=O)_2 NR^a (R^b C(=O)NR^a R^a)$ 、 $-S(=O)_2 NR^a (R^b C(=O)OR^a)$ 、アミノカルボニル、フェニル、ベンジルから選択される0、1、2若しくは3個の置換基で置換されているか；または R^4 は、 $-(CH_2)_n R^5-Het$ 、 $-(CH_2)_n R^d$ 、 $-Het$ 、 $-Het-Het$ 、 R^5 、 $-R^5-Het$ 、 $-Het-R^5$ 、 $-Het-OR^5$ 、 R^5-R^5 、若しくは $-R^5-OR^5$ により表されるか；または R^4 は、 C_{1-6} アルキル、 $-NC_{1-6}$ アルキル、若しくは $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ により表され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 $-NC_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-6}アルキル)$ は、 R^a 、 OR^a 、ハロゲンまたはフェニルから選択される0、1若しくは2個の置換基で置換されており、ここで R^4 は、 $-(CH_2)_z CH_3$ 、 $-(CH_2)_z CH_2 OH$ 、 $-(CH_2)_z CO_2 H$ でも、 $-(CH_2)_z CO_2 C_{1-6}アルキル$ でもなく、ここで z は、1、2、3、4、5、または6であり；

R^5 は、それぞれの場合で独立して、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 $-CN$ 、ニトロ、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)_n R^c$ 、 $-O(CH_2)_m Het$ 、 $-O(CH_2)_m C(=O)Het$ 、 $-O(CH_2)_m C(=O)NR^a R^a$ 、 $-O(CH_2)_m C(=O)OR^a$ 、 $-O(CH_2)_m NR^a R^a$ 、 $-O(CH_2)_m OR^a$ 、 $-S(CH_2)_m Het$ 、 $-S(CH_2)_m C(=O)Het$ 、 $-S(CH_2)_m C(=O)NR^a R^a$ 、 $-S(CH_2)_m C(=O)OR^a$ 、 $-S(CH_2)_m NR^a R^a$ 、 $-S(CH_2)_m OR^a$ 、 $-R^b OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=O)NR^a OR^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^b NR^a R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^b OR^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^b S(=O)_n R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^b Het$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b NR^a R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)R^b NR^a R^a$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-C(=NCN)R^a$ 、 $-S(=O)_2 NR^a R^a$ 、 $-NR^a S(=O)_2 R^a$ 、 $-S(=O)_2 NR^a R^b C(=O)NR^a R^a$ 、または $-S(=O)_2 NR^a R^b C(=O)OR^a$ から選択される0、1、2または3個の基で置換されたフェニルであり；

R^{20} は、それぞれの場合で独立して、H、 $-CN$ 、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたシクロアルキニル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換された複素環、 $-S(=O)_n R^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-NR^a C(=O)R^a$ 、または $-OC(=O)R^a$ であり；

R^{21} は、それぞれの場合で独立して、H、 $-CN$ 、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたシクロア

10

20

30

40

50

ルキニル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換された複素環、 $-S(=O)_nR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、または $-OC(=O)R^a$ であるか；あるいは

R^{2^0} 及び R^{2^1} と、これらが結合しているNは組み合わせさせて、N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を有する3～10員のN-結合飽和または不飽和の複素環を形成することもでき、ここで前記複素環は R^e で置換されており；

R^a は、それぞれの場合で独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、フェニル、ベンジル、またはN、O若しくはSから独立して選択される1、2、3若しくは4個のヘテロ原子を含有する、5若しくは6員環の飽和若しくは不飽和の複素環であり；

R^b は、それぞれの場合で独立して、 C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、フェニル、ベンジル、またはN、O若しくはSから独立して選択される1、2、3若しくは4個のヘテロ原子を含有する、5若しくは6員環の飽和若しくは不飽和の複素環であり；

R^c は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、フェニルまたはベンジルであり；

R^d は、 $-CN$ 、ハロゲン、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-OR^c$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_nR^c$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $B(OH)_2$ 、ビシニル- OC H_2CH_2O- 、ビシニル- OC_{1-2} ハロアルキル $O-$ 、ビシニル- OCH_2O- 、ビシニル- CH_2OCH_2O- 、フェニル、ベンジル及び、N、O若しくはSから独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する5-若しくは6-員環の飽和若しくは不飽和複素環により置換されたフェニルであり；

R^e は、それぞれの場合で独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、フェニル、ベンジル、またはN、O若しくはSから独立して選択される1、2、3若しくは4個のヘテロ原子を含有する5若しくは6員環の飽和若しくは不飽和の複素環であり；

mは、1、2または3であり；

nは、0、1または2であり；

「場合により置換された」なる用語を使用するとき、これは、シクロプロピル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルボキサミド、アミジノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 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} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルカノイルオキシ、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 C_{1-4} アルカノイルアミノ、 $(C_{1-4}$ アルカノイル) $_2$ アミノ、 $N-(C_{1-4}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 $(C_{1-4})S$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル) $S(O)$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル) $S(O)_2$ 、 (C_{1-4}) アルコキシカルボニル、 $N-(C_{1-4}$ アルキル)スルファモイル、 $N,N-C_{1-4}$ アルキル)スルファモイル、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、及び複素環から選択される少なくとも一個の置換基を指す}。

【請求項15】

式中、 R^2 は $-(CH_2)_{1-3}$ シクロアルキルまたは $-C_{1-12}$ アルキルであり、ここで $-(CH_2)_{1-3}$ シクロアルキルまたは $-C_{1-12}$ アルキルは、Het、 $S(=O)_nR^c$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)C_{1-4}$ アルキルまたは $-NR^aC(=O)C_{1-4}$ アルキルから選択された0、1、2または3個の置換基で場合により置換され、nは0、1または2である、請求項14に記載の化合物。

【請求項16】

式中、 R^3 は、以下の式(i)、(ii)、(iii)または(iv)：

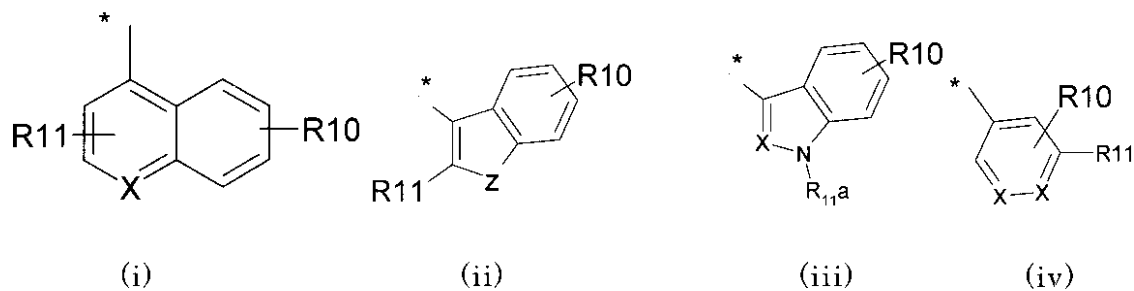
10

20

30

40

【化 17】



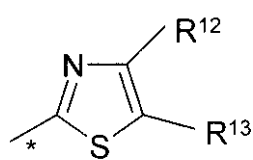
10

から選択され、ここで*は、(i)または(ii)または(iii)または(iv)が構造式(I)に結合している位置であり、Xは、CまたはNであり；及びZはOまたはSであり、ここで R^{10} は、前記環の任意の位置にあり、 R^{10} 及び R^{11} は、それぞれの場合で独立して、H、 R^a 、ハロゲン、-CN、ニトロ、 OR^a 、 CF_3 、 $-NR^aR^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^aC(=O)C_{1-4}$ アルキルまたは $-S(=O)_nR^c$ であり；ここで R^{11a} は R^a 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ または $-S(=O)_nR^c$ であり、 $n=1$ または2である、請求項14に記載の化合物。

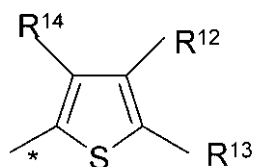
【請求項17】

式中、 R^4 は、以下の式(a)~(z)または(aa)若しくは(ab)：

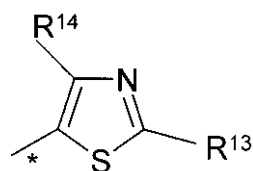
【化 1 8】



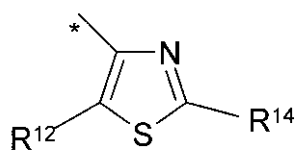
(a)



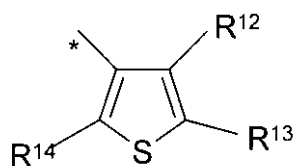
(b)



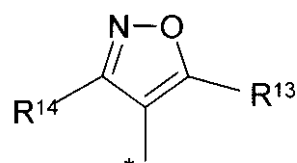
(c)



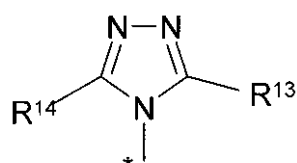
(d)



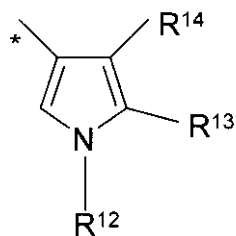
(e)



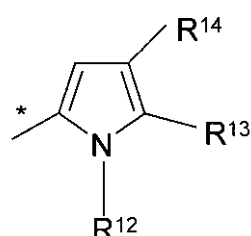
(f)



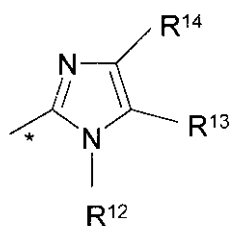
(g)



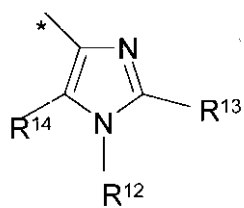
(h)



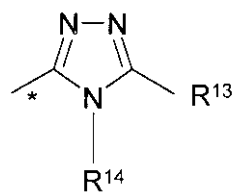
(i)



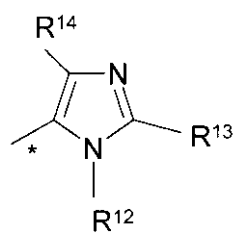
(j)



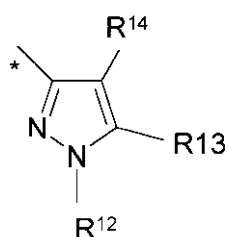
(k)



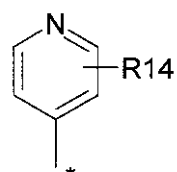
(l)



(m)



(n)



(o)

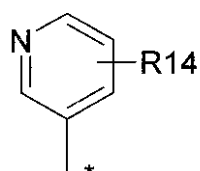
10

20

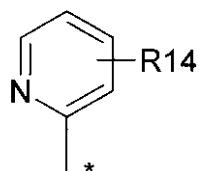
30

40

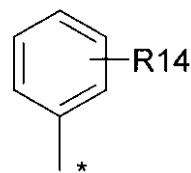
【化 19】



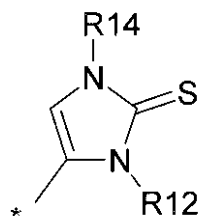
(p)



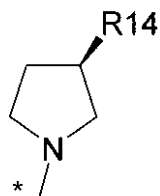
(q)



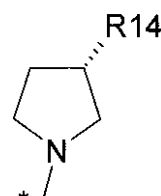
(r)



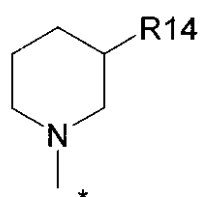
(s)



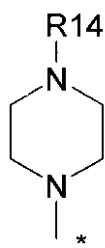
(t)



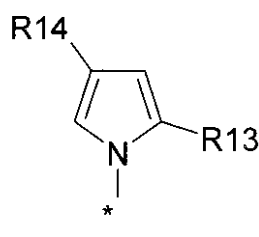
(u)



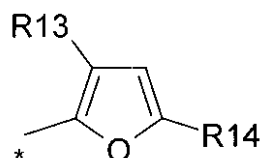
(v)



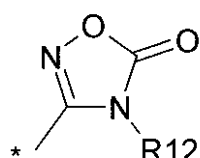
(w)



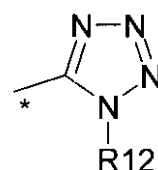
(x)



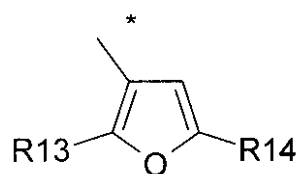
(y)



(z)



(aa)



(ab)

から選択され、ここで*は、 R^4 が前記環系に結合している位置であり、ここで R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} は、それぞれ独立して、H、Het、 C_{1-6} アルキル、 $-CN$ 、 $-NR^a R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=O)NR^a S(=O)_2 R^a$ 、 $-C(=O)NR^a -Het$ 、 $-C(=O)NR^a NR^a R^a$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b NR^a R^a)$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b OR^a)$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b S(=O)_2 R^a)$ 、 $-C(=O)NR^a R^b Het$ 、 $-C(=O)NR^a OR^a$ 、 $-C(=O)R^b NR^a R^a$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-C(=NCN)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OR^b NR^a R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)R^a -SR^a$ 、 $=S$ 、 $-NR^a C(=O)R^a$ 、 $-NR^a C(=O)OR^a$ 、 $-NR^a S(=O)_2 R^b$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-S(=O)_2 R^a$ 、 $-S(=O)_2 NR^a R^a$ 、 $-S(=O)_2 NR^a (R^b C(=O)NR^a R^a)$ 、または $-S(=O)_2 NR^a (R^b C(=O)OR^a)$ により表される、請求項14に記載の化合物。

【請求項18】

10

20

30

40

50

式中、Xは、S、O、若しくは NR^{21} であるか；または XR^{20} は水素であり、

Wは、S、O、または NR^{20} であり；

R^{20} は、H、-CN、 R^a 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、-Het、 $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、または $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ であり；

R^{20} は、H、-CN、 R^a 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、-Het、 $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、または $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ であり；

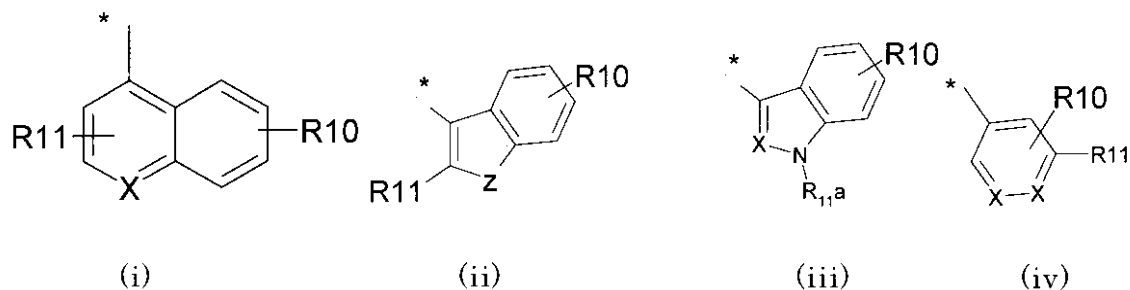
R^{20} 及び R^{21} と、これらが結合しているNは組み合わせさせて、N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を有する3～10員のN-結合飽和または不飽和の複素環を形成することもでき、ここで前記複素環は R^e で置換されており；

R^1 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CH_2CN 、 CF_3 、 $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、シクロプロピル、イソプロピル、 CH_2CCH 、 $(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-2\text{-ピリジル}$ 、 $-\text{CH}_2-3\text{-ピリジル}$ 、 $-\text{CH}_2-4\text{-ピリジル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-1\text{-イミダゾリル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-1\text{-ピラゾリル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-1\text{-ピペリジル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-(1\text{-メチルピペリジン}-4\text{-イル})$ 、 $-\text{CH}_2-(1\text{-メチルピペリジン}-3\text{-イル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-(\text{モルフィン}-4\text{-イル})$ であり、

R^2 は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{-シクロプロピル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-シクロブチル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{-メチルフェニル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-フェノール}$ 、 $-\text{CH}_2-(3,5\text{-ジメチルイソキサゾール}-4\text{-イル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{-S-フェニル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-フェニルカルボキシル}$ 、または $-\text{CH}_2\text{SCF}_3$ であり；

R^3 は、以下の式(i)、(ii)、(iii)または(iv)：

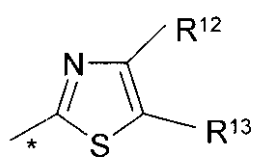
【化20】



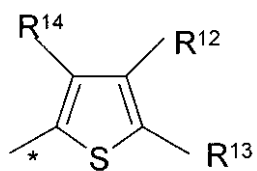
から選択され、ここで*は、(i)または(ii)または(iii)または(iv)が構造式(I)に結合している位置であり、Xは、CまたはNであり；及びZは、OまたはSであり、ここで R^{10} は、前記環の上の任意の位置にあり、 R^{10} 及び R^{11} はそれぞれの場合で独立して、H、 R^a 、ハロゲン、-CN、ニトロ、 OR^a 、 CF_3 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキルまたは $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^c$ であり；ここで R^{11a} は、 R^a 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ または $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^c$ であり、 $n=1$ または2であり、

R^4 は、以下の式(a)～(z)または(aa)若しくは(ab)：

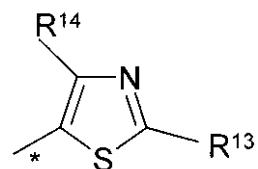
【化 2 1】



(a)

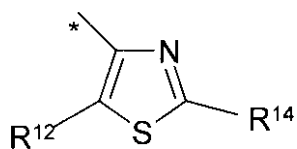


(b)

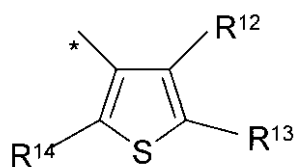


(c)

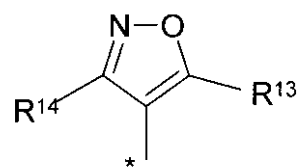
10



(d)

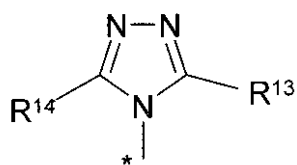


(e)

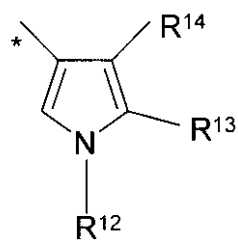


(f)

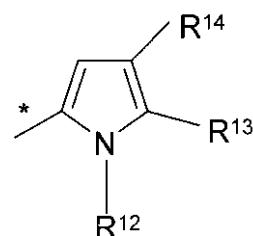
20



(g)

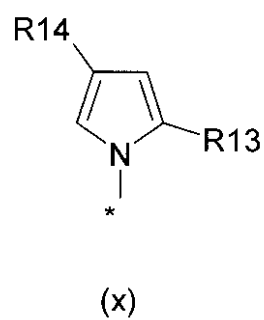
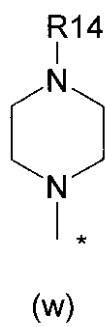
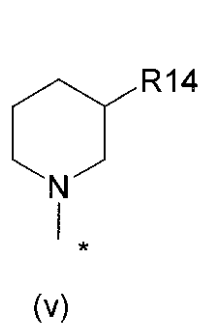
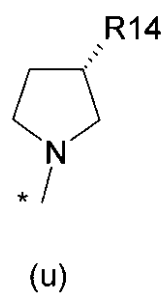
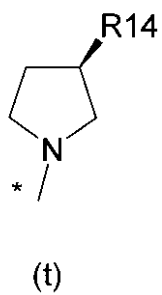
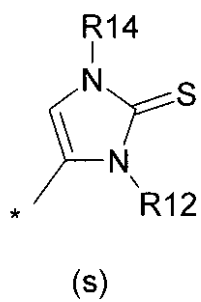
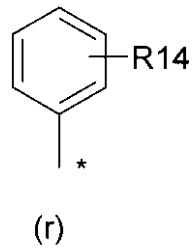
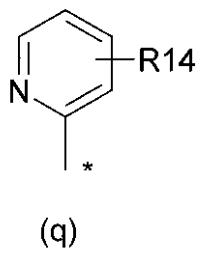
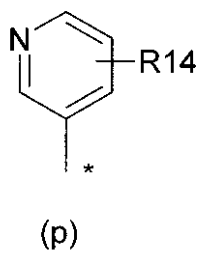
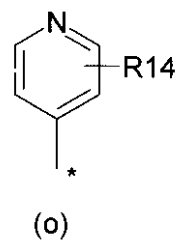
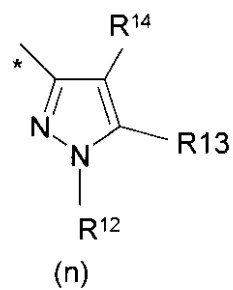
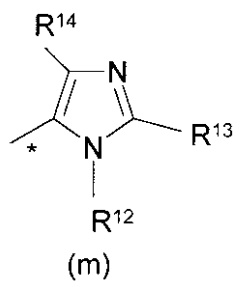
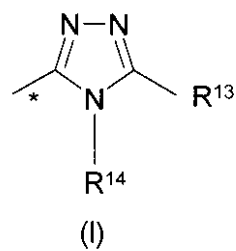
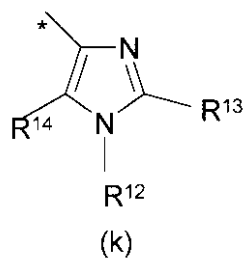
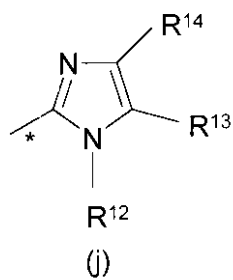


(h)



(i)

【化 2 2】



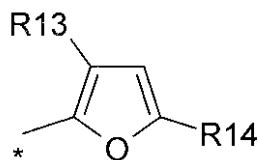
10

20

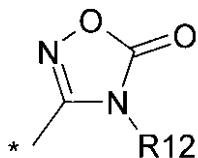
30

40

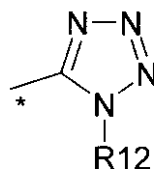
【化 2 3】



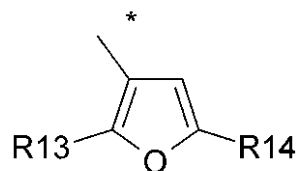
(y)



(z)



(aa)



(ab)

から選択され、ここで*は、 R^4 が前記環系に結合している位置であり、ここで R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} は、それぞれ独立して、H、Het、 C_{1-6} アルキル、-CN、 $-NR^aR^a$ 、-ニトロ、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)NR^a-Het$ 、 $-C(=O)NR^aNR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^a(R^bNR^aR^a)$ 、 $-C(=O)NR^a(R^bOR^a)$ 、 $-C(=O)NR^a(R^bS(=O)_2R^a)$ 、 $-C(=O)NR^aR^bHet$ 、 $-C(=O)NR^aOR^a$ 、 $-C(=O)R^bNR^aR^a$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-C(=NCN)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OR^bNR^aR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)R^a-SR^a$ 、=S、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-NR^aC(=O)OR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_2R^b$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2NR^a(R^bC(=O)NR^aR^a)$ 、または $-S(=O)_2NR^a(R^bC(=O)OR^a)$ により表される、請求項14に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 19】

4-アミノ-7-イソブチル-2-(1-ナフチルメチル)-3-ピリジン-4-イル-2,7-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-オン；

7-イソブチル-4-(メチルアミノ)-2-(1-ナフチルメチル)-3-ピリジン-4-イル-2,7-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-オン；

4-(ジメチルアミノ)-7-イソブチル-2-(1-ナフチルメチル)-3-ピリジン-4-イル-2,7-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-オン；

7-イソブチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(1-ナフチルメチル)-3-ピリジン-4-イル-2,7-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-オン；

4-アミノ-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-イソブチル-3-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-2,7-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-オン；

5-{4-アミノ-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-イソブチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-イソブチル-4-(メチルアミノ)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-4-(ジメチルアミノ)-7-イソブチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-イソブチル-6-オキソ-4-(プロピルアミノ)-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-{2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-4-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-7-イソブチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-4-(ヒドロキシアミノ)-7-イソブチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-4-(シクロプロピルアミノ)-7-イソブチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-{2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-4-ヒドラジノ-7-イソブチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-4-(2,2-ジメチルヒドラジノ)-7-イソブチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル； 10

N-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-3-(4-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-7-イソブチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]アセトアミド；

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-4-(メチルチオ)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-{2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-4-[(2-ヒドロキシプロピル)アミノ]-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル； 20

5-(2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-4-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-4-メトキシ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-6-オキソ-4-(1H-ピロール-1-イル)-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル； 30

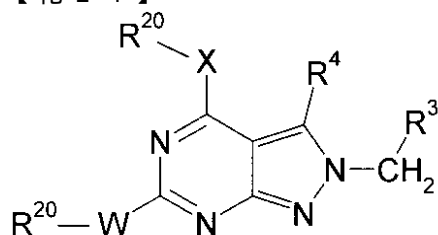
5-[(6Z)-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-4-(メチルアミノ)-6-(メチルイミノ)-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-[4-アミノ-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリルから選択される構造式(III)の化合物。

【請求項 20】

構造式(IV)の化合物：

【化 2 4】



(IV)

またはその医薬的に許容可能な塩 { Xは、S、O、NR²¹であるか；またはXR²⁰は、水素であり；

Wは、S、O、または NR^{21} であり；

R^3 は、N、OまたはSから独立して選択される0、1、2または3個のヘテロ原子を含有する、単環式または二環式の、飽和または不飽和の環系であり、前記環は、 $=\text{O}$ 、ハロゲン、 $-\text{OR}^a$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-\text{CN}$ 、ニトロ、 $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^c$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{Het}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{Het}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{N}=\text{NR}^a$ 、アミノカルボニル、フェニル、ベンジルから選択される0、1、2若しくは3個の置換基により置換されているか；または R^3 は、 $-\text{Het}$ 、 $-\text{Het}-\text{Het}$ 、 R^5 、 $-\text{R}^5-\text{Het}$ 、 $-\text{Het}-\text{R}^5$ 、 $-\text{Het}-\text{O}-\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^5-\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^5-\text{OR}^5$ により表される；

10

R^4 は、単環式若しくは二環式の、飽和若しくは不飽和の環系またはそのビシナル-融合誘導体であり、これは5～12、好ましくは5～10個の環原子を含んでいてもよく、そのうちの0、1、2、3または4個はN、OまたはSから独立して選択されるヘテロ原子であり、前記環系は、 $\text{B}(\text{OH})_2$ 、ビシナル- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、ビシナル- OC_{1-2} ハロアルキル $\text{O}-$ 、ビシナル- $\text{OCH}_2\text{O}-$ 、ビシナル- $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{O}-$ 、 $=\text{O}$ 、ハロゲン、 $-\text{R}^b\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^c$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{Het}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{Het}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{N}=\text{NR}^a$ 、 NO_2 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a(\text{R}^b\text{NR}^a\text{R}^a)$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a(\text{R}^b\text{OR}^a)$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a(\text{R}^b\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^a)$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a(\text{R}^b\text{Het})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^a)\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{NCN})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a(\text{R}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a)$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a(\text{R}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a)$ 、アミノカルボニル、フェニル、ベンジルから選択される0、1、2若しくは3個の置換基により置換されているか；または R^4 は、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^5-\text{Het}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^d$ 、 $-\text{Het}$ 、 $-\text{Het}-\text{Het}$ 、 R^5 、 $-\text{R}^5-\text{Het}$ 、 $-\text{Het}-\text{R}^5$ 、 $-\text{Het}-\text{OR}^5$ 、 R^5-R^5 、若しくは $-\text{R}^5-\text{OR}^5$ により表されるか；または R^4 は、 C_{1-6} alkyl、 $-\text{NC}_{1-6}$ アルキル、若しくは $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ により表され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 $-\text{NC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ は、 R^a 、 OR^a 、ハロゲン若しくはフェニルから選択される0、1または2個の置換基により置換され、ここで R^4 は、 $-(\text{CH}_2)_z\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_z\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_z\text{CO}_2\text{H}$ でも、 $-(\text{CH}_2)_z\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ でもなく、ここで z は、1、2、3、4、5、または6である；

20

30

R^5 は、それぞれの場合で独立してハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{CN}$ 、ニトロ、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^c$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{Het}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{Het}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{OR}^a$ 、 $-\text{R}^b\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b\text{Het}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^a)\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{NCN})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ または $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ から選択される0、1、2または3個の基で置換されたフェニルであり；

R^{20} は、それぞれの場合で独立して、H、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、または $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたシクロアルキニル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換された複素環であり、ここでそのような置換基は、シクロプロピル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルボキサミド、アミジノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 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} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルカノイルオキシ、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、 C_{1-4} アルカノイルアミノ、 $(\text{C}_{1-4}\text{アルカノイル})_2$ アミノ、 $\text{N}-(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ カルバモイル、 $\text{N},\text{N}-(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_2$ カル

40

50

バモイル、 $(C_{1-4})S$ 、 $(C_{1-4} \text{ アルキル})S(O)$ 、 $(C_{1-4} \text{ アルキル})S(O)_2$ 、 (C_{1-4}) アルコキシカルボニル、 $N-(C_{1-4} \text{ アルキル})$ スルファモイル、 $N,N-C_{1-4} \text{ アルキル})$ スルファモイル、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、及び複素環から選択され；

R^{21} は、それぞれの場合で独立して、 H 、 $-CN$ 、 $-S(=O)_n R^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-NR^a C(=O)R^a$ 、または $-OC(=O)R^a$ ；場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたシクロアルキニル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換された複素環であり、ここでそのような置換基は、シクロプロピル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルボキサミド、アミジノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 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} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルカノイルオキシ、 $NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 C_{1-4} アルカノイルアミノ、 $(C_{1-4} \text{ アルカノイル})_2$ アミノ、 $N-(C_{1-4} \text{ アルキル})$ カルバモイル、 $N,N-(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ カルバモイル、 $(C_{1-4})S$ 、 $(C_{1-4} \text{ アルキル})S(O)$ 、 $(C_{1-4} \text{ アルキル})S(O)_2$ 、 (C_{1-4}) アルコキシカルボニル、 $N-(C_{1-4} \text{ アルキル})$ スルファモイル、 $N,N-C_{1-4} \text{ アルキル})$ スルファモイル、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、及び複素環から選択され；

R^{20} 及び R^{21} と、これらが結合している N は組み合わせさせて、 N 、 O または S から独立して選択される1または2個のヘテロ原子を有する3～10員の N -結合飽和または不飽和の複素環を形成することもでき、ここで前記複素環は、 R^e で置換されており；

R^a は、それぞれの場合で独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、フェニル、ベンジル、または N 、 O 若しくは S から独立して選択される1、2、3若しくは4個のヘテロ原子を含有する、5若しくは6員環の飽和若しくは不飽和の複素環であり；

R^b は、それぞれの場合で独立して、 C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、フェニル、ベンジル、または N 、 O 若しくは S から独立して選択される1、2、3若しくは4個のヘテロ原子を含有する、5若しくは6員環の飽和若しくは不飽和の複素環であり；

R^c は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、フェニルまたはベンジルであり；

R^d は、 $-CN$ 、ハロゲン、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-OR^c$ 、 $-NR^a R^a$ 、 $-S(=O)_n R^c$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-NR^a C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $B(OH)_2$ 、ビシニル- OC H_2CH_2O -、ビシニル- OC_{1-2} ハロアルキル O -、ビシニル- OCH_2O -、ビシニル- CH_2OCH_2O -、フェニル、ベンジル及び、 N 、 O 若しくは S から独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する、5-若しくは6-員環の飽和若しくは不飽和の複素環により置換されたフェニルであり；

R^e は、それぞれの場合で独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、フェニル、ベンジル、または N 、 O 若しくは S から独立して選択される1、2、3若しくは4個のヘテロ原子を含有する、5若しくは6員環の飽和若しくは不飽和の複素環であり；

m は、1、2または3であり；

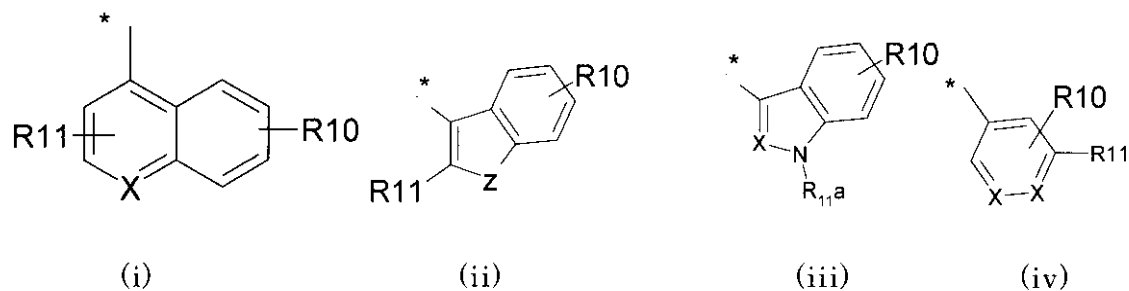
n は、0、1または2であり；

「場合により置換された」なる用語を使用するとき、これは、シクロプロピル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルボキサミド、アミジノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 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} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルカノイルオキシ、 $NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 C_{1-4} アルカノイルアミノ、 $(C_{1-4} \text{ アルカノイル})_2$ アミノ、 $N-(C_{1-4} \text{ アルキル})$ カルバモイル、 $N,N-(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ カルバモイル、 $(C_{1-4})S$ 、 $(C_{1-4} \text{ アルキル})S(O)$ 、 $(C_{1-4} \text{ アルキル})S(O)_2$ 、 (C_{1-4}) アルコキシカルボニル、 $N-(C_{1-4} \text{ アルキル})$ スルファモイル、 $N,N-C_{1-4} \text{ アルキル})$ スルファモイル、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、及び複素環から選択される少なくとも1個の置換基を指す}。

