

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4436892号  
(P4436892)

(45) 発行日 平成22年3月24日(2010.3.24)

(24) 登録日 平成22年1月8日(2010.1.8)

(51) Int. Cl.

F 1

<b>C O 7 D 471/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 471/04	1 2 0
<b>C O 7 D 519/00</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 471/04	C S P
<b>A 6 1 K 31/4985</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 519/00	3 1 1
<b>A 6 1 K 31/5377</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4985	
<b>A 6 1 K 31/551</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5377	

請求項の数 17 (全 114 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-505983 (P2009-505983)  
 (86) (22) 出願日 平成19年4月10日(2007.4.10)  
 (65) 公表番号 特表2009-534368 (P2009-534368A)  
 (43) 公表日 平成21年9月24日(2009.9.24)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2007/001001  
 (87) 国際公開番号 W02007/122466  
 (87) 国際公開日 平成19年11月1日(2007.11.1)  
 審査請求日 平成21年8月27日(2009.8.27)  
 (31) 優先権主張番号 60/793, 971  
 (32) 優先日 平成18年4月21日(2006.4.21)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 397067152  
 ファイザー・プロダクツ・インク  
 アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市  
 イースタン・ポイント・ロード  
 (74) 代理人 100096666  
 弁理士 室伏 良信  
 (74) 代理人 100131934  
 弁理士 ▲高▼橋 宏次  
 (74) 代理人 100137040  
 弁理士 宮澤 純子  
 (74) 代理人 100133927  
 弁理士 四本 能尚

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピリジン [3, 4-b] ピラジノン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I の構造を有する化合物、または薬学的に許容できる化合物の塩



$O)_2 R^{603}$ 、 $-N(R^{603})S(O)_2 R^{604}$ 、および $-S(O)_2 NR^{603} R^{604}$ からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、(b)前記アリーールおよびヘテロシクリル置換基は、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、オキソ、 $-OR^{601}$ 、 $-C(O)R^{601}$ 、 $-C(O)OR^{601}$ 、 $-OC(O)R^{601}$ 、 $-NR^{601}R^{602}$ 、 $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ 、 $-C(O)NR^{601}R^{602}$ 、 $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$ 、 $-SR^{601}$ 、 $-S(O)R^{602}$ 、 $-S(O)_2 R^{601}$ 、 $-N(R^{601})S(O)_2 R^{602}$ 、および $-S(O)_2 NR^{601}R^{602}$ からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$R^{601}$ 、 $R^{602}$ 、 $R^{603}$ および $R^{604}$ は、水素、アルキル、アルケニル、およびアルキニルからなる群から独立して選択され、(a)前記 $R^{601}$ および $R^{602}$ アルキルは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、アルケニル、アルキニル、ハロアルケニル、ヒドロキシアルケニル、カルボキシアルケニル、ハロアルキニル、ヒドロキシアルキニル、カルボキシアルキニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、およびカルボキシアルコキシからなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、(b)前記 $R^{601}$ および $R^{602}$ アルケニルおよびアルキニル置換基は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、およびカルボキシアルコキシからなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$R^8$ は、 $-OR^{801}$ で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 $R^{801}$ は、1、2、または3個のフロオロ置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキルである]。

【請求項2】

$R^2$ が、フェニル、チエニル、およびピリジニルからなる群から選択され、 $R^2$ フェニル、チエニル、およびピリジニルは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、オキソ、アルキル、アルケニル、 $-OR^{201}$ 、 $-C(O)R^{201}$ 、 $-C(O)OR^{201}$ 、 $-NR^{201}R^{202}$ 、および $-S(O)_2 R^{201}$ からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、前記アルキルおよびアルケニル置換基は、ハロゲン、オキソ、 $-OR^{203}$ 、および $-C(O)OR^{203}$ からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$R^{201}$ 、 $R^{202}$ および $R^{203}$ が、水素およびアルキルからなる群から独立して選択され、前記アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$R^{6A}$ および $R^{6B}$ が、それらが結合している窒素と一緒に、部分的または完全に飽和した5~7員環ヘテロシクリルを形成し、その5~7員環ヘテロシクリルは、水素、ハロゲン、シアノ、オキソ、アルキル、 $-OR^{601}$ 、 $-C(O)R^{601}$ 、 $-C(O)OR^{601}$ 、 $-NR^{601}R^{602}$ 、 $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ 、および $-C(O)NR^{601}R^{602}$ からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、(a)前記アルキル置換基は、ハロゲン、 $-OR^{603}$ 、 $-C(O)R^{603}$ 、 $-C(O)OR^{603}$ 、 $-NR^{603}R^{604}$ 、および $-C(O)NR^{603}R^{604}$ からなる群から選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$R^{601}$ 、 $R^{602}$ 、 $R^{603}$ および $R^{604}$ が、水素およびアルキルからなる群から独立して選択され、(a)前記 $R^{601}$ および $R^{602}$ アルキルは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、アルキニル、ハロアルキニル、ヒドロキシアルキニル、カルボキシアルキニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、およびカルボキシアルコキシからなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい請求項1に記載の化合物、または薬学的に許容できる化合物の塩。

【請求項3】

$R^2$ が、フェニル、チエニル、およびピリジニルからなる群から選択され、 $R^2$ フェニル、チエニル、およびピリジニルは、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、 $-OR^{201}$ 、 $-C(O)R^{201}$ 、 $-NR^{201}R^{202}$ 、および $-S(O)_2 R^{201}$ からなる群

10

20

30

40

50

から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、前記アルキルは、1個または複数の $-OR^{203}$ で置換されていてもよく、

$R^{201}$ 、 $R^{202}$ および $R^{203}$ が、水素およびアルキルからなる群から独立して選択される請求項1または2に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項4】

$R^2$ フェニル、チエニル、およびピリジニルが、ヒドロキシ、クロロ、フルオロ、メチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシメチル、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、および $-S(O)_2CH_2(CH_3)$ からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい請求項3に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

10

【請求項5】

$R^{6A}$ および $R^{6B}$ が、それらが結合している窒素と一緒に、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペラジニル、モルホリニル、およびジアザピニルからなる群から選択されるヘテロシクリルを形成し、そのピロリジニル、ピペラジニル、ピペラジニル、モルホリニル、およびジアザピニルは、ハロゲン、アルキル、 $-OR^{601}$ 、および $-C(O)NR^{601}R^{602}$ からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、前記アルキル置換基は、 $-OR^{603}$ 、 $-C(O)OR^{603}$ 、および $-NR^{603}R^{604}$ からなる群から選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$R^{601}$ 、 $R^{602}$ 、 $R^{603}$ および $R^{604}$ が、水素およびアルキルからなる群から独立して選択される請求項1から4のいずれか1項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

20

【請求項6】

$R^{6A}$ および $R^{6B}$ が、それらが結合している窒素と一緒に、ピペラジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルからなる群から選択されるヘテロシクリルを形成し、そのピペラジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルは、クロロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、 $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、および $-C(O)NH_2$ からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい請求項5に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

