

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成24年11月8日 (2012.11.8)

【公表番号】特表2012-502980(P2012-502980A)

【公表日】平成24年2月2日 (2012.2.2)

【年通号数】公開・登録公報2012-005

【出願番号】特願2011-527465(P2011-527465)

【国際特許分類】

C 07 D 471/04 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 K 31/437 (2006.01)

A 61 P 9/00 (2006.01)

A 61 P 3/00 (2006.01)

A 61 P 19/08 (2006.01)

A 61 P 17/00 (2006.01)

A 61 P 29/00 (2006.01)

A 61 P 25/28 (2006.01)

A 61 P 13/12 (2006.01)

A 61 P 15/00 (2006.01)

A 61 P 27/02 (2006.01)

A 61 P 11/00 (2006.01)

A 61 P 1/16 (2006.01)

A 61 P 25/04 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 37/08 (2006.01)

A 61 P 31/04 (2006.01)

A 61 P 1/00 (2006.01)

A 61 K 31/5377 (2006.01)

A 61 K 31/444 (2006.01)

A 61 K 31/4545 (2006.01)

【 F I 】

C 07 D 471/04 1 0 6 H

C 07 D 471/04 C S P

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 K 31/437

A 61 P 9/00

A 61 P 3/00

A 61 P 19/08

A 61 P 17/00

A 61 P 29/00

A 61 P 25/28

A 61 P 13/12

A 61 P 15/00

A 61 P 27/02

A 61 P 11/00

A 61 P 1/16

A 61 P 25/04

A 61 P 35/00

A 61 P 37/08

A 6 1 P 31/04  
 A 6 1 P 1/00  
 A 6 1 K 31/5377  
 A 6 1 K 31/444  
 A 6 1 K 31/4545

## 【手続補正書】

【提出日】平成24年9月21日(2012.9.21)

## 【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

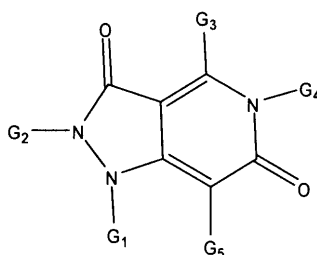
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 2 4】



(I)

〔式中、 $G_1$  は、H；場合により置換されているアシル；場合により置換されているアシル  $C_1 \sim C_6$  アルキル；場合により置換されているアルキル  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキルアルキル；場合により置換されているヘテロシクロアルキルアルキル；場合により置換されているアリールアルキル及び場合により置換されているヘテロアリールアルキルから選択され； $G_2$  は、 $-CH(R^1)(R^2)$ 、並びに場合により置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル及び場合により置換されているヘテロシクロアルキルから選択される飽和環系から選択され； $R^1$  及び  $R^2$  は、H；場合により置換されているアルコキシ；場合により置換されているアルコキシ  $C_1 \sim C_6$  アルキル；場合により置換されているアミノ；場合により置換されているアミノアルキル；場合により置換されているアシル；場合により置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル；場合により置換されている  $C_2 \sim C_6$  アルケニル； 場合により置換されている  $C_2 \sim C_6$  アルキニル；場合により置換されているアリール；場合により置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキルアリール；場合により置換されているアリール  $C_1 \sim C_6$  アルキル；場合により置換されているヘテロアリール；場合により置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキルヘテロアリール；場合により置換されているヘテロアリール  $C_1 \sim C_6$  アルキル；場合により置換されている  $C_2 \sim C_6$  アルケニルアリール；場合により置換されているアリール  $C_2 \sim C_6$  アルケニル；場合により置換されている  $C_2 \sim C_6$  アルケニルヘテロアリール；場合により置換されているヘテロアリール  $C_2 \sim C_6$  アルケニル；場合により置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル；場合により置換されているヘテロシクロアルキル；場合により置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル；場合により置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル  $C_1 \sim C_6$  アルキル；場合により置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキルヘテロシクロアルキル及び場合により置換されているヘテロシクロアルキル  $C_1 \sim C_6$  アルキルから独立して選択されるか；或いは  $-CH$