【請求項 2 1】

式中、 R^3 は、以下の式(i)、(ii)、(iii)または(iv)：

【化 2 5】



10

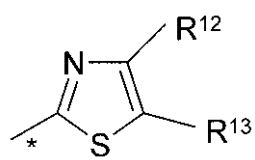
から選択され、ここで*は、(i)または(ii)または(iii)または(iv)が構造式(1)に結合している位置であり、Xは、CまたはNであり；及びZは、OまたはSであり、ここで R^{10} は、前記環の上の任意の位置にあり、 R^{11} は、それぞれの場合で独立して、H、 R^a 、ハロゲン、-C_N、ニトロ、OR^a、CF₃、-NR^aR^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)R^a、-C(=O)NR^aR^a、-OC(=O)C₁₋₄アルキル、-NR^aC(=O)C₁₋₄アルキルまたは-S(=O)_nR^cであり；ここで R^{11a} は、 R^a 、-S(=O)₂NR^aR^aまたは-S(=O)_nR^cであり、n = 1または2である、請求項 2 0 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

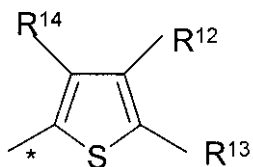
式中、 R^4 は、以下の式(a)～(z)または(aa)若しくは(ab)：

20

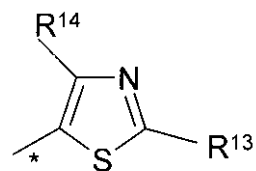
【化 2 6】



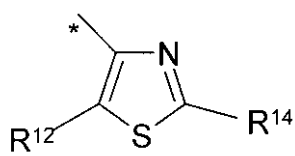
(a)



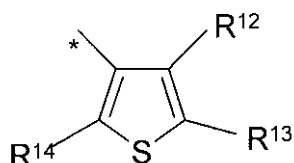
(b)



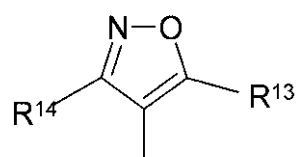
(c)



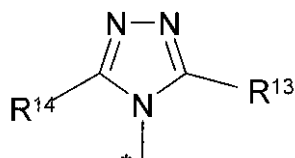
(d)



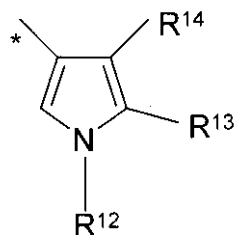
(e)



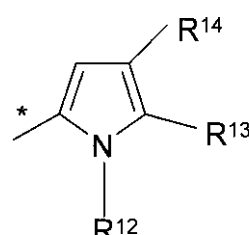
(f)



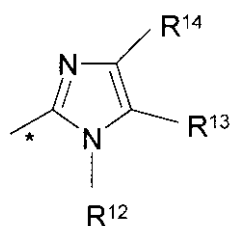
(g)



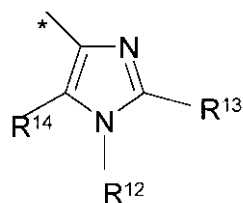
(h)



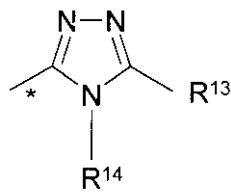
(i)



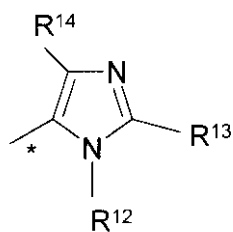
(j)



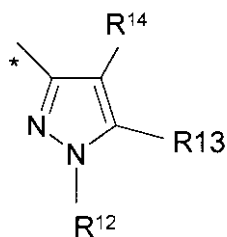
(k)



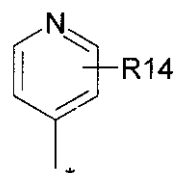
(l)



(m)



(n)



(o)

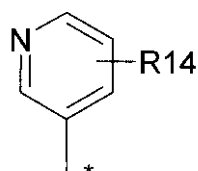
10

20

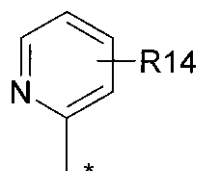
30

40

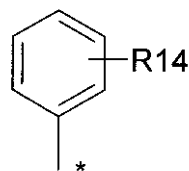
【化 2 7】



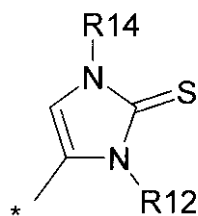
(p)



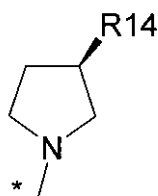
(q)



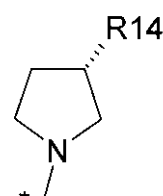
(r)



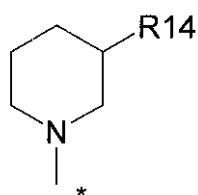
(s)



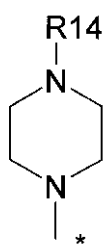
(t)



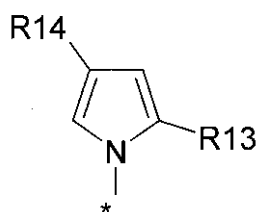
(u)



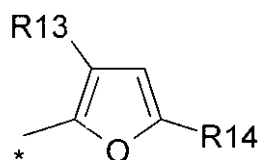
(v)



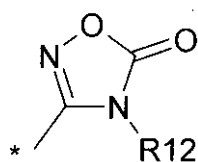
(w)



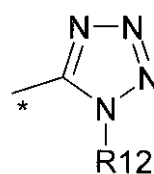
(x)



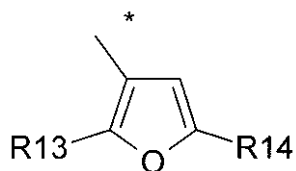
(y)



(z)



(aa)



(ab)

から選択され、ここで*は、 R^4 が前記環系に結合している位置であり、ここで R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} は、それぞれ独立して、H、Het、 C_{1-6} アルキル、 $-CN$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)NR^a-Het$ 、 $-C(=O)NR^aNR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^a(R^bNR^aR^a)$ 、 $-C(=O)NR^a(R^bOR^a)$ 、 $-C(=O)NR^a(R^bS(=O)_2R^a)$ 、 $-C(=O)NR^aR^bHet$ 、 $-C(=O)NR^aOR^a$ 、 $-C(=O)R^bNR^aR^a$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-C(=NCN)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OR^bNR^aR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)R^a-SR^a$ 、 $=S$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-NR^aC(=O)OR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_2R^b$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2NR^a(R^bC(=O)NR^aR^a)$ 、または $-S(=O)_2NR^a(R^bC(=O)OR^a)$ により表される、請求項20に記載の化合物。

【請求項 2 3】

10

20

30

40

50

式中、Xは、S、O、若しくは NR^{21} であるか；または X-R^{20} は水素であり；

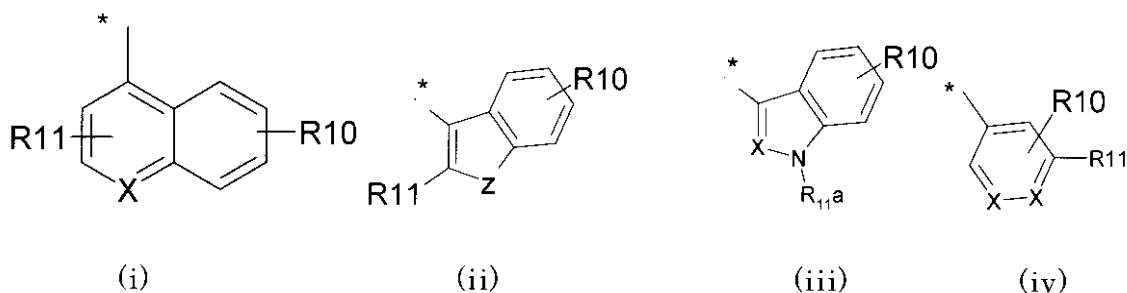
Wは、S、O、または NR^{21} であり；

R^1 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CH_2CN 、 CF_3 、 $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、シクロプロピル、イソプロピル、 CH_2CCH 、 $(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-2\text{-ピリジル}$ 、 $-\text{CH}_2-3\text{-ピリジル}$ 、 $-\text{CH}_2-4\text{-ピリジル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-1\text{-イミダゾリル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-1\text{-ピラゾリル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-1\text{-ピペリジル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-(1\text{-メチルピペリジン-4-イル})$ 、 $-\text{CH}_2-(1\text{-メチルピペリジン-3-イル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-(\text{モルフォリン-4-イル})$ であり、

R^2 は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{-シクロプロピル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-シクロブチル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{-メチルフェニル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-フェノール}$ 、 $-\text{CH}_2-(3,5\text{-ジメチルイソキサゾール-4-イル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{-S-フェニル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-フェニルカルボキシル}$ 、または $-\text{CH}_2\text{SCF}_3$ であり；

R^3 は、以下の式(i)、(ii)、(iii)または(iv)：

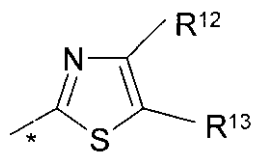
【化28】



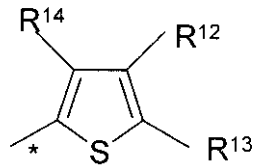
から選択され、ここで*は、(i)または(ii)または(iii)または(iv)が構造式(1)に結合している位置であり、及びXは、CまたはNであり；及びZは、OまたはSであり、ここで R^{10} は、前記環の上の任意の位置にあり、 R^{10} 及び R^{11} は、それぞれの場合で独立して、H、 R^a 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、ニトロ、 OR^a 、 CF_3 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}_{1-4}\text{アルキル}$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}\text{アルキル}$ または $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^c$ であり；ここで R^{11a} は、 R^a 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ または $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^c$ であり、 $n=1$ または2であり、

R^4 は、以下の式(a)~(z)または(aa)若しくは(ab)：

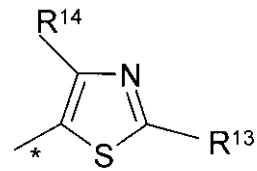
【化 2 9】



(a)

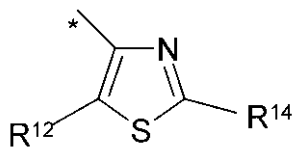


(b)

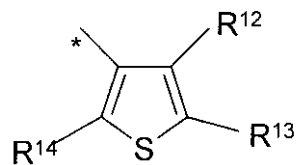


(c)

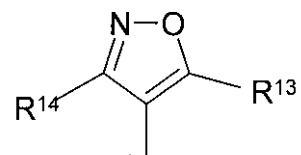
10



(d)

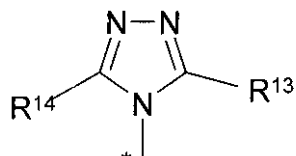


(e)

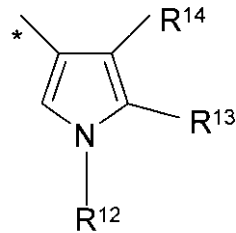


(f)

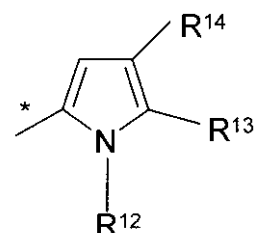
20



(g)

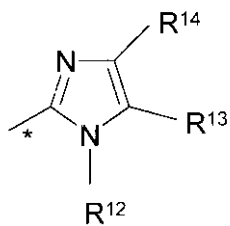


(h)

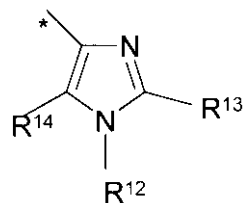


(i)

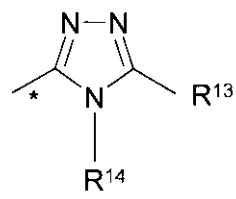
30



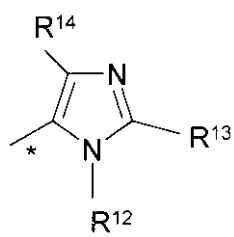
(j)



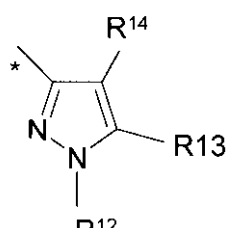
(k)



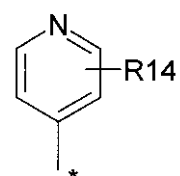
(l)



(m)



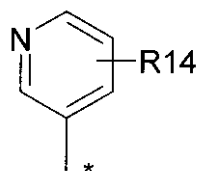
(n)



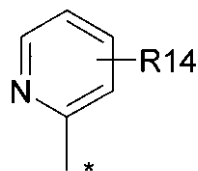
(o)

40

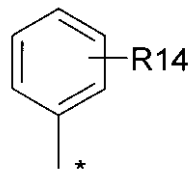
【化 3 0】



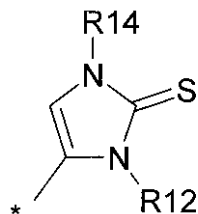
(p)



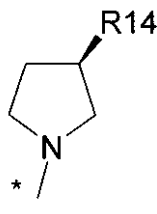
(q)



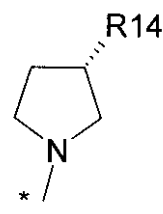
(r)



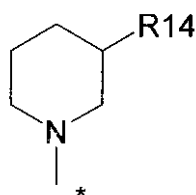
(s)



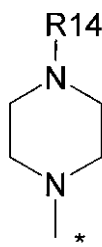
(t)



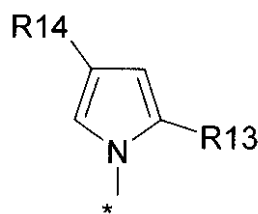
(u)



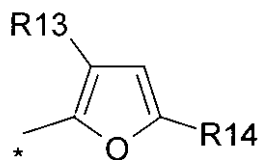
(v)



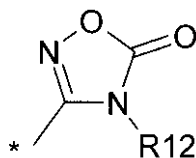
(w)



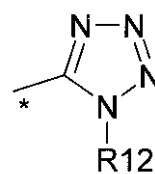
(x)



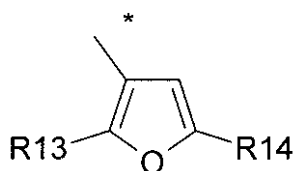
(y)



(z)



(aa)



(ab)

から選択され、ここで*は、 R^4 が前記環に結合している位置であり、ここで R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} は、それぞれ独立して、H、Het、 C_{1-6} アルキル、 $-CN$ 、 $-NR^a R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=O)NR^a S(=O)_2 R^a$ 、 $-C(=O)NR^a -Het$ 、 $-C(=O)NR^a NR^a R^a$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b NR^a R^a)$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b OR^a)$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b S(=O)_2 R^a)$ 、 $-C(=O)NR^a R^b Het$ 、 $-C(=O)NR^a OR^a$ 、 $-C(=O)R^b NR^a R^a$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-C(=NCN)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OR^b NR^a R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)R^a -SR^a$ 、 $=S$ 、 $-NR^a C(=O)R^a$ 、 $-NR^a C(=O)OR^a$ 、 $-NR^a S(=O)_2 R^b$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-S(=O)_2 R^a$ 、 $-S(=O)_2 NR^a R^a$ 、 $-S(=O)_2 NR^a (R^b C(=O)NR^a R^a)$ 、または $-S(=O)_2 NR^a (R^b C(=O)OR^a)$ により表され、

R^2 は、H、 $-CN$ 、 R^a 、 $-OR^a$ 、 $-NR^a R^a$ 、 $-Het$ 、 $-S(=O)_n R^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=O)$

10

20

30

40

50

OR^a、-NR^aC(=O)R^a、または-OC(=O)R^aであり；

R²⁰は、H、-CN、R^a、-OR^a、-NR^aR^a、-Het、-S(=O)_nR^c、-C(=O)R^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=O)OR^a、-NR^aC(=O)R^aまたは-OC(=O)R^aであり；

R²⁰及びR²¹と、これらが結合しているNは組み合わせさせて、N、O若しくはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を有する3～10員のN-結合飽和または不飽和の複素環を形成することもでき、ここで前記複素環はR^eで置換されており；

R^eは、それぞれの場合で独立して、H、C₁₋₆アルキル、-C(=O)C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、フェニル、ベンジル、またはN、O若しくはSから独立して選択される1、2、3若しくは4個のヘテロ原子を含有する、5若しくは6員環の飽和若しくは不飽和の複素環である、請求項20に記載の化合物。

10

【請求項24】

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-6-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-(メチルアミノ)-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

N-{3-(4-アセチル-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-4-メトキシ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル}-2-シクロプロピルアセトアミドから選択される、式(IV)の化合物。

【請求項25】

薬剤として使用するための、請求項1～24のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項26】

ヘリコバクター・ピロリ(H.pylori)に関連する疾患の処置または予防の処置のための薬剤の製造における、請求項1～24のいずれか1項に記載の化合物の使用。

20

【請求項27】

ヘリコバクター・ピロリに関連する感染症の処置に必要な宿主に、請求項1～24のいずれか1項に記載の化合物の治療的有効量を投与することを含む、ヘリコバクター・ピロリに関連する感染症の処置方法。

【請求項28】

ヘリコバクター・ピロリに関連する感染症の予防的処置に必要な宿主に、請求項1～24のいずれか1項に記載の化合物の治療的有効量を投与することを含む、ヘリコバクター・ピロリに付随する感染症の予防的処置方法。

30

【請求項29】

請求項1～24のいずれか1項に記載の化合物または請求項1～24のいずれか1項に記載の医薬的に許容可能な塩の治療的有効量を投与することを含む、ヘリコバクター・ピロリ感染症の処置または予防法。

【請求項30】

少なくとも一種の医薬的に許容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤と一緒に、請求項1～24のいずれか1項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規融合複素環、その医薬組成物及び使用法に関する。さらに本発明は、ヘリコバクター・ピロリ(H.pylori)感染によって生じた種々の疾患の処置及び予防のための治療法に関する。

40

【背景技術】

【0002】

ヘリコバクター・ピロリ(Helicobacter pylori: H. pylori)は、胃にコロニーを形成する、非常に運動性のS-型微好気性グラム陰性菌である。ヘリコバクター・ピロリ感染は、先進国で30～60%の血清罹患率(seroprevalence)で広範囲に及ぶ。細菌による感染は、通常、子供時代に接触し、処置しない限り、患者は生涯、罹患したままである。ヘリコバクター・ピロリに感染すると、胃炎(gastritis)、消化性潰瘍、及び粘膜に関連したリン

50

パ系組織(MALT)リンパ腫に進行することが判明しており、胃の腺癌(gastric adenocarcinoma)にも関連していた(Go,M.F.及びD.T.Smoot、Helicobacter pylori, gastric MALT lymphoma, and adenocarcinoma of the stomach. Seminars in Gastrointestinal Disease、2000年、11(3)巻；134～141頁)。ヘリコバクター・ピロリ感染の撲滅は、抗菌薬及び抗分泌性薬(antisecretory agent)との併用療法を使用して、現在のところ成功を収めている(Malfertheiner,P.、A.Leodolter、及びU.Peitz、Cure of Helicobacter pylori-associated ulcer disease through eradication. Bailliere's Best Practice and Research in Clinical Gastroenterology、2000年、14(1)巻：119～132頁)。しかしながら、不都合な副作用及び面倒な投薬レジメ(dosing regimen)のため、これらの治療は遵守されにくくなっている。さらに、現行の抗菌薬治療に対して耐性のヘリコバクター・ピロリ株の罹患率が高まっていることは、これらの治療の使用に制限をかける脅威となっている(Qureshi,W.A.及びD.Y.Graham、Antibiotic-resistant H.pylori infection and its treatment. Current Pharmaceutical Design、2000年、6(15)巻：1537～1544頁)。これらの検討材料を考慮すると、ヘリコバクター・ピロリ感染のための理想的な治療は、ヘリコバクター・ピロリ撲滅に対して選択的な新規抗菌薬の単剤療法であろう。この選択的な性質は、内臓叢(gut flora)の副作用を最小化させるのを助けるものと予想される。

10

【0003】

ヘリコバクター・ピロリは、全てのグラム陽性細菌及びグラム陰性細菌のように、架橋ペプチドグリカンから構成される細胞壁を使用して、形状を維持し、且つ高い浸透圧力(osmotic pressure potential)に耐えている。細菌の細胞壁生合成は、抗菌薬活性の有効なターゲットであり；セファロスポリン類、ペニシリン類及び糖ペプチド類は、細胞壁生合成を遮断する抗菌剤である(Walsh,C.、Molecular mechanisms that confer antibacterial resistance. Nature、2000年、406巻：775～781頁)。細胞壁生合成には、酵素Murl、グルタミン酸塩ラセマーゼが必要であるので、この酵素は細菌の生存能力に必須である(Doublet,P.ら、The murl gene of Escherichia coli is an essential gene that encodes a glutamate racemase activity. Journal of Bacteriology、1993年、175(10)巻：2970～9頁)。

20

【0004】

本発明は、ヘリコバクター・ピロリMurlを特異的に阻害する化合物、かかる化合物の組成物、及びその使用方法について記載する。本明細書中で開示する化合物は、ヘリコバクター・ピロリ感染によって生じる疾患を対象とした選択的治療を開発することに大きく貢献する。

30

【0005】

発明の概要

本発明に従って、本出願人は、Murl酵素を阻害することによって、ヘリコバクター・ピロリ菌での細胞壁生合成を阻害する新規化合物を発見した。本発明は、かかる化合物の医薬的に許容可能な塩またはプロドラッグを包含する。また、本発明に従って、本出願人は、感染の処置で本発明の化合物を使用するための医薬組成物及び方法を提供する。

【0006】

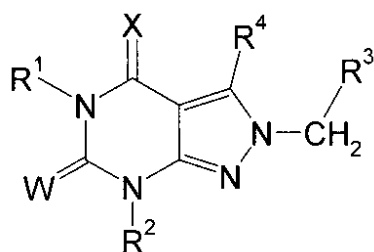
40

発明の詳細な記述

第一の態様において、本発明は、構造式(1)：

【0007】

【化 1】



(I)

10

【0008】

を有する化合物またはその医薬的に許容可能な塩 { 式中、XはS、Oまたは NR^{20} であり、但し、WがOであるとき、XはOではなく、

X及びこれが結合している二重結合は、2個の炭素原子で置換することができ、

WはS、Oまたは NR^{20} であり、但し、XがOであるとき、WはOではなく；

R^1 はH、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたシクロアルキニル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、または場合により置換された複素環であり；

20

R^2 は、H、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルキルシクロアルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたシクロアルキニル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、または場合により置換された複素環であり；

R^3 は、N、O、またはSから独立して選択される0、1、2または3個のヘテロ原子を含む、単環式または二環式の、飽和または不飽和の環系であり、前記環は、=O、ハロゲン、 $-\text{OR}^a$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-\text{CN}$ 、ニトロ、 $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^c$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{Het}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{Het}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{N}=\text{NR}^a$ 、アミノカルボニル、フェニル、ベンジルから選択される0、1、2または3個の置換基により置換されており；あるいは R^3 は、 $-\text{Het}$ 、 $-\text{Het}-\text{Het}$ 、 R^5 、 $-\text{R}^5-\text{Het}$ 、 $-\text{Het}-\text{R}^5$ 、 $-\text{Het}-\text{O}-\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^5-\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^5-\text{OR}^5$ によって表され；

30

R^4 は、単環式または二環式の、飽和または不飽和の環系またはそのビシナル-融合誘導体(vicinal-fused derivative)であり、これは5~12、好ましくは5~10個の環原子を含んでいてもよく、そのうちの0、1、2、3または4個はN、OまたはSから独立して選択されるヘテロ原子であり、前記環系は、 $\text{B}(\text{OH})_2$ 、ビシナル- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、ビシナル- OC_{1-2} ハロアルキル $\text{O}-$ 、ビシナル- $\text{OCH}_2\text{O}-$ 、ビシナル- $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{O}-$ 、=O、ハロゲン、 $-\text{R}^b\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^c$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{Het}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{Het}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{N}=\text{NR}^a$ 、 NO_2 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a(\text{R}^b\text{NR}^a\text{R}^a)$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a(\text{R}^b\text{OR}^a)$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a(\text{R}^b\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^a)$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a(\text{R}^b\text{Het})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^a)\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{NCN})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a(\text{R}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a)$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a(\text{R}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a)$ 、アミノカルボニル、フェニル、ベンジルから選択される0、1、2若しくは3個の置換基で置換されているか；または R^4 は、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^5-\text{Het}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^d$ 、 $-\text{Het}$ 、 $-\text{Het}-\text{Het}$ 、 R^5 、 $-\text{R}^5-\text{Het}$ 、 $-\text{Het}-\text{R}^5$ 、 $-\text{Het}-\text{OR}^5$ 、 R^5-R^5 、若しくは $-\text{R}^5-\text{OR}^5$ によって表されるか；または R^4 は、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{NC}_{1-6}$ アルキル、若しくは $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ によって表され、

40

50

ここで前記 C_{1-6} アルキル、 $-NC_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) は、 R^a 、 OR^a 、ハロゲン若しくはフェニルから選択される 0、1 または 2 個の置換基により置換されており、ここで R^4 は、 $-(CH_2)_zCH_3$ 、 $-(CH_2)_zCH_2OH$ 、 $-(CH_2)_zCO_2H$ でも $-(CH_2)_zCO_2C_{1-6}$ アルキル (ここで z は、1、2、3、4、5、または 6 である) でもない；

R^5 は、それぞれの場合で独立して、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 $-CN$ 、ニトロ、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)_nR^c$ 、 $-O(CH_2)_mHet$ 、 $-O(CH_2)_mC(=O)Het$ 、 $-O(CH_2)_mC(=O)NR^aR^a$ 、 $-O(CH_2)_mC(=O)OR^a$ 、 $-O(CH_2)_mNR^aR^a$ 、 $-O(CH_2)_mOR^a$ 、 $-S(CH_2)_mHet$ 、 $-S(CH_2)_mC(=O)Het$ 、 $-S(CH_2)_mC(=O)NR^aR^a$ 、 $-S(CH_2)_mC(=O)OR^a$ 、 $-S(CH_2)_mNR^aR^a$ 、 $-S(CH_2)_mOR^a$ 、 $-R^bOR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aOR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^bNR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^bOR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^bS(=O)_nR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^bHet$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^bNR^aR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)R^bNR^aR^a$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-C(=NCN)R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^bC(=O)NR^aR^a$ 、または $-S(=O)_2NR^aR^bC(=O)OR^a$ から選択される 0、1、2 または 3 個の基で置換されたフェニルであり；

R^{20} は、それぞれの場合で独立して、 H 、 $-CN$ 、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたシクロアルキニル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換された複素環、 $-S(=O)_nR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、または $-OC(=O)R^a$ であり；

R^a は、それぞれの場合で独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、フェニル、ベンジル、または N 、0 若しくは S から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有する、5 若しくは 6-員環の飽和若しくは不飽和の複素環であり；

R^b は、それぞれの場合で独立して、 C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、フェニル、ベンジル、または N 、0 若しくは S から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有する、5 若しくは 6-員環の飽和若しくは不飽和の複素環であり；

R^c は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、フェニルまたはベンジルであり；

R^d は、 $-CN$ 、ハロゲン、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-OR^c$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_nR^c$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $B(OH)_2$ 、ビシニル- OC 、 H_2CH_2O -、ビシニル- OC_{1-2} ハロアルキル O -、ビシニル- OCH_2O -、ビシニル- CH_2OCH_2O -、フェニル、ベンジル及び、 N 、0 若しくは S から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有する、5-若しくは 6-員環の飽和若しくは不飽和複素環により置換されたフェニルであり；

m は、1、2 または 3 であり；

n は、0、1 または 2 であり；

「場合により置換された」なる用語を使用するとき、これは、シクロプロピル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルボキサミド、アミジノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 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} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルカノイルオキシ、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 C_{1-4} アルカノイルアミノ、 $(C_{1-4}$ アルカノイル) $_2$ アミノ、 $N-(C_{1-4}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 $(C_{1-4})S$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル) $S(O)$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル) $S(O)_2$ 、 (C_{1-4}) アルコキシカルボニル、 $N-(C_{1-4}$ アルキル)スルファモイル、 $N,N-C_{1-4}$ アルキル)スルファモイル、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、及び複素環から選択される少なくとも 1 個の置換基を指す } を提供する。

【0009】

さらなる態様では、本発明は、式中、 R^1 は、 H 、または C_{1-6} アルキル、または $-(CH_2)_n$ シクロアルキルまたは $-(CH_2)_{1-2}Het$ であり、ここで C_{1-6} アルキルまたは $-(CH_2)_n$ シクロアルキルまたは $-(CH_2)_{1-2}Het$ は、 Het 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $-S(=O)_nR^c$ 、 $-S(=O)_nNR^aR^a$ または $-NR^aC(=O)C_{1-4}$ アルキルから

選択される 1、2 または 3 個の置換基により場合により置換され、及び n は 0、1 または 2 である、上記構造式 (I) をもつ化合物を提供する。

【0010】

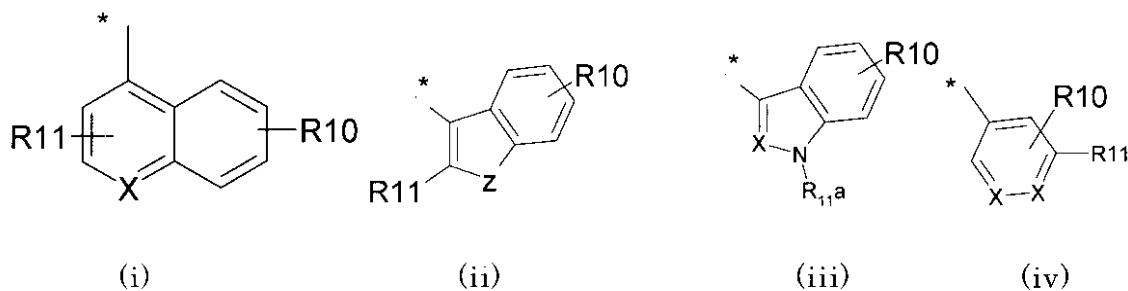
さらなる態様では、本発明は、式中、 R^2 は、 $-(CH_2)_{1-3}$ シクロアルキルまたは $-C_{1-12}$ アルキルであり、ここで $-(CH_2)_{1-3}$ シクロアルキルまたは $-C_{1-12}$ アルキルは、Het、 $S(=O)_n R^c$ 、 $-S(=O)_n NR^a R^a$ ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^a R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-OC(=O)C_{1-4}$ アルキルまたは $-NR^a C(=O)C_{1-4}$ アルキルから選択される 0、1、2 または 3 個の置換基により場合により置換され、及び n は、0、1 または 2 である上記構造式 (I) をもつ化合物を提供する。

【0011】

さらなる態様では、式中、 R^3 は、以下に定義の式 (i)、(ii)、(iii) または (iv) :

【0012】

【化 2】



10

20

【0013】

{ 式中、* は、(i) または (ii) または (iii) または (iv) が前記構造式 (I) に結合している位置であり、 X は、 C または N であり；及び Z は O または S であり、ここで R^{10} は、前記環の任意の位置にあり、 R^{10} 及び R^{11} はそれぞれの場合で独立して、 H 、 R^a 、ハロゲン、 $-CN$ 、ニトロ、 OR^a 、 CF_3 、 $-NR^a R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-OC(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^a C(=O)C_{1-4}$ アルキルまたは $-S(=O)_n R^c$ であり；ここで R^{11a} は、 R^a 、 $-S(=O)_2 NR^a R^a$ または $-S(=O)_n R^c$ であり、 $n=1$ または 2 である } から選択される上記構造式 (I) をもつ化合物を提供する。