30

【請求項7】

$R^{6A}$ および $R^{6B}$ が、それらが結合している窒素と一緒に、ピペラジニルを形成し、そのピペラジニルは、クロロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、 $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、および $-C(O)NH_2$ からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい請求項5に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項8】

$R^2$ が、フェニルおよびピリジニルからなる群から選択され、そのフェニルおよびピリジニルは、ヒドロキシ、クロロ、フルオロ、メチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシメチル、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、および $-S(O)_2CH_2(CH_3)$ からなる群から選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$R^{6A}$ および $R^{6B}$ が、それらが結合している窒素と一緒に、ピペラジニル、ピペラジニル、およびモルホリニルからなる群から選択されるヘテロシクリルを形成し、そのピペラジニル、ピペラジニル、およびモルホリニルは、クロロ、ヒドロキシ、エチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、 $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2C$

40

50

(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)OH、および-C(O)NH<sub>2</sub>からなる群から選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項9】

R<sup>2</sup>が、メトキシで置換されているピリジニルであり、

R<sup>6A</sup>およびR<sup>6B</sup>が、それらが結合している窒素と一緒に、クロロ、ヒドロキシ、エチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH、-CH<sub>2</sub>C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)OH、および-C(O)NH<sub>2</sub>からなる群から選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよいピペラジニルを形成し、

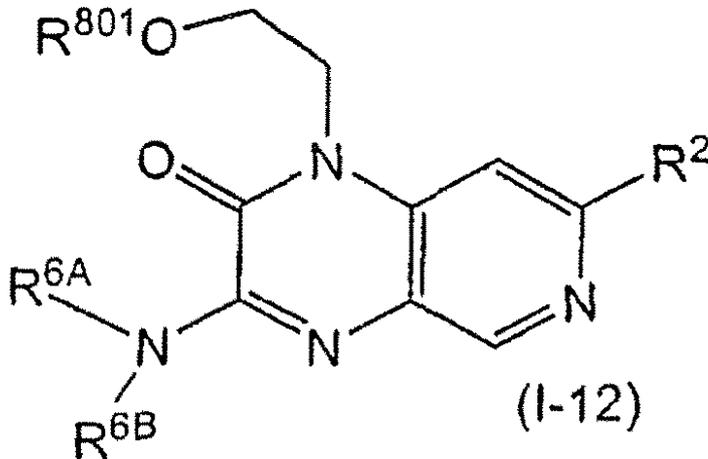
10

R<sup>8</sup>が、プロポキシエチルである請求項1から8のいずれか1項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項10】

式I-12の構造を有する化合物、または薬学的に許容できるその塩

【化2】



20

30

[式中、

R<sup>2</sup>は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、オキソ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、-OR<sup>201</sup>、-C(O)R<sup>201</sup>、-OC(O)R<sup>201</sup>、-C(O)OR<sup>201</sup>、-NR<sup>201</sup>R<sup>202</sup>、-N(R<sup>202</sup>)C(O)R<sup>202</sup>、-C(O)NR<sup>201</sup>R<sup>202</sup>、-C(O)NR<sup>201</sup>C(O)R<sup>202</sup>および-S(O)<sub>2</sub>Rからなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよいピリジニルであり、前記アルキル、アルケニル、およびアルキニルならびにシクロアルキル置換基は、ハロゲン、オキソ、-OR<sup>203</sup>、および-C(O)OR<sup>203</sup>からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

40

R<sup>201</sup>、R<sup>202</sup>およびR<sup>203</sup>は、水素およびアルキルからなる群から独立して選択され、前記アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシおよび-C(O)NH<sub>2</sub>からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

R<sup>6A</sup>およびR<sup>6B</sup>は、それらが結合している窒素と一緒に、5~7員の部分的または完全に飽和した環のヘテロシクリルを形成し、そのヘテロシクリルは、水素、ハロゲン、オキソ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、-OR<sup>601</sup>、-C(O)R<sup>601</sup>、-OC(O)R<sup>601</sup>、-C(O)OR<sup>601</sup>、-NR<sup>601</sup>R<sup>602</sup>、-N(R<sup>601</sup>)C(O)R<sup>602</sup>、-C(O)NR<sup>601</sup>R<sup>602</sup>、-C(O)NR<sup>601</sup>C(O)R<sup>602</sup>、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルからなる群から独立して

50

選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、(a) 前記アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキルカルボニル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキル置換基は、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $-OR^{603}$ 、 $-C(O)R^{603}$ 、 $-C(O)OR^{603}$ 、 $-OC(O)R^{603}$ 、 $-NR^{603}R^{604}$ 、 $-N(R^{603})C(O)R^{604}$ 、 $-C(O)NR^{603}R^{604}$ 、 $-C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$ 、 $-SR^{603}$ 、 $-S(O)R^{603}$ 、 $-S(O)_2R^{603}$ 、 $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$ 、および  $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$ 、 $C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$ 、 $-SR^{603}$ 、 $-S(O)R^{603}$ 、 $-S(O)_2R^{603}$ 、 $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$ 、および  $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$  からなる群から独立して選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、(b) 前記アリールおよびヘテロシクリル置換基は、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、オキソ、 $-OR^{601}$ 、 $-C(O)R^{601}$ 、 $-C(O)OR^{601}$ 、 $-OC(O)R^{601}$ 、 $-NR^{601}R^{602}$ 、 $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ 、 $-C(O)NR^{601}R^{602}$ 、 $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$ 、 $-SR^{601}$ 、 $-S(O)R^{602}$ 、 $-S(O)_2R^{601}$ 、 $-N(R^{601})S(O)_2R^{602}$ 、および  $-S(O)_2NR^{601}R^{602}$  からなる群から独立して選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、

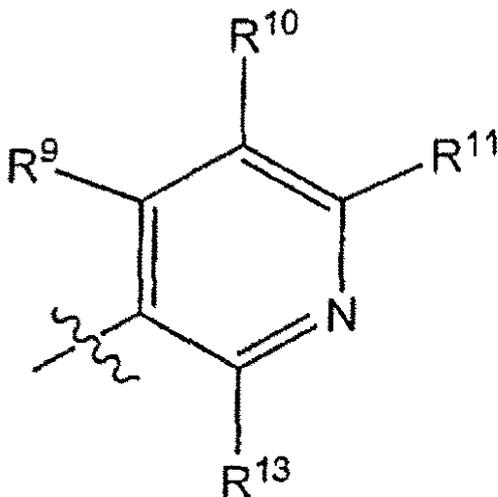
$R^{601}$ 、 $R^{602}$ 、 $R^{603}$  および  $R^{604}$  は、水素、アルキル、アルケニル、およびアルキニルからなる群から独立して選択され、(a) 前記  $R^{601}$  および  $R^{602}$  アルキルは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、アルキニル、ハロアルキニル、ヒドロキシアルキニル、カルボキシアルキニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、およびカルボキシアルコキシからなる群から独立して選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、(b) 前記  $R^{601}$  および  $R^{602}$  アルケニルおよびアルキニル置換基は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、およびカルボキシアルコキシからなる群から独立して選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$R^{801}$  は、水素、ならびにメチル、エチルおよびプロピルからなる群から選択され、前記メチル、エチルおよびプロピルは、1、2、または 3 個のフルオロ置換基で置換されていてもよい]。