$R^1 R^2$  は、一緒に、場合により置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル及び場合により置換されているヘテロシクロアルキルから選択される環を形成し；  $G_3$  は、H；場合により置換されているアミノ；場合により置換されているアミノアルキル；場合により置換されているアミノカルボニル；場合により置換されているアルコキシ；場合により置換されているアルコキシ  $C_1 \sim C_6$  アルキル；場合により置換されているカルボニル；場合により置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル；場合により置換されている  $C_2 \sim C_6$  アルケニル；場合により置換されている  $C_2 \sim C_6$  アルキニル；場合により置換されているアリール；場合により置換されているアリール  $C_1 \sim C_6$  アルキル；場合により置換されているヘテロアリール；場合により置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキルヘテロアリール；場合により置換されているヘテロアリール  $C_1 \sim C_6$  アルキル；場合により置換されている  $C_2 \sim C_6$  アルケニルアリール；場合により置換されているアリール  $C_2 \sim C_6$  アルケニル；場合により置換されている  $C_2 \sim C_6$  アルケニルヘテロアリール；場合により置換されているヘテロアリール  $C_2 \sim C_6$  アルケニル；場合により置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル；場合により置換されているヘテロシクロアルキル；場合により置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル；場合により置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル  $C_1 \sim C_6$  アルキル；場合により置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキルヘテロシクロアルキル及び場合により置換されているヘテロシクロアルキル  $C_1 \sim C_6$  アルキルから選択され；  $G_4$  は、H；場合により置換されているアシル；場合により置換されているアシルアミノ；場合により置換されているアシル  $C_1 \sim C_6$  アルキル；場合により置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル；場合により置換されている  $C_2 \sim C_6$  アルケニル；場合により置換されている  $C_2 \sim C_6$  アルキニル；場合により置換されているアリール；場合により置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキルアリール；場合により置換されているアリール  $C_1 \sim C_6$  アルキル；場合により置換されているヘテロアリール；場合により置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキルヘテロアリール；場合により置換されているヘテロアリール  $C_1 \sim C_6$  アルキル；場合により置換されている  $C_2 \sim C_6$  アルケニルアリール；場合により置換されているアリール  $C_2 \sim C_6$  アルケニル；場合により置換されている  $C_2 \sim C_6$  アルケニルヘテロアリール；場合により置換されているヘテロアリール  $C_2 \sim C_6$  アルケニル；場合により置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル；場合により置換されているヘテロシクロアルキル；場合により置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル；場合により置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル  $C_1 \sim C_6$  アルキル；場合により置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキルヘテロシクロアルキル及び場合により置換されているヘテロシクロアルキル  $C_1 \sim C_6$  アルキルから選択され；  $G_5$  は、H；場合により置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル；場合により置換されている  $C_2 \sim C_6$  アルケニル；場合により置換されている  $C_2 \sim C_6$  アルキニル；場合により置換されているアリール；場合により置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキルアリール；場合により置換されているヘテロアリール；場合により置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキルヘテロアリール；場合により置換されているヘテロアリール  $C_1 \sim C_6$  アルキル；場合により置換されている  $C_2 \sim C_6$  アルケニルアリール；場合により置換されているアリール  $C_2 \sim C_6$  アルケニル；場合により置換されている  $C_2 \sim C_6$  アルケニルヘテロアリール；場合により置換されているヘテロアリール  $C_2 \sim C_6$  アルケニル；場合により置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル；場合により置換されているヘテロシクロアルキル；場合により置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキル  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル；場合により置換されている  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル  $C_1 \sim C_6$  アルキル；場合により置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキルヘテロシクロアルキル及び場合により置換されているヘテロシクロアルキル  $C_1 \sim C_6$  アルキルから選択される〕で示されるピラゾロピリジン誘導体、並びにその薬学的に許容される塩及び薬学的に活性な誘導体。

【請求項 2】

$G_1$  が H である、請求項 1 記載の誘導体。

【請求項 3】

$G_2$  が  $-CH(R^1)R^2$  であり、 $R^1$  及び  $R^2$  が先行請求項に定義されたとおりである、

請求項 1 又は 2 記載の誘導体。

【請求項 4】

$G_2$  が  $-CHR^1R^2$  であり、 $R^1$  が H であり、 $R^2$  が請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に定義されたとおりである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の誘導体。