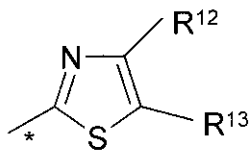
30

【0014】

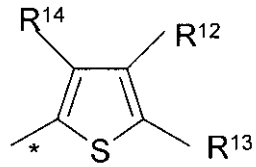
さらなる態様では、式中、 R^4 は、以下に定義の式 (a) ~ (z) または (aa) 若しくは (ab) :

【0015】

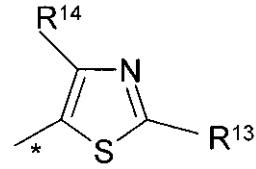
【化 3】



(a)

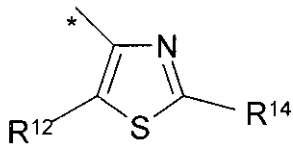


(b)

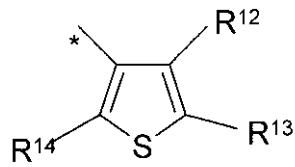


(c)

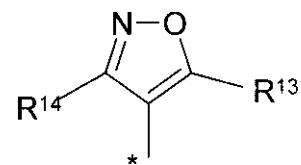
10



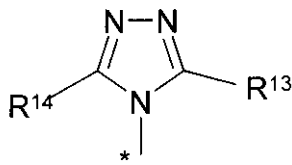
(d)



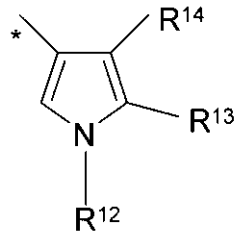
(e)



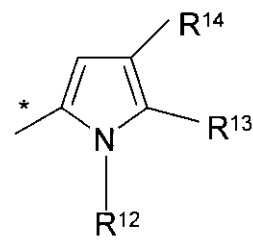
(f)



(g)



(h)

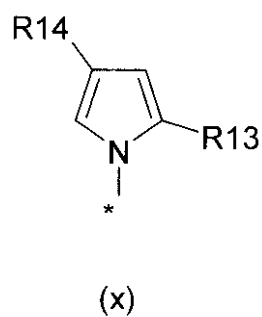
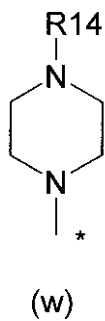
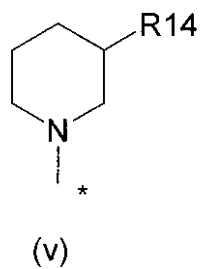
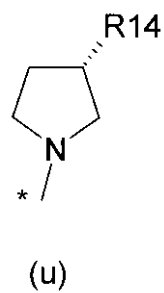
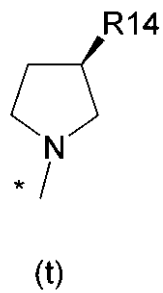
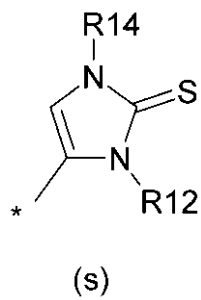
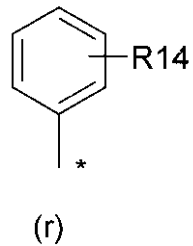
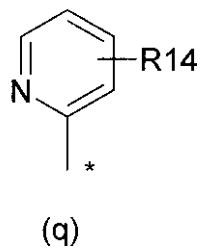
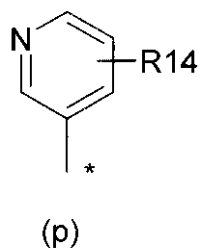
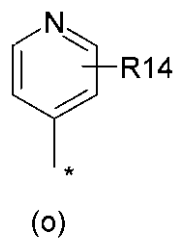
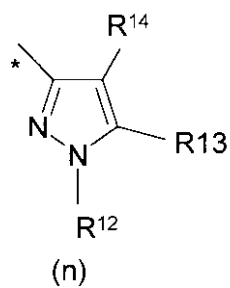
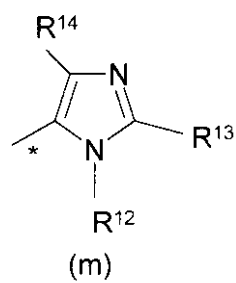
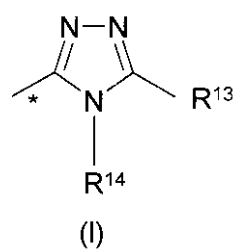
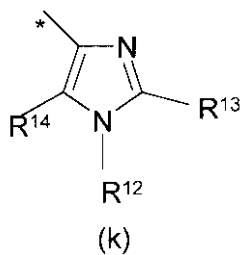
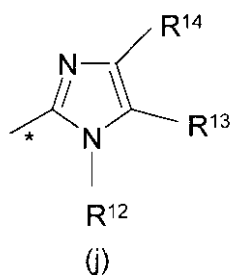


(i)

20

【 0 0 1 6 】

【化 4】



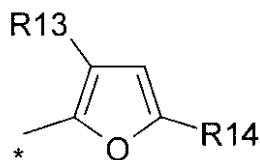
10

20

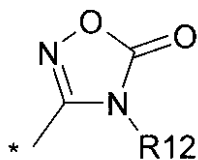
30

40

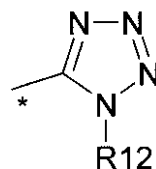
【化 5】



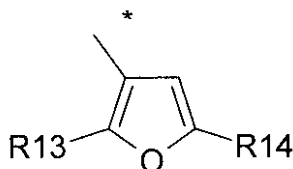
(y)



(z)



(aa)



(ab)

10

【0018】

から選択され、式中、*は、 R^4 が前記環系に結合している位置であり、ここで R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} は、それぞれ独立して、H、Het、 C_{1-6} アルキル、-CN、 $-NR^a R^a$ 、-ニトロ、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=O)NR^a S(=O)_2 R^a$ 、 $-C(=O)NR^a$ -Het、 $-C(=O)NR^a NR^a R^a$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b NR^a R^a)$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b OR^a)$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b S(=O)_2 R^a)$ 、 $-C(=O)NR^a R^b$ Het、 $-C(=O)NR^a OR^a$ 、 $-C(=O)R^b NR^a R^a$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-C(=NCN)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OR^b NR^a R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)R^a-SR^a$ 、=S、 $-NR^a C(=O)R^a$ 、 $-NR^a C(=O)OR^a$ 、 $-NR^a S(=O)_2 R^b$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-S(=O)_2 R^a$ 、 $-S(=O)_2 NR^a R^a$ 、 $-S(=O)_2 NR^a (R^b C(=O)NR^a R^a)$ 、または $-S(=O)_2 NR^a (R^b C(=O)OR^a)$ により表される上記構造式(I)をもつ化合物を提供する。

20

【0019】

さらなる態様では、本発明は、式中、XはS、O、または NR^{20} であり、但し、WがOであるとき、XはOではなく；またはX及びこれが結合している二重結合は2個の水素原子であってもよい；

Wは、S、O、または NR^{20} であり、但し、XがOであるとき、WはOではない；

30

R^{20} はH、-CN、 R^a 、 $-OR^a$ 、 $-NR^a R^a$ 、-Het、 $-S(=O)_n R^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-NR^a C(=O)R^a$ 、または $-OC(=O)R^a$ であり；

R^1 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CH_2CN 、 CF_3 、 $(CH_2)_2OH$ 、シクロプロピル、イソプロピル、 CH_2CCH 、 $(CH_2)_2N(CH_2)_2$ 、 $(CH_2)_2N(C=NH)NH_2$ 、 $-CH_2-2$ -ピリジル、 $-CH_2-3$ -ピリジル、 $-CH_2-4$ -ピリジル、 $-(CH_2)_2-1$ -イミダゾリル、 $-(CH_2)_2-1$ -ピラゾリル、 $-(CH_2)_2-1$ -ピペリジル、 $-(CH_2)_m-(1$ -メチルピペリジン-4-イル)、 $-CH_2-(1$ -メチルピペリジン-3-イル)、 $-(CH_2)_2-(モルフォリン-4-イル)$ であり；

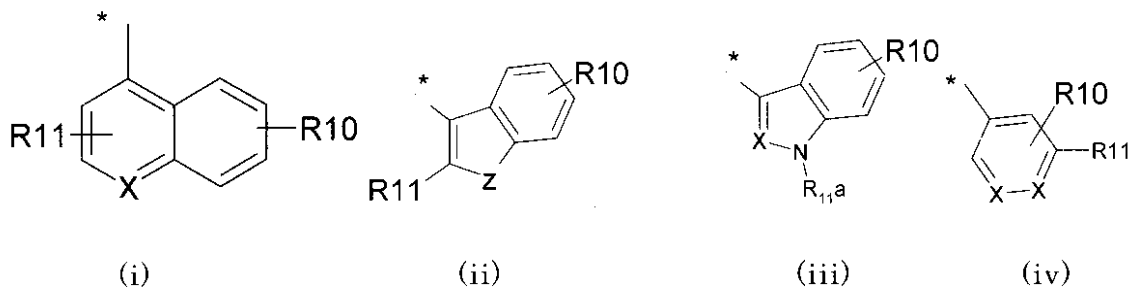
R^2 は、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2$ -シクロプロピル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2$ -シクロブチル、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2$ -メチルフェニル、 $-CH_2$ -フェノール、 $-CH_2-(3,5$ -ジメチルイソキサゾール-4-イル)、 $-CH_2-S$ -フェニル、 $-CH_2$ -フェニルカルボキシル、または $-CH_2SCF_3$ であり；

40

R^3 は、以下に定義の式：(i)、(ii)、(iii)または(iv)：

【0020】

【化 6】



10

【 0 0 2 1 】

から選択され；

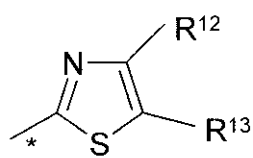
ここで、 $*$ は、(i)または(ii)または(iii)または(iv)が構造式(I)に結合している位置であり、 X はCまたはNであり；及び Z は、OまたはSであり、ここで R^{10} は、前記環の任意の位置にあり、 R^{10} 及び R^{11} はそれぞれの場合で独立して、H、 R^a 、ハロゲン、 $-CN$ 、ニトロ、 OR^a 、 CF_3 、 $-NR^aR^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^aC(=O)C_{1-4}$ アルキルまたは $-S(=O)_nR^c$ であり；ここで R^{11a} は、 R^a 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ または $-S(=O)_nR^c$ であり、 $n=1$ または2であり；

R^4 は、以下に定義の式(a)～(z)または(aa)若しくは(ab)から選択され；

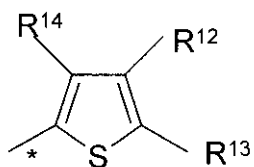
【 0 0 2 2 】

20

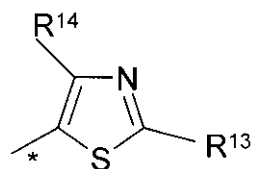
【化 7】



(a)

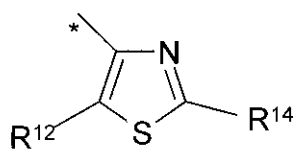


(b)

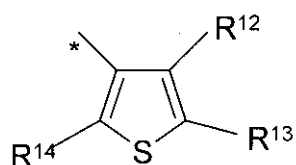


(c)

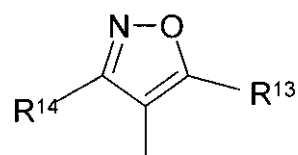
10



(d)

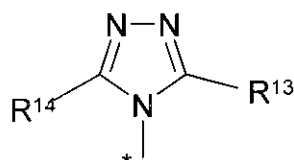


(e)

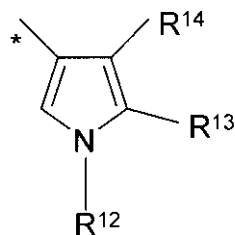


(f)

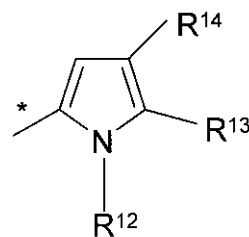
20



(g)

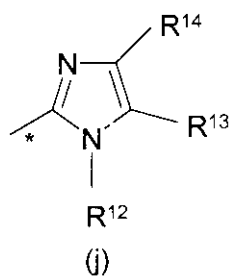


(h)

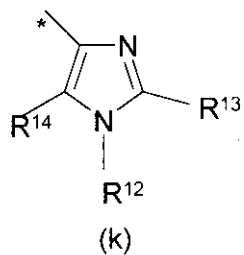


(i)

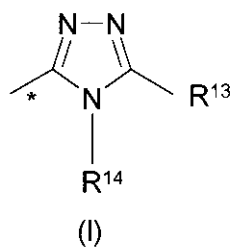
30



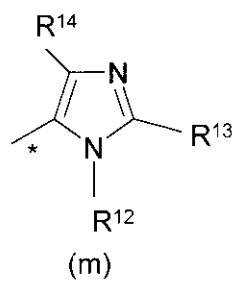
(j)



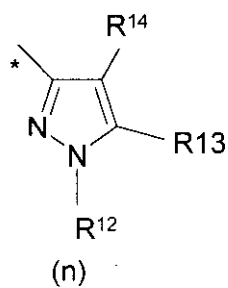
(k)



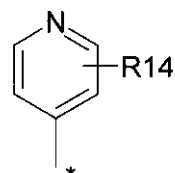
(l)



(m)



(n)

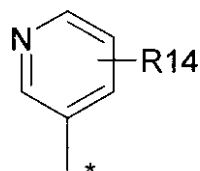


(o)

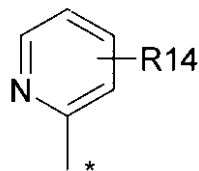
40

【 0 0 2 3 】

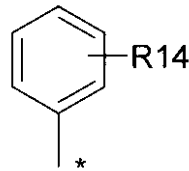
【化 8】



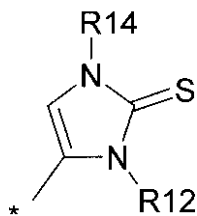
(p)



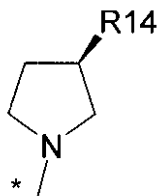
(q)



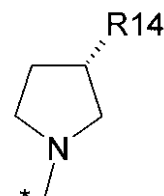
(r)



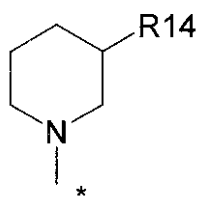
(s)



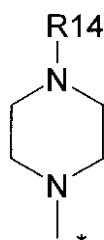
(t)



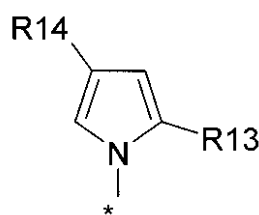
(u)



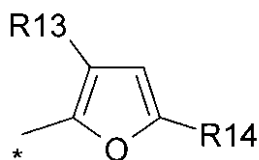
(v)



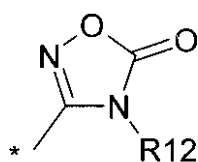
(w)



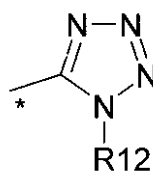
(x)



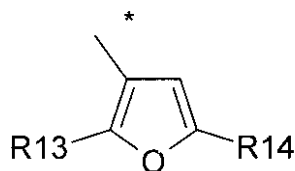
(y)



(z)



(aa)



(ab)

10

20

30

40

【 0 0 2 4 】

ここで、*は、 R^4 が前記環系に結合している位置であり、ここで R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} はそれぞれ独立して、H、Het、 C_{1-6} アルキル、-CN、 $-NR^a R^a$ 、-ニトロ、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=O)NR^a S(=O)_2 R^a$ 、 $-C(=O)NR^a -Het$ 、 $-C(=O)NR^a NR^a R^a$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b NR^a R^a)$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b OR^a)$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b S(=O)_2 R^a)$ 、 $-C(=O)NR^a R^b Het$ 、 $-C(=O)NR^a OR^a$ 、 $-C(=O)R^b NR^a R^a$ 、 $-C(=N OR^a)R^a$ 、 $-C(=NCN)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OR^b NR^a R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)R^a -SR^a$ 、 $=S$ 、 $-NR^a C(=O)R^a$ 、 $-NR^a C(=O)OR^a$ 、 $-NR^a S(=O)_2 R^b$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-S(=O)_2 R^a$ 、 $-S(=O)_2 NR^a R^a$ 、 $-S(=O)_2 NR^a (R^b C(=O)NR^a R^a)$ 、または $-S(=O)_2 NR^a (R^b C(=O)OR^a)$ により表される上記構造式(1)をもつ化合物を提供する。

50

【 0 0 2 5 】

さらなる態様において、本発明は、5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-6-オキソ-4-チオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-4-イミノ-5-メチル-6-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-[(4Z)-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-5-メチル-4-(メチルイミノ)-6-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

10

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-6-イミノ-5-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-5-メチル-4-オキソ-6-チオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-[(6Z)-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-5-メチル-6-(メチルイミノ)-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

N-[(6Z)-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-3-(4-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-7-(シクロプロピルメチル)-5-メチル-4-オキソ-2,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イリデン]アセトアミド；

20

N-[(6Z)-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-3-(4-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-7-(シクロプロピルメチル)-5-メチル-4-オキソ-2,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イリデン]メタンスルホンアミド；

5-((6Z)-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-6-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]イミノ}-5-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

N-1-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-3-(4-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-7-(シクロプロピルメチル)-5-メチル-4-オキソ-2,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イリデン]-N 2 , N 2 -ジメチルグリシンアミド；

30

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-6-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-5-メチル-6-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

40

2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-5-メチル-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-チオキソ-2,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-オン；

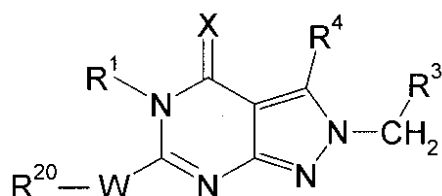
(4Z)-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-5-メチル-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-(メチルイミノ)-2,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-オンから選択される化合物を提供する。

【 0 0 2 6 】

さらなる態様において、本発明は、構造式(II)：

【 0 0 2 7 】

【化 9】



(II)

【0028】

10

を有する化合物またはその医薬的に許容可能な塩〔式中、XはS、O、または NR^{20} であり、X及びこれに結合している二重結合は、2個の水素原子で置き換えることができ、WはS、O、または NR^{21} であり；

R^1 はH、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたシクロアルキニル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、または場合により置換された複素環であり、ここで前記置換基は、シクロプロピル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルボキサミド、アミジノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 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} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルカノイルオキシ、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 C_{1-4} アルカノイルアミノ、 $(\text{C}_{1-4}$ アルカノイル) $_2$ アミノ、 $\text{N}-(\text{C}_{1-4}$ アルキル)カルバモイル、 $\text{N,N}-(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 $(\text{C}_{1-4})\text{S}$ 、 $(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $\text{S}(\text{O})$ 、 $(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $\text{S}(\text{O})_2$ 、 (C_{1-4}) アルコキシカルボニル、 $\text{N}-(\text{C}_{1-4}$ アルキル)スルファモイル、 $\text{N,N}-\text{C}_{1-4}$ アルキル)スルファモイル、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、及び複素環から選択され；

20

R^3 は、N、OまたはSから独立して選択される0、1、2または3個のヘテロ原子を含む単環式または二環式の、飽和または不飽和の環系であり、前記環は、 $=\text{O}$ 、ハロゲン、 $-\text{OR}^a$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-\text{CN}$ 、ニトロ、 $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^c$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{Het}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{Het}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{N}=\text{NR}^a$ 、アミノカルボニル、フェニル、ベンジルから選択される0、1、2若しくは3個の置換基で置換されているか；または R^3 は、 $-\text{Het}$ 、 $-\text{Het}-\text{Het}$ 、 R^5 、 $-\text{R}^5-\text{Het}$ 、 $-\text{Het}-\text{R}^5$ 、 $-\text{Het}-\text{O}-\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^5-\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^5-\text{OR}^5$ によって表され；

30

R^4 は、単環式若しくは二環式の、飽和若しくは不飽和の環系、またはそのピシナル-融合誘導体であり、これは5～12、好ましくは5～10個の環原子を含んでもよく、そのうちの0、1、2、3または4個は、N、OまたはSから独立して選択されるヘテロ原子であり、前記環系は、 $\text{B}(\text{OH})_2$ 、ピシナル $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、ピシナル $-\text{OC}_{1-2}$ ハロアルキル $\text{O}-$ 、ピシナル $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 、ピシナル $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{O}-$ 、 $=\text{O}$ 、ハロゲン、 $-\text{R}^b\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^c$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{Het}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{Het}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{N}=\text{NR}^a$ 、 NO_2 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a(\text{R}^b\text{NR}^a\text{R}^a)$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a(\text{R}^b\text{OR}^a)$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a(\text{R}^b\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^a)$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a(\text{R}^b\text{Het})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^a)\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{NCN})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a(\text{R}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a)$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a(\text{R}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a)$ 、アミノカルボニル、フェニル、ベンジルから選択される0、1、2または3個の置換基により置換されているか；または R^4 は、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^5-\text{Het}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^d$ 、 $-\text{Het}$ 、 $-\text{Het}-\text{Het}$ 、 R^5 、 $-\text{R}^5-\text{Het}$ 、 $-\text{Het}-\text{R}^5$ 、 $-\text{Het}-\text{OR}^5$ 、 R^5-R^5 、若しくは $-\text{R}^5-\text{OR}^5$ により表されるか；または R^4 は、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{NC}_{1-6}$ アルキル、若しくは $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ アルキル) $_2$ により表され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、

40

50

NC₁₋₆アルキル、-N(C₁₋₆アルキル)は、R^a、OR^a、ハロゲン若しくはフェニルから選択される0、1または2個の置換基により置換されており、ここでR⁴は、-(CH₂)_zCH₃、-(CH₂)_zCH₂OH、-(CH₂)_zCO₂H、でも-(CH₂)_zCO₂C₁₋₆アルキルでもなく、ここでzは、1、2、3、4、5、若しくは6であり；

R⁵は、それぞれの場合で独立して、ハロゲン、C₁₋₆ハロアルキル、-OC₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルキル、-CN、ニトロ、-OR^a、-S(=O)_nR^c、-O(CH₂)_mHet、-O(CH₂)_mC(=O)Het、-O(CH₂)_mC(=O)NR^aR^a、-O(CH₂)_mC(=O)OR^a、-O(CH₂)_mNR^aR^a、-O(CH₂)_mOR^a、-S(CH₂)_mHet、-S(CH₂)_mC(=O)Het、-S(CH₂)_mC(=O)NR^aR^a、-S(CH₂)_mC(=O)OR^a、-S(CH₂)_mNR^aR^a、-S(CH₂)_mOR^a、-R^bOR^a、-SR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=O)NR^aOR^a、-C(=O)NR^aR^bNR^aR^a、-C(=O)NR^aR^bOR^a、-C(=O)NR^aR^bS(=O)_nR^a、-C(=O)NR^aR^bHet、-C(=O)OR^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^bNR^aR^a、-C(=O)R^a、-C(=O)R^bNR^aR^a、-C(=NOR^a)R^a、-C(=NCN)R^a、-S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^aR^bC(=O)NR^aR^a、または-S(=O)₂NR^aR^bC(=O)OR^aから選択される0、1、2または3個の基により置換されたフェニルであり；

R²⁰は、それぞれの場合で独立して、H、-CN、-S(=O)_nR^c、-C(=O)R^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=O)OR^a、-NR^aC(=O)R^a、または-OC(=O)R^a、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたシクロアルキニル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換された複素環であり、ここで前記置換基は、シクロプロピル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルボキサミド、アミジノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルカノイル、C₁₋₄アルカノイルオキシ、NH(C₁₋₄アルキル)、N(C₁₋₄アルキル)₂、C₁₋₄アルカノイルアミノ、(C₁₋₄アルカノイル)₂アミノ、N-(C₁₋₄アルキル)カルバモイル、N,N-(C₁₋₄アルキル)₂カルバモイル、(C₁₋₄)S、(C₁₋₄アルキル)S(O)、(C₁₋₄アルキル)S(O)₂、(C₁₋₄)アルコキシカルボニル、N-(C₁₋₄アルキル)スルファモイル、N,N-C₁₋₄アルキル)スルファモイル、C₁₋₄アルキルスルホニルアミノ、及び複素環から選択され；

R²¹は、それぞれの場合で独立して、H、-CN、-S(=O)_nR^c、-C(=O)R^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=O)OR^a、-NR^aC(=O)R^a、または-OC(=O)R^a；場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたシクロアルキニル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換された複素環であり、ここで前記置換基は、シクロプロピル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルボキサミド、アミジノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルカノイル、C₁₋₄アルカノイルオキシ、NH(C₁₋₄アルキル)、N(C₁₋₄アルキル)₂、C₁₋₄アルカノイルアミノ、(C₁₋₄アルカノイル)₂アミノ、N-(C₁₋₄アルキル)カルバモイル、N,N-(C₁₋₄アルキル)₂カルバモイル、(C₁₋₄)S、(C₁₋₄アルキル)S(O)、(C₁₋₄アルキル)S(O)₂、(C₁₋₄)アルコキシカルボニル、N-(C₁₋₄アルキル)スルファモイル、N,N-C₁₋₄アルキル)スルファモイル、C₁₋₄アルキルスルホニルアミノ、及び複素環から選択され；

R²⁰及びR²¹と、これらが結合しているNは組み合わせあって、N、0またはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を有する3～10員のN-結合飽和または不飽和の複素環を形成することもでき、ここで前記複素環はR^eで置換されており；

R^aは、それぞれの場合で独立して、H、C₁₋₆アルキル、-C(=O)C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、フェニル、ベンジル、またはN、0若しくはSから独立して選択される1、2、3、若しくは4個のヘテロ原子を含有する、5若しくは6-員環の飽和若しくは不飽和の複素環であり；

R^bは、それぞれの場合で独立して、C₁₋₆アルキル、-C(=O)C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、フェニル、ベンジル、またはN、0若しくはSから独立して選択される1、2、3若

10

20

30

40

50

しくは4個のヘテロ原子を含有する、5若しくは6員環の飽和若しくは不飽和の複素環であり；

R^c は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、フェニルまたはベンジルであり；

R^d は、 $-CN$ 、ハロゲン、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-OR^c$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_nR^c$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $B(OH)_2$ 、ビシニル- OC_1-2 ハロアルキル $O-$ 、ビシニル- OC_1-2 ハロアルキル $O-$ 、ビシニル- OCH_2O- 、ビシニル- CH_2OCH_2O- 、フェニル、ベンジル及び、 N 、 O 若しくは S から独立して選択される1、2、3若しくは4個のヘテロ原子を含有する、5若しくは6員環の飽和若しくは不飽和の複素環から選択される0、1若しくは2個の基により置換されたフェニルであり；

R^e は、それぞれの場合で独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、フェニル、ベンジル、または N 、 O 若しくは S から独立して選択される1、2、3若しくは4個のヘテロ原子を含有する、5若しくは6員環の飽和若しくは不飽和の複素環であり；

m は1、2または3であり；

n は、0、1または2である}を提供する。

10

【0029】

さらなる態様において、本発明は、式中、 R^1 は H 、または C_{1-6} アルキル、若しくは $-(CH_2)_n$ シクロアルキルであり、ここで C_{1-6} アルキルまたは $-(CH_2)_n$ シクロアルキルは、 Het 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)C_{1-4}$ アルキルまたは $-NR^aC(=O)C_{1-4}$ アルキルから選択された1、2または3個の置換基により場合により置換され、及び n は0、1または2である上記構造式(II)をもつ化合物を提供する。

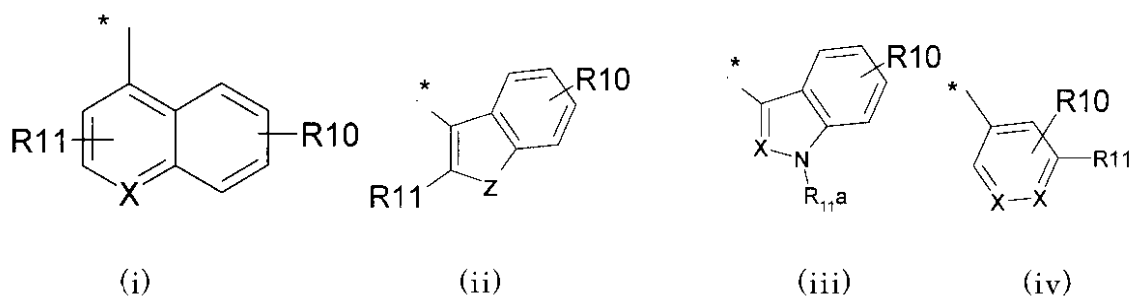
20

【0030】

さらなる態様において、本発明は、式中、 R^3 は以下の式(i)、(ii)、(iii)または(iv)：

【0031】

【化10】



30

【0032】

から選択され、式中、*は、(i)または(ii)または(iii)または(iv)が構造式(I)に結合している位置であり、 X は C または N であり；及び Z は O または S であり、ここで R^{10} は、前記環の任意の位置にあり、 R^{10} 及び R^{11} は、それぞれの場合で独立して、 H 、 R^a 、ハロゲン、 $-CN$ 、ニトロ、 OR^a 、 CF_3 、 $-NR^aR^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^aC(=O)C_{1-4}$ アルキルまたは $-S(=O)_nR^c$ であり；ここで R^{11a} は、 R^a 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ または $-S(=O)_nR^c$ であり、 $n=1$ または2である上記構造式(II)の化合物を提供する。

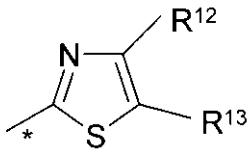
40

【0033】

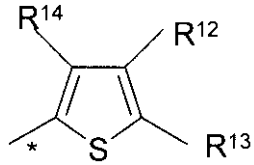
さらなる態様において、本発明は、式中、 R^4 は、以下の式(a)~(z)または(aa)若しくは(ab)：

【0034】

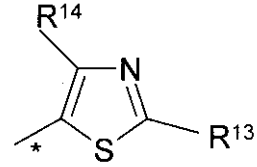
【化 1 1】



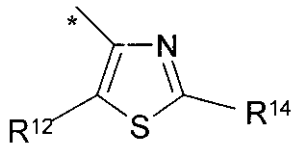
(a)



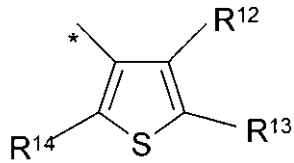
(b)



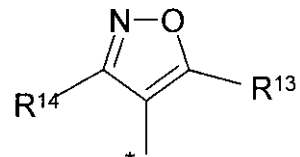
(c)



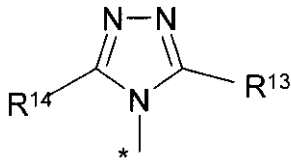
(d)



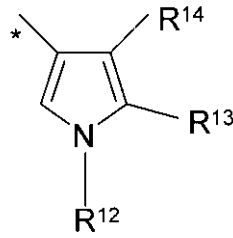
(e)



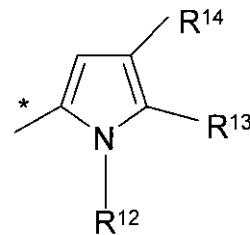
(f)



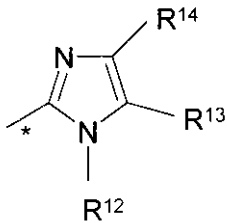
(g)



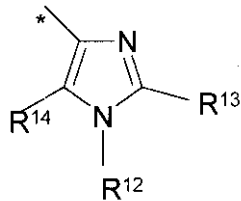
(h)



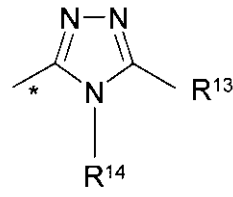
(i)



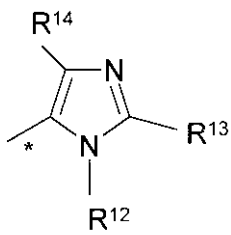
(j)



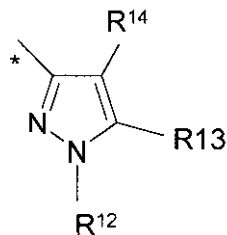
(k)



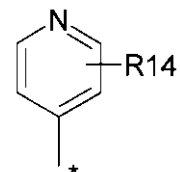
(l)



(m)



(n)



(o)

【 0 0 3 5 】

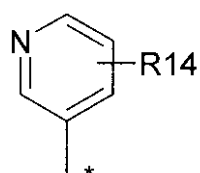
10

20

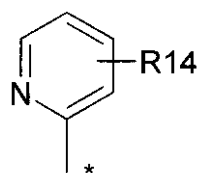
30

40

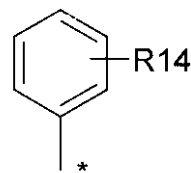
【化 1 2】



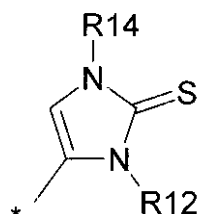
(p)