【請求項 11】

$R^2$  が、

【化 3】



[式中、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、および  $R^{13}$  は、水素、クロロ、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、および  $-S(O)_2CH$

$2$  (  $\text{CH}_3$  ) からなる群から独立して選択される ] である請求項 10 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 12】

$R^9$ 、 $R^{10}$  および  $R^{13}$  が、各々水素であり、 $R^{11}$  が、水素、クロロ、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)$  からなる群から選択される請求項 11 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 13】

$R^9$ 、 $R^{10}$  および  $R^{13}$  が、各々水素であり、 $R^{11}$  が、メトキシである請求項 11 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

10

【請求項 14】

$R^{6A}$  および  $R^{6B}$  が、それらが結合している窒素と一緒に、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペラジニル、モルホリニルおよびジアザピニルからなる群から選択されるヘテロシクリルを形成し、そのピロリジニル、ピペラジニル、ピペラジニル、モルホリニルおよびジアザピニルは、クロロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、および  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  からなる群から独立して選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよい請求項 10 から 13 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

20

【請求項 15】

7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 3 - ( ピペラジン - 1 - イル ) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、

7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 3 - モルホリン - 4 - イル - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、

3 - ( 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) - 7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、

3 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、

30

3 - [ 3 - ( ヒドロキシメチル ) ピペリジン - 1 - イル ] - 7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、

tert - ブチル { 4 - [ 7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 2 - オキソ - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) - 1 , 2 - ジヒドロピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 3 - イル ] ピペラジン - 1 - イル } アセテート、

{ 4 - [ 7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 2 - オキソ - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) - 1 , 2 - ジヒドロピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 3 - イル ] ピペラジン - 1 - イル } 酢酸、

40

3 - [ ( 3 S ) - 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] - 7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、

3 - [ 4 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ] - 7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、

3 - [ 4 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、

3 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル ] - 7 - ( 6 - メ

50

- トキシピリジン - 3 - イル) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、
- 7 - ( 4 - クロロフェニル) - 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、
- 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - ( 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、
- 7 - ( 4 - ( ジメチルアミノ) - 2 - メチルフェニル) - 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、
- 7 - ( 3 - クロロフェニル) - 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、
- 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - ( 4 - メトキシフェニル) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、
- 7 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、
- 7 - ( 4 - ( エチルスルホニル) フェニル) - 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、
- 7 - ( 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、
- 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - ( 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、
- 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - ( イソキノリン - 5 - イル) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、
- 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - ( 4 - ( ヒドロキシメチル) フェニル) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、
- 7 - ( 4 - エトキシフェニル) - 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、
- 7 - ( 4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、
- 7 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、
- 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル) - 7 - p - トリルピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、
- 7 - ( 5 - アセチルチオフェン - 2 - イル) - 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、
- 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - ( 3 - メトキシフェ

- ニル) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、
- 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - ( 3 - ( ヒドロキシメチル) フェニル) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、
- 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル) - 7 - ( ピリジン - 3 - イル) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、
- 7 - ( 3 - エトキシフェニル) - 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、
- 7 - ( 3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、
- 7 - ( 5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、
- 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - ( 4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、
- 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル) - 7 - m - トリルピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、
- 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - ( 2 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、
- 7 - ( 2 - フルオロフェニル) - 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、
- 3 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル) - 7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、
- 1 - ( 1 , 2 - ジヒドロ - 7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 - ( 2 - プロポキシエチル) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 3 - イル) ピペリジン - 3 - カルボキサミド、
- 1 - ( 1 , 2 - ジヒドロ - 7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 - ( 2 - プロポキシエチル) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
- 3 - ( 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、
- 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、
- 3 - ( 4 - ( ( 2 S , 3 R ) - 3 - ヒドロキシブタン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、
- 3 - ( 4 - ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ヒドロキシブタン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、
- 3 - ( 4 - ( ( S ) - 2 - ヒドロキシプロピル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、

3 - ( 4 - ( ( R ) - 2 - ヒドロキシプロピル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、

3 - ( 4 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル ) - 7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン、

および薬学的に許容できるそれらの塩からなる群から選択される化合物。

【請求項 16】

3 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オンまたは薬学的に許容できるその塩である請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 17】

請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩および薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式 I の構造を有するピリジン [ 3 , 4 - b ] ピラジノン化合物の一種および式 I の化合物を含む医薬組成物を含む。本発明は、治療有効量の式 I の化合物を対象に投与することにより対象を治療する方法も含む。一般に、これらの化合物は、全体的または部分的に、酵素：環状グアニレートーリン酸特異的 5 型ホスホジエステラーゼ ( P D E - 5 ) を阻害する。

20

【背景技術】

【0002】

先進国における高血圧症の罹患率は、成人人口の約 20% であり、60 歳以上の人々の約 60 ~ 70% に達する。高血圧症は、脳卒中、心筋梗塞、心房細動、心不全、末梢血管疾患および腎臓機能障害のリスク増加に関係する。様々な薬理的範疇において入手可能である抗高血圧薬が多数あるにもかかわらず、高血圧症の治療に有用な追加薬剤が依然として必要とされる。

【0003】

30

血管内皮細胞は、一酸化窒素 ( NO ) を分泌する。一酸化窒素は、血管平滑筋細胞に作用し、グアニレートシクラーゼの活性化および環状グアノシンーリン酸 ( c G M P ) の蓄積をもたらす。c G M P の蓄積は、筋肉を弛緩させ血管を拡張させて、血圧の低下をもたらす。c G M P は、c G M P 特異的ホスホジエステラーゼによりグアノシン 5' - ーリン酸 ( G M P ) への加水分解により不活性化される。1 つの重要な c G M P - ホスホジエステラーゼは、5 型ホスホジエステラーゼ ( P D E 5 ) として同定されている。P D E 5 の阻害薬は、c G M P の加水分解速度を低下させ、それゆえ一酸化窒素の作用を増強する。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

40

心臓血管状態に罹患しているか罹患しやすい対象を治療するための改善された薬物療法が望ましい。特に、c G M P 仲介性状態を治療するための新しい種類の P D E - 5 阻害薬および対応する薬物療法が依然として必要である。