【請求項 5】

$R^1$  及び  $R^2$  が H である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の誘導体。

【請求項 6】

$R^1$  が場合により置換されているアリールである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の誘導体。

【請求項 7】

$R^1$  が場合により置換されているヘテロシクロアルキル  $C_1 \sim C_6$  アルキルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の誘導体。

【請求項 8】

$R^1$  が場合により置換されているアルコキシ  $C_1 \sim C_6$  アルキルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の誘導体。

【請求項 9】

$G_2$  が場合により置換されている飽和環系である、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の誘導体。

【請求項 10】

$G_3$  が場合により置換されている  $C_1 \sim C_6$  アルキルである、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の誘導体。

【請求項 11】

$G_5$  が H である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の誘導体。

【請求項 12】

以下の群：

- 2 - ベンジル - 4 - メチル - 5 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン；
- 2 - ( 4 - クロロベンジル ) - 4 - メチル - 5 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン；
- 2 - ベンジル - 4 - メチル - 5 - [ 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン；
- 2 , 4 - ジメチル - 5 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン；
- 2 , 4 , 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン；
- 5 - (フラン - 2 - イルメチル) - 2 , 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン；
- 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 , 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン；
- 4 - ブチル - 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 2 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン；
- 4 - ブチル - 2 - メチル - 5 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン；
- 5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 4 - メチル - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン；
- 2 - ベンジル - 4 - ブチル - 5 - ( 3 , 5 - ジメトキシベンジル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン；
- 2 - ベンジル - 4 - ブチル - 5 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン；
- 2 - シクロヘキシル - 4 - メチル - 5 - [ 2 - (モルホリン - 4 - イルメチル)ベンジ

ル} - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;  
 2 , 4 - ジメチル - 5 - ( 2 - ピリジン - 2 - イルエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;  
 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 4 - メチル - 5 - ( 2 - ピリジン - 2 - イルエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;  
 2 , 4 - ジメチル - 5 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;  
 5 - ( 2 - メトキシエチル ) - 4 - メチル - 2 - ( 2 - フェニルエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;  
 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 4 - メチル - 5 - [ 2 - ( モルホリン - 4 - イルメチル ) ベンジル ] - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;  
 ;  
 N - { 3 - [ 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 4 - メチル - 3 , 6 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] フェニル } アセトアミド ;  
 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 4 - メチル - 5 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;  
 ;  
 2 - ベンジル - 4 - ( 3 - メトキシベンジル ) - 5 - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;  
 2 - ベンジル - 4 - ( 3 - メトキシベンジル ) - 5 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;  
 2 - ( 2 , 5 - ジクロロベンジル ) - 5 - ( 2 - メトキシエチル ) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;  
 2 - [ 2 - ( 4 - クロロフェノキシ ) エチル ] - 4 - メチル - 5 - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;  
 2 - ( 2 , 5 - ジクロロベンジル ) - 4 - メチル - 5 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;  
 2 - ( 2 , 5 - ジクロロベンジル ) - 4 - メチル - 5 - [ 2 - ( モルホリン - 4 - イルメチル ) ベンジル ] - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;  
 ;  
 5 - ( 3 , 5 - ジメトキシベンジル ) - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;  
 N - ( 3 - { [ 4 - メチル - 3 , 6 - ジオキソ - 2 - ( 2 - フェニルエチル ) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } フェニル ) アセトアミド ;  
 4 - メチル - 5 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 2 - ( 2 - フェニルエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;  
 4 - メチル - 5 - [ 2 - ( モルホリン - 4 - イルメチル ) ベンジル ] - 2 - ( 2 - フェニルエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;  
 ;  
 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 4 - メチル - 5 - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;  
 N - [ 2 - ( 2 - ベンジル - 4 - メチル - 3 , 6 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ) エチル ] - 4 - フルオロベンズアミド ;  
 N - [ 3 - ( 2 - ベンジル - 4 - メチル - 3 , 6 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ) フェニル ] アセトアミド ;  
 N - ( 3 - { [ 2 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) - 4 - メチル - 3 , 6 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 -