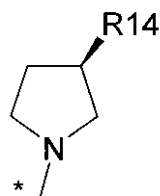
(q)



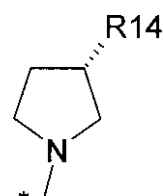
(r)



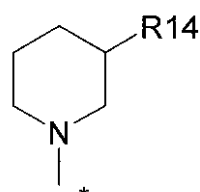
(s)



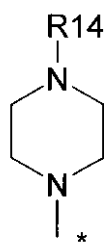
(t)



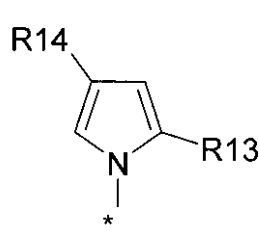
(u)



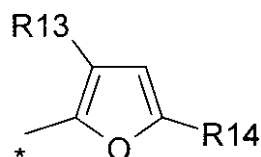
(v)



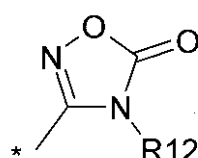
(w)



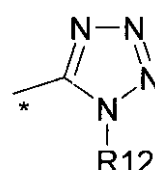
(x)



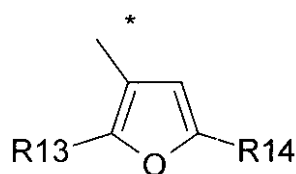
(y)



(z)



(aa)



(ab)

【 0 0 3 6】

から選択され、式中、*は、 R^4 が前記環系に結合している位置であり、ここで R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} は、それぞれ独立して、H、Het、 C_{1-6} アルキル、-CN、 $-NR^a R^a$ 、-ニトロ、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=O)NR^a S(=O)_2 R^a$ 、 $-C(=O)NR^a$ -Het、 $-C(=O)NR^a NR^a R^a$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b NR^a R^a)$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b OR^a)$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b S(=O)_2 R^a)$ 、 $-C(=O)NR^a R^b$ Het、 $-C(=O)NR^a OR^a$ 、 $-C(=O)R^b NR^a R^a$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-C(=NCN)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OR^b NR^a R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)R^a-SR^a$ 、=S、 $-NR^a C(=O)R^a$ 、 $-NR^a C(=O)OR^a$ 、 $-NR^a S(=O)_2 R^b$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-S(=O)_2 R^a$ 、 $-S(=O)_2 NR^a R^a$ 、 $-S(=O)_2 NR^a (R^b C(=O)NR^a R^a)$ 、または $-S(=O)_2 NR^a (R^b C(=O)OR^a)$ によって表される上記構造式(II)をもつ化合物を提供する。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 7 】

さらなる態様において、本発明は、式中、Xは、S、O、若しくは NR^{20} であるか；またはXとこれが結合している二重結合は、2個の炭素原子であってもよく；

WはS、O、または NR^{21} であり；

R^{20} は、H、-CN、 R^a 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、-Het、 $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、または $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ であり；

R^{20} は、H、-CN、 R^a 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、-Het、 $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、または $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ であり；

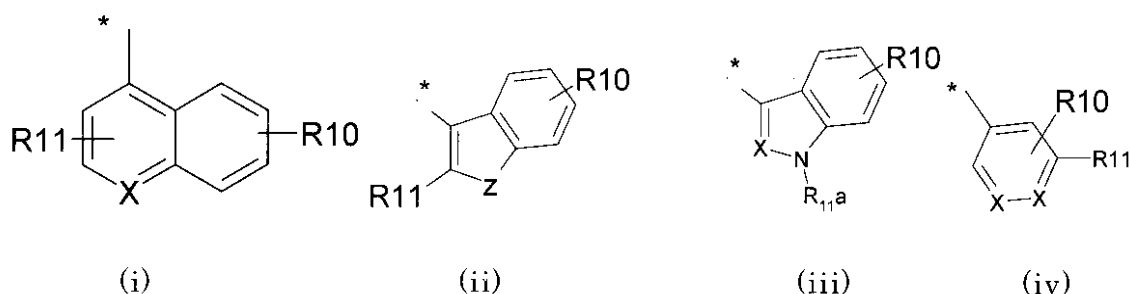
R^{20} 及び R^{21} と、これらが結合しているNは組み合わせさせて、N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を有する3～10員のN-結合飽和または不飽和の複素環を形成することもでき、ここで前記複素環は R^e で置換されており；

R^1 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CH_2CN 、 CF_3 、 $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、シクロプロピル、イソプロピル、 CH_2CCH 、 $(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-2\text{-ピリジル}$ 、 $-\text{CH}_2-3\text{-ピリジル}$ 、 $-\text{CH}_2-4\text{-ピリジル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-1\text{-イミダゾリル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-1\text{-ピラゾリル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-1\text{-ピペリジル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-(1\text{-メチルピペリジン}-4\text{-イル})$ 、 $-\text{CH}_2-(1\text{-メチルピペリジン}-3\text{-イル})$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-(\text{モルフォリン}-4\text{-イル})$ であり；

R^3 は、以下の式(i)、(ii)、(iii)または(iv)：

【 0 0 3 8 】

【 化 1 3 】



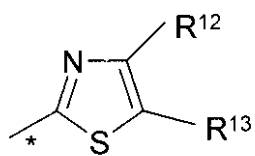
【 0 0 3 9 】

から選択され、ここで*は、(i)または(ii)または(iii)または(iv)が構造式(I)に結合している位置であり、Xは、CまたはNであり；及びZはOまたはSであり、ここで R^{10} は、前記環の任意の位置にあり、 R^{10} 及び R^{11} はそれぞれの場合で独立して、H、 R^a 、ハロゲン、-CN、ニトロ、 OR^a 、 CF_3 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキルまたは $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^c$ であり、ここで R^{11a} は、 R^a 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ または $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^c$ であり、 $n=1$ または2であり；

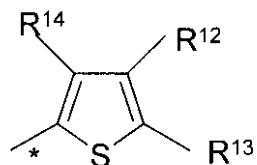
R^4 は、以下の式(a)～(z)または(aa)若しくは(ab)：

【 0 0 4 0 】

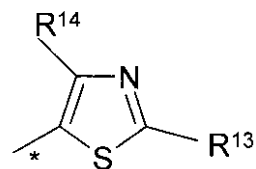
【化 1 4】



(a)

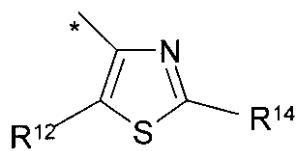


(b)

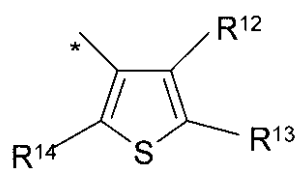


(c)

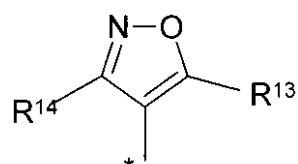
10



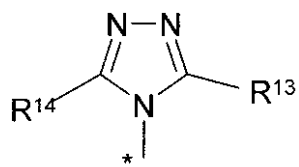
(d)



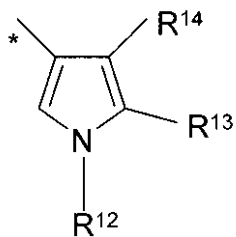
(e)



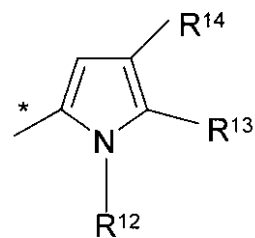
(f)



(g)



(h)

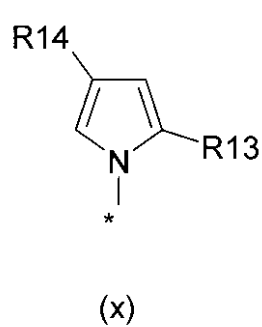
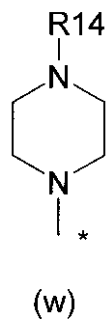
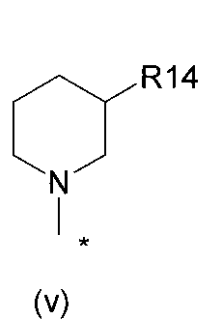
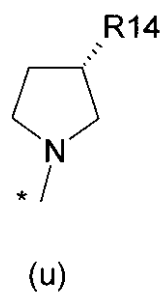
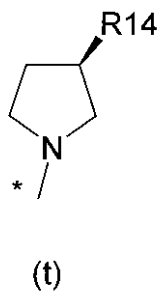
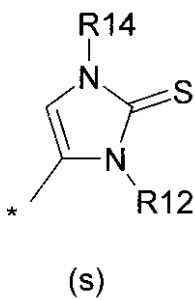
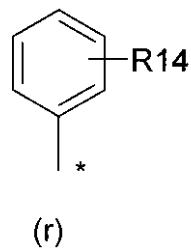
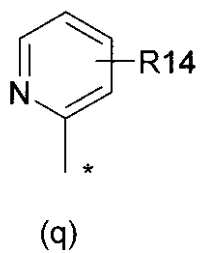
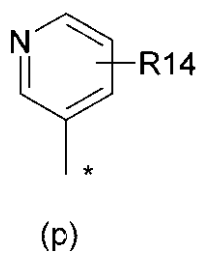
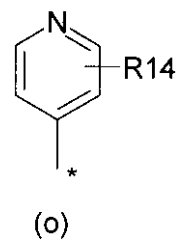
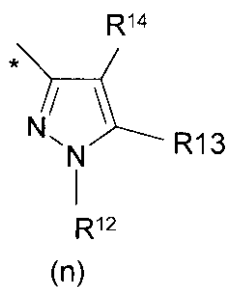
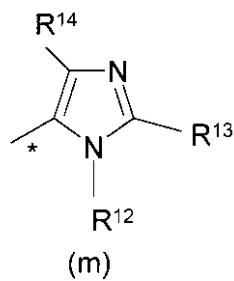
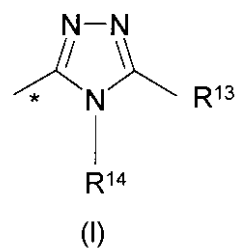
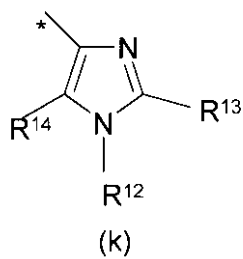
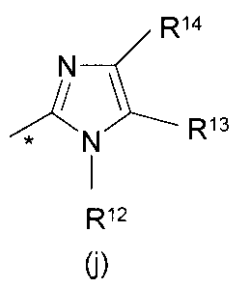


(i)

20

【 0 0 4 1 】

【化 1 5】



10

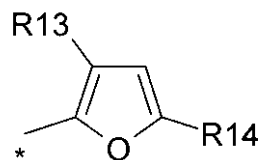
20

30

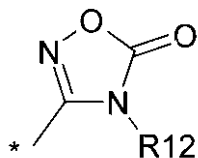
40

【 0 0 4 2 】

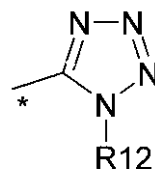
【化 1 6】



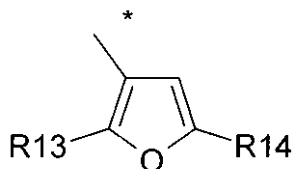
(y)



(z)



(aa)



(ab)

10

【 0 0 4 3】

から選択され、ここで*は、 R^4 が前記環系に結合している位置であり、ここで R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} は、それぞれ独立して、H、Het、 C_{1-6} アルキル、-CN、 $-NR^a R^a$ 、-ニトロ、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=O)NR^a S(=O)_2 R^a$ 、 $-C(=O)NR^a$ -Het、 $-C(=O)NR^a NR^a R^a$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b NR^a R^a)$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b OR^a)$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b S(=O)_2 R^a)$ 、 $-C(=O)NR^a R^b$ Het、 $-C(=O)NR^a OR^a$ 、 $-C(=O)R^b NR^a R^a$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-C(=NCN)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OR^b NR^a R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)R^a-SR^a$ 、=S、 $-NR^a C(=O)R^a$ 、 $-NR^a C(=O)OR^a$ 、 $-NR^a S(=O)_2 R^b$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-S(=O)_2 R^a$ 、 $-S(=O)_2 NR^a R^a$ 、 $-S(=O)_2 NR^a (R^b C(=O)NR^a R^a)$ 、または $-S(=O)_2 NR^a (R^b C(=O)OR^a)$ により表される上記構造式(II)を有する化合物を提供する。

20

【 0 0 4 4】

さらなる態様において、本発明は、5-{6-アミノ-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

N-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-3-(4-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-3-メチルブタンアミド；

30

N,N-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-3-(4-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-3-メチルブタンアミド；

N'-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-3-(4-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-N,N-ジメチルイミドホルムアミド；

5-{2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-6-[(シクロプロピルメチル)(メチル)アミノ]-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

40

5-{2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-6-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

N-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-3-(4-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]プロパン-1-スルホンアミド；

エチル2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-3-(4-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルカルバメート；

50

N-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-3-(4-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-N'-エチルウレア；

5-[(4Z)-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-6-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-5-メチル-4-(メチルイミノ)-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-[(4Z,6Z)-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-5-メチル-4,6-ビス(メチルイミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリルから選択される化合物を提供する。

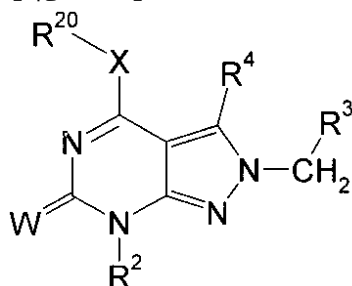
【0045】

10

さらなる態様において、本発明は、構造式(III)：

【0046】

【化17】



20

(III)

【0047】

を有する化合物またはその医薬的に許容可能な塩{式中、Xは、S、O、NR²¹であるか；またはXR²⁰は水素であり；

WはS、O、またはNR²⁰であり；

R²は、H、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルキルシクロアルキル、場合により置換されたアルキルシクロアルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたシクロアルキニル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、または場合により置換された複素環であり；

30

R³は、N、O、Sから選択される0、1、2または3個のヘテロ原子を含む、単環式または二環式の、飽和または不飽和の環系であり、前記環は、=O、ハロゲン、-OR^a、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-CN、ニトロ、-S(=O)_nR^c、-O(CH₂)_mHet、-O(CH₂)_mC(=O)Het、-O(CH₂)_mC(=O)NR^aR^a、-O(CH₂)_mC(=O)OR^a、-O(CH₂)_mNR^aR^a、-O(CH₂)_mOR^a、-S(CH₂)_mHet、-S(CH₂)_mC(=O)Het、-S(CH₂)_mC(=O)NR^aR^a、-S(CH₂)_mC(=O)OR^a、-S(CH₂)_mNR^aR^a、-S(CH₂)_mOR^a、-NR^aR^a、-NHC(=O)R^a、N=NR^a、アミノカルボニル、フェニル、ベンジルから選択される0、1、2若しくは3個の置換基で置換されているか；またはR³は、-Het、-Het-Het、R⁵、-R⁵-Het、-Het-R⁵、-Het-O-R⁵、-R⁵-R⁵、-R⁵-OR⁵によって表され；

40

R⁴は、単環式若しくは二環式の、飽和若しくは不飽和の環系、またはそのビシナル-誘導誘導体であり、これは5~12、好ましくは5~10個の環原子を含んでもよく、そのうちの0、1、2、3または4個は、N、OまたはSから独立して選択されるヘテロ原子であり、前記環系は、B(OH)₂、ビシナル-OCH₂CH₂O-、ビシナル-OC₁₋₂ハロアルキルO-、ビシナル-OCH₂O-、ビシナル-CH₂OCH₂O-、=O、ハロゲン、-R^bOR^a、-SR^a、-OR^a、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-CN、-S(=O)_nR^c、-O(CH₂)_mHet、-O(CH₂)_mC(=O)Het、-O(CH₂)_mC(=O)NR^aR^a、-O(CH₂)_mC(=O)OR^a、-O(CH₂)_mNR^aR^a、-O(CH₂)_mOR^a、-S(CH₂)_mHet、-S(CH₂)_mC(=O)Het、-S(CH₂)_mC(=O)NR^aR^a、-S(CH₂)_mC(=O)OR^a、-S(CH₂)_mNR^aR^a、-S(CH₂)_mOR^a、-NR^aR^a、-NHC(=O)R^a、-NHC(=O)OR^a、N=NR^a、NO₂、-C(=O)NR^aR^a、-C(=O)NR^aOR^a、-C(=O)NR^a(R^bNR^aR^a)、-C(

50

$=O)NR^a(R^bOR^a)$ 、 $-C(=O)NR^a(R^bS(=O)_nR^a)$ 、 $-C(=O)NR^a(R^bHet)$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^bNR^aR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)R^bNR^aR^a$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-C(=NCN)R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^a(R^bC(=O)NR^aR^a)$ 、 $-S(=O)_2NR^a(R^bC(=O)OR^a)$ 、アミノカルボニル、フェニル、ベンジルから選択される0、1、2若しくは3個の置換基で置換されているか；または R^4 は、 $-(CH_2)_nR^5-Het$ 、 $-(CH_2)_nR^d$ 、 $-Het$ 、 $-Het-Het$ 、 R^5 、 $-R^5-Het$ 、 $-Het-R^5$ 、 $-Het-OR^5$ 、 R^5-R^5 、若しくは $-R^5-OR^5$ により表されるか；または R^4 は、 C_{1-6} アルキル、 $-NC_{1-6}$ アルキル、若しくは $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ により表され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 $-NC_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-6}アルキル)$ は、 R^a 、 OR^a 、ハロゲンまたはフェニルから選択される0、1若しくは2個の置換基で置換されており、ここで R^4 は、 $-(CH_2)_zCH_3$ 、 $-(CH_2)_zCH_2OH$ 、 $-(CH_2)_zCO_2H$ でも、 $-(CH_2)_zCO_2C_{1-6}アルキル$ でもなく、ここで z は、1、2、3、4、5、または6であり；

R^5 は、それぞれの場合で独立して、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 $-CN$ 、ニトロ、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)_nR^c$ 、 $-O(CH_2)_mHet$ 、 $-O(CH_2)_mC(=O)Het$ 、 $-O(CH_2)_mC(=O)NR^aR^a$ 、 $-O(CH_2)_mC(=O)OR^a$ 、 $-O(CH_2)_mNR^aR^a$ 、 $-O(CH_2)_mOR^a$ 、 $-S(CH_2)_mHet$ 、 $-S(CH_2)_mC(=O)Het$ 、 $-S(CH_2)_mC(=O)NR^aR^a$ 、 $-S(CH_2)_mC(=O)OR^a$ 、 $-S(CH_2)_mNR^aR^a$ 、 $-S(CH_2)_mOR^a$ 、 $-R^bOR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aOR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^bNR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^bOR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^bS(=O)_nR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^bHet$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^bNR^aR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)R^bNR^aR^a$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-C(=NCN)R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^bC(=O)NR^aR^a$ 、または $-S(=O)_2NR^aR^bC(=O)OR^a$ から選択される0、1、2または3個の基で置換されたフェニルであり；

R^{20} は、それぞれの場合で独立して、 H 、 $-CN$ 、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたシクロアルキニル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換された複素環、 $-S(=O)_nR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、または $-OC(=O)R^a$ であり；

R^{21} は、それぞれの場合で独立して、 H 、 $-CN$ 、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたシクロアルキニル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換された複素環、 $-S(=O)_nR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、または $-OC(=O)R^a$ であるか；あるいは

R^{20} 及び R^{21} と、これらが結合している N は組み合わせさせて、 N 、 O または S から独立して選択される1または2個のヘテロ原子を有する3～10員の N -結合飽和または不飽和の複素環を形成することもでき、ここで前記複素環は R^e で置換されており；

R^a は、それぞれの場合で独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、フェニル、ベンジル、または N 、 O 若しくは S から独立して選択される1、2、3若しくは4個のヘテロ原子を含有する、5若しくは6員環の飽和若しくは不飽和の複素環であり；

R^b は、それぞれの場合で独立して、 C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、フェニル、ベンジル、または N 、 O 若しくは S から独立して選択される1、2、3若しくは4個のヘテロ原子を含有する、5若しくは6員環の飽和若しくは不飽和の複素環であり；

R^c は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、フェニルまたはベンジルであり；

R^d は、 $-CN$ 、ハロゲン、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-OR^c$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_nR^c$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $B(OH)_2$ 、ビシニル- OC 、 H_2CH_2O- 、ビシニル- OC_{1-2} ハロアルキル $O-$ 、ビシニル- OCH_2O- 、ビシニル- CH_2OCH_2O- 、フェニル、ベンジル及び、 N 、 O 若しくは S から独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する5-若しくは6-員環の飽和若しくは不飽和複素環により置換されたフェニルであり；

R^e は、それぞれの場合で独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、フェニル、ベンジル、またはN、O若しくはSから独立して選択される1、2、3若しくは4個のヘテロ原子を含有する5若しくは6員環の飽和若しくは不飽和の複素環であり；

mは、1、2または3であり；

nは、0、1または2であり；

「場合により置換された」なる用語を使用するとき、これは、シクロプロピル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルボキサミド、アミジノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 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} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルカノイルオキシ、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル)₂、 C_{1-4} アルカノイルアミノ、 $(C_{1-4}$ アルカノイル)₂アミノ、 $N-(C_{1-4}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-4}$ アルキル)₂カルバモイル、 $(C_{1-4})S$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル) $S(O)$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル) $S(O)_2$ 、 (C_{1-4}) アルコキシカルボニル、 $N-(C_{1-4}$ アルキル)スルファモイル、 $N,N-C_{1-4}$ アルキル)スルファモイル、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、及び複素環から選択される少なくとも一個の置換基を指す}を提供する。

10

【0048】

さらなる態様において、本発明は、式中、 R^2 は $-(CH_2)_{1-3}$ シクロアルキルまたは $-C_{1-12}$ アルキルであり、ここで $-(CH_2)_{1-3}$ シクロアルキルまたは $-C_{1-12}$ アルキルは、Het、 $S(=O)_n$ R^c 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)C_{1-4}$ アルキルまたは $-NR^aC(=O)C_{1-4}$ アルキルから選択された0、1、2または3個の置換基で場

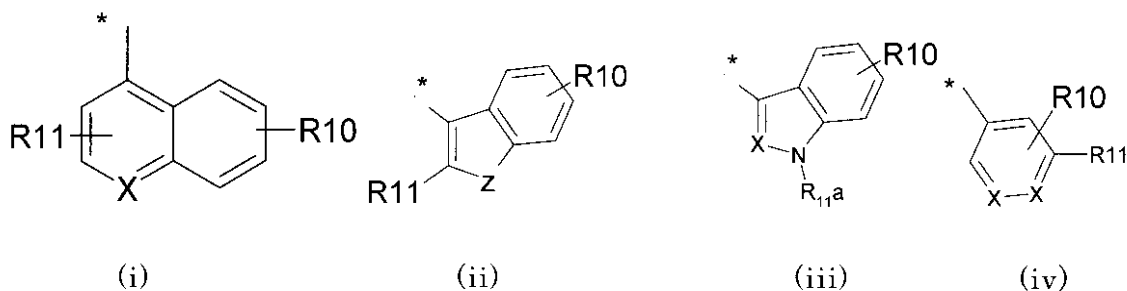
20

【0049】

さらなる態様において、本発明は、式中、 R^3 は、以下の式(i)、(ii)、(iii)または(iv)：

【0050】

【化18】



30

【0051】

から選択され、ここで*は、(i)または(ii)または(iii)または(iv)が構造式(I)に結合している位置であり、Xは、CまたはNであり；及びZはOまたはSであり、ここで R^{10} は、前記環の任意の位置にあり、 R^{10} 及び R^{11} は、それぞれの場合で独立して、H、 R^a 、ハロゲン、 $-CN$ 、ニトロ、 OR^a 、 CF_3 、 $-NR^aR^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^aC(=O)C_{1-4}$ アルキルまたは $-S(=O)_nR^c$ であり；ここで R^{11a} は R^a 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ または $-S(=O)_nR^c$ であり、 $n=1$ または2である上記構造式(III)をもつ化合物を提供する。

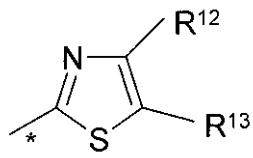
40

【0052】

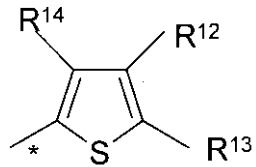
さらなる態様において、本発明は、式中、 R^4 は、以下の式(a)~(z)または(aa)若しくは(ab)：

【0053】

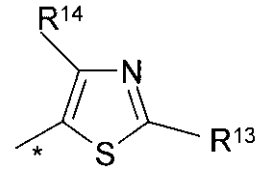
【化 1 9】



(a)

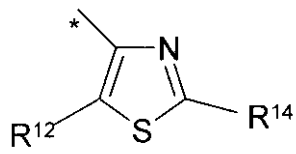


(b)

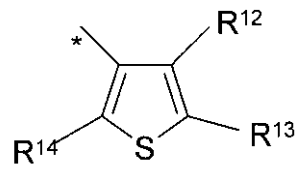


(c)

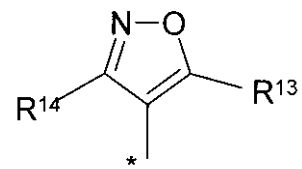
10



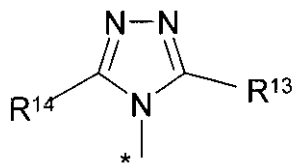
(d)



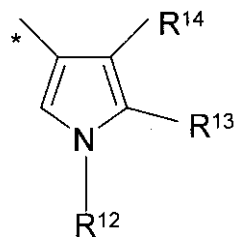
(e)



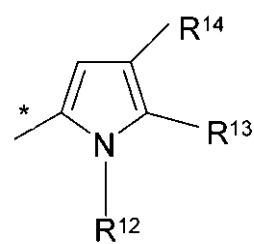
(f)



(g)



(h)

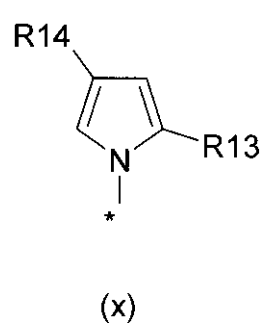
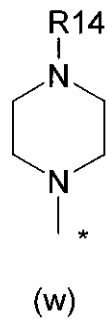
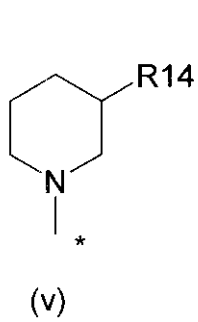
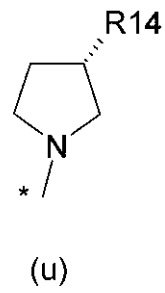
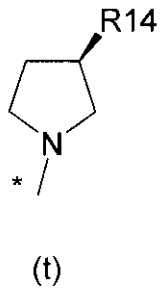
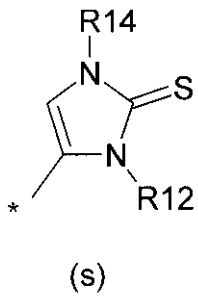
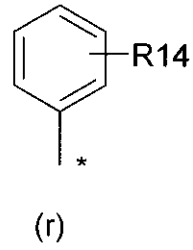
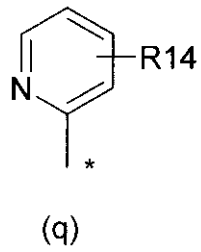
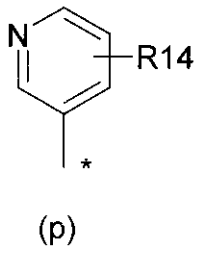
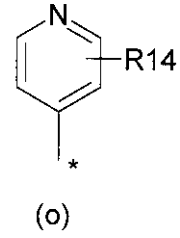
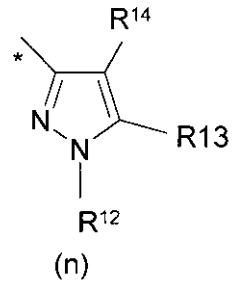
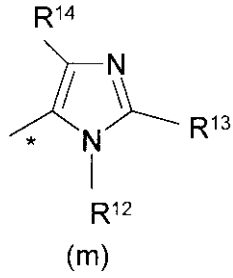
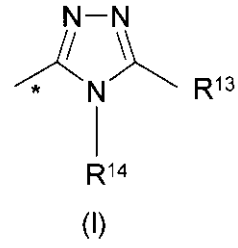
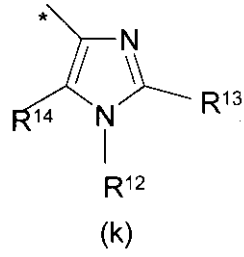
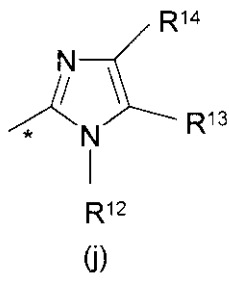


(i)

20

【 0 0 5 4 】

【化 2 0】



【 0 0 5 5】

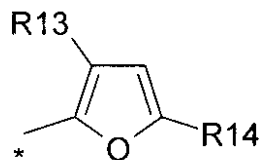
10

20

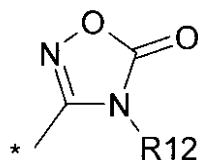
30

40

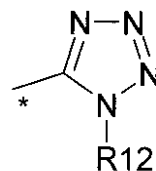
【化 2 1】



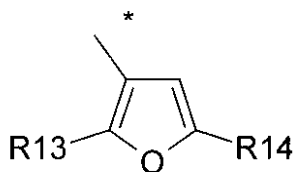
(y)



(z)



(aa)



(ab)

10

【0056】

から選択され、ここで*は、 R^4 が前記環系に結合している位置であり、ここで R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} は、それぞれ独立して、H、Het、 C_{1-6} アルキル、-CN、 $-NR^a R^a$ 、-ニトロ、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=O)NR^a S(=O)_2 R^a$ 、 $-C(=O)NR^a$ -Het、 $-C(=O)NR^a NR^a R^a$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b NR^a R^a)$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b OR^a)$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b S(=O)_2 R^a)$ 、 $-C(=O)NR^a R^b$ Het、 $-C(=O)NR^a OR^a$ 、 $-C(=O)R^b NR^a R^a$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-C(=NCN)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OR^b NR^a R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)R^a-SR^a$ 、=S、 $-NR^a C(=O)R^a$ 、 $-NR^a C(=O)OR^a$ 、 $-NR^a S(=O)_2 R^b$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-S(=O)_2 R^a$ 、 $-S(=O)_2 NR^a R^a$ 、 $-S(=O)_2 NR^a (R^b C(=O)NR^a R^a)$ 、または $-S(=O)_2 NR^a (R^b C(=O)OR^a)$ により表される上記構造式(III)をもつ化合物を提供する。

20

【0057】

さらなる態様において、本発明は、式中、Xは、S、O、若しくは NR^{21} であるか；またはX R^{20} は水素であり、

Wは、S、O、または NR^{20} であり；

R^{20} は、H、-CN、 R^a 、 $-OR^a$ 、 $-NR^a R^a$ 、-Het、 $-S(=O)_n R^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-NR^a C(=O)R^a$ 、または $-OC(=O)R^a$ であり；

30

R^{20} は、H、-CN、 R^a 、 $-OR^a$ 、 $-NR^a R^a$ 、-Het、 $-S(=O)_n R^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-NR^a C(=O)R^a$ 、または $-OC(=O)R^a$ であり；

R^{20} 及び R^{21} と、これらが結合しているNは組み合わせさせて、N、OまたはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を有する3～10員のN-結合飽和または不飽和の複素環を形成することもでき、ここで前記複素環は R^e で置換されており；

R^1 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CH_2CN 、 CF_3 、 $(CH_2)_2OH$ 、シクロプロピル、イソプロピル、 CH_2CCH 、 $(CH_2)_2N(CH_2)_2$ 、 $(CH_2)_2N(C=NH)NH_2$ 、 $-CH_2-2$ -ピリジル、 $-CH_2-3$ -ピリジル、 $-CH_2-4$ -ピリジル、 $-(CH_2)_2-1$ -イミダゾリル、 $-(CH_2)_2-1$ -ピラゾリル、 $-(CH_2)_2-1$ -ピペリジル、 $-(CH_2)_m-(1$ -メチルピペリジン-4-イル)、 $-CH_2-(1$ -メチルピペリジン-3-イル)、 $-(CH_2)_2-(モルフォリン-4-イル)$ であり、