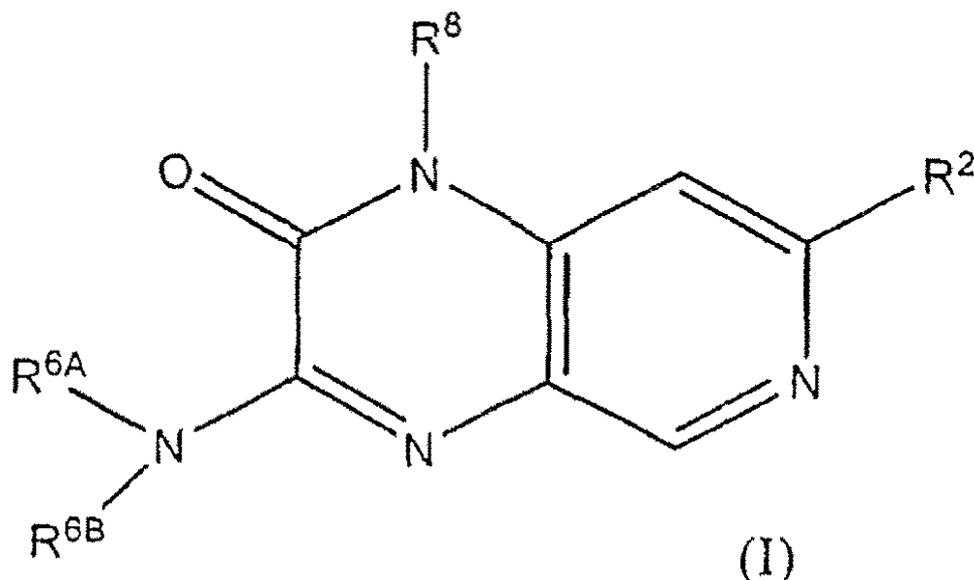
【課題を解決するための手段】

【0005】

一実施形態において、本発明は、式 I の構造を有する化合物を含む

【0006】

## 【化1】



10

[ 式中、 $R^2$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{6B}$ 、および $R^8$ は、本発明の詳細な説明で定義されている通りである ]。

## 【0007】

20

別の実施形態において、本発明は、式Iの構造を有する化合物を含む医薬組成物を含む。

## 【0008】

別の実施形態において、本発明は、治療有効量の式Iを有する化合物を対象に投与することにより対象における状態を治療する方法を含む。本発明に従って治療することができる状態は、心臓血管状態、代謝状態、中枢神経系状態、肺状態、性機能障害、および腎機能障害を包含する。

## 【0009】

別の実施形態において、本発明は、PDE-5を阻害するための方法、特に、式Iの構造を有する化合物を対象に投与することによりPDE-5により仲介される状態（典型的には、病的状態）を治療するための方法を含む。

30

## 【0010】

別の実施形態において、本発明は、式Iの構造を有する化合物を製造する方法を含む。

## 【0011】

別の実施形態において、本発明は、式Iの構造を有する化合物の合成に有用な中間体を含む。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0012】

実施形態のこの詳細な説明は、当業者が、特定の使用の要件に最も適しているような多くの形態で本発明を適応および適用することができるように、出願人の発明、その原理、およびその実際の適用を当業者に知らせることだけを意図している。したがって、これらの発明は、本明細書に記載されている実施形態に限定されるものではなく、様々に変更することができる。

40

## 【0013】

A. 略語および定義

$^1\text{H}$  NMRへの言及において使用する「 $\delta$ 」という記号は、 $^1\text{H}$  NMR化学シフトを指す。

## 【0014】

$^1\text{H}$  NMRへの言及において使用する「br」という略語は、幅の広い $^1\text{H}$  NMRシグナルを指す。

50

## 【0015】

<sup>1</sup>H NMRへの言及において使用する「d」という略語は、二重線の<sup>1</sup>H NMRピークを指す。

## 【0016】

<sup>1</sup>H NMRへの言及において使用する「dd」という略語は、二重線の二重線の<sup>1</sup>H NMRピークを指す。

## 【0017】

「HRMS」という略語は、高分解能質量分析法（エレクトロスプレーイオン化ポジティブスキャン）を指す。

## 【0018】

「m/z」という略語は、マススペクトルピークを指す。

## 【0019】

<sup>1</sup>H NMRへの言及において使用する「m」という略語は、多重線の<sup>1</sup>H NMRピークを指す。

## 【0020】

<sup>1</sup>H NMRへの言及において使用する「q」という略語は、四重線の<sup>1</sup>H NMRピークを指す。

## 【0021】

<sup>1</sup>H NMRへの言及において使用する「s」という略語は、一重線の<sup>1</sup>H NMRピークを指す。

## 【0022】

<sup>1</sup>H NMRへの言及において使用する「t」という略語は、三重線の<sup>1</sup>H NMRピークを指す。

## 【0023】

「TFA」という略語は、トリフルオロ酢酸を指す。

## 【0024】

「アルキル」という用語（単独または他の1つもしくは複数の用語との組合せで）は、典型的には約1～約20個の炭素原子、または、別の実施形態では約1～約12個の炭素原子、別の実施形態では約1～約10個の炭素原子、別の実施形態では約1～約6個の炭素原子、および別の実施形態では約1～約4個の炭素原子を含有する直鎖または分岐鎖の飽和ヒドロカルビル置換基（すなわち、炭素および水素のみを含有する置換基）を指す。そのような置換基の例は、メチル、エチル、プロピル（n-プロピルおよびイソプロピルを包含する）、ブチル（n-ブチル、イソブチル、sec-ブチルおよびtert-ブチルを包含する）、ペンチル、イソ-アミル、ヘキシルなどを包含する。

## 【0025】

「アルケニル」という用語（単独または他の1つもしくは複数の用語との組合せで）は、1個または複数の二重結合ならびに約2～約20個の炭素原子、別の実施形態では約2～約12個の炭素原子、別の実施形態では約2～約6個の炭素原子、および別の実施形態では約2～約4個の炭素原子を含有する直鎖または分岐鎖のヒドロカルビル置換基を指す。アルケニル基の例は、エテニル、アリル、プロペニル、ブテニルおよび3-メチルブテニルを包含する。

## 【0026】

「アルケニル」、および「低級アルケニル」という用語は、「シス」および「トランス」配向、あるいは「Z」および「E」配向を有する基を包含する。

## 【0027】

「アルキニル」という用語（単独または他の1つもしくは複数の用語との組合せで）は、1個または複数の三重結合ならびに約2～約20個の炭素原子、別の実施形態では約2～約12個の炭素原子、別の実施形態では約2～約6個の炭素原子、および別の実施形態では約2～約4個の炭素原子を含有する直鎖または分岐鎖のヒドロカルビル置換基を指す。アルキニル基の例は、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチン、2-ブチニルお

10

20

30

40

50

よび 1 - ペンチニルを包含する。

【0028】

「アミノ」という用語は、単独または別の 1 つもしくは複数の用語との組合せで、末端位置にある場合には -NH<sub>2</sub> を、または、別の 1 つもしくは複数の用語との組合せで使用され末端位置にない場合には -NH- を指す。