イル}メチル}フェニル)アセトアミド;

5 - { 2 - ( 4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - オキシエチル } - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

2 - ( 2 , 5 - ジクロロベンジル ) - 4 - メチル - 5 - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

2 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) - 4 - メチル - 5 - { 2 - ( モルホリン - 4 - イルメチル ) ベンジル } - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

2 - ( 2 , 5 - ジクロロベンジル ) - 4 - メチル - 5 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - メチル - 2 - ( 2 - フェニルエチル ) - 5 - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

2 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) - 4 - メチル - 5 - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - フルオロ - N - { 2 - { 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 4 - メチル - 3 , 6 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル } エチル } ベンズアミド ;

5 - { 2 - ( 4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - オキシエチル } - 2 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

5 - ベンジル - 4 - メチル - 2 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - メチル - 2 - ( 2 - メチルプロピル ) - 5 - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - メチル - 2 - ( 2 - メチルプロピル ) - 5 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

5 - ( 2 , 5 - ジクロロベンジル ) - 4 - メチル - 2 - ( 2 - メチルプロピル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

5 - ( 2 , 4 - ジクロロベンジル ) - 4 - メチル - 2 - ( 2 - メチルプロピル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

5 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ) - 4 - メチル - 2 - ( 2 - メチルプロピル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 5 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 2 - ( 2 - フェニルエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

2 - ベンジル - 4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 5 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 4 - { ( 4 - フルオロフェノキシ ) メチル } - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - { ( 4 - フルオロフェノキシ ) メチル } - 5 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 5 - ( ピリ

ジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - ( 3 - メトキシベンジル ) - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 5 - ビス ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

5 - ( 4 - クロロベンジル ) - 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - [ ( 4 - フルオロフェノキシ ) メチル ] - 5 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - [ ( 4 - フルオロフェノキシ ) メチル ] - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 5 - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 2 - ( 2 - フェニルエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - ( 3 - メトキシベンジル ) - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 5 - [ 2 - ( モルホリン - 4 - イルメチル ) ベンジル ] - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 5 - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - ( 3 - エトキシプロピル ) - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

5 - ( 2 - メトキシエチル ) - 4 - メチル - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 5 - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - メチル - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

5 - メチル - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 4 - ( 3 - フェノキシプロピル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

5 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 4 - ( 3 - フェノキシプロピル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - [ ( 4 - フルオロフェノキシ ) メチル ] - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 5 - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - [ ( 4 - クロロフェノキシ ) メチル ] - 5 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 5 - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - [ ( 4 - フルオロフェノキシ ) メチル ] - 5 - ( 3 - メトキシベンジル ) - 2 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - メチル - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 5 - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - メチル - 2 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] - 5 - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

5 - ( 3 - メトキシベンジル ) - 4 - メチル - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 4 - ( 3 - フェノキシプロピル ) - 5 - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 5 - ( 3 - エトキシプロピル ) - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - [ ( 4 - フルオロフェノキシ ) メチル ] - 5 - メチル - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - [ ( 4 - クロロフェノキシ ) メチル ] - 5 - ( 3 - エトキシプロピル ) - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - [ ( ベンジルオキシ ) メチル ] - 5 - ( 3 - メトキシベンジル ) - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - [ ( ベンジルオキシ ) メチル ] - 5 - ( 3 - エトキシプロピル ) - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

5 - ( 3 - エトキシプロピル ) - 4 - [ ( 4 - フルオロフェノキシ ) メチル ] - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - [ ( 4 - クロロフェノキシ ) メチル ] - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 5 - ( ピリジン - 2 - イルメチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;



4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 5 - ( 2 - ピリジン - 2 - イルエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - [ ( 4 - フルオロフェノキシ ) メチル ] - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 5 - ( 2 - ピリジン - 2 - イルエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

2 , 5 - ビス ( 2 - メトキシエチル ) - 4 - ( 3 - フェノキシプロピル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - [ ( 4 - クロロフェノキシ ) メチル ] - 5 - ( 3 - メトキシベンジル ) - 2 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

4 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) - 5 - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