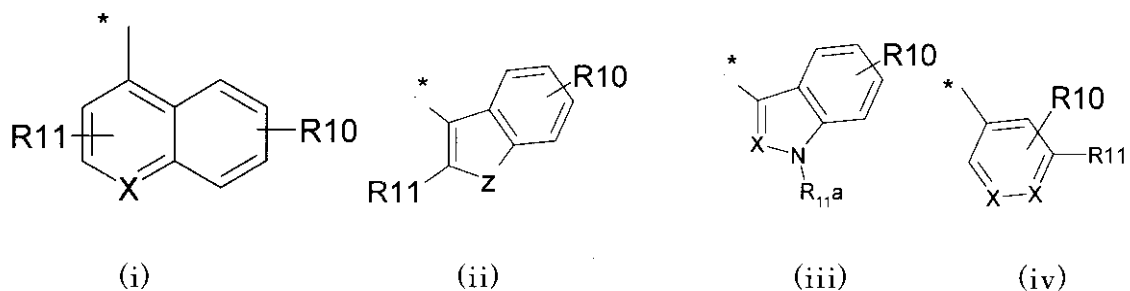
40

R^2 は、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2$ -シクロプロピル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2$ -シクロブチル、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2$ -メチルフェニル、 $-CH_2$ -フェニール、 $-CH_2-(3,5$ -ジメチルイソキサゾール-4-イル)、 $-CH_2-S$ -フェニル、 $-CH_2$ -フェニルカルボキシル、または $-CH_2SCF_3$ であり；

R^3 は、以下の式(i)、(ii)、(iii)または(iv)：

【0058】

【化 2 2】



10

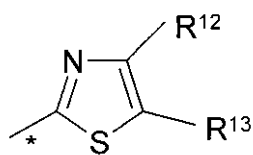
【0059】

から選択され、ここで $*$ は、(i)または(ii)または(iii)または(iv)が構造式(1)に結合している位置であり、 X は、CまたはNであり；及び Z は、OまたはSであり、ここで R^{10} は、前記環の上の任意の位置にあり、 R^{10} 及び R^{11} はそれぞれの場合で独立して、H、 R^a 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、ニトロ、 OR^a 、 CF_3 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキルまたは $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^c$ であり；ここで $R^{11,a}$ は、 R^a 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ または $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^c$ であり、 $n = 1$ または2であり、

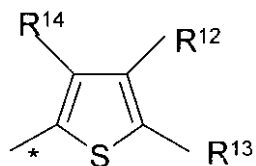
R^4 は、以下の式(a)~(z)または(aa)若しくは(ab)：

【0060】

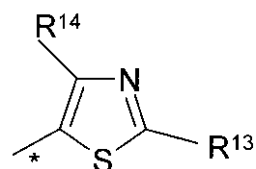
【化 2 3】



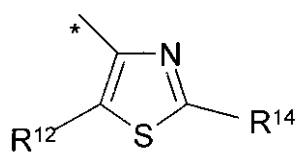
(a)



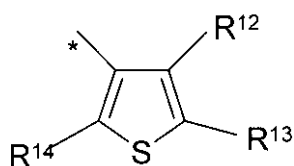
(b)



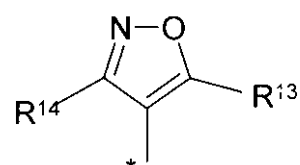
(c)



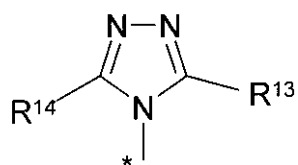
(d)



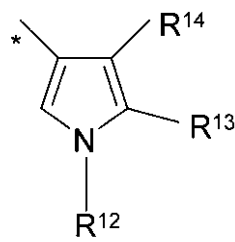
(e)



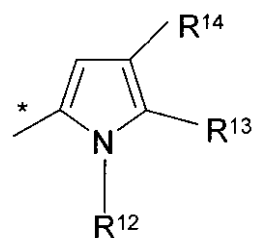
(f)



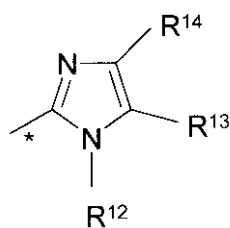
(g)



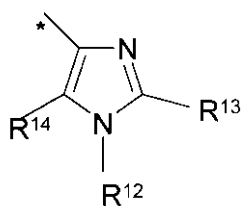
(h)



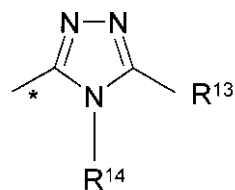
(i)



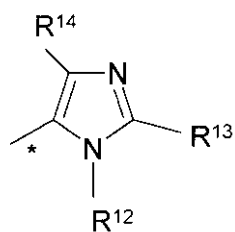
(j)



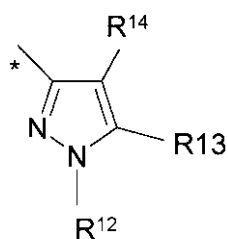
(k)



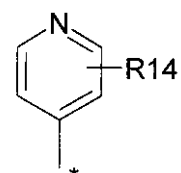
(l)



(m)



(n)



(o)

10

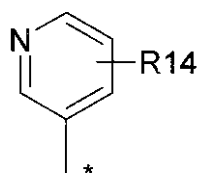
20

30

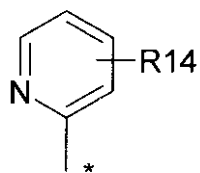
40

【 0 0 6 1 】

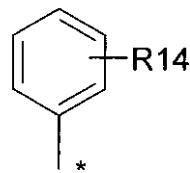
【化 2 4】



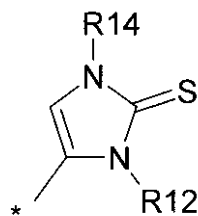
(p)



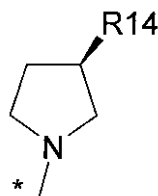
(q)



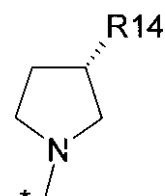
(r)



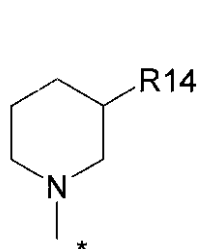
(s)



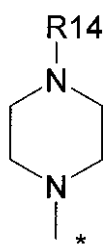
(t)



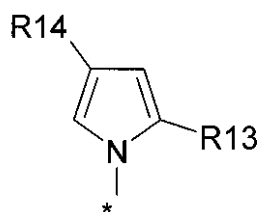
(u)



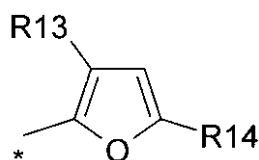
(v)



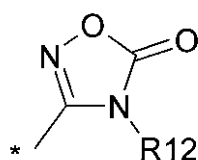
(w)



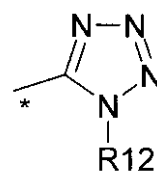
(x)



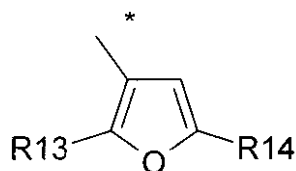
(y)



(z)



(aa)



(ab)

10

20

30

40

【 0 0 6 2 】

から選択され、ここで*は、 R^4 が前記環系に結合している位置であり、ここで R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} は、それぞれ独立して、H、Het、 C_{1-6} アルキル、-CN、 $-NR^aR^a$ 、-ニトロ、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)NR^a-Het$ 、 $-C(=O)NR^aNR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^a(R^bNR^aR^a)$ 、 $-C(=O)NR^a(R^bOR^a)$ 、 $-C(=O)NR^a(R^bS(=O)_2R^a)$ 、 $-C(=O)NR^aR^bHet$ 、 $-C(=O)NR^aOR^a$ 、 $-C(=O)R^bNR^aR^a$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-C(=NCN)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OR^bNR^aR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)R^a-SR^a$ 、 $=S$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-NR^aC(=O)OR^a$ 、 $-NR^aS(=O)_2R^b$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2NR^a(R^bC(=O)NR^aR^a)$ 、または $-S(=O)_2NR^a(R^bC(=O)OR^a)$ により表される上記構造式(III)をもつ化合物を提供する。

50

【 0 0 6 3 】

さらなる態様において、本発明は、4-アミノ-7-イソブチル-2-(1-ナフチルメチル)-3-ピリジン-4-イル-2,7-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-オン；

7-イソブチル-4-(メチルアミノ)-2-(1-ナフチルメチル)-3-ピリジン-4-イル-2,7-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-オン；

4-(ジメチルアミノ)-7-イソブチル-2-(1-ナフチルメチル)-3-ピリジン-4-イル-2,7-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-オン；

7-イソブチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(1-ナフチルメチル)-3-ピリジン-4-イル-2,7-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-オン；

4-アミノ-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-イソブチル-3-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-2,7-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-オン；

5-{4-アミノ-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-イソブチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-イソブチル-4-(メチルアミノ)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-4-(ジメチルアミノ)-7-イソブチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-イソブチル-6-オキソ-4-(プロピルアミノ)-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-{2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-4-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-7-イソブチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-4-(ヒドロキシアミノ)-7-イソブチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-4-(シクロプロピルアミノ)-7-イソブチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-{2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-4-ヒドラジノ-7-イソブチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-4-(2,2-ジメチルヒドラジノ)-7-イソブチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

N-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-3-(4-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-7-イソブチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]アセトアミド；

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-4-(メチルチオ)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-{2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-4-[(2-ヒドロキシブチル)アミノ]-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-(2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-4-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

10

20

30

40

50

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-4-メトキシ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-6-オキソ-4-(1H-ピロール-1-イル)-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-[(6Z)-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-4-(メチルアミノ)-6-(メチルイミノ)-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

5-[4-アミノ-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリルから選択される化合物を提供する。

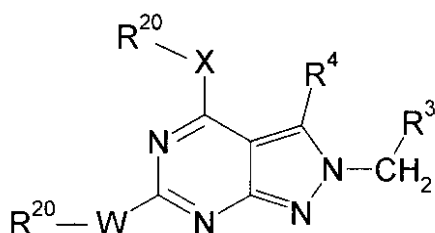
10

【0064】

さらなる態様において、本発明は、構造式(IV)を有する化合物：

【0065】

【化25】



20

(IV)

【0066】

またはその医薬的に許容可能な塩 { Xは、S、O、NR²¹であるか；またはXR²⁰は、水素であり；

Wは、S、O、またはNR²¹であり；

R³は、N、OまたはSから独立して選択される0、1、2または3個のヘテロ原子を含有する、単環式または二環式の、飽和または不飽和の環系であり、前記環は、=O、ハロゲン、-OR^a、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-CN、ニトロ、-S(=O)_nR^c、-O(CH₂)_mHet、-O(CH₂)_mC(=O)Het、-O(CH₂)_mC(=O)NR^aR^a、-O(CH₂)_mC(=O)OR^a、-O(CH₂)_mNR^aR^a、-O(CH₂)_mOR^a、-S(CH₂)_mHet、-S(CH₂)_mC(=O)Het、-S(CH₂)_mC(=O)NR^aR^a、-S(CH₂)_mC(=O)OR^a、-S(CH₂)_mNR^aR^a、-S(CH₂)_mOR^a、-NR^aR^a、-NHC(=O)R^a、N=NR^a、アミノカルボニル、フェニル、ベンジルから選択される0、1、2若しくは3個の置換基により置換されているか；またはR³は、-Het、-Het-Het、R⁵、-R⁵-Het、-Het-R⁵、-Het-O-R⁵、-R⁵-R⁵、-R⁵-OR⁵により表される；

30

R⁴は、単環式若しくは二環式の、飽和若しくは不飽和の環系またはそのビシナル-融合誘導体であり、これは5~12、好ましくは5~10個の環原子を含んでもよく、そのうちの0、1、2、3または4個はN、OまたはSから独立して選択されるヘテロ原子であり、前記環系は、B(OH)₂、ビシナル-OCH₂CH₂O-、ビシナル-OC₁₋₂ハロアルキルO-、ビシナル-OCH₂O-、ビシナル-CH₂OCH₂O-、=O、ハロゲン、-R^bOR^a、-SR^a、-OR^a、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-CN、-S(=O)_nR^c、-O(CH₂)_mHet、-O(CH₂)_mC(=O)Het、-O(CH₂)_mC(=O)NR^aR^a、-O(CH₂)_mC(=O)OR^a、-O(CH₂)_mNR^aR^a、-O(CH₂)_mOR^a、-S(CH₂)_mHet、-S(CH₂)_mC(=O)Het、-S(CH₂)_mC(=O)NR^aR^a、-S(CH₂)_mC(=O)OR^a、-S(CH₂)_mNR^aR^a、-S(CH₂)_mOR^a、-NR^aR^a、-NHC(=O)R^a、-NHC(=O)OR^a、N=NR^a、NO₂、-C(=O)NR^aR^a、-C(=O)NR^aOR^a、-C(=O)NR^a(R^bNR^aR^a)、-C(=O)NR^a(R^bOR^a)、-C(=O)NR^a(R^bS(=O)_nR^a)、-C(=O)NR^a(R^bHet)、-C(=O)OR^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^bNR^aR^a、-C(=O)R^a、-C(=O)R^bNR^aR^a、-C(=ONOR^a)R^a、-C(=NCN)R^a、-S(=O)₂NR^aR^a、-NR^aS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^a(R^bC(=O)NR^aR^a)、-S(=O)₂NR^a(R^bC(=O)OR^a)、アミノカルボニル、

40

50

フェニル、ベンジルから選択される 0、1、2 若しくは 3 個の置換基により置換されているか；または R^4 は、 $-(CH_2)_n R^5$ -Het、 $-(CH_2)_n R^d$ 、-Het、-Het-Het、 R^5 、 $-R^5$ -Het、-Het- R^5 、-Het- OR^5 、 R^5 - R^5 、若しくは $-R^5-OR^5$ により表されるか；または R^4 は、 C_{1-6} alkyl、 $-NC_{1-6}$ アルキル、若しくは $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ により表され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 $-NC_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-6}$ アルキル)は、 R^a 、 OR^a 、ハロゲン若しくはフェニルから選択される 0、1 または 2 個の置換基により置換され、ここで R^4 は、 $-(CH_2)_z CH_3$ 、 $-(CH_2)_z CH_2 OH$ 、 $-(CH_2)_z CO_2 H$ でも、 $-(CH_2)_z CO_2 C_{1-6}$ アルキルでもなく、ここで z は、1、2、3、4、5、または 6 である；

R^5 は、それぞれの場合で独立してハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、-CN、ニトロ、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)_n R^c$ 、 $-O(CH_2)_m$ Het、 $-O(CH_2)_m C(=O)$ Het、 $-O(CH_2)_m C(=O)NR^a R^a$ 、 $-O(CH_2)_m C(=O)OR^a$ 、 $-O(CH_2)_m NR^a R^a$ 、 $-O(CH_2)_m OR^a$ 、 $-S(CH_2)_m$ Het、 $-S(CH_2)_m C(=O)$ Het、 $-S(CH_2)_m C(=O)NR^a R^a$ 、 $-S(CH_2)_m C(=O)OR^a$ 、 $-S(CH_2)_m NR^a R^a$ 、 $-S(CH_2)_m OR^a$ 、 $-R^b OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=O)NR^a OR^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^b NR^a R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^b OR^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^b S(=O)_n R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^b$ Het、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b NR^a R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)R^b NR^a R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-S(=O)_2 NR^a R^a$ 、 $-NR^a S(=O)_2 R^a$ 、 $-S(=O)_2 NR^a R^b C(=O)NR^a R^a$ または $-S(=O)_2 NR^a R^b C(=O)OR^a$ から選択される 0、1、2 または 3 個の基で置換されたフェニルであり；

R^{20} は、それぞれの場合で独立して、H、-CN、 $-S(=O)_n R^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-NR^a C(=O)R^a$ 、または $-OC(=O)R^a$ 、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたシクロアルキニル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換された複素環であり、ここでそのような置換基は、シクロプロピル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルボキサミド、アミジノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 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} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルカノイルオキシ、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 C_{1-4} アルカノイルアミノ、 $(C_{1-4}$ アルカノイル) $_2$ アミノ、 $N-(C_{1-4}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 $(C_{1-4})S$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル) $S(O)$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル) $S(O)_2$ 、 (C_{1-4}) アルコキシカルボニル、 $N-(C_{1-4}$ アルキル)スルファモイル、 $N,N-C_{1-4}$ アルキル)スルファモイル、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、及び複素環から選択され；

R^{21} は、それぞれの場合で独立して、H、-CN、 $-S(=O)_n R^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-NR^a C(=O)R^a$ 、または $-OC(=O)R^a$ ；場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたシクロアルキニル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換された複素環であり、ここでそのような置換基は、シクロプロピル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルボキサミド、アミジノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 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} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルカノイルオキシ、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 C_{1-4} アルカノイルアミノ、 $(C_{1-4}$ アルカノイル) $_2$ アミノ、 $N-(C_{1-4}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 $(C_{1-4})S$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル) $S(O)$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル) $S(O)_2$ 、 (C_{1-4}) アルコキシカルボニル、 $N-(C_{1-4}$ アルキル)スルファモイル、 $N,N-C_{1-4}$ アルキル)スルファモイル、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、及び複素環から選択され；

R^{20} 及び R^{21} と、これらが結合している N は組み合わせさせて、N、O または S から独立して選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 10 員の N-結合飽和または不飽和の複素環を形成することもでき、ここで前記複素環は、 R^e で置換されており；

R^a は、それぞれの場合で独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、フェニル、ベンジル、または N、O 若しくは S から独立して選択される 1、2、

3 若しくは4個のヘテロ原子を含有する、5 若しくは6員環の飽和若しくは不飽和の複素環であり；

R^b は、それぞれの場合で独立して、 C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、フェニル、ベンジル、またはN、O若しくはSから独立して選択される1、2、3 若しくは4個のヘテロ原子を含有する、5 若しくは6員環の飽和若しくは不飽和の複素環であり；

R^c は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、フェニルまたはベンジルであり；

R^d は、 $-CN$ 、ハロゲン、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OH$ 、 $-OR^c$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_nR^c$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $B(OH)_2$ 、ビニル- OC 10
 H_2CH_2O- 、ビニル- OC_{1-2} ハロアルキル $O-$ 、ビニル- OCH_2O- 、ビニル- CH_2OCH_2O- 、フェニル、ベンジル及び、N、O若しくはSから独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する、5-若しくは6-員環の飽和若しくは不飽和の複素環により置換されたフェニルであり；

R^e は、それぞれの場合で独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、フェニル、ベンジル、またはN、O若しくはSから独立して選択される1、2、3 若しくは4個のヘテロ原子を含有する、5 若しくは6員環の飽和若しくは不飽和の複素環であり；

mは、1、2または3であり；

nは、0、1または2であり；

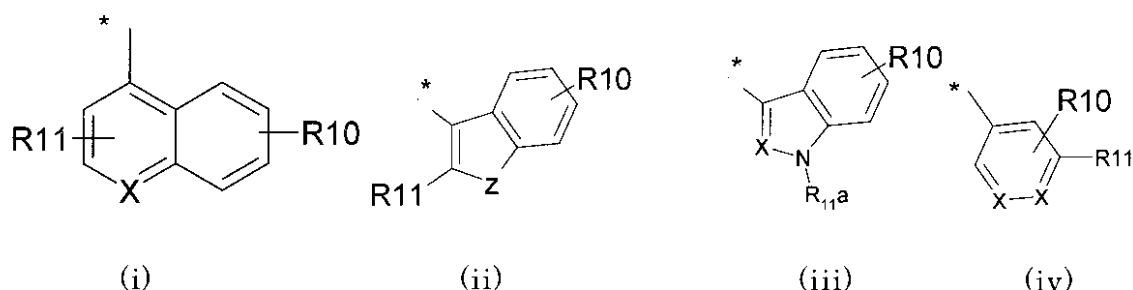
「場合により置換された」なる用語を使用するとき、これは、シクロプロピル、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルボキサミド、アミジノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルカノイルオキシ、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 C_{1-4} アルカノイルアミノ、 $(C_{1-4}$ アルカノイル) $_2$ アミノ、N-(C_{1-4} アルキル)カルバモイル、N,N-(C_{1-4} アルキル) $_2$ カルバモイル、 $(C_{1-4})S$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル) $S(O)$ 、 $(C_{1-4}$ アルキル) $S(O)_2$ 、 (C_{1-4}) アルコキシカルボニル、N-(C_{1-4} アルキル)スルファモイル、N,N- C_{1-4} アルキル)スルファモイル、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、及び複素環から選択される少なくとも1個の置換基を指す}を提供する。 20

【0067】

さらなる態様において、本発明は、式中、 R^3 は、以下の式(i)、(ii)、(iii)または(iv) 30
 :

【0068】

【化26】



40

【0069】

から選択され、ここで*は、(i)または(ii)または(iii)または(iv)が構造式(I)に結合している位置であり、Xは、CまたはNであり；及びZは、OまたはSであり、ここで R^{10} は、前記環の上の任意の位置にあり、 R^{11} は、それぞれの場合で独立して、H、 R^a 、ハロゲン、 $-CN$ 、ニトロ、 OR^a 、 CF_3 、 $-NR^aR^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $-NR^aC(=O)C_{1-4}$ アルキルまたは $-S(=O)_nR^c$ であり；ここで R^{11a} は、 R^a 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ または $-S(=O)_nR^c$ であり、 $n=1$ または2である、上記構造式(IV)をもつ化合物を提供する。

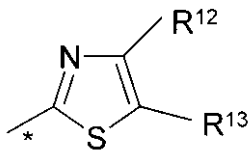
【0070】

50

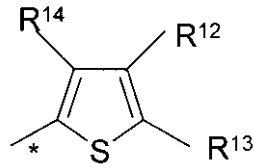
さらなる態様において、本発明は、式中、 R^4 は、以下の式(a)~(z)または(aa)若しくは(ab)：

【 0 0 7 1 】

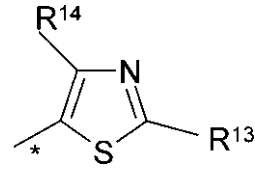
【 化 2 7 】



(a)

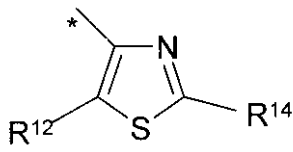


(b)

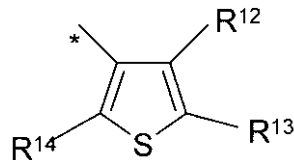


(c)

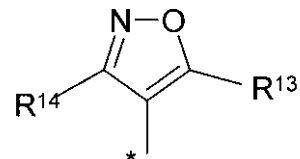
10



(d)

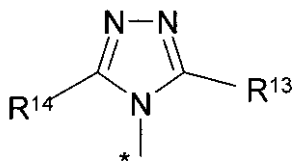


(e)

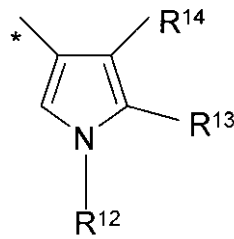


(f)

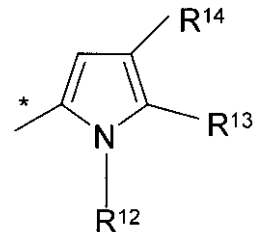
20



(g)



(h)

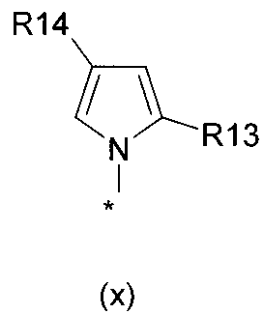
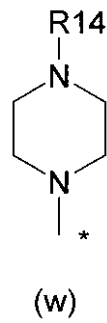
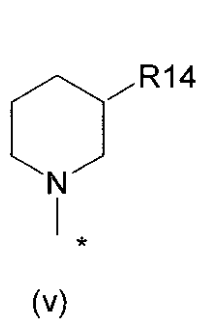
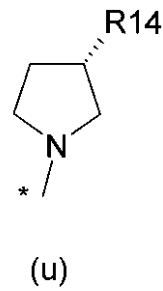
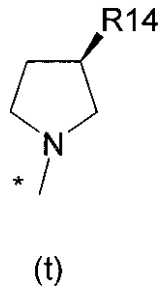
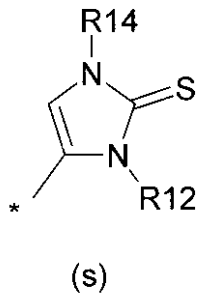
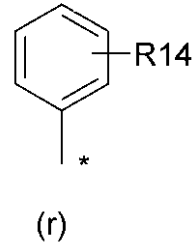
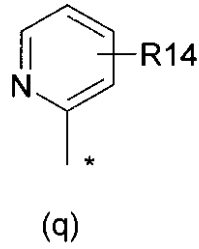
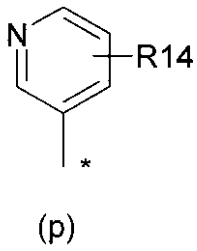
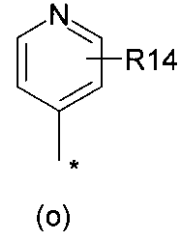
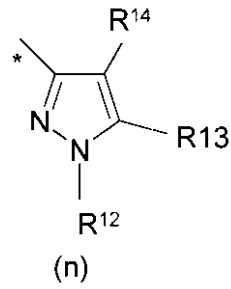
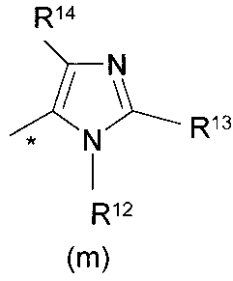
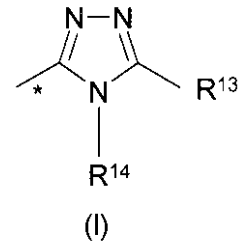
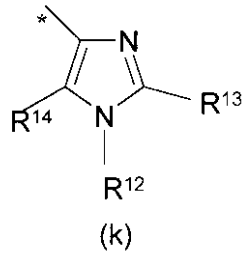
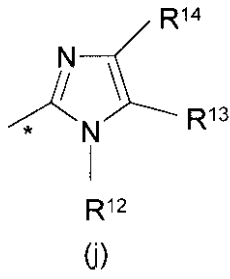


(i)

30

【 0 0 7 2 】

【化 2 8】



【 0 0 7 3 】

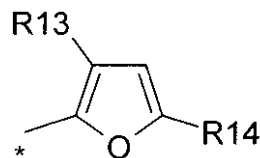
10

20

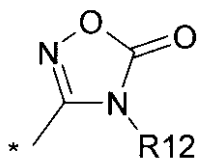
30

40

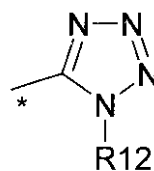
【化 2 9】



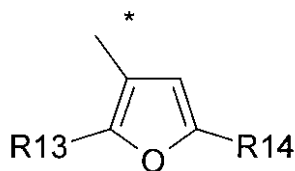
(y)



(z)



(aa)



(ab)

10

【 0 0 7 4】

から選択され、ここで*は、 R^4 が前記環系に結合している位置であり、ここで R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} は、それぞれ独立して、H、Het、 C_{1-6} アルキル、-CN、 $-NR^a R^a$ 、-ニトロ、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=O)NR^a S(=O)_2 R^a$ 、 $-C(=O)NR^a$ -Het、 $-C(=O)NR^a NR^a R^a$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b NR^a R^a)$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b OR^a)$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b S(=O)_2 R^a)$ 、 $-C(=O)NR^a R^b$ Het、 $-C(=O)NR^a OR^a$ 、 $-C(=O)R^b NR^a R^a$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-C(=NCN)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OR^b NR^a R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)R^a-SR^a$ 、=S、 $-NR^a C(=O)R^a$ 、 $-NR^a C(=O)OR^a$ 、 $-NR^a S(=O)_2 R^b$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-S(=O)_2 R^a$ 、 $-S(=O)_2 NR^a R^a$ 、 $-S(=O)_2 NR^a (R^b C(=O)NR^a R^a)$ 、または $-S(=O)_2 NR^a (R^b C(=O)OR^a)$ により表される、上記構造式(IV)をもつ化合物を提供する。

20

【 0 0 7 5】

さらなる態様において、本発明は、式中、Xは、S、O、若しくは NR^{21} であるか；またはX- R^{20} は水素であり；

Wは、S、O、または NR^{21} であり；

30

R^1 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CH_2CN 、 CF_3 、 $(CH_2)_2OH$ 、シクロプロピル、イソプロピル、 CH_2CCH 、 $(CH_2)_2N(CH_2)_2$ 、 $(CH_2)_2N(C=NH)NH_2$ 、 $-CH_2-2$ -ピリジル、 $-CH_2-3$ -ピリジル、 $-CH_2-4$ -ピリジル、 $-(CH_2)_2-1$ -イミダゾリル、 $-(CH_2)_2-1$ -ピラゾリル、 $-(CH_2)_2-1$ -ピペリジル、 $-(CH_2)_m-(1$ -メチルピペリジン-4-イル)、 $-CH_2-(1$ -メチルピペリジン-3-イル)、 $-(CH_2)_2-($ モルフォリン-4-イル)であり、

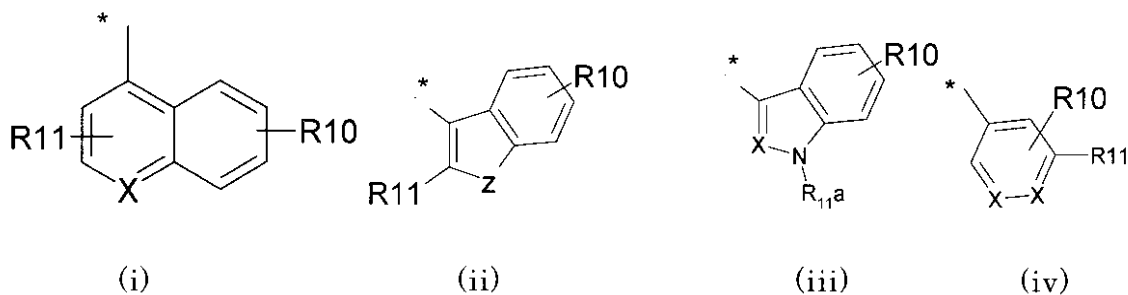
R^2 は、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2$ -シクロプロピル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2$ -シクロブチル、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2$ -メチルフェニル、 $-CH_2$ -フェノール、 $-CH_2-(3,5$ -ジメチルイソキサゾール-4-イル)、 $-CH_2$ -S-フェニル、 $-CH_2$ -フェニルカルボキシル、または $-CH_2SCF_3$ であり；

R^3 は、以下の式(i)、(ii)、(iii)または(iv)：

40

【 0 0 7 6】

【化 3 0】



10

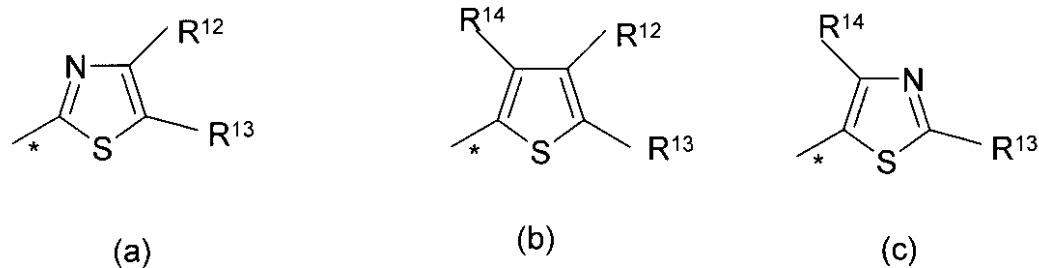
【 0 0 7 7】

から選択され、ここで*は、(i)または(ii)または(iii)または(iv)が構造式(1)に結合している位置であり、及びXは、CまたはNであり；及びZは、OまたはSであり、ここでR¹⁰は、前記環の上の任意の位置にあり、R¹⁰及びR¹¹は、それぞれの場合で独立して、H、R^a、ハロゲン、-CN、ニトロ、OR^a、CF₃、-NR^aR^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)R^a、-C(=O)NR^aR^a、-OC(=O)C₁₋₄アルキル、-NR^aC(=O)C₁₋₄アルキルまたは-S(=O)_nR^cであり；ここでR^{11a}は、R^a、-S(=O)₂NR^aR^aまたは-S(=O)_nR^cであり、n = 1または2であり、