【0029】

「アリール」という用語は、単独または別の 1 つもしくは複数の用語との組合せで、1、2 または 3 個の環を含有する炭素環式芳香族系を指し、そのような環は、懸垂形で結合しているか、または縮合していてもよい。アリール部分の例は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニルおよびビフェニルを包含する。

10

【0030】

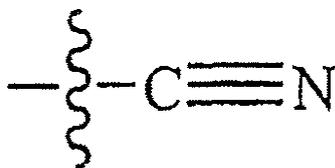
「カルボキシ」という用語は、単独または別の 1 つもしくは複数の用語との組合せで、式 -C(O)OH の基を指す。

【0031】

「シアノ」という用語は、単独または別の 1 つもしくは複数の用語との組合せで、-CN を意味し、

【0032】

【化2】



20

と描くこともできる。

【0033】

「シクロアルキル」という用語は、単独または別の 1 つもしくは複数の用語との組合せで、3 ~ 約 12 個の炭素原子を有する飽和炭素環式基を指す。別の実施形態において、シクロアルキル基は、3 ~ 約 8 個の炭素原子を有する「低級シクロアルキル」基である。そのような基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルを包含する。

30

【0034】

「シクロアルキルアルキル」という用語は、単独または別の 1 つもしくは複数の用語との組合せで、シクロアルキルで置換されているアルキルを指す。そのような置換基の例は、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、およびシクロヘキシルメチルを包含する。

【0035】

「シクロアルケニル」という用語は、単独または別の 1 つもしくは複数の用語との組合せで、部分的に不飽和のカルボシクリル置換基を指す。そのような置換基の例は、シクロブテニル、シクロペンテニル、およびシクロヘキセニルを包含する。

40

【0036】

「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、単独または別の 1 つもしくは複数の用語との組合せで、フッ素基 (-F と描くことができる)、塩素基 (-Cl と描くことができる)、臭素基 (-Br と描くことができる)、またはヨウ素基 (-I と描くことができる) を指す。別の実施形態において、ハロゲンは、フッ素または塩素基である。別の実施形態において、ハロゲンは、フッ素基である。

【0037】

別の 1 つまたは複数の用語との組合せで使用される場合、「ハロ」という接頭辞は、その接頭辞が付いている置換基が、1 個または複数の独立して選択されるハロゲン基で置換されていることを示す。例えば、ハロアルキルは、少なくとも 1 個の水素基がハロゲン基

50

で置き換えられているアルキル置換基を指す。ハロゲンで置き換えられている2個以上の水素がある場合、ハロゲンは、同一であるか、または異なってもよい。ハロアルキルの例は、クロロメチル、ジクロロメチル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、トリクロロメチル、1-プロモエチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ジフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロプロピル、およびヘプタフルオロプロピルを包含する。さらに例示すると、「ハロアルコキシ」は、少なくとも1個の水素基がハロゲン基により置き換えられているアルコキシ置換基を指す。ハロアルコキシ置換基の例は、クロロメトキシ、1-プロモエトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ（「ペルフルオロメチルオキシ」としても知られている）、および2, 2, 2-トリフルオロエトキシを包含する。置換基が2個以上のハロゲン基により置換されている場合、それらのハロゲン基は、同一であるか、または異なってもよい（特に明記しない限り）。

#### 【0038】

ヘテロシクリルは、典型的には3~10個の環原子、より典型的には3~7個の環原子、さらにより典型的には5~6個の環原子を含有する単一の環であってよい。単環ヘテロシクリルの例は、フラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、チオフェニル（「チオフラニル」としても知られている）、ジヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオフェニル、ピロリル、イソピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、イソイミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、ジチオリル、オキサチオリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリニル、イソチアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、チオジアゾリル（thiodiazolyl）、オキサチアゾリル、オキサジアゾリル（オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル（「アゾキシミル（azoximyl）」としても知られている）、1, 2, 5-オキサジアゾリル（「フラザニル」としても知られている）、または1, 3, 4-オキサジアゾリルを包含する）、オキサトリアゾリル（1, 2, 3, 4-オキサトリアゾリルまたは1, 2, 3, 5-オキサトリアゾリルを包含する）、ジオキサゾリル（1, 2, 3-ジオキサゾリル、1, 2, 4-ジオキサゾリル、1, 3, 2-ジオキサゾリル、または1, 3, 4-ジオキサゾリルを包含する）、オキサチアゾリル、オキサチオリル、オキサチオラニル、ピラニル（1, 2-ピラニルまたは1, 4-ピラニルを包含する）、ジヒドロピラニル、ピリジニル（「アジニル」としても知られている）、ピペリジニル、ジアジニル（ピリダジニル（「1, 2-ジアジニル」としても知られている）、ピリミジニル（「1, 3-ジアジニル」または「ピリミジニル」としても知られている）、またはピラジニル（「1, 4-ジアジニル」としても知られている）を包含する）、ピペラジニル、トリアジニル（s-トリアジニル（「1, 3, 5-トリアジニル」としても知られている）、as-トリアジニル（「1, 2, 4-トリアジニル」としても知られている）、およびv-トリアジニル（「1, 2, 3-トリアジニル」としても知られている）を包含する）、オキサジニル（1, 2, 3-オキサジニル、1, 3, 2-オキサジニル、1, 3, 6-オキサジニル（「ペントオキサゾリル（pentoxazolyl）」）、1, 2, 6-オキサジニル、または1, 4-オキサジニルを包含する）、イソオキサジニル（o-イソオキサジニルまたはp-オキサジニルを包含する）、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、オキサチアジニル（1, 2, 5-オキサチアジニルまたは1, 2, 6-オキサチアジニルを包含する）、オキサジアジニル（1, 4, 2-オキサジアジニルまたは1, 3, 5, 2-オキサジアジニルを包含する）、モルホリニル、アゼピニル、オキセピニル、チエピニル、およびジアゼピニルを包含する。あるいは、ヘテロシクリルは、2または3個の縮合した環を含むことがあり、少なくとも1個のそのような環は、環原子としてのヘテロ原子（例えば、窒素、酸素、またはイオウ）を含有する。2縮合環ヘテロシクリルの例は、インドリジニル、プリンジニル（pyrindinyl）、ピラノピロリル、4H-キノリジニル、プリニル、ナフチリジニル、ピリドピリジニル（ピリド[3, 4-b]-ピリジニル、