5 - [ ( 4 - ベンジルモルホリン - 2 - イル ) メチル ] - 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

5 - [ ( 1 - アセチルピペリジン - 4 - イル ) メチル ] - 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオン ;

tert - ブチル 4 - { [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - メチル - 3 , 6 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - 5 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 5 - イル ] メチル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート ; 及び

4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - メチル - 5 - [ ( 5 - オキソピロリジン - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 3 , 6 ( 2 H , 5 H ) - ジオンから選択される、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の誘導体。

#### 【請求項 13】

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの誘導体と、その薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤とを含有する医薬組成物。

#### 【請求項 14】

薬剤として使用される、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の誘導体。

#### 【請求項 15】

心血管障害、呼吸障害、代謝障害、皮膚の障害、骨の障害、神経炎症性及び / 若しくは神経変性障害、腎疾患、生殖障害、眼及び / 若しくは水晶体に影響する疾患、及び / 又は内耳に影響する状態、炎症性障害、肝疾患、疼痛、癌、アレルギー性障害、外傷性全身障害、敗血症性、出血性及びアナフィラキシー性ショック、胃腸系の疾患若しくは障害、血管新生、血管新生依存状態、並びにニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリソ酸オキシダーゼ ( NADPH オキシダーゼ ) に関連する他の疾患及び / 又は障害から選択される疾患又は状態の治療に使用されるための、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載のピラゾロピリジン誘導体を含む医薬組成物。

#### 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

また、含まれるものは、無機酸 ( 例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など ) により形成される酸付加塩から形成される塩、並びに酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、フマル酸、マレイン酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パモ酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸及びポリガラクトロン酸のような有機酸により形成される塩である。

「薬学的に活性な誘導体」は、摂取者に投与されると、本明細書に開示された活性を、直接的に又は間接的に提供することができる任意の化合物を意味する。用語「間接的」は、内在性酵素又は代謝によって薬剤の活性形態に変換されうるプロドラッグも包含する。プロドラッグは、化学的又は代謝的に分解されうる基を有する、本発明による化合物であり、NADPHオキシダーゼ阻害活性を表す化合物の誘導体、及び生理学的条件下での加溶媒分解によりインビボで薬学的に活性な化合物に変換されうる化合物である。本発明は、更に、本発明の化合物の任意の互変異性体を包含する。

用語「心血管障害又は疾患」は、アテローム動脈硬化症、特に、高血圧症、I型又はII型糖尿病の心血管性合併症、内膜肥厚、冠状動脈性心疾患、脳血管、心血管又は動脈攣、内皮性機能不全、うっ血性心不全を含む心不全、末梢動脈疾患、再狭窄、ステント、卒中、虚血発作により引き起こされる外傷、臓器移植後のような血管性合併症、心筋梗塞、高血圧症、アテローム性動脈硬化巣の形成、血小板凝集、狭心症、動脈瘤、大動脈解離、虚血性心疾患、心肥大、肺塞栓症、深部静脈血栓症を含む血栓症の症例、臓器移植、直視下心臓手術、血管形成術のときの虚血後の血流又は酸素運搬の回復により引き起こされる傷害、出血性ショック、心臓、脳、肝臓、腎臓、網膜及び腸を含む虚血臓器の血管形成術が含まれるが、これらに限定されない内皮性機能不全に関連する疾患又は障害を含む。

用語「呼吸障害又は疾患」は、気管支喘息、気管支炎、アレルギー性鼻炎、成人呼吸症候群、嚢胞性線維症、肺ウイルス感染（インフルエンザ）、肺高血圧症、特発性肺線維症及び慢性閉塞性肺疾患（COPD）を含む。

用語「アレルギー性疾患」には、枯草熱及び喘息が含まれる。

用語「外傷性全身障害」には、多発性外傷が含まれる。

用語「代謝に影響する疾患又は障害」には、肥満、代謝症候群及びII型糖尿病が含まれる。

用語「皮膚の疾患又は障害」には、乾癬、湿疹、皮膚炎、創傷治癒及び瘢痕形成が含まれる。

用語「骨の障害」には、骨粗鬆症、オステオポラシス（osteoporosis）、骨硬化症、歯周炎及び上皮小体機能亢進症が含まれる。

用語「神経変性疾患又は障害」は、特に、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、てんかん及び筋ジストロフィーのようなニューロンのレベルにおける中枢神経系（CNS）の変性又は変調により特徴付けられる疾患又は状態を含む。更に、白質脳症及び白質萎縮のような神経炎症性及び脱髄性の状態又は疾患を含む。