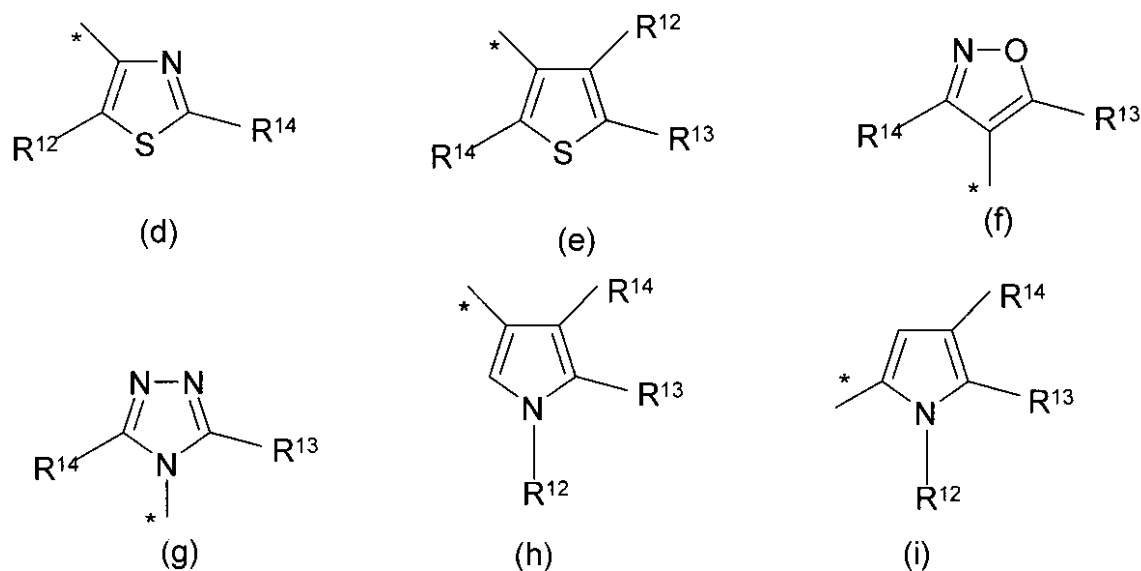
R⁴は、以下の式(a)~(z)または(aa)若しくは(ab)：

【 0 0 7 8】

【化 3 1】



20

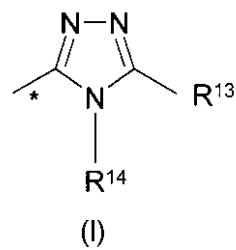
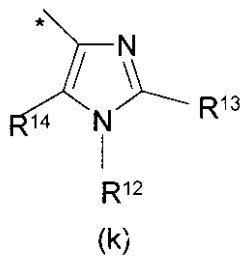
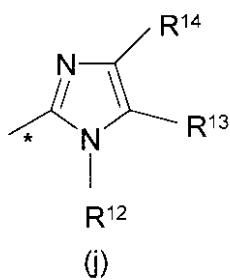


30

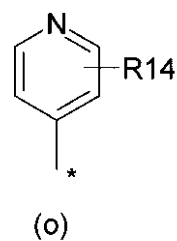
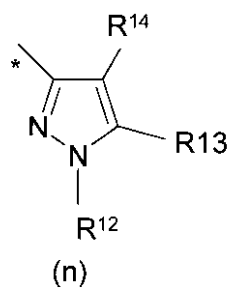
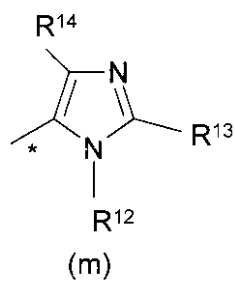
40

【 0 0 7 9】

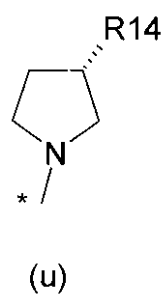
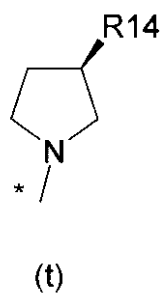
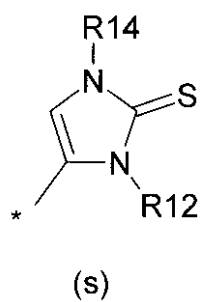
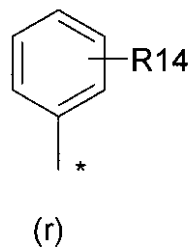
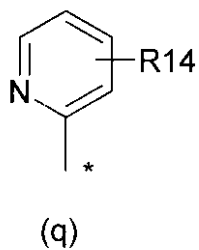
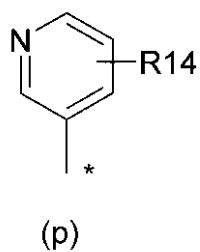
【化 3 2】



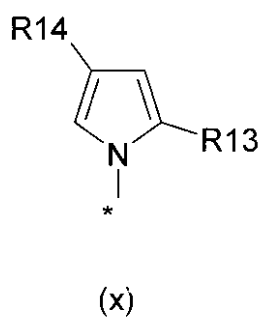
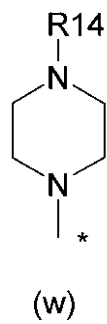
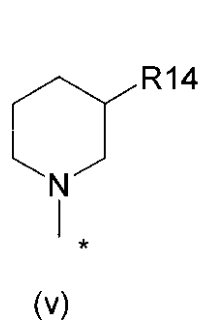
10



20



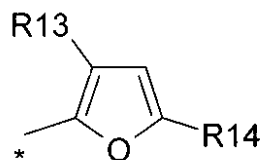
30



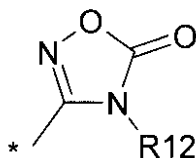
40

【 0 0 8 0 】

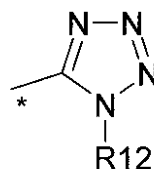
【化 3 3】



(y)

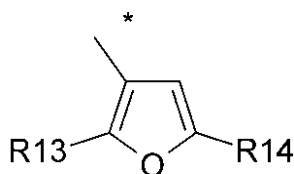


(z)



(aa)

10



(ab)

【0081】

から選択され、ここで*は、 R^4 が前記環に結合している位置であり、ここで R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} は、それぞれ独立して、H、Het、 C_{1-6} アルキル、 $-CN$ 、 $-NR^a R^a$ 、 $-N$ ニトロ、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=O)NR^a S(=O)_2 R^a$ 、 $-C(=O)NR^a -Het$ 、 $-C(=O)NR^a NR^a R^a$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b NR^a R^a)$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b OR^a)$ 、 $-C(=O)NR^a (R^b S(=O)_2 R^a)$ 、 $-C(=O)NR^a R^b Het$ 、 $-C(=O)NR^a OR^a$ 、 $-C(=O)R^b NR^a R^a$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-C(=NCN)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)OR^b NR^a R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)R^a -SR^a$ 、 $=S$ 、 $-NR^a C(=O)R^a$ 、 $-NR^a C(=O)OR^a$ 、 $-NR^a S(=O)_2 R^b$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-S(=O)_2 R^a$ 、 $-S(=O)_2 NR^a R^a$ 、 $-S(=O)_2 NR^a (R^b C(=O)NR^a R^a)$ 、または $-S(=O)_2 NR^a (R^b C(=O)OR^a)$ により表され、

R^2 は、H、 $-CN$ 、 R^a 、 $-OR^a$ 、 $-NR^a R^a$ 、 $-Het$ 、 $-S(=O)_n R^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-NR^a C(=O)R^a$ 、または $-OC(=O)R^a$ であり；

R^{20} は、H、 $-CN$ 、 R^a 、 $-OR^a$ 、 $-NR^a R^a$ 、 $-Het$ 、 $-S(=O)_n R^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^a R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-NR^a C(=O)R^a$ または $-OC(=O)R^a$ であり；

R^{20} 及び R^{21} と、これらが結合しているNは組み合わせさせて、N、O若しくはSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を有する3～10員のN-結合飽和または不飽和の複素環を形成することもでき、ここで前記複素環は R^e で置換されており；

R^e は、それぞれの場合で独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、フェニル、ベンジル、またはN、O若しくはSから独立して選択される1、2、3若しくは4個のヘテロ原子を含有する、5若しくは6員環の飽和若しくは不飽和の複素環である、上記構造式(IV)をもつ化合物を提供する。

【0082】

さらなる態様において、本発明は、5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-6-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-(メチルアミノ)-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル；

N-{3-(4-アセチル-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-4-メトキシ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル}-2-シクロプロピルアセトアミドから選択される化合物を提供する。

【0083】

さらなる態様において、本発明は、薬剤として使用するための、請求項1～24のいずれか1項に記載の化合物を提供する。

さらなる態様において、本発明は、ヘリコバクター・ピロリ(H.pylori)に関連する疾患の処置または予防の処置のための薬剤の製造における、請求項1～24のいずれか1項に記載の化合物の使用を提供する。

【0084】

50

さらなる態様において、本発明は、ヘリコバクター・ピロリに関連する感染症の処置の必要な宿主に、式(I)、(II)、(III)、(IV)のいずれか一つに定義された化合物の治療的有効量を投与することを含む、ヘリコバクター・ピロリに関連する感染症の処置方法を提供する。

【0085】

さらなる態様において、本発明は、ヘリコバクター・ピロリに関連する感染症の予防的処置の必要な宿主に、式(I)、(II)、(III)、(IV)のいずれか一つに定義された化合物の治療的有効量を投与することを含む、ヘリコバクター・ピロリに関連する感染症の予防的処置方法を提供する。

【0086】

さらなる態様において、本発明は、式(I)、(II)、(III)、(IV)のいずれか一つに定義された化合物の医薬的に許容可能な塩の治療的有効量を投与することを含む、ヘリコバクター・ピロリ感染症の処置または予防法を提供する。

【0087】

さらなる態様において、本発明は、少なくとも一種の医薬的に許容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤と一緒に、式(I)、(II)、(III)、(IV)のいずれか一つに定義された化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0088】

定義

本セクションで述べる定義は、本出願で使用される用語を明確にするためのものである。「本明細書中」なる用語は、本出願全体を意味する。

【0089】

本明細書中で使用するように、「場合により置換された」なる用語は、置換が任意であるため、意図した原子が非置換である可能性があることを意味する。置換が望ましい場合、意図した原子の通常の価数を超えず、且つその置換によって安定な化合物となるという条件のもとで、そのような置換は、意図した原子の上の任意の数の水素が表示の基から選択したもので置換されていることを意味する。たとえば、置換がケト基(すなわち、=O)であるとき、その原子の上の2個の水素が置換される。

【0090】

任意の変数(たとえば、 R^1 、 R^4 、 R^a 、 R^e など)が、ある化合物の任意の構成要素または式で2回以上生じるとき、それぞれの場合におけるその定義は、他の全ての場合におけるその定義とは独立である。従って、たとえばある基が0~3個の R^1 で置換されることが示される場合、前記基は、0、1、2または3個の R^1 基で場合により置換されることができ、且つそれぞれの場合において、 R^e は、 R^e の定義とは独立して選択される。また、置換基及び/または変数の組み合わせは、そのような組み合わせによって安定な化合物となる場合にのみ、許容される。

【0091】

本明細書中で記載される化合物は、非対称中心をもつことがある。非対称的に置換された原子を含有する本発明の化合物は、光学的に活性またはラセミ形で単離することができる。ラセミ形の分割によって、または光学的に活性な出発物質からの合成によってなど、当業界では光学的に活性な形を製造する方法が公知である。必要な場合、ラセミ材料の分割は、当業界で公知の方法によって達成することができる。オレフィン類、 $C=N$ 二重結合などの多くの幾何学的異性体も本明細書で記載される化合物に含まれ、そのような安定な異性体全てが本発明に含まれると考えられる。本発明の化合物のシス及びトランス幾何異性体が記載され、異性体の混合物または単離された異性体形として単離することができる。具体的な立体化学または異性体形が具体的に示されない限り、ある構造について全てのキラル、ジアステレオマー、ラセミ形及び全ての幾何異性体が考えられる。

【0092】

ある置換基に対する結合が、環の中で二つの原子を結びつけている結合と交差することが示されているとき、そのような置換基は、その環の上の任意の原子に結合することがで

10

20

30

40

50

きる。その原子を介してそのような置換基が所定の式の化合物の残余に結合していることを示さずに置換基が列記されているとき、そのような置換基はそのような置換基の中の任意の原子を介して結合することができる。そのような置換基によって安定な化合物となる時のみ、置換基及び/または変数の組み合わせが許容される。

【0093】

本明細書中で使用する「アシル」とは、一般式： $-C(=O)-R$ { 式中、Rは水素、ヒドロカルビル基、アミノまたはアルコキシである } の基を指す。アシル基の例としては、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル、フェニルアセチル、カルボエトキシ、及びジメチルカルバモイルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0094】

本明細書中で使用する「アミン」または「アミノ」とは、一般式： $-NRR'$ { 式中、R及びR'は、水素またはヒドロカルビル基から独立して選択される } の基を指す。

本明細書中で使用する「芳香族」とは、芳香族の特徴(たとえば、 $4n+2$ 個の非局在化電子)をもち、且つ14個以下の炭素原子を含む、一つ以上の不飽和結合の多い炭素環をもつヒドロカルビル基を指す。

【0095】

本明細書中で使用する単独でまたは接尾辞若しくは接頭語としての「アルキル」または「アルキレン」とは、1~12個の炭素原子をもつ分岐及び直鎖の飽和脂肪族炭化水素基のいずれをも含むものとするか、具体的な数の炭素原子が提供される場合には、その具体的な数を含む。たとえば、「 C_{1-6} アルキル」は、1、2、3、4、5または6個の炭素原子をもつアルキルを指す。アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル及びヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書中で使用する「 C_{1-3} アルキル」は、末端の置換基であろうと二個の置換基を結合するアルキレン基であろうと、具体的には、分岐と直鎖の両方のメチル、エチル、及びプロピルを含むものと理解される。

【0096】

本明細書中で使用する「アルケニル」または「アルケニレン」は、鎖に沿った任意の安定な位置で発生し得る一つ以上の炭素-炭素二重結合をもつ直鎖または分岐の構造の2~12個の炭化水素原子を含むものとする。「 C_{3-6} アルケニル」の例としては、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、ヘキセニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0097】

本明細書中で使用する「アルキニル」または「アルキニレン」は、鎖に沿った任意の安定な位置で発生し得る一つ以上の炭素-炭素三重結合をもつ直鎖または分岐構造の2~12個の炭化水素原子を含むものとする。アルキニルの例としては、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0098】

本明細書中で使用する「アルコキシ」または「アルキルオキシ」とは、酸素橋架(bridge)を介して結合した表示された数の炭素原子をもつ上記定義のアルキル基を指す。アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ、n-ペントキシ、イソペントキシ、シクロプロピルメトキシ、アリルオキシ及びプロパルギルオキシが挙げられるが、これらに限定されない。同様に、「アルキルチオ」または「チオアルコキシ」は、硫黄橋架を介して結合した表示された数の炭素原子をもつ上記定義のアルキル基を指す。

【0099】

本明細書中で使用する「アリアル」なる用語は、6個の炭素原子を含む単環式芳香族基と、約14個以下の炭素原子を含む多環式芳香族基の両方を含む芳香族基を意味するものとする。

【0100】

10

20

30

40

50

本明細書中で使用する「シクロアルキル」なる用語は、特定の数の炭素原子をもつ、飽和環基を意味するものとする。たとえば、「 C_{3-6} シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルなどの基を指す。

【0101】

本明細書中で使用する「アルキルシクロアルキル」なる用語は、シクロアルキルで変性した前記式の原子に結合したアルキルを意味するものとする。アルキルシクロアルキルの例としては、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘブチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘブチルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘブチルプロピルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0102】

本明細書中で使用する「シクロアルケニル」とは、環の中に少なくとも一つの炭素-炭素二重結合をもち、且つ3～12個の炭素原子をもつ環を含有するヒドロカルビル基を指す。

【0103】

本明細書中で使用する「シクロアルキニル」とは、環の中に少なくとも一つの炭素-炭素三重結合をもち、且つ7～12個の炭素原子をもつ環を含有するヒドロカルビル基を指す。

【0104】

本明細書中で使用する「電氣的に中性」とは、電荷をもたない安定な化合物を指す。

20

本明細書中で使用する「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードを指す。「対イオン」は、クロリド、ブロミド、ヒドロキシド、アセテート、サルフェート、トシレート、ベンゼンスルホネートなどの小さな、負に帯電した種を表すために使用する。

【0105】

本明細書中で使用する「ハロアルキル」は、一つ以上のハロゲンで置換した、特定数の炭素原子をもつ分岐及び直鎖の飽和脂肪族炭化水素基の両方を含むものとする(たとえば C_vF_w {ここで $v=1\sim3$ 及び $w=1\sim(2v+1)$)。ハロアルキルの例としては、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ペンタクロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、及びヘプタクロロプロピルが挙げられるが、これらに限定されない。「ハロアルコキシ」は、酸素橋架を介して結合した表示された数の炭素原子をもつ上記定義のハロアルキル基を指し、たとえばトリフルオロメトキシ、ペンタフルオロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシなどがある。「ハロアルキルチオ」は、硫黄橋架を介して結合した表示された数の炭素原子をもつ上記定義のハロアルキル基を意味するものとする。

30

【0106】

本明細書中で使用する「Het」なる用語は、N、O及びSから独立して選択された1、2、3または4個のヘテロ原子を含有し、且つハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 $-S(=O)_nR^c$ 、 $-C(=O)R^a$ 、若しくは $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、ビシナル- OCH_2CH_2O- 、ビシナル- OC_{1-2} ハロアルキルO-、ビシナル- OCH_2O- 、若しくはビシナル- CH_2OCH_2O- 、 $=O$ 、ハロゲン、シアノ、 $-R^bOR^a$ 、 $-R^bSR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OR^a$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-CN$ 、ニトロ、 $-OH$ 、 $-NHR^a$ 、 $-NR^a_2$ 、 $-NHC(=O)R^a$ 、 $N=NR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aOR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^bNR^aR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^bOR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^bS(=O)_nR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^bHet$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^bNR^aR^a$ 、 $-C(=O)R^bNR^aR^a$ 、 $-C(=NOR^a)R^a$ 、 $-C(=NCN)R^a$ 、 $-NR^aS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^bC(=O)NR^aR^a$ 、または $-S(=O)_2NR^aR^bC(=O)OR^a$ から選択される0、1または3個の置換基により置換された、5または6員の、飽和または不飽和複素環を意味するものとする。

40

【0107】

本明細書中で使用する「複素環」または「複素環の」または「ヘテロサイクリル」なる用語は、その環の中に3～20個の原子を含み、且つその環構造の一部として、N、O及びSから独立して選択される、一つ以上のヘテロ原子をもつ、環を含有する一価及び二価の構

50

造体を指す。複素環基は、1個以上の二重結合を含有する、飽和または不飽和であってもよく、複素環基は2個以上の環を含むことができる。本明細書中で使用する複素環は、得られる化合物が安定であるならば、炭素上またはヘテロ原子上で置換されていてもよい。具体的に言えば、前記複素環の窒素は、場合により四級化していてもよい。前記複素環のSとOの原子の総数が1を超えるとき、これらのヘテロ原子は互いに隣接しないと考えられる。

【0108】

複素環の例としては、1H-インダゾール、2-ピロールインドリル、2H,6H-1,5,2-ジチアジニル、2H-ピロールイル、3H-インドールイル、4-ピペリドニル、4aH-カルバゾール、4H-キノリジニル、6H-1,2,5-チアジアジニル、アクリジニル、アゼチジン、アジリジン、アゾシニル(azocinyl)、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダザロニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、b-カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H,6H-1,5,2-ジチアジニル、ジオキソラン、フリル、2,3-ジヒドロフラン、2,5-ジヒドロフラン、ジヒドロフロ[2,3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、ホモピペリジニル、イミダゾリジン、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキシラン、オキサゾリジニルペリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナラサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ペリジニル(pteridinyl)、ピペリドニル、4-ピペリドニル、プリニル、ピラニル、ピロリジン、ピロリン、ピロリジン、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、N-オキシド-ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリニル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、カルボリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、チオファン、チオテトラヒドロキノリニル、6H-1,2,5-チアジアジニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、チラン(thiirane)、トリアジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,5-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、キサンテニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0109】

上記多環式複素環に加えて、複素環または複素環化合物は多環式複素環部分を含み、ここで二つ以上の環の間の環融合は、両方の環に共通の2個以上の結合と、両方の環に共通の3個以上の原子とを含む。そのような橋架複素環の例としては、キヌクリジン、ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン及び7-オキサピシクロ[2.2.1]ヘプタンが挙げられる。

【0110】

本明細書中で使用する「医薬的に許容可能な」なる用語は、信頼できる医学的判断の範囲内で、極度の毒性、刺激、アレルギー反応または、他の問題若しくは妥当な利益/損害比に比例した厄介な問題なく、人間及び動物の組織と接触して使用するのに好適なこれらの化合物、材料、組成物及び/または剤形を指す。

【0111】

本明細書中で使用する「医薬的に許容可能な塩」なる用語は、親化合物の酸または塩基塩をつくることによって親化合物が変性されている、開示された化合物の誘導体を指す。

医薬的に許容可能な塩の例としては、アミン類などの塩基性残渣の鉱酸若しくは有機酸塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリまたは有機塩などが挙げられるが、これらに限定されない。この医薬的に許容可能な塩としては、たとえば非毒性の無機または有機酸から形成した、親化合物の慣用の非毒性塩または四級アンモニウム塩が挙げられる。たとえば、そのような慣用の非毒性塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸から誘導した塩；及び酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、蔞酸、イセチオン酸などの有機酸から製造した塩が挙げられる。 10

【0112】

本発明の医薬的に許容可能な塩は、慣用の化学的合成法によって塩基性部分または酸性部分を含む親化合物から合成することができる。一般的に、そのような塩は、水中、または有機溶媒中、またはこれらの二つの混合物中で、これらの化合物の遊離酸または塩基形と、化学量論量の好適な塩基または酸とを反応させることにより製造することができる。通常、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルなどの非水性媒体が好ましい。好適な塩のリストは、本明細書中、参照として含まれる、Remington's Pharmaceutical Sciences、17版、Mack Publishing Company、Easton、Pa.、1985年、1418頁に知見される。 20

【0113】

「プロドラッグ」は、そのようなプロドラッグを哺乳類被験者にin-vivo投与するときに、式(1)の活性親薬剤を放出する任意の供給結合したキャリアを含むものとする。式(1)の化合物のプロドラッグは、変性体を日常的な操作またはin-vivoで親化合物に開裂させるように、化合物中に存在する官能基を変性させることによって製造する。プロドラッグとしては式(1)の化合物を含み、ここでヒドロキシ、アミノまたはスルフヒドリル基は、式(1)の化合物またはプロドラッグを哺乳類被験者に投与するときに、開裂してそれぞれ遊離ヒドロキシル、遊離アミノ、または遊離スルフヒドリル基を形成する、任意の基に結合している。プロドラッグの例としては、式(1)の化合物中のアルコール及びアミン官能基のアセテート、ホルメート及びベンゾエート誘導体などが挙げられるが、これらに限定 30

【0114】

「安定な化合物」及び「安定な構造」とは、反応混合物から有用な程度の純度への単離及び有効な治療剤への配合に十分に耐える化合物を意味するものとする。

製剤

本発明の化合物は、経口、頬内、腔内、直腸内、吸入、舌下、筋肉内、皮下、局所、鼻腔内、腹腔内、胸郭内、静脈内、硬膜内、鞘内、脳室内、及び関節への注射によって投与することができる。

【0115】

個々の投薬計画及び容量レベルを特定の患者に対して最も適当なものとして考慮するとき、容量は、投与経路、疾患の重篤度、患者の年齢及び体重並びに、主治医によって通常考慮される他の因子に依存する。 40

【0116】

本発明の治療で使用するための本発明の化合物の有効量は、温血動物、特にヒトで感染の症状を取り除くため、感染の進行を遅延させるため、または感染症状を示す患者で悪化する危険性を軽減させるのに十分な量である。

【0117】

本発明の化合物から医薬組成物を製造するためには、医薬的に許容可能なキャリアは固体でも液体であってもよい。固体形の製剤としては、粉末、錠剤、分散性粒子、カプセル、サシェ、及び座薬が挙げられる。 50

【0118】

固体キャリアは一種以上の物質であってもよく、これは希釈剤、フレーバー剤、溶解補助剤、滑剤、懸濁剤、バインダーまたは錠剤崩壊剤として機能することもでき、被包剤であってもよい。

【0119】

粉末では、キャリアは微粉末固体であり、これは微粉碎活性成分との混合物中にある。錠剤では、活性成分は、好適な割合で必要な結合特性をもつキャリアと混合し、所望の形状及びサイズに圧縮する。

【0120】

座薬組成物を製造するためには、脂肪酸グリセリドとココアバターとの混合物などの低温で融解するワックスを最初に融解し、攪拌などによって活性成分をその中に分散させる。次いで融解した均質混合物を慣用のサイズの型に流し入れ、放冷して固化させる。

【0121】

好適なキャリアとしては、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラクトース、糖、ペクチン、デキストリン、スターチ、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、ココアバターなどが挙げられる。

【0122】

本発明の化合物の幾つかは、種々の無機酸及び有機酸、並びに塩基と塩を形成することができ、そのような塩は本発明の範囲内でもある。かかる酸付加塩の例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、コリン塩、クエン酸塩、シクロヘキシルスルファミン酸塩、ジエチレンジアミン、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩(hemisulfate)、2-ヒドロキシエチル-スルホン酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、メグルミン、2-ナフタレンスルホン酸塩、硝酸塩、蔞酸塩、パモ酸塩(pamoate)、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、リン酸塩、2リン酸塩、ピクリン酸塩、ピパリン酸塩、プロピオン酸塩、キナ酸塩(quinate)、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルファミン酸、スルファニル酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩(p-トルエンスルホン酸塩)、トリフルオロ酢酸塩、及びウンデカン酸塩が挙げられる。塩基塩としては、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、たとえばナトリウム、リチウム及びカリウム塩、アルカリ土類金属塩、たとえばアルミニウム、カルシウム及びマグネシウム塩、有機塩基との塩、たとえばジシクロヘキシルアミン塩、N-メチル-D-グルカミン、及びアミノ酸、たとえばアルギニン、リジン、オルニチンなどの塩が挙げられる。また、塩基性窒素含有基は、低級アルキルハライド、たとえばメチル、エチル、プロピル及びブチルハライド；ジアルキルサルフェート、たとえばジメチル、ジエチル、ジブチル；ジアミルサルフェート；長鎖ハライド、たとえばデシル、ミリスチル及びステアリルハライド；ベンジルハライドなどのアルキルハライドなどの薬剤で四級化することができる。非毒性の生理的に許容可能な塩が好ましいが、生成物を単離または精製する際には、他の塩も有用である。

【0123】

この塩は、この塩が不溶性である溶媒若しくは媒体、または水などの媒体中で、好適な酸の一当量以上と生成物の遊離塩基形とを反応させ、これを真空下で除去するか、または好適なイオン交換樹脂で既存の塩のアニオンをもう一種のアニオンと交換することによるなどの慣用手段により形成することができる。

【0124】

ヒトを含む哺乳類の治療的処置(予防的処置を含む)のための式(1)の化合物またはその医薬的に許容可能な塩を使用するために、通常、医薬組成物として標準的な薬務に従って配合する。

【0125】

10

20

30

40

50

本発明の化合物に加えて、本発明の医薬組成物は、本明細書中で参照される一つ以上の症状の処置において、一つ以上の価値のある薬剤を含むか、または同時投与 (co-administration) (同時にまたは順次) することもできる。

【0126】

組成物なる用語は、医薬的に許容可能なキャリアと一緒に活性成分またはその医薬的に許容可能な塩の配合物を包含するものとする。たとえば、本発明は、錠剤、カプセル、水性若しくは油性溶液、懸濁液、エマルション、クリーム、軟膏、ゲル、点鼻薬、座薬、吸入用の微粉末若しくはエロゾルまたはネブライザー、及び、非経口用に関して (静脈内、筋肉内または輸液を含む)、滅菌の水性若しくは油性溶液または懸濁液または滅菌エマルションの形態に当業界で公知の手段によって配合することができる。

10

【0127】

液体形組成物としては、溶液、懸濁液及びエマルションが挙げられる。活性化合物の滅菌の水または水-プロピレングリコール溶液は、非経口投与に好適な液体製剤の例として記載することができる。液体組成物は、水性ポリエチレングリコール溶液の溶液中に配合することもできる。経口投与用の水溶液は、水に活性成分を溶解させ、所望により好適な着色剤、フレーバー剤、安定剤及び増粘剤を添加することによって製造することができる。経口用途用の水溶液は、天然合成ガム、樹脂、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、及び医薬製剤業界で公知の他の懸濁化剤などの種々の材料と一緒に水中に微粉末化活性成分を分散させることによって製造することができる。

【0128】

20

医薬組成物は単位剤形とすることができる。そのような形状では、本組成物は、活性成分の好適な量を含む単位剤形に分割する。この単位剤形は、包装した製剤であってもよく、このパッケージは、個々の量の製剤を含むし、たとえば包装した錠剤、カプセル及びバイアルまたはアンプル中の粉末がある。この単位剤形は、カプセル、サシェ、または錠剤自体であってもよく、これはこれらの包装形のいずれの好適な数であってもよい。

【0129】

合成

本発明の化合物は、有機合成の当業者に公知の種々の方法で製造することができる。本発明の化合物は、合成化学の当業者に公知の合成法、または当業者により理解されているその変形と共に、以下に記載の方法を使用して製造することができる。そのような方法としては、以下に記載のものが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書中に引用した全ての文献は、本明細書中、その全体を参照として含む。

30

【0130】

本発明の新規化合物は、本明細書中に記載の反応及び方法を使用して製造することができる。この反応は、使用される試薬及び材料に好適な溶媒中で実施され、変形に適している。また、以下に記載の合成法の記載において、溶媒、反応雰囲気、反応温度、実験時間及び仕上げ手順を含む全ての提案された反応条件は、その反応に標準的な条件として選択されたものであると理解すべきであり、これは当業者には容易に理解されるべきことである。この分子の種々の位置に存在する官能基は、提案された試薬及び反応と適合しなければならないことは、有機合成の当業者には理解されよう。反応条件と適合性であるという、置換基に対するそのような制限は当業者には明らかであり、別法も使用できるに違いない。

40

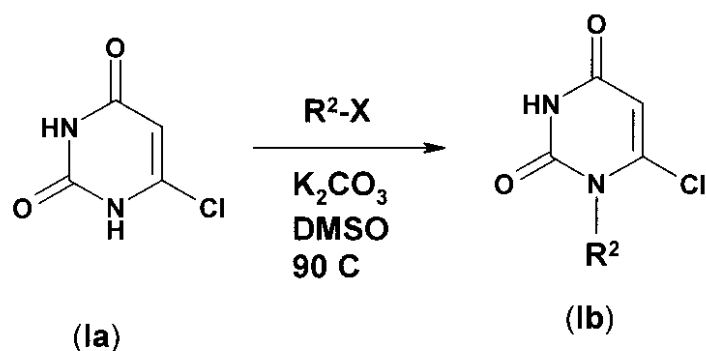
【0131】

そのようなプロセスの例を以下に説明する。

本発明のある側面では、以下に記載のように、式Ibの中間体化合物は、式Iaの化合物を、DMSO等の溶媒中の R^2-X と、 K_2CO_3 などの塩基と反応させることによって形成することができる。

【0132】

【化 3 4】



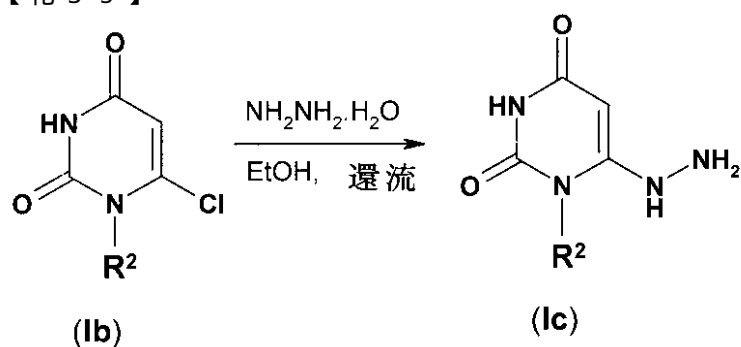
10

【0 1 3 3】

式 1c の中間体化合物は、以下のように、エタノール中、式 1b の化合物と $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ とを反応させることにより形成することができる。

【0 1 3 4】

【化 3 5】



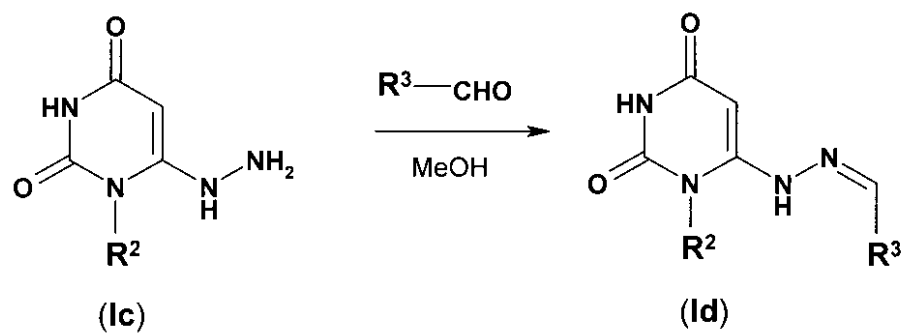
20

【0 1 3 5】

式 1d の中間体化合物は、以下の如く、メタノール中で式 1c の化合物と $\text{R}^3\text{-CHO}$ とを反応させることによって形成することができる。