10

20

30

40

50

ピリド[3, 2-b]-ピリジニル、またはピリド[4, 3-b]-ピリジニルを包含する)、およびプテリジニル、インドリル、イソインドリル、インドレニル(indolenyl)、イソインダゾリル、ベンゾアジニル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ベンゾジアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾオキサゾリル、インドキサジニル(indoxazinylyl)、アントラニリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサジニル、ベンゾイソオキサジニル、およびテトラヒドロイソキノリニルを包含する。縮合環ヘテロシクリルの他の例は、インドリル、イソインドリル(「イソベンゾアゾリル」または「プソイドイソインドリル」としても知られている)、インドレニル(「プソイドインドリル」としても知られている)、イソインダゾリル(「ベンゾピラゾリル」としても知られている)、ベンゾアジニル(キノリニル(「1-ベンゾアジニル」としても知られている)またはイソキノリニル(「2-ベンゾアジニル」としても知られている)を包含する)、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ベンゾジアジニル(シンノリニル(「1, 2-ベンゾジアジニル」としても知られている)またはキナゾリニル(「1, 3-ベンゾジアジニル」としても知られている)を包含する)、ベンゾピラニル(「クロマニル」または「イソクロマニル」を包含する)、ベンゾチオピラニル(「チオクロマニル」としても知られている)、ベンゾオキサゾリル、インドキサジニル(「ベンゾイソオキサゾリル」としても知られている)、アントラニリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾフラニル(「クマロニル」としても知られている)、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル(「ベンゾチオフエニル」、「チオナフテニル」、または「ベンゾチオフラニル」としても知られている)、イソベンゾチエニル(「イソベンゾチオフエニル」、「イソチオナフテニル」、または「イソベンゾチオフラニル」としても知られている)、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサジニル(1, 3, 2-ベンゾオキサジニル、1, 4, 2-ベンゾオキサジニル、2, 3, 1-ベンゾオキサジニル、または3, 1, 4-ベンゾオキサジニルを包含する)、ベンゾイソオキサジニル(1, 2-ベンゾイソオキサジニルまたは1, 4-ベンゾイソオキサジニルを包含する)、テトラヒドロイソキノリニル、カルバゾリル、キサントニル、およびアクリジニルなどのベンゾ縮合ヘテロシクリルを包含する。

【0039】

「ヘテロアリール」という用語は、単独または別の1つもしくは複数の用語との組合せで、5~14個の環原子を含有する完全に不飽和の(すなわち、芳香族の)ヘテロシクリルを指す。ヘテロアリールは、単一の環または2もしくは3個の縮合環を含むことがある。一実施形態において、ヘテロアリール基は、チエニル、フラニル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジルおよびピラジニルから選択され、イオウ、窒素および酸素から選択される1または2個のヘテロ原子を含有する5または6員ヘテロアリールである。ヘテロアリール置換基の例は、ピリジル、ピラジニル(pyrazyl)、ピリミジニル、およびピリダジニルなどの6員環置換基; 1, 3, 5-, 1, 2, 4-または1, 2, 3-トリアジニル、イミダジニル(imidazyl)、フラニル、チオフエニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、およびチアゾリルなどの5員環置換基; 1, 2, 3-, 1, 2, 4-, 1, 2, 5-, または1, 3, 4-オキサジアゾリルおよびイソチアゾリル; ベンゾチオフラニル、イソベンゾチオフラニル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、プリニル、およびアントラニリルなどの6/5員縮合環置換基; ならびに1, 2-, 1, 4-, 2, 3-および2, 1-ベンゾピロニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、および1, 4-ベンゾオキサジニルなどの6/6員縮合環を包含する。他のヘテロアリールは、1~4個の窒素原子を含有する不飽和の5~6員ヘテロモノシクリル基、例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル[例えば、4H-1, 2, 4-トリアゾリ

10

20

30

40

50

ル、1H-1,2,3-トリアゾリル、2H-1,2,3-トリアゾリル]; 1~5個の窒素原子を含有する不飽和の縮合したヘテロ環式基、例えば、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル [例えば、テトラゾロ [1,5-b]ピリダジニル]; 酸素原子を含有する不飽和の3~6員ヘテロ単環式基、例えば、ピラニル、2-フリル、3-フリルなど; イオウ原子を含有する、不飽和の5~6員ヘテロ単環式基、例えば、2-チエニル、3-チエニルなど; 1~2個の酸素原子および1~3個の窒素原子を含有する不飽和の5~6員ヘテロ単環式基、例えば、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル [例えば、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル]; 1~2個の酸素原子および1~3個の窒素原子を含有する不飽和の縮合したヘテロ環式基 [例えば、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル]; 1~2個のイオウ原子および1~3個の窒素原子を含有する不飽和の5~6員ヘテロ環式基、例えば、チアゾリル、チアジアゾリル [例えば、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル]; 1~2個のイオウ原子および1~3個の窒素原子を含有する不飽和の縮合したヘテロ環式基 [例えば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル]などを包含する。この用語は、ヘテロ環式基がアリール基と縮合している基も包含する。そのような縮合二環式基の例は、ベンゾフラン、ベンゾチオフェンなどを包含する。

10

## 【0040】

「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、単独または別の1つもしくは複数の用語との組合せで、ヘテロシクリルで置換されているアルキルを指す。

20

## 【0041】

「ヒドロキシ」という用語は、単独または別の1つもしくは複数の用語との組合せで、-OHを指す。

## 【0042】

「メルカプト」または「チオール」という用語は、スルフヒドリル置換基を指し、-SHと描くこともできる。

## 【0043】

「ニトロ」という用語は、単独または別の1つもしくは複数の用語との組合せで、-NO<sub>2</sub>を指す。

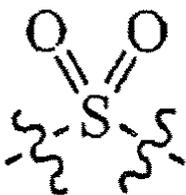
30

## 【0044】

「スルホニル」という用語は、単独または別の1つもしくは複数の用語との組合せで、-S(O)<sub>2</sub>-を指し、

## 【0045】

## 【化3】



40

と描くこともできる。

## 【0046】

したがって、例えば、「アルキル-スルホニル-アルキル」は、アルキル-S(O)<sub>2</sub>-アルキルを指す。典型的に好ましいアルキルスルホニル置換基の例は、メチルスルホニル、エチルスルホニル、およびプロピルスルホニルを包含する。

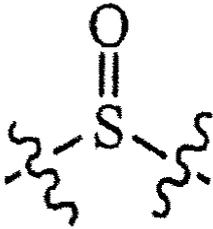
## 【0047】

「スルホキシル」という用語は、単独または別の1つもしくは複数の用語との組合せで、-S(O)-を指し、

50

【 0 0 4 8 】

【化 4】



と描くこともできる。

【 0 0 4 9 】

「チオ」または「チア」という用語は、単独または別の1つもしくは複数の用語との組合せで、チアエテル置換基、すなわち、二価のイオウ原子がエーテル酸素原子の代わりになっているエーテル置換基を指す。そのような置換基は、 $-S-$ と描くことができる。したがって、例えば、「アルキル-チオ-アルキル」は、アルキル-S-アルキルを意味する。

【 0 0 5 0 】

ある置換基が、「置換されていてもよい」と記載されている場合、その置換基は、(1)置換されていない、または(2)置換されているのどちらであってよい。ある置換基のある炭素が、置換基のリストのうちの1つまたは複数で置換されていてもよいと記載されている場合、炭素上の水素のうちの1個または複数(存在する範囲内)は、別々にかつ/または一緒に、独立して選択される任意選択の置換基で置き換えられていてもよい。本明細書は、「置換基」および「基」という用語を互換的に使用する。