用語「脱髄性」は、軸索の周囲のミエリンの分解を含むCNSの状態又は疾患を意味する。本発明の文脈において、脱髄性疾患という用語は、多発性硬化症、進行性多病巣性白質脳症（PML）、脊髄症、CNS内の自己反応性白血球を伴う任意の神経炎症性状態、先天性代謝障害、異常髄鞘形成による神経障害、薬剤誘発性脱髄、放射線誘発性脱髄、遺伝性脱髄状態、プリオン誘発性脱髄状態、脳炎誘発性脱髄又は脊髄損傷のような細胞を脱髄する過程を含む状態を含むことが意図される。好ましくは、状態は多発性硬化症である。

用語「腎疾患又は障害」には、糖尿病性腎障害、腎不全、糸球体腎炎、アミノグリコシド及び白金化合物の腎毒性、並びに過活動膀胱が含まれる。特定の実施態様において、本発明の用語には、慢性腎疾患又は障害が含まれる。

用語「生殖障害又は疾患」には、勃起不全、妊性障害、前立腺肥大症及び良性前立腺肥大症が含まれる。

用語「眼及び/又は水晶体に影響する疾患又は障害」には、糖尿病性白内障を含む白内障、白内障手術後の水晶体の再不透明化、糖尿病性又は他の形態の網膜症が含まれる。

用語「内耳に影響する状態」には、老人性難聴、耳鳴、メニエール病及び他の平衡の問題、卵形嚢結石症、前庭性偏頭痛、並びに騒音誘発性難聴及び薬剤誘発性難聴（聴器毒性）が含まれる。

用語「炎症性障害又は疾患」は、炎症性腸疾患、敗血症、敗血症性ショック、成人呼吸

促迫症候群、肺炎、外傷により誘発されたショック、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、リウマチ様関節炎、慢性リウマチ様関節炎、動脈硬化症、脳内出血、脳梗塞、心不全、心筋梗塞、乾癬、嚢胞性線維症、卒中、急性気管支炎、慢性気管支炎、急性細気管支炎、慢性細気管支炎、骨関節症、痛風、脊髄炎、強直性脊椎炎、ロイター症候群、乾癬性関節炎、脊椎関節炎、若年性関節炎又は若年性強直性脊椎炎、反応性関節炎、感染性関節炎若しくは感染後関節炎、淋菌性関節、梅毒性関節炎、ライム病、「脈管炎症候群」により誘発された関節炎、結節性多発性動脈炎、アナフィラキシー性脈管炎、Luegenec肉芽腫症、リウマチ性多発性筋痛、関節細胞リウマチ、カルシウム結晶沈着関節炎、偽痛風、非関節炎性リウマチ、滑液嚢炎、腱滑膜炎、上顎炎症（テニス肘）、手根管症候群、反復使用（タイピング）による障害、混合型関節炎、神経障害性関節症、出血性関節炎、血管性紫斑病、肥厚性骨関節症、多中心性網内系組織球症、特定の疾患、血液色素沈着、鎌状赤血球疾患及び他のヘモグロビン異常により誘発される関節炎、高リボタンパク血症、異常ガンマグロブリン血症、上皮小体機能亢進症、先端巨大症、家族性地中海熱、ベーチェット病、全身性自己免疫疾患、紅斑性狼瘡、多発性硬化症及びクローン病若しくは再発性多発性軟骨炎のような疾患、慢性炎症性腸疾患（IBD）又は式（I）により表されている化合物の治療有効量を、NADPHオキシダーゼを阻害するのに十分な用量で哺乳動物に投与することを必要とする関連する疾患を意味する。