【0 1 3 6】

【化 3 6】



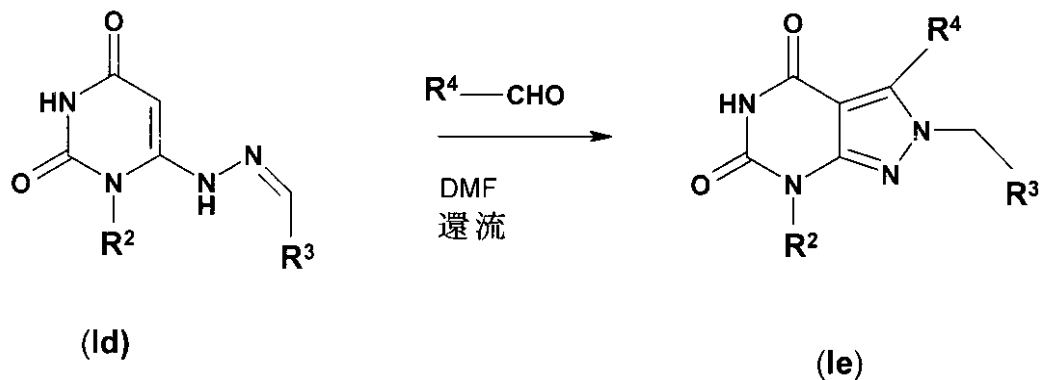
40

【0 1 3 7】

式 1e の中間体化合物は、以下の如く、式 1d の化合物と $\text{R}^4\text{-CHO}$ とを反応させ、ピペリジンと共に DMF 中で還流することによって形成することができる。

【0 1 3 8】

【化 3 7】



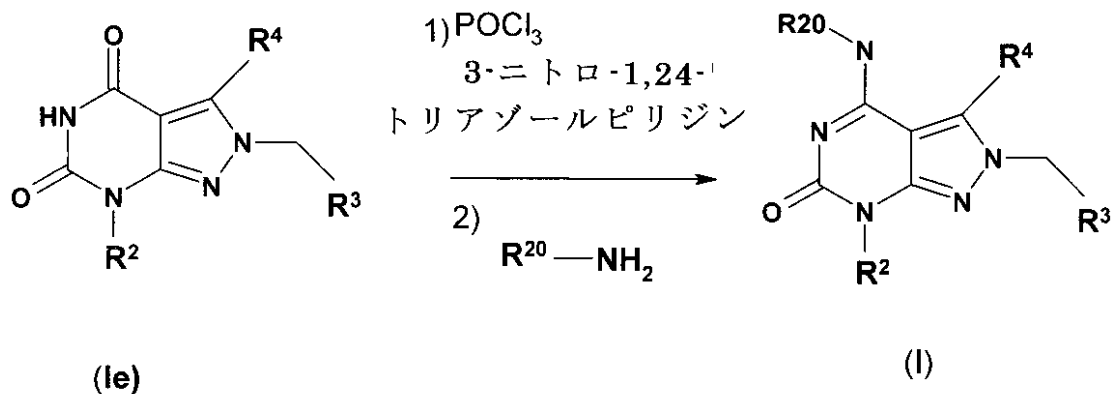
10

【 0 1 3 9 】

式Iの化合物は、以下の如く、式Ieの化合物と POCl_3 、3-ニトロ-1,2,4-トリアゾールとをピリジン中、70 で、続いてアミン($\text{R}^{20}\text{-NH}_2$)と反応させることによって形成することができる。

【 0 1 4 0 】

【化 3 8】



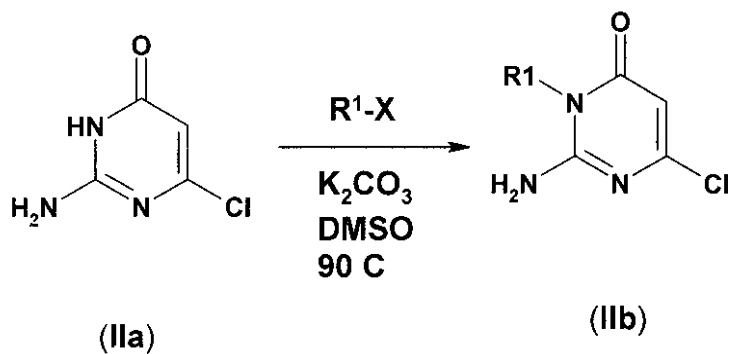
20

【 0 1 4 1 】

本発明のある側面では、式IIbの中間体化合物は、以下の如く、DMSOなどの溶媒中、式IIaの化合物と $\text{R}^2\text{-X}$ と K_2CO_3 などの塩基を反応させることによって形成することができる。

【 0 1 4 2 】

【化 3 9】



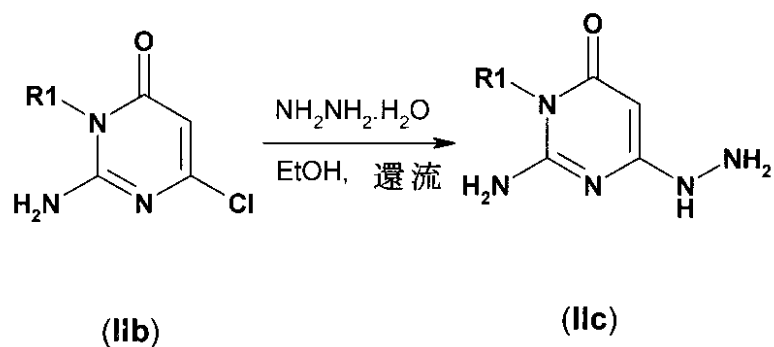
40

【 0 1 4 3 】

式IIcの中間体化合物は、以下のように、式IIbの化合物と $\text{NH}_2\text{NH}_2\text{H}_2\text{O}$ をエタノール中で反応させ、還流することによって形成することができる。

【 0 1 4 4 】

【化 4 0】



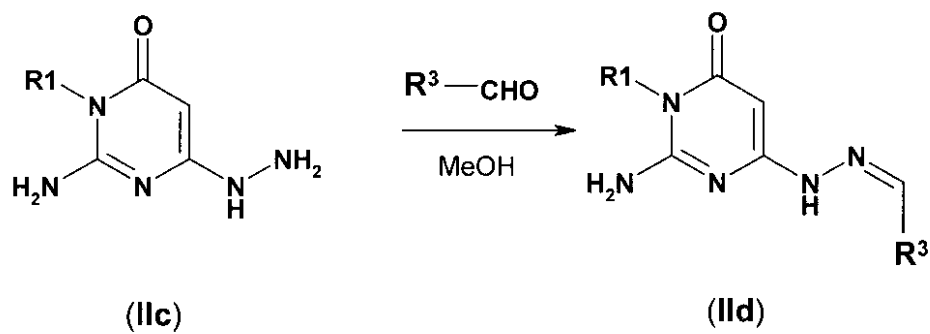
10

【 0 1 4 5】

式 IId の中間体化合物は、以下のように、メタノール中、式 Iic の化合物と R^3 -CHO とを反応させることによって形成することができる。

【 0 1 4 6】

【化 4 1】



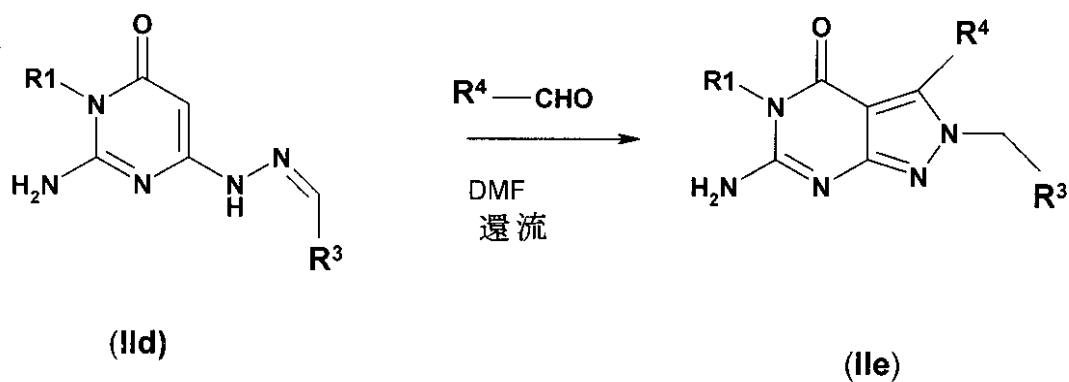
20

【 0 1 4 7】

式 IIe の中間体化合物は、以下のように、IId の化合物と R^4 -CHO とを反応させ、DMF 中、ピペリジンと還流させることによって形成することができる。

【 0 1 4 8】

【化 4 2】



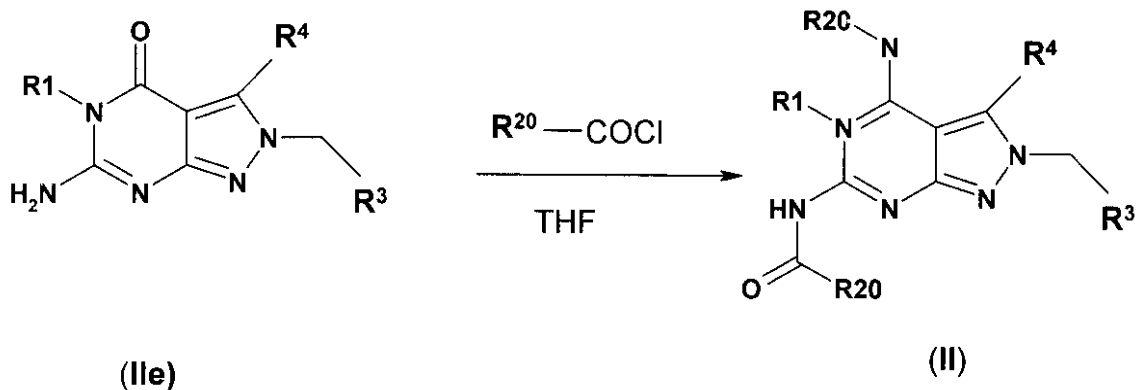
40

【 0 1 4 9】

式 II の化合物は、以下のように、(R^{20} -COCl) 中、式 IIe の化合物とアシルクロリドとを反応させることにより形成することができる。

【 0 1 5 0】

【化 4 3】



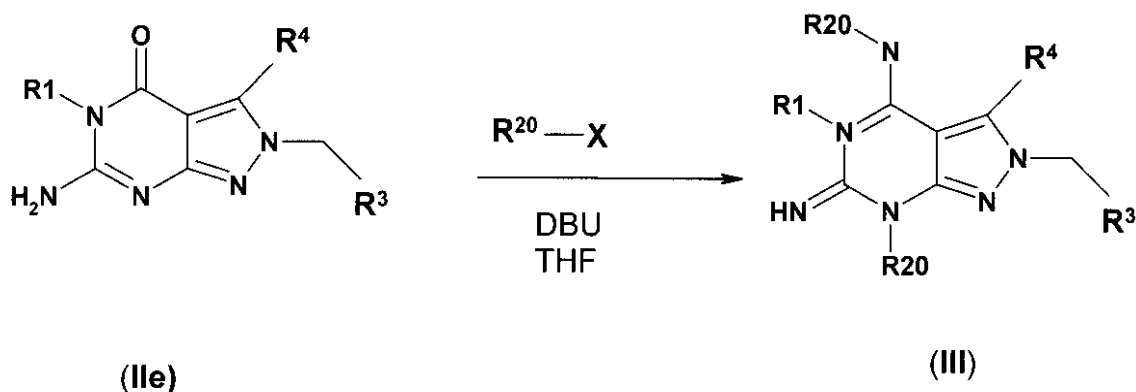
10

【0151】

本発明のある側面では、式IIIの化合物は、以下の如く、THFなどの溶媒中で式IIeの化合物と R^2-X とDBUなどの塩基とを反応させることにより形成することができる。

【0152】

【化 4 4】



20

【0153】

実施例

実施例で使用した化学的略号は以下の通りである：Bocはt-ブトキシカルボニル、Cbzはベンジルオキシカルボニル、DCMは塩化メチレン、DIPEAはジイソプロピルエチルアミン、DMFはN,N-ジメチルホルムアミド、DMSOはジメチルスルホキシド、Et₂Oはジエチルエーテル、EtOAcは酢酸エチル、TFAはトリフルオロ酢酸、THFはテトラヒドロフランを意味する。溶媒混合物は、容積パーセントまたは容積比として与えられる。NMRスペクトルが複雑な場合には、特徴的なシグナルのみを報告する。

30

【0154】

実施例で使用する他の用語は以下のように定義する。atm.は大気圧、equiv.は当量、hは時間、T_bは浴温、HPLCは高速液体クロマトグラフィー、minは分、NMRは核磁気共鳴、psiは1平方インチ当たりのポンドを意味する。

40

【0155】

(i)温度は、摂氏(°C)で与える；他に記載しない限り、操作は、室温または周囲温度、すなわち18~25 °Cで実施した。

(ii)有機溶媒は、無水硫酸マグネシウムまたは硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒の蒸発は、減圧(600-4000パスカル；4.5~30mmHg)下、浴温60 °C以下でロータリーエバポレーターを使用して実施した。

(iii)クロマトグラフィーは、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーまたは、Isoluteカラムを使用するJones ChromatographyによるFlashMaster(商標)により実施した。薄層クロマトグラフィー(TLC)はシリカゲルプレート上で実施した。

(iv)通常、反応の経過は、TLCまたは分取HPLCにより追跡し、反応時間は、説明のためだ

50

けに記した。

(v)融点は、修正せず、(dec)は分解を示す。

(vi)最終生成物は、十分なプロトン核磁気共鳴(NMR)スペクトルを有していた。

(vii)与えられる場合には、NMRデータは、主な特徴的なプロトンのデルタ値の形態であり、内部標準としてテトラメチルシラン(TMS)に対する100万分の1(ppm)で表し、重クロロホルム(CDCI₃)またはDMSO-d₆またはCD₃ODを溶媒として使用して300MHzまたは500MHzで測定した。シグナル形状に関する慣用の略号は、ABスペクトルに関しては、直接観察されたシフトを報告する。カップリング定数(J)は、Hzで表す。Arは、帰属がなされるときは芳香族部分であることを示す。

(viii)減圧は、絶対圧力としてパスカル(Pa)で示す。高圧は、ゲージ圧、barで表す。

10

(ix)溶媒比は、容積：容積(v/v)で示す。

(x)マスペクトル(MS)は、大気圧エレクトロスプレーイオン化(ESI)で自動化システムを使用して実施した。一般的に、親の質量が観察されるとき、スペクトルだけを報告する。同位体分裂が複数のマスペクトルピーク(たとえば、塩素イオンが存在するとき)となる場合には、分子に関して最小質量の主イオンを報告する。

【0156】

本発明を以下の非限定的実施例により説明する。

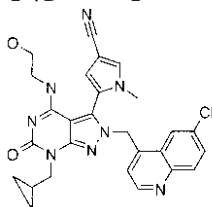
実施例 1

5-{2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-4-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル

20

【0157】

【化45】



【0158】

30

(a)6-クロロ-1-シクロプロピルメチルピリミジン-2,4[1H,3H]ジオン

6-クロロウラシル(49.64g, 0.34mol; Lancaster)を無水DMSO(375mL)に溶解し、窒素下、固体K₂CO₃(23.46g, 0.17mol)で処理した。得られた白色懸濁液を約80~90℃に加熱し、その温度に2 1/4時間保持した。温度が上昇するに連れて発泡が観察され、次いで反応混合物は殆ど透明になった。臭化シクロプロピルメチル(65g, 0.48mol)を、シリンジを介してニートで添加すると、白色のふわふわした沈殿が形成した。この後、触媒量のKI(2.88g, 0.017mol)を添加した。この反応混合物を19時間加熱すると、殆ど均質となり、次いで粒子状の沈殿で濁り、反応が進行するに連れて最終的にはオレンジ色になり、不均質のままであった。375mLの1N NaOH(水溶液：aq)を熱反応混合物に添加すると、これは暗色化且つ透明になった。熱を除去し、反応混合物を攪拌しながら室温に放冷した。これを4×125mLのトルエンで洗浄し、有機洗浄液を廃棄した。この水性相を約100mLの濃HCl(水溶液)を添加してpH2~3にした。水50mLを添加し、室温で1時間後、沈殿形成が開始し、氷で冷却すると結晶化が完了した。この黄色-緑色の固体を濾過により集め、非常に冷たいエーテルで洗浄して、着色を殆ど除去し、次いで真空下で乾燥した。収率：29.37g(43%)、鮮黄色固体。

40

【0159】

(b)1-シクロプロピルメチル-6-ヒドラジノピリミジン-2,4[1H,3H]ジオン

6-クロロ-1-シクロプロピルメチルウラシル(24.34g, 0.12mol)を、窒素下、無水エタノール(245mL)に懸濁させた。無水ヒドラジン(11.69g, 0.36mol)を過剰量でシリンジを介して添加すると、透明黄色溶液になった。この反応混合物を80~85℃で1時間加熱し、熱を

50

適用して数分以内に、鮮黄色結晶が形成し始めた。この反応混合物を室温に冷却し、次いで氷浴中で冷却し、粗な生成物を濾過により集めた。 $N_2H_4 \cdot xHCl$ を冷水と共にすりつぶして除去すると、薄黄色固体状の生成物20.47g(86%)が得られた。Mp221°C(dec)。

【0160】

(c)6-クロロキノリン-4-カルボアルデヒド[3-(シクロプロピルメチル)-2,6-ジオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロピリミジン-4-イル]ヒドラジン

1-シクロプロピルメチル-6-ヒドラジノピリミジン-2,4[1H,3H]ジオン(5.05g)のメタノール(75mL)中の溶液に、6-クロロキノリン4-カルボアルデヒド(5.30g)を添加した。一晩攪拌した後、反応物を濾過すると、黄色固体が得られた(10g)。

【0161】

(d)5-{2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-シクロプロピルメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル

5-ホルミル-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル(2.5g)のDMF(50mL)中の溶液に、6-クロロキノリン-4-カルボアルデヒド[3-(シクロプロピルメチル)-2,6-ジオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロピリミジン-4-イル]ヒドラジン(5.66g)及びピペリジン(2mL)を添加した。一晩、 $T_b=75$ で攪拌した後、反応物を酢酸エチルと水で希釈した。有機溶液を集め、飽和 $NaHCO_3$ 、次いで塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、濾過し、濃縮した。残渣をFlashMaster(商標)で精製すると、白色固体8.63gが得られた。Mass: 486(M+H)⁺。

【0162】

(e)5-{2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-4-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル

5-{2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-シクロプロピルメチル-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル(0.42g)のピリジン(5mL)中の溶液に、4-クロロフェニルホスホロジクロリデート(0.5mL)と3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール(0.15g)を添加した。3時間加熱($T_b=50$)した後、反応物を酢酸エチルで希釈した。この有機溶液を飽和 $NaHCO_3$ 次いで塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、濾過し、濃縮した。この残渣をTHF(10mL)とエタノールアミン(1.0mL)に溶解した。3時間後、反応物を濃縮した。この残渣を、FlashMaster(商標)を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、0.22gが形成した。ES(M+H)⁺=529。

【0163】

実施例1eの方法に従って、以下の実施例を、5-{2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリルと好適なアミンの反応により実施した。

【0164】

実施例2

5-{4-ジメチルアミノ-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-イソブチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル

【0165】

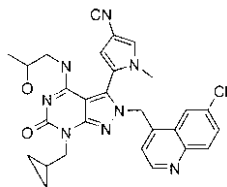
10

20

30

40

【化 4 6】



アミン: 1-アミノ-2-プロパノール

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 0.51 (d, *J*=5.65 Hz, 4 H) 1.16 (d, 3 H) 1.46 (m, 1 H) 3.07 (d, *J*=2.64 Hz, 2 H) 3.98 (m, 4 H) 5.12 (m, 1 H) 5.65 (d, *J*=2.45 Hz, 1 H) 6.73 (s, 1 H) 6.81 (dd, *J*=4.24, 2.54 Hz, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.72 (dd, *J*=8.85, 2.26 Hz, 1 H) 7.97 (d, *J*=2.07 Hz, 1 H) 8.11 (d, *J*=9.04 Hz, 1 H) 8.82 (d, *J*=4.33 Hz, 1 H); ES (M+H)⁺ = 544.

10

【 0 1 6 6 】

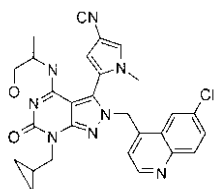
実施例 3

5-{2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-4-[(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)アミノ]-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル

20

【 0 1 6 7 】

【化 4 7】



アミン: 2-アミノ-1-プロパノール

ES (M+H)⁺ = 544.

30

【 0 1 6 8 】

実施例 4

5-{2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-4-[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル

【 0 1 6 9 】

OCCN1C(=O)N2C(=N1)N(C3C4C(C3)CC4)C(=N2)C5=CC=C(C=C5)C6=CC=CC=C6Cl

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 0.51 (d, *J*=5.46 Hz, 4 H) 1.48 (m, 1 H) 1.68 (m, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.70 (m, 4 H) 4.00 (m, 2 H) 5.63 (s, 1 H) 5.80 (m, 1 H) 6.69 (d, *J*=1.32 Hz, 1 H) 6.77 (d, *J*=4.52 Hz, 1 H) 7.29 (m, 1 H) 7.71 (dd, *J*=9.04, 2.07 Hz, 1 H) 7.96 (d, *J*=2.07 Hz, 1 H) 8.11 (d, *J*=9.04 Hz, 1 H) 8.82 (d, *J*=4.33 Hz, 1 H); ES (M+H)⁺ = 544.

実施例 1 c~e の方法に従って、6-クロロ-1-イソブチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンで出発して、以下の実施例を5-{2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-イソブチル-4,6-ジオキサ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリルと好適なアミンで実施した。

5-{4-アミノ-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-イソブチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール

CN(C)C1=NC(=O)N2=C(N1)N(C3=CC=C(C=C3)N4C=CC(=N4)C=C5C(=CC=C5)N=C5)C=C(N2)C#N

¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 1.00 (dd, *J*=10.40, 6.62 Hz, 6 H) 2.40 (m, 1 H) 3.02 (s, 3 H) 3.91 (d, *J*=7.57 Hz, 2 H) 5.64 (s, 2 H) 6.74 (s, 1 H) 6.77 (d, *J*=4.41 Hz, 1 H) 7.31 (d, *J*=1.26 Hz, 1 H) 7.72 (dd, *J*=9.14, 2.21 Hz, 1 H) 8.00 (d, *J*=2.21 Hz, 1 H) 8.11 (d, *J*=8.83 Hz, 1 H) 8.82 (d, *J*=4.41 Hz, 1 H); ES (M+H)⁺ = 487.

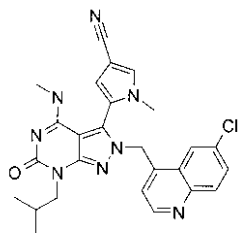
5-{4-メチルアミノ-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-イソブチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニ

50

トリル

【 0 1 7 4 】

【 化 5 0 】



アミン： メチルアミン

10

^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 0.99 (m, 6 H) 2.44 (m, 1 H) 3.01 (m, 6 H) 3.96 (m, 2 H) 5.62 (s, 2 H) 6.73 (s, 1 H) 6.77 (d, $J=3.47$ Hz, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.73 (d, $J=8.51$ Hz, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 8.12 (d, $J=8.83$ Hz, 1 H) 8.82 (d, $J=3.78$ Hz, 1 H); ES (M+H)⁺ = 501.

【 0 1 7 5 】

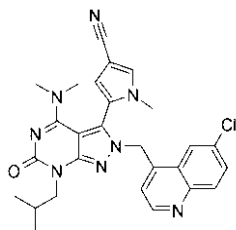
20

実施例 7

5-{4-ジメチルアミノ-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-イソブチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル

【 0 1 7 6 】

【 化 5 1 】



アミン： ジメチルアミン

30

^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 0.98 (m, 6 H) 2.41 (m, 1 H) 2.85 (s, 6 H) 2.99 (s, 3 H) 4.03 (m, 2 H) 5.73 (m, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 6.74 (d, $J=4.41$ Hz, 1 H) 7.27 (m, 1 H) 7.72 (m, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 8.12 (m, 1 H) 8.82 (d, $J=4.10$ Hz, 1 H); ES (M+H)⁺ = 515.

40

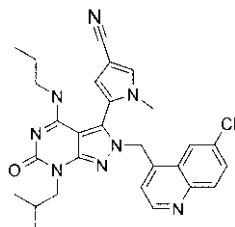
【 0 1 7 7 】

実施例 8

5-{4-プロピルアミノ-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-イソブチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル

【 0 1 7 8 】

【化 5 2】



アミン: プロピルアミン

¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 0.82 (t, *J*=7.41 Hz, 3 H) 1.01 (dd, *J*=11.35, 6.62 Hz, 6 H) 1.47 (m, 2 H) 2.44 (m, 1 H) 3.01 (s, 3 H) 3.46 (dd, *J*=22.07, 5.68 Hz, 2 H) 3.96 (m, *J*=15.45, 7.57 Hz, 1 H) 4.45 (m, 1 H) 5.63 (s, 2 H) 6.75 (d, *J*=1.58 Hz, 1 H) 6.78 (d, *J*=4.41 Hz, 1 H) 7.35 (d, *J*=1.58 Hz, 1 H) 7.73 (dd, *J*=9.14, 2.21 Hz, 1 H) 8.02 (d, *J*=2.21 Hz, 1 H) 8.12 (d, *J*=8.83 Hz, 1 H) 8.82 (d, *J*=4.10 Hz, 1 H); ES (M+H)⁺ = 529.

10

20

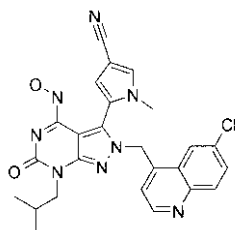
【 0 1 7 9 】

実施例 9

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-4-(ヒドロキシアミノ)-7-イソブチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル

【 0 1 8 0 】

【化 5 3】



アミン: ヒドロキシルアミン

¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.89 (dd, *J*=6.50, 1.98 Hz, 6 H) 2.25 (m, 1 H) 3.13 (s, 3 H) 3.68 (m, 2 H) 5.79 (m, *J*=8.85 Hz, 2 H) 6.77 (m, 1 H) 7.70 (d, *J*=1.70 Hz, 1 H) 7.80 (dd, *J*=9.04, 2.26 Hz, 1 H) 8.05 (d, *J*=9.04 Hz, 1 H) 8.14 (d, *J*=2.07 Hz, 1 H) 8.79 (d, *J*=4.33 Hz, 1 H) 9.41 (s, 1 H) 10.28 (s, 1 H); ES (M+H)⁺ = 503

30

40

【 0 1 8 1 】

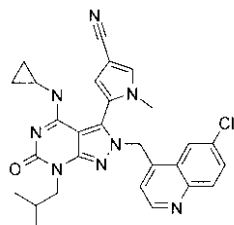
実施例 10

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-4-(シクロプロピルアミノ)-7-イソブチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル

【 0 1 8 2 】

50

【化 5 4】



アミン: シクロプロピルアミン

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 0.83 (m, 4 H) 0.99 (m, 6 H) 2.45 (m, 1 H) 2.98 (s, 3 H) 3.83 (m, 1 H) 3.96 (t, *J*=7.44 Hz, 1 H) 5.65 (m, 1 H) 6.71 (d, *J*=0.94 Hz, 1 H) 6.76 (d, *J*=4.33 Hz, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.71 (m, 1 H) 7.99 (d, *J*=1.70 Hz, 1 H) 8.10 (m, 1 H) 8.81 (d, *J*=4.33 Hz, 1 H); ES (M+H)⁺ = 528

10

【 0 1 8 3 】

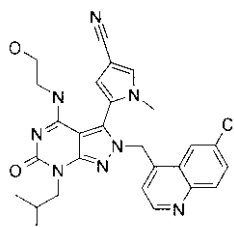
実施例 1 1

5-{2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-4-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-7-イソブチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル

20

【 0 1 8 4 】

【化 5 5】



アミン: エタノールアミン

¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 1.01 (dd, *J*=10.72, 6.62 Hz, 4 H) 2.43 (m, 1 H) 3.05 (s, 3 H) 3.65 (m, 4 H) 3.95 (dd, *J*=9.62, 7.72 Hz, 2 H) 5.10 (s, 1 H) 5.65 (s, 2 H) 6.73 (s, 1 H) 6.78 (d, *J*=4.41 Hz, 1 H) 7.33 (d, *J*=5.04 Hz, 1 H) 7.73 (dd, *J*=8.83, 1.89 Hz, 1 H) 8.00 (d, *J*=1.89 Hz, 1 H) 8.12 (d, *J*=8.83 Hz, 1 H) 8.82 (d, *J*=4.41 Hz, 1 H); ES (M+H)⁺ = 531

30

40

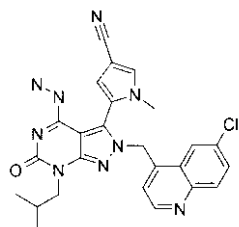
【 0 1 8 5 】

実施例 1 2

5-{2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-4-ヒドラジノ-7-イソブチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル

【 0 1 8 6 】

【化 5 6】



アミン: ヒドラジン

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 1.00 (dd, *J*=6.50, 2.54 Hz, 6 H) 2.35 (m, *J*=13.85, 6.88 Hz, 1 H) 3.18 (m, 3 H) 3.83 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H) 4.15 (s, 2 H) 5.65 (m, 2 H) 6.55 (d, *J*=1.13 Hz, 1 H) 6.71 (d, *J*=4.33 Hz, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.70 (dd, *J*=8.85, 2.07 Hz, 1 H) 7.92 (d, *J*=1.88 Hz, 1 H) 8.10 (d, *J*=9.04 Hz, 1 H) 8.79 (d, *J*=4.33 Hz, 1 H); ES (M+H)⁺ = 502

10

【 0 1 8 7 】

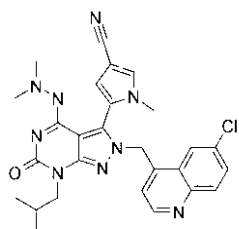
実施例 1 3

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-4-(2,2-ジメチルヒドラジノ)-7-イソブチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル

20

【 0 1 8 8 】

【化 5 7】



アミン: ジメチルヒドラジン

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 1.01 (dd, *J*=6.59, 1.51 Hz, 4 H) 2.29 (s, 6 H) 2.36 (m, 1 H) 3.23 (s, 3 H) 3.82 (d, *J*=7.54 Hz, 1 H) 5.67 (m, 1 H) 6.54 (d, *J*=1.70 Hz, 1 H) 6.73 (d, *J*=4.52 Hz, 1 H) 7.23 (d, *J*=1.51 Hz, 1 H) 7.70 (dd, *J*=8.95, 2.17 Hz, 1 H) 7.92 (d, *J*=2.26 Hz, 1 H) 8.10 (d, *J*=9.04 Hz, 1 H) 8.80 (d, *J*=4.52 Hz, 1 H); ES (M+H)⁺ = 531

30

40

【 0 1 8 9 】

実施例 1 の方法に従って、以下の実施例は、7-イソブチル-2-(1-ナフチルメチル)-3-ピリジン-4-イル-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6(5H,7H)-ジオンと好適なアミンとの反応により実施した。7-イソブチル-2-(1-ナフチルメチル)-3-ピリジン-4-イル-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6(5H,7H)-ジオンは、段階(a)に関しては1-クロロ-2-メチルプロパン、段階(c)に関しては1-ナフタアルデヒド及び段階(d)に関してはイソニコチンアルデヒドを使用して、実施例 1 と同様の方法で合成した。

【 0 1 9 0 】

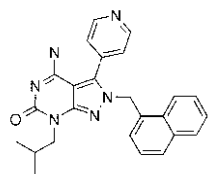
実施例 1 4

50

4-アミノ-7-イソブチル-2-(1-ナフチルメチル)-3-ピリジン-4-イル-2,7-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-オン

【0191】

【化58】



アミン： 水酸化アンモニウム

10

¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 1.01 (d, $J=6.94$ Hz, 6 H) 2.42 (m, 1 H) 3.96 (s, 2 H) 5.74 (s, 2 H) 6.76 (d, $J=7.25$ Hz, 1H) 7.19 (d, $J=5.99$ Hz, 2 H) 7.31 (m, $J=7.88$ Hz, 1 H) 7.52 (m, 2 H) 7.82 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H) 7.90 (dd, $J=7.72, 5.20$ Hz, 2 H) 8.74 (d, $J=5.99$ Hz, 2 H); ES (M+H)⁺ = 425

【0192】

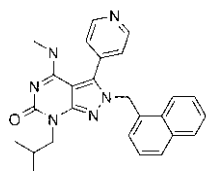
実施例 15

20

7-イソブチル-4-(メチルアミノ)-2-(1-ナフチルメチル)-3-ピリジン-4-イル-2,7-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-オン

【0193】

【化59】



アミン： メチルアミン

30

¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 1.01 (d, $J=6.94$ Hz, 6 H) 2.46 (m, 1 H) 2.99 (d, $J=4.73$ Hz, 3 H) 4.57 (m, $J=4.73$ Hz, 1 H) 5.73 (s, 2 H) 6.76 (d, $J=7.25$ Hz, 1H) 7.19 (d, $J=5.99$ Hz, 2 H) 7.31 (m, $J=7.88$ Hz, 1 H) 7.52 (m, 2 H) 7.82 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H) 7.90 (dd, $J=7.72, 5.20$ Hz, 2 H) 8.74 (d, $J=5.99$ Hz, 2 H); ES (M+H)⁺ = 439.