【 0 0 5 1 】

「PDE5仲介性状態」という用語は、PDE5により仲介される任意の状態を指す。「組成物」という用語は、2種以上の要素または成分を混合または混和することによって得られる製造品を指す。

【 0 0 5 2 】

「高血圧症対象」という用語は、高血圧症を有している、高血圧症の影響に苦しんでいる、またはそのような高血圧症を予防もしくは管理するための治療がなされない場合に高血圧状態になりやすい対象を指す。

【 0 0 5 3 】

「薬学的に許容できる担体」という用語は、組成物の他の成分と適合し、対象に対して有害でない担体を指す。そのような担体は、化学剤の運搬または輸送に關与する液体または固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化材料などの薬学的に許容できる材料、組成物またはビヒクルであってよい。好ましい組成物は、投与方法によって異なる。

【 0 0 5 4 】

「予防する」、「予防」または「予防すること」という用語は、対象において、発症前に明らかな状態の発症を完全に予防することか状態の発症前に明らかな段階の発症を予防することのどちらかを指す。予防は、状態を発現する危険性のある対象の予防的治療を包含するが、それに限定されるものではない。

【 0 0 5 5 】

「治療有効量」という用語は、研究者または臨床家が求めている組織、系または動物の生物学的または医学的応答を誘発するであろう薬物または薬剤の量を指す。

【 0 0 5 6 】

「治療」という用語(ならびに「治療する」および「治療すること」という対応する用語)は、対象の姑息的、回復的、および予防的治療を包含する。「姑息的治療」という用語は、状態を治癒することなく、対象において状態の影響または強度を緩和または軽減す

10

20

30

40

50

る治療を指す。「予防的 (preventative) 治療」という用語 (および「予防的 (prophylactic) 治療」という対応する用語) は、対象において状態の発生を予防する治療を指す。「回復的治療」という用語は、対象において、状態の進行を食い止め、状態の病的症状を軽減し、または状態を完全に排除する治療を指す。

【0057】

B. 化合物

本発明は、部分的に、新規な種類のピリジン [3, 4-b] ピラジノン化合物を含む。これらの化合物は、PDE5の阻害薬として有用である。

【0058】

式 (I) の化合物

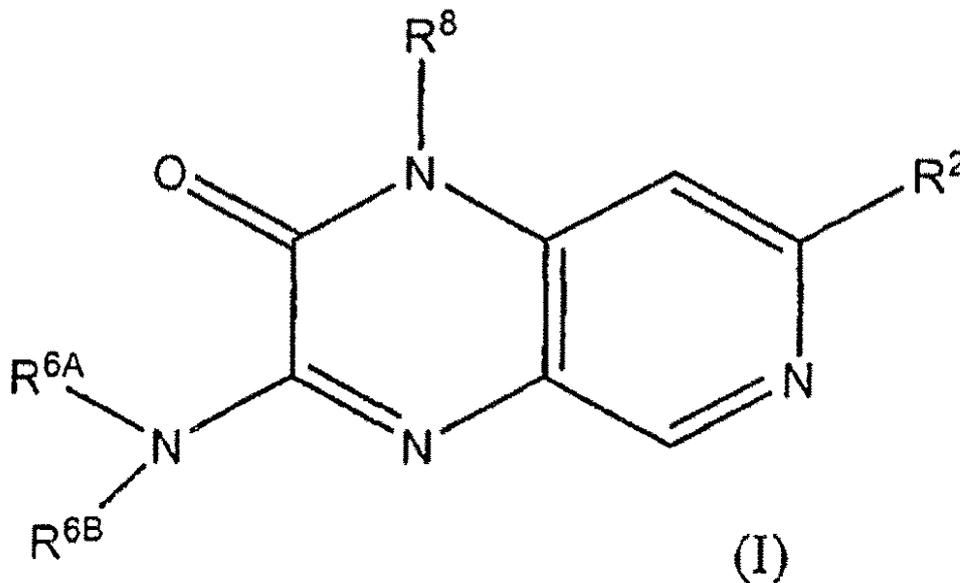
本明細書で使用するように、本発明の化合物は、化合物の互変異性体ならびに薬学的に許容できる化合物および互変異性体の塩を包含する。

【0059】

本発明、部分的に、式 I の構造を有する化合物の一種を対象とする

【0060】

【化5】



[式中、

$R^2$  は、アリールおよび3~10員環ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記  $R^2$  アリールおよびヘテロシクリル置換基は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、オキソ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、 $-OR^{201}$ 、 $-C(O)R^{201}$ 、 $-OC(O)R^{201}$ 、 $-C(O)OR^{201}$ 、 $-NR^{201}R^{202}$ 、 $-N(R^{201})C(O)R^{202}$ 、 $-C(O)NR^{201}R^{202}$ 、 $-C(O)N(R^{201})C(O)R^{202}$ 、 $-SR^{201}$ 、 $-S(O)R^{201}$ 、および  $-S(O)_2R^{201}$  からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、前記アルキル、アルケニル、およびアルキニルならびにシクロアルキル置換基は、ハロゲン、オキソ、 $-OR^{203}$ 、および  $-C(O)OR^{203}$  からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$R^{201}$ 、 $R^{202}$  および  $R^{203}$  は、水素およびアルキルからなる群から独立して選択され、前記アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシおよび  $-C(O)NH_2$  からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$R^{6A}$  および  $R^{6B}$  は、それらが結合している窒素と一緒に、部分的または完全に飽和した3~14員環ヘテロシクリルを形成し、そのヘテロシクリルは、水素、ハロゲン、オ