肝疾患又は障害という用語には、肝線維症、アルコール誘発性線維症、脂肪症及び非アルコール性脂肪性肝炎が含まれる。

用語「関節炎」は、急性リウマチ性関節炎、慢性関節リウマチ、クラミジア関節炎、慢性吸収性関節炎、乳び関節炎、腸疾患に基づく関節炎、フィラリア性関節炎、淋菌性関節炎、痛風性関節炎、血友病関節炎、肥厚性関節炎、若年性慢性関節炎、ライム関節炎、新生子馬関節炎、結節性関節炎、アルカプトン尿性関節炎、乾癬性関節炎若しくは化膿性関節炎、又は式（I）により表されている化合物の治療有効量を、NADPHオキシダーゼを阻害するのに十分な用量で哺乳動物に投与することを必要とする関連する疾患を意味する。

用語「疼痛」には、炎症性疼痛に関連する痛覚過敏症が含まれる。

用語「癌」は、癌腫（例えば、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮腫、骨膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、膀胱癌、乳癌、卵巣癌、腎癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性癌、腎細胞癌、肝細胞癌、肝内胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胎児性癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、睪丸腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、肺腺癌、膀胱癌若しくは上皮癌）又は式（I）により表されている化合物の治療有効量を、NADPHオキシダーゼを阻害するのに十分な用量で哺乳動物に投与することを必要とする関連する疾患を意味する。

用語「胃腸系の疾患又は障害」には、胃粘膜障害、虚血性腸疾患管理、腸炎／結腸炎、癌化学療法又は好中球減少症が含まれる。

用語「血管新生」には、新芽形成血管新生、重積性血管新生、脈管形成、動脈新生及びリンパ脈管新生が含まれる。血管新生は、既存の毛細血管又は後毛細血管細静脈から新たな血管が形成されることであり、癌、関節炎及び炎症のような病理状態において生じる。皮膚、筋肉、消化管、結合組織、関節、骨など及び血管が血管新生刺激を受けて侵入することができる同様の組織を含む多種多様な組織又は器質化組織から構成される臓器は、疾患状態で血管新生を支持する可能性がある。本明細書で使用されるとき、用語「血管新生依存状態」は、血管新生又は脈管形成の過程が病理状態を維持又は増大する状態を意味することが意図される。脈管形成は、内皮細胞前駆体である血管芽細胞から生じる新たな血管の形成によりもたらされる。両方の過程は、新たな血管の形成をもたらす、血管新生依存状態という用語の意味に含まれる。同様に、本明細書で使用されるとき、用語「血管新生」は、脈管形成により生じるもの、並びに既存の血管、毛細血管及び細静脈からの分岐及び新芽形成により生じるもののような、血管の新規形成も含まれることが意図される。

用語「血管新生阻害」は、新血管形成の程度、量又は速度の減少に有効であることを意味する。組織における内皮細胞繁殖又は移動の程度、量又は速度に減少を生じることが、血管新生を阻害する特定の例である。血管新生阻害活性は、腫瘍増殖過程を標的にし、腫瘍組織の新血管形成の不在下では、腫瘍組織が、必要な栄養素を得ることがなく、増殖が遅くなり、更なる増殖を停止し、退行し、最終的に壊死して、腫瘍の死滅をもたらすので、あらゆる癌の治療に特に有用である。更に、血管新生阻害活性は、転移の形成に対して特に有効であり、それはその形成が、転移性癌細胞が原発性腫瘍に存在できるようになるために原発性腫瘍の血管形成も必要とし、二次部位における確立が、転移の増殖を支持する新血管形成を必要とするので、あらゆる癌の治療に特に有用である。

本明細書で使用されるとき、「治療」及び「治療する」などは、一般に、所望の薬理的及び生理学的効果を得ることを意味する。効果は、疾患、症状若しくはその状態を予防する若しくは部分的に予防するという観点から予防的であってもよい、及び／又は疾患、状態、症状若しくは疾患が原因の有害な作用の部分的な若しくは完全な治癒の観点から治療的であってもよい。用語「治療」は、本明細書で使用されるとき、哺乳動物、特にヒトにおける疾患のあらゆる治療を網羅し、(a) 疾患に罹患しやすくなっているが、まだ疾患を有するとは診断されていない被験者において疾患が生じるのを予防すること；(b) 疾患を抑制すること、即ちその発症を阻止すること；又は疾患を緩和すること、即ち疾患及び／若しくはその症状若しくは状態を退行させること、を含む。