【0194】

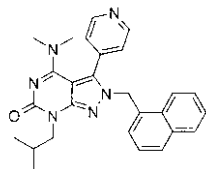
実施例 16

40

4-(ジメチルアミノ)-7-イソブチル-2-(1-ナフチルメチル)-3-ピリジン-4-イル-2,7-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-オン

【0195】

【化 6 0】



アミン: ジメチルアミン

¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 1.00 (d, *J*=6.62 Hz, 6 H) 2.43 (m, 1 H) 2.78 (s, 6 H) 4.01 (d, *J*=7.57 Hz, 2 H) 5.72 (s, 2 H) 6.75 (d, *J*=6.94 Hz, 1 H) 7.17 (d, *J*=4.73 Hz, 1 H) 7.35 (t, *J*=7.72 Hz, 1 H) 7.54 (m, 2 H) 7.83 (d, *J*=8.20 Hz, 1 H) 7.89 (dd, *J*=14.03, 8.04 Hz, 2 H) 8.66 (s, 2 H); ES (M+H)⁺ = 453.

10

【 0 1 9 6】

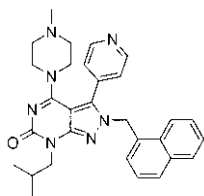
実施例 17

7-イソブチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(1-ナフチルメチル)-3-ピリジン-4-イル-2,7-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-オン

【 0 1 9 7】

【化 6 1】

20



アミン: 1-メチルピペラジン

¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.01 (d, *J*=6.94 Hz, 6 H) 2.19 (s, 3 H) 2.43 (m, 1 H) 3.35 (s, 4 H) 4.01 (d, *J*=7.57 Hz, 2 H) 5.74 (s, 2 H) 6.77 (d, *J*=6.94 Hz, 1 H) 7.18 (m, 2 H) 7.36 (m, 1 H) 7.53 (m, 2 H) 7.83 (d, *J*=8.51 Hz, 1 H) 7.89 (dd, *J*=15.29, 8.04 Hz, 2 H) 8.69 (d, *J*=5.99 Hz, 2 H); ES (M+H)⁺ = 508.

30

【 0 1 9 8】

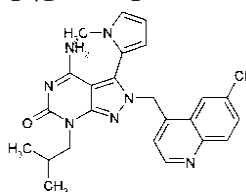
実施例 18

4-アミノ-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-イソブチル-3-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-2,7-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-オン

【 0 1 9 9】

【化 6 2】

40



【 0 2 0 0】

4-アミノ-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-イソブチル-3-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-2,7-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-オンは、段階(a)に関して

50

は1-クロロ-2-メチルプロパン、段階(d)に関しては1-メチル-1H-ピロール-2-カルボアルデヒドを使用して、実施例1と同様の方法で合成した。1H-NMR(500MHz, クロロホルム-D)
 d ppm 0.99(dd, J=9.14, 6.62Hz, 6H); 2.33(m, 1H); 3.33(s, 3H); 3.90(m, 2H); 5.71(d, J=15.76Hz, 1H); 5.87(d, J=15.45Hz, 1H); 6.46(m, 1H); 7.08(m, 1H); 7.86(dd, J=8.83, 1.89Hz, 1H); 8.04(d, J=1.89Hz, 1H); 8.31(d, J=9.14Hz, 1H); 9.01(d, J=4.73Hz, 1H); 12.66(s, 1H); ES(M+H)⁺ 462。

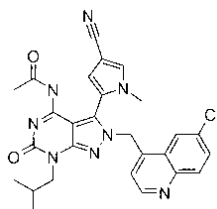
【0201】

実施例19

N-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-3-(4-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-7-イソブチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]アセト
 アミド 10

【0202】

【化63】



【0203】

5-{4-アミノ-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-イソブチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル(0.15g)のピリジン(3mL)中の溶液に、無水酢酸(0.15mL)を添加した。4時間室温で撹拌した後、反応物を濃縮し、Flash Masterにより精製した(0.072g)。1H-NMR(300MHz, クロロホルム-D) d ppm 1.00(m, 6H); 2.08(m, 3H); 2.39(m, 1H); 3.24(s, 3H); 3.91(d, J=7.72Hz, 2H); 5.75(m, 2H); 6.61(d, J=1.70Hz, 1H); 6.78(d, J=4.33Hz, 1H); 7.30(d, J=1.70Hz, 1H); 7.72(dd, J=9.04, 2.26Hz, 1H); 7.89(d, J=2.07Hz, 1H); 8.12(d, J=8.85Hz, 1H); 8.83(d, J=4.52Hz, 1H); 12.28(s, 1H); ES(M+H)⁺ 529。

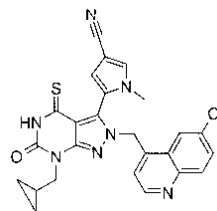
【0204】

実施例20

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-6-オキソ-4-チオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピ
 ロール-3-カルボニトリル

【0205】

【化64】



【0206】

5-{2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-4,6-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル(0.50g)のピリジン(10mL)中の溶液に、P₄S₁₀(0.72g)を添加した。一晩、加熱(T_b=110)した後、反応物を濃縮した。残渣をEtOAcと水とに溶解した。有機溶液を集め、飽和NaHCO₃及び塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、濃縮した。残渣を最初に、FlashMaster(商標)を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、0.14g得られた。1H-NMR(300MHz, クロロホルム-D) d ppm 0.56(m, 4H); 1.47(m, 1H); 3.05(s, 3H); 3.97(m, 2H); 5.70(m, 2H); 6.64(d, J=1.70Hz, 1H); 6.79(d, J=4.33Hz, 1H); 7 50

.72(dd, J=9.04, 2.26Hz, 1H); 7.94(d, J=2.07Hz, 1H); 8.12(d, J=9.04Hz, 1H); 8.84(d, J=4.33Hz, 1H); 9.12(s, 1H); ES $M+H^+$ =503。

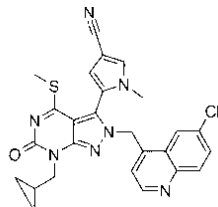
【0207】

実施例 2 1

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-4-(メチルチオ)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル

【0208】

【化 6 5】



10

【0209】

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-6-オキソ-4-チオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル(0.33g)のTHF(5mL)中の溶液に、ヨードメタン(0.10mL)と1,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ウンデク-7-エン(0.15mL)を添加した。2時間後、反応物を酢酸エチルと水で希釈した。このスラリーを濾過し、水洗すると、生成物250mgが得られた。1H-NMR(300MHz, DMSO-D₆)d ppm 0.56(d, J=5.46Hz, 4H); 1.28(m, 1H); 2.55(s, 3H); 2.95(s, 3H); 4.07(dd, J=7.25, 4.80Hz, 2H); 5.69(d, J=2.45Hz, 2H); 6.71(d, J=1.70Hz, 1H); 6.79(d, J=4.52Hz, 1H); 7.29(m, 1H); 7.72(dd, J=9.04, 2.26Hz, 1H); 7.99(d, J=2.26Hz, 1H); 8.11(d, J=9.04Hz, 1H); 8.83(d, J=4.33Hz, 1H); ES $M+H^+$ =516。

20

【0210】

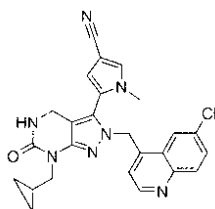
実施例 2 2

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-6-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル

30

【0211】

【化 6 6】



【0212】

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-6-オキソ-4-チオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル(0.17g)のメタノール(1mL)及びTHF(1.5mL)中の溶液に、NiCl₂·6H₂O((0.11g)を添加した。ニッケルが溶解したら、ホウ水素化ナトリウム(0.5g)を添加した。30分後、反応物を濃縮した。残渣を酢酸エチルと水で希釈した。有機溶液を飽和NaHCO₃と塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、濃縮した。残渣をFlashMaster(商標)を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、44mg得られた。1H-NMR(300MHz, DMSO-D₆)d ppm 0.34(m, 4H); 1.23(m, 1H); 3.19(s, 3H); 3.57(d, J=6.97Hz, 2H); 4.15(s, 2H); 5.63(s, 2H); 6.68(d, J=1.70Hz, 1H); 6.76(d, J=4.33Hz, 1H); 6.90(s, 1H); 7.72(d, J=1.70Hz, 1H); 7.79(dd, J=9.04, 2.26Hz, 1H); 8.05(d, J=8.85Hz, 1H); 8.17(d, J=2.07Hz, 1H); 8.80(d, J=4.52Hz, 1H); ES $M+H^+$ =472。

40

50

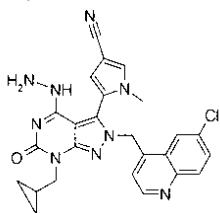
【 0 2 1 3 】

実施例 2 3

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-4-ヒドラジノ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル

【 0 2 1 4 】

【 化 6 7 】



10

【 0 2 1 5 】

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-6-オキソ-4-チオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル (0.3.0g) のアセトニトリル (5mL) 中の溶液に、ヒドラジン水和物 (0.50mL) と塩化水銀 (II) (250mg) を添加した。5 時間後、反応物を酢酸エチルで希釈し、セライトパッドで濾過した。残渣を FlashMaster (商標) を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、120mg 得られた。¹H-NMR (300MHz, DMSO-D6) δ ppm 0.44 (m, 4H); 1.34 (m, 1H); 3.17 (m, 3H); 3.80 (m, J=6.97, 6.97Hz, 2H); 5.60 (q, J=15.89Hz, 2H); 6.48 (d, J=1.70Hz, 1H); 6.71 (d, J=4.52Hz, 1H); 7.22 (d, J=1.51Hz, 1H); 7.66 (dd, J=9.04, 2.07Hz, 1H); 7.85 (d, J=2.07Hz, 1H); 8.02 (d, J=9.04Hz, 1H); 8.71 (d, J=4.33Hz, 1H); ES(M+H)⁺=500。

20

【 0 2 1 6 】

実施例 23 の方法に従って、以下の実施例は、5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-6-オキソ-4-チオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル と好適なアミンとの反応により実施した。

【 0 2 1 7 】

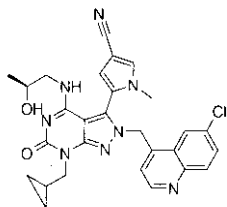
実施例 2 4

5-(2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-4-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル

【 0 2 1 8 】

30

【化 6 8】



アミン: (S)-(+)-1-アミノ-2-プロパノール

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 0.50 (d, *J*=4.52 Hz, 4 H) 1.16 (dd, *J*=6.22, 1.88 Hz, 3 H) 1.46 (m, 1 H) 2.50 (m, 1 H) 3.08 (d, *J*=3.01 Hz, 3 H) 3.89 (m, 2 H) 3.99 (m, *J*=6.78, 6.78 Hz, 1 H) 5.24 (m, 1 H) 5.66 (d, *J*=2.07 Hz, 2 H) 6.73 (d, *J*=1.70 Hz, 1 H) 6.81 (dd, *J*=4.24, 2.35 Hz, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.72 (dd, *J*=8.85, 2.07 Hz, 1 H) 7.96 (d, *J*=2.26 Hz, 1 H) 8.12 (d, *J*=8.85 Hz, 1 H) 8.83 (d, *J*=4.52 Hz, 1 H); ES (M+H)⁺= 544

10

20

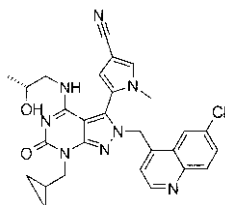
【 0 2 1 9 】

実施例 2 5

5-(2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-4-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル

【 0 2 2 0 】

【化 6 9】



アミン: (R)-(-)-1-アミノ-2-プロパノール

¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.51 (d, *J*=5.46 Hz, 4 H) 1.17 (m, 3 H) 1.47 (m, 1 H) 3.07 (d, *J*=3.20 Hz, 3 H) 3.96 (m, 2 H) 3.99 (m, 2 H) 5.18 (s, 1 H) 5.66 (d, *J*=2.45 Hz, 2 H) 6.73 (d, *J*=1.70 Hz, 1 H) 6.81 (dd, *J*=4.14, 2.45 Hz, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.72 (dd, *J*=9.04, 2.07 Hz, 1 H) 7.96 (d, *J*=2.26 Hz, 1 H) 8.11 (d, *J*=9.04 Hz, 1 H) 8.83 (d, *J*=4.33 Hz, 1 H); ES (M+H)⁺= 544

30

40

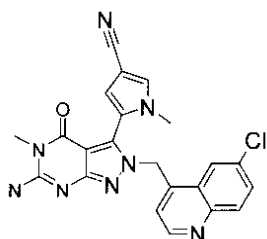
【 0 2 2 1 】

実施例 2 6

5-{6-アミノ-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル

【 0 2 2 2 】

【化 7 0】



【 0 2 2 3】

(a) 2-アミノ-6-クロロピリミジン-4(3H)-オン

10

2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン(10.6g)を、1N NaOH(100mL)に懸濁させ、加熱して還流させた。追加のNaOH(1.0g)を2時間後と4時間後に添加した。5時間後、溶液を氷浴で冷却し、酢酸で中和した。白色沈殿を濾過し、水洗し、高真空下で乾燥すると、白色固体9.28gが得られた。

【 0 2 2 4】

(b) 2-アミノ-6-クロロ-3-メチルピリミジン-4(3H)-オン

2-アミノ-6-クロロピリミジン-4(3H)-オン(5.37g)のエタノール(300mL)中の溶液に、NaOH(1.94g)を添加し、加熱($T_b=60$)した。30分後、ヨードメタン(3.0mL)を添加し、反応物を加熱し還流させた。2時間後、追加のNaOH(2.36g)とヨードメタン(1.5mL)を添加した。7時間後、反応物を濃縮した。残渣を水で希釈し、酢酸で中和した。得られた固体を濾過により集めると、高真空下で乾燥後に白色固体2.43gが得られた。

20

【 0 2 2 5】

(c) 2-アミノ-6-ヒドラジノ-3-メチルピリミジン-4(3H)-オン

2-アミノ-6-クロロ-3-メチルピリミジン-4(3H)-オン(2.43g)のメタノール中の懸濁液に、ヒドラジン水和物(12.0mL)を添加した。7時間還流した後、懸濁液を冷却し、濾過し、高真空下で乾燥すると、白色固体1.01gが得られた。

【 0 2 2 6】

(d) 6-クロロキノリン-4-カルボアルデヒド(2-アミノ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)ヒドラゾン

2-アミノ-6-ヒドラジノ-3-メチルピリミジン-4(3H)-オン(1.01g)のメタノール(20mL)中の懸濁液に、6-クロロキノリン4-カルボアルデヒド(1.35g)を添加した。3時間後、反応物を濾過すると、白色固体(2.14g)が得られた。

30

【 0 2 2 7】

(e) 5-{6-アミノ-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル

6-クロロキノリン-4-カルボアルデヒド(2-アミノ-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)ヒドラゾン(2.14g)のDMF(25mL)中の懸濁液に、5-ホルミル-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル(0.86g)とピペリジン(0.50mL)を添加した。一晩、 $T_b=60$ で攪拌した後、溶液を酢酸エチルと水で希釈した。有機溶液を集め、飽和 NaHCO_3 及び塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、濾過し、濃縮した。残渣をメタノール中に懸濁させ、濾過した(1.34g)。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.50(m, 3H); 3.28(d, $J=4.33\text{Hz}$, 6H); 5.87(m, 2H); 6.74(d, $J=1.70\text{Hz}$, 1H); 6.79(d, $J=4.33\text{Hz}$, 1H); 6.94(s, 2H); 7.79(m, 2H); 8.07(m, 2H); 8.80(d, $J=4.33\text{Hz}$, 1H); $\text{ES}(\text{M}+\text{H})^+$ 445。

40

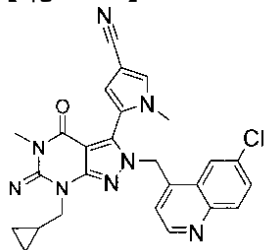
【 0 2 2 8】

実施例 27

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-6-イミノ-5-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル

【 0 2 2 9】

【化 7 1】



【 0 2 3 0】

5-{6-アミノ-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル(0.12 g)のTHF(2mL)と1,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ウンデク-7-エン(0.10mL)中の懸濁液に、(ブロモメチル)シクロプロパン(0.10mL)を添加した。反応物をマイクロ波で140℃、1時間加熱した。次いで反応物を濃縮し、FlashMaster(商標)で精製すると、茶色泡状物58mgが得られた。¹H-NMR(300MHz, DMSO-D₆)δ ppm 0.53(m, 4H); 1.40(m, 1H); 3.33(s, 3H); 3.39(s, 3H); 3.98(m, 2H); 5.68(m, 1H); 6.56(d, J=1.70Hz, 1H); 6.81(d, J=4.33Hz, 1H); 7.31(d, J=1.51Hz, 1H); 7.71(dd, J=9.04, 2.07Hz, 1H); 7.84(d, J=2.07Hz, 1H); 8.12(d, J=8.85Hz, 1H); 8.83(d, J=4.33Hz, 1H); ES (M+H)⁺ 499。

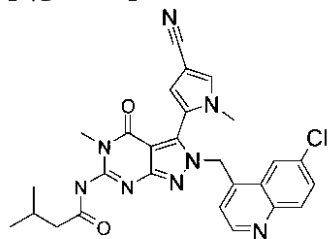
【 0 2 3 1】

実施例 28 - 29

N-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-3-(4-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-3-メチルブタンアミド

【 0 2 3 2】

【化 7 2】

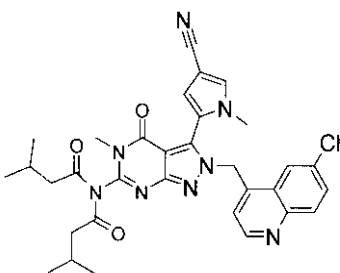


【 0 2 3 3】

N,N-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-3-(4-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-ビス-3-メチルブタンアミド

【 0 2 3 4】

【化 7 3】



【 0 2 3 5】

5-{6-アミノ-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル(0.11 g)のTHF(5mL)とトリエチルアミン(0.50mL)の溶液に、塩化イソバレリル(0.05mL)を添加し

た。一晚撪拌した後、DMF(1.0mL)、1,8-ジアザピシクロ[4.3.0]ウンデク-7-エン(0.10mL)及び追加の塩化イソバレリル(0.05mL)を添加した。さらに5時間後、反応物を温めた($T_b=55$)。再び、一晚撪拌した後、反応物を濃縮し、FlashMaster(商標)により精製すると、二種類の生成物：モノ-アシル化N-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-3-(4-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-3-メチルブタンアミド(52mg)1H-NMR(300MHz, クロロホルム-D) d ppm 1.01(m, 6H); 2.24(m, 1H); 2.40(m, J=6.97Hz, 2H); 3.39(s, 3H); 3.50(s, 3H); 5.76(dd, J=70.64, 15.64Hz, 2H); 6.60(m, 1H); 6.93(d, J=1.51Hz, 1H); 7.36(s, 1H); 7.64(m, 1H); 7.71(dd, J=9.04, 2.07Hz, 1H); 8.12(d, J=9.23Hz, 1H); 8.86(d, J=4.33Hz, 1H); 14.38(s, 1H); ES(M+H) $^{+}$ 529及びビス-アシル化N,N-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-3-(4-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]ビス-3-メチルブタンアミド(49mg)が得られた。1H-NMR(300MHz, クロロホルム-D) d ppm 0.95(m, 12H); 2.19(m, 4H); 2.65(m, 2H); 3.40(m, 6H); 5.90(dd, J=81.01, 15.26Hz, 1H); 6.67(d, J=1.70Hz, 1H); 7.06(d, J=4.52Hz, 1H); 7.39(d, J=1.51Hz, 1H); 7.63(d, J=2.07Hz, 1H); 7.71(dd, J=8.95, 2.17Hz, 1H); 8.12(d, J=9.04Hz, 1H); 8.86(d, J=4.52Hz, 1H); ES(M+H) $^{+}$ 613。

10

【0236】

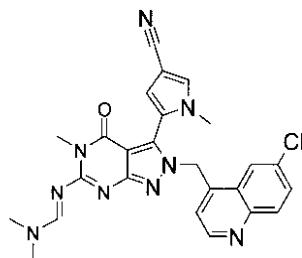
実施例30

N'-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-3-(4-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-N,N-ジメチルイミドホルムアミド

20

【0237】

【化74】



30

【0238】

5-{6-アミノ-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル(0.12g)のDMF(3mL)と1,8-ジアザピシクロ[4.3.0]ウンデク-7-エン(0.20mL)の懸濁液に、塩化プロパンスルホニル(0.10mL)を添加した。室温で一晩撪拌した後、溶液を酢酸エチルと水で希釈した。有機溶液を集め、飽和NaHCO₃と塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、濃縮した。次いで反応物を濃縮し、FlashMaster(商標)で精製すると、茶色泡状物65mgが得られた。1H-NMR(300MHz, クロロホルム-D) d ppm 3.19(d, J=9.98Hz, 6H); 3.45(s, 3H); 3.58(s, 3H); 5.80(dd, J=77.14, 15.73Hz, 2H); 6.54(d, J=1.70Hz, 1H); 7.00(d, J=4.52Hz, 1H); 7.34(d, J=1.70Hz, 1H); 7.69(m, 2H); 8.10(m, 1H); 8.78(s, 1H); 8.82(d, J=4.33Hz, 1H); ES(M+H) $^{+}$ 500。

40

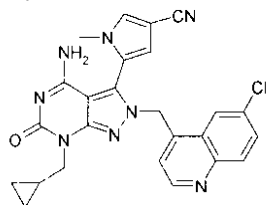
【0239】

実施例31

5-[4-アミノ-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボニトリル

【0240】

【化 7 5】



【 0 2 4 1】

5-[2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-6-オキソ-4-チ
オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1-メチル-1H-ピ
ロール-3-カルボニトリル(0.5g, 1.0mmol)を、10mL無水THFに溶解した。メタノール中の
無水アンモニア(2 M 溶液の20mL)を添加し、続いて塩化水銀(II)(410mg, 1.5mmol, 1.5当
量)を添加した。混合物を60 に48時間加熱した。揮発物を蒸発させ、残渣を100mL酢酸エ
チル、50mLジクロロメタンと100mL水に溶解した。有機相を水洗(100mL)し、硫酸ナトリウ
ムで乾燥した。残渣をシリカ上のクロマトグラフィー(勾配液：ジクロロメタン～ジクロ
ロメタン中10%メタノール)で精製すると、黄色固体の生成物232mg(48%)が得られた。ES
M+H⁺=485。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) : 8.80(d, J=6Hz, 1H) ; 8.16(d, J=3Hz, 1H) ; 8.06(
d, J=9Hz, 1H) ; 7.80(m, 2H) ; 6.85(d, J=3Hz, 1H) ; 6.81(d, J=6Hz, 1H) ; 5.87(d, J=16
Hz, 1H) ; 5.72(d, J=16Hz, 1H) ; 3.77(m, 2H) ; 3.33(s, 3H) ; 1.28(m, 1H) ; 0.45-0.3(m
, br, 4H)。

10

20

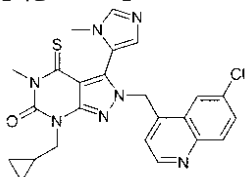
【 0 2 4 2】

実施例 3 2

2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-5-メチル-3-(1-メ
チル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-チオキソ-2,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-d]
ピリミジン-6-オン

【 0 2 4 3】

【化 7 6】



30

【 0 2 4 4】

2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-5-メチル-3-(1-メ
チル-1H-イミダゾール-5-イル)-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6(5H,7H)-ジオン(250m
g, 0.53mmol)とP4S10(470mg, 1.06mmol, 2.0当量)を5mLの無水ピリジン中で撹拌した。こ
の混合物をマイクロ波反応器中で150 に2時間加熱した。反応物を50mL酢酸エチルと50m
L水で希釈した。水性層を2 × 30mL酢酸エチルで洗浄した。混合した層を水(70mL)及び塩
水(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。揮発物を真空下で除去し、シリカ上のク
ロマトグラフィー(勾配液：ジクロロメタン～ジクロロメタン中10%メタノール)で精製し
た。収率40%。ES+H⁺=492。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) : 8.82(d, J=3Hz, 1H) ; 8.59(d, J=6
Hz, 1H) ; 8.16(d, J=2Hz, 1H) ; 7.80(s, 1H) ; 7.38(m, 1H) ; 7.03(s, 1H) ; 6.80(d, J=6H
z, 1H) ; 5.90(m, 2H) ; 3.90(m, 2H) ; 3.67(s, 3H) ; 3.16(s, 3H) ; 1.40(m, 1H) ; 0.5-0.4
(m, 4H)。

40

【 0 2 4 5】

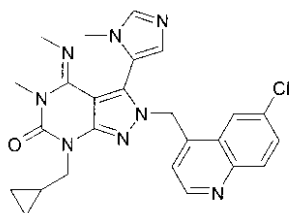
実施例 3 3

(4Z)-2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-5-メチル-3-(
1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-(メチルイミノ)-2,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾ
ロ[3,4-d]ピリミジン-6-オン

【 0 2 4 6】

50

【化 7 7】



【 0 2 4 7】

2-[(6-クロロキノリン-4-イル)メチル]-7-(シクロプロピルメチル)-5-メチル-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-チオキソ-2,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-オン(210mg, 0.43mmol)を、5 mL無水THFに溶解した。メチルアミン(THF中2.0M溶液として4当量)を添加し、この溶液を60 に加熱した。塩化水銀(II)(232mg, 0.86 mmol, 2当量)を添加し、溶液を60 で1時間攪拌した。反応がはっきりしなかった(アリコート LC/MSにより判別)ので、もう一つの4当量のアミンを添加し、反応混合物を、マイクロ波反応器中、110 に1時間加熱した。反応混合物を25mL酢酸エチルで希釈し、セライトを通して濾過した。セライトを少量の溶媒で洗浄した。有機層を水(50mL)と塩水(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。揮発物を真空下で除去し、残渣をシリカ上のクロマトグラフィー(勾配液: ジクロロメタン~ジクロロメタン中10%メタノール)で精製した。収率: 35%。ES+H⁺=489。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) 8.75(d, J=6Hz, 1H); 8.04(d, J=9 Hz, 1H); 7.96(d, J=2Hz, 1H); 7.64(dd, J=9Hz, 2Hz, 1H); 7.52(s, 1H); 7.20(s, 1H); 6.65(d, J=6Hz, 1H); 5.63(m, 2H); 3.87(m, 2H); 3.31 (s, 3H); 2.98(s, 3H); 2.66(s, 3H); 1.37(m, 1H); 0.5-0.41(m, 4H)。

【 0 2 4 8】

ユーティリティ

本発明の化合物は、ヘリコバクター・ピロリ感染の予防及び処置に有用である。処置方法は、MurI酵素を介する細胞壁生合成の妨害を目標とする。MurI活性を阻害する化合物は、細胞壁生合成の産生を制御する。MurIを阻害すると、ヘリコバクター・ピロリの成長を阻害し、消化性潰瘍、及びMALTLリンパ腫などのヘリコバクター・ピロリ感染症に由来する疾患を緩和及び抑制する。本発明の化合物は、かかる疾患の抑制及び処置に有用である。

【 0 2 4 9】

本発明の化合物は、本明細書中に記載のグルタメートラセマーゼ活性アッセイにより測定されるように、MurIを阻害することが判明した。

本発明により提供された化合物は、重要な医薬品のMurIを阻害する能力を測定するための基準及び試薬としても有用であるべきである。これらは、本発明の化合物を含む市販のキットにも備えることができよう。

【 0 2 5 0】

略号

本明細書中で使用する「rt」は、室温、「μg」はマイクログラム、「mg」はミリグラム、「g」はグラム、「μL」はマイクロリットル、「mL」はミリリットル、「L」はリットル、「nM」はナノモル、「μM」はマイクロモル、「mM」はミリモル、「M」はモル、「nm」はナノメートル、「DMSO」はジメチルスルホキシド、「DTT」はジチオスレイトール、「EDTA」はエチレンジアミン四酢酸を表す。

【 0 2 5 1】

アッセイグルタメートラセマーゼ活性アッセイ

グルタメートラセマーゼ(MurI)活性は、DからLエナンチオマーへのグルタメートの転換を測定することにより評価した。この反応は、L-グルタメートデヒドロゲナーゼ(LGDH)によってNAD⁺からNADHへの還元に関与している。ウシ肝臓由来のLGDHは、凍結乾燥粉末(Sigma #G-7882)として得られ、これを0.1mM EDTA(Fisher #BP118-500)と50%グリセロール(Sigma #G-9012)を含有する10mM Tris(Sigma #T-6791)、pH7.5の緩衝液に溶解させ

た。このアッセイ混合物は、100mM Tris-HCl、pH8.0、10mM b-NAD(Sigma #N-7004)、5 mM DTT(Sigma #D-5545)、0.03%PEG(mw8000、Sigma #P-5413)、0.03mg/mL BSA(Pierce #23210)、15U/mL LGDH、D-グルタメート(40 μ M、Fluka #49460)と、精製Murl(1 μ M)からなっていた。このアッセイは、最終アッセイ溶液100 μ Lの96-ウエルのブラックマイクロタイタープレート(Greiner #XN2-9511)で実施した。化合物は、ジメチルスルホキシド(DMSO、Sigma #D-5879)中、20mMストック溶液として製造し、連続希釈は、DMSOを使用してこれらの溶液から製造し、この2 μ Lをウエルに添加した。室温における活性は、340 nm励起及び465nmエミッションフィルタを備えたTECANウルトラプレートリーダー(Ultra plate reader)を使用して蛍光の増加をモニターすることによって測定した。提供された化合物は、400 μ M未満のIC50を測定した。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT SE2003/002033

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **27-29**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see extra sheet
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT SE2003/002033

Box II.1

Claims 27-29 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule 39.1.(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2003/002033

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 487/04, A61K 31/519, A61P 1/04
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI DATA, BIOSIS, CHEM.ABS.DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 03002567 A1 (ASTRAZENECA AB), 9 January 2003 (09.01.2003) --	1-30
A	WO 9006116 A2 (HENNING BERLIN GMBH), 14 June 1990 (14.06.1990) --	1-30
A	Arch Microbiol., Volume 168, 1997, George L. Mendz et al, "Purine metabolism and microaerophily of Helicobacter pylori", pages 448-456 -- -----	1-30

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"B" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 March 2004

Date of mailing of the international search report

10 -03- 2004

Name and mailing address of the ISA/
Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

CAROLINA GÓMEZ LAGERLÖF/BS
Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

27/02/2004

International application No.

PCT/SE 2003/002033

WO	03002567	A1	09/01/2003	AU	9619001 A	15/05/2002
				EP	1339368 A	03/09/2003
				SE	0102315 D	00/00/0000
<hr/>						
WO	9006116	A2	14/06/1990	AT	85522 T	15/02/1993
				DE	3839839 A,C	31/05/1990
				DE	58903550 D	00/00/0000
				EP	0445156 A,B	11/09/1991
				SE	0445156 T3	
				ES	2054097 T	01/08/1994
				JP	2686566 B	08/12/1997
				JP	4502005 T	09/04/1992
				US	5484605 A	16/01/1996

フロントページの続き

(51) Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 P 35/00

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100108899

弁理士 松本 謙

(72)発明者 バサラブ, グレゴリー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02451, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 35, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

(72)発明者 アイアーマン, ジョーゼフ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02451, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 35, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

(72)発明者 ゴウラヴァラム, マドフスダン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02451, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 35, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

(72)発明者 グリーン, オルインカ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02451, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 35, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

(72)発明者 マックファーソン, ローレンス

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02451, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 35, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

(72)発明者 モーニングスター, マーシャル

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02451, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 35, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

(72)発明者 ングエン, タン

アメリカ合衆国カリフォルニア州92121, サンディエゴ, タウン・センター・ドライブ 9092

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 DD10 EE04 FF01 GG03 GG04 GG05 GG06

HH04

4C086 AA01 AA02 AA03 CB06 MA01 MA04 NA14 ZA68 ZB26 ZB35