用語「被験者」は、本明細書で使用されるとき、哺乳動物を意味する。例えば、本発明により考慮されている哺乳動物には、ヒト、霊長類、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマ等のような家畜動物が含まれる。

用語「インヒビター」は、本発明の文脈で使用されるとき、NADPHオキシダーゼの活性を完全に若しくは部分的に阻害する分子、及び／又は反応性酸素種(ROS)の生成を阻害若しくは低減する分子として定義される。

#### 【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0045

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0045】

更なる実施態様において、本発明は、 $G_2$  が  $-CHR^1R^2$  である本発明のピラゾロピリジン誘導体を提供し、ここで、 $R^1$  はHであり、 $R^2$  は、発明を実施するための形態において定義されたとおりである。

#### 【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0092

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0092】

分取HPLC精製は、Prep Nova-Pak (登録商標) HR C18 6  $\mu$ m、60、40  $\times$  30 mm (最大100mg) 又はXTerra (登録商標) Prep MS C8、10  $\mu$ m、50  $\times$  300 mm (最大1g) のカラムを備えたHPLC Waters Prep LC 4000 Systemで実施する。全ての精製は、MeCN/H<sub>2</sub>O 0.09% TFAの勾配；UV検出254nm及び220nm；流速20mL/min (最大50mg) で実施する。TLC分析は、Merck Precoated 60 F<sub>254</sub> プレートで実施する。フラッシュクロマトグラフィーによる精製は、溶離剤としてシクロヘキサン/EtOAc又はDCM/MeOH混合物を使用して、SiO<sub>2</sub> 支持体で実施する。

#### 【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0151

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0151】

上記で得られたメチル(1-ベンジル-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-イル)アセテート(式(IV)の化合物、1g、3.76mmol、1eq.)及びCa(OH)<sub>2</sub>(2.78g、10当量)の混合物をジオキサン(30mL)に懸濁した。(3-メトキシフェニル)アセチルクロリド(0.761g、1.1当量)を懸濁液に窒素下に加えた。次に混合物を100℃で45~60分間加熱した。得られた赤色の溶液を真空下で濃縮して、赤色のシロップを得て、それを酢酸エチルと冷0.1M HClに分配した。有機相をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒の蒸発によって、メチルメチル{1-ベンジル-4-[(3-メトキシフェニル)アセチル]-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル}アセテートをピンク色の固体(1.09g、収率70%、HPLC純度89%)として得た。MS(ESI<sup>+</sup>):395.2;MS(ESI<sup>-</sup>):393.2。

## 【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0155

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0155】

d)2-ベンジル-4-(3-メトキシベンジル)-5-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3,6(2H,5H)-ジオン(式(Ia)の化合物、スキーム2)

上記で得られたメチル[(4Z)-1-ベンジル-4-{2-(3-メトキシフェニル)-1-[(ピリジン-2-イルメチル)アミノ]エチリデン}-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル]アセテート(式(VIII)の化合物)を、新たに調製した、MeOH中のMeONa(2M、20ml)で処理した。溶液を、出発エナミンが消滅するまで室温で撹拌した(t=0.5~2h)。反応混合物を真空下で濃縮して、MeOHを排除し、粗物質を酢酸エチル(80ml)に溶解し、水(30ml\*3)で抽出した。次に合わせた無機層をpH=6に酸性化し、酢酸エチル(30ml\*3)で抽出し、合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、TLCにより精製して、最終生成物2-ベンジル-4-(3-メトキシベンジル)-5-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン3,6(2H,5H)ジオンを黄色の油状物(65mg、収率43%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):3.635(s,3H);4.702(s,2H);4.860(s,2H);5.274(s,2H);5.696(s,1H);6.646-6.716(m,3H),7.104-7.144(m,2H);7.277-7.416(m,6H);7.823-7.859(t,1H);8.492-8.501(d,1H)。MS(ESI<sup>+</sup>):453.2;MS(ESI<sup>-</sup>):451.2。