10

20

30

40

50

キソ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、 $-OR^{601}$ 、 $-C(O)R^{601}$ 、 $-OC(O)R^{601}$ 、 $-C(O)OR^{601}$ 、 $-NR^{601}R^{602}$ 、 $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ 、 $-C(O)NR^{601}R^{602}$ 、 $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$ 、シクロアルキル、アリアル、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、(a)前記アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキル置換基は、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $-OR^{603}$ 、 $-C(O)R^{603}$ 、 $-C(O)OR^{603}$ 、 $-OC(O)R^{603}$ 、 $-NR^{603}R^{604}$ 、 $-N(R^{603})C(O)R^{604}$ 、 $-C(O)NR^{603}R^{604}$ 、 $-C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$ 、 $-SR^{603}$ 、 $-S(O)R^{603}$ 、 $-S(O)_2R^{603}$ 、 $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$ 、および $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$ 、 $C(O)NR^{603}C(O)R^{604}$ 、 $-SR^{603}$ 、 $-S(O)R^{603}$ 、 $-S(O)_2R^{603}$ 、 $-N(R^{603})S(O)_2R^{604}$ 、および $-S(O)_2NR^{603}R^{604}$ からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、(b)前記アリアルおよびヘテロシクリル置換基は、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、オキソ、 $-OR^{601}$ 、 $-C(O)R^{601}$ 、 $-C(O)OR^{601}$ 、 $-OC(O)R^{601}$ 、 $-NR^{601}R^{602}$ 、 $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ 、 $-C(O)NR^{601}R^{602}$ 、 $-C(O)NR^{601}C(O)R^{602}$ 、 $-SR^{601}$ 、 $-S(O)R^{602}$ 、 $-S(O)_2R^{601}$ 、 $-N(R^{601})S(O)_2R^{602}$ 、および $-S(O)_2NR^{601}R^{602}$ からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$R^{601}$ 、 $R^{602}$ 、 $R^{603}$ および $R^{604}$ は、水素、アルキル、アルケニル、およびアルキニルからなる群から独立して選択され、(a)前記 $R^{601}$ および $R^{602}$ アルキルは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、アルキニル、ハロアルキニル、ヒドロキシアルキニル、カルボキシアルキニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、およびカルボキシアルコキシからなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、(b)前記 $R^{601}$ および $R^{602}$ アルケニルおよびアルキニル置換基は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、およびカルボキシアルコキシからなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$R^8$ は、アルキルであり、前記 $R^8$ 置換基は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、アルケニル、アルキニル、 $-OR^{801}$ 、 $-C(O)R^{801}$ 、 $-C(O)OR^{801}$ 、 $-OC(O)R^{801}$ 、 $-NR^{801}R^{802}$ 、 $-N(R^{801})C(O)R^{802}$ 、 $-C(O)NR^{801}R^{802}$ 、および $-C(O)NR^{801}C(O)R^{802}$ からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、前記アルケニルおよびアルキニル置換基は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、およびアルコキシからなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$R^{801}$ および $R^{802}$ は、水素、アルキル、アルケニルおよびアルキニルからなる群から独立して選択され、(a)前記アルキルが、メチルである場合、前記メチルは、1、2、または3個のフルオロ置換基で置換されていてもよく、(b)前記アルキルが、少なくとも2個の炭素原子を含む場合、前記アルキルは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、アルキニル、ハロアルキニル、ヒドロキシアルキニル、カルボキシアルキニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、およびカルボキシアルコキシからなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、(c)前記 $R^{801}$ および $R^{802}$ アルケニルおよびアルキニル置換基は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、およびカルボキシアルコキシからなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい]。

#### 【0061】

式Iの化合物の範囲内に入る選択された興味深い化合物のサブクラスを表Aに示す[式

10

20

30

40

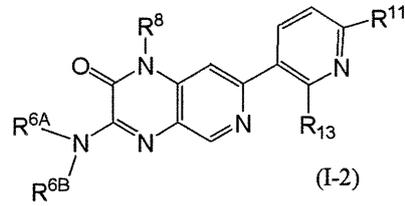
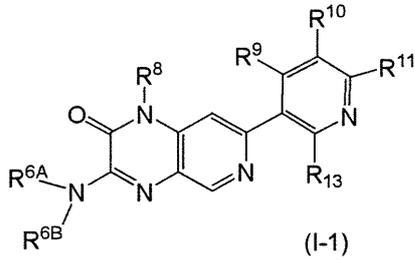
50

中、 $R^2$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{6B}$ および $R^8$ は、式Iの化合物について定義されている通りであり、本明細書を通して記載されている様々な実施形態において定義されている通りである。化合物のこれらのサブクラスの例示的实施形態は、本明細書において後ほど記載する。

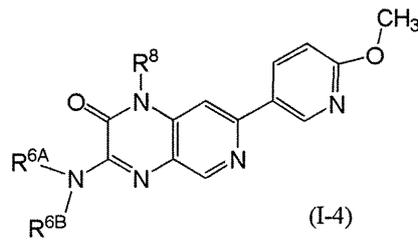
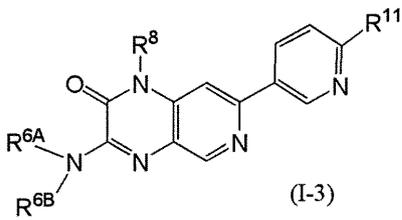
【0062】

【表1-1】

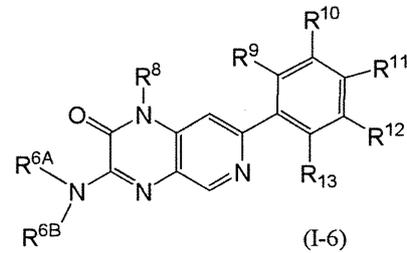
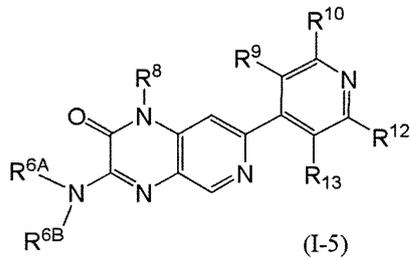
表A



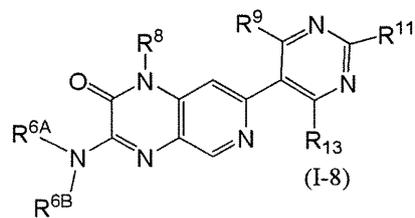
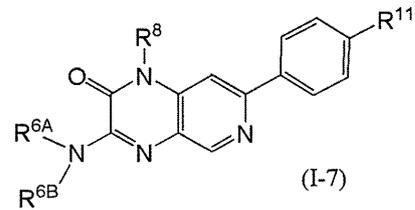
10



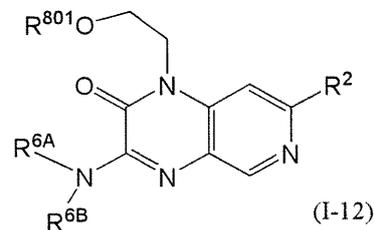
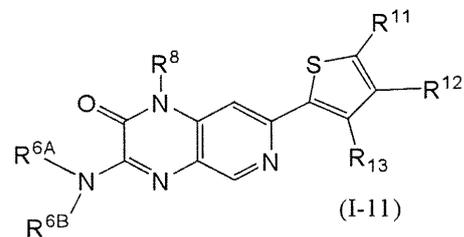
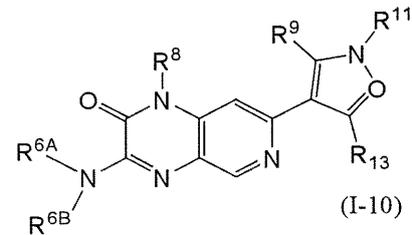
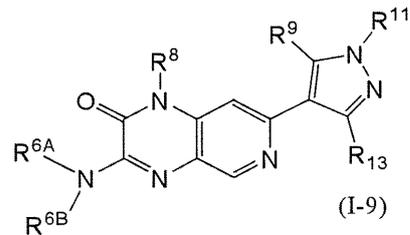
20



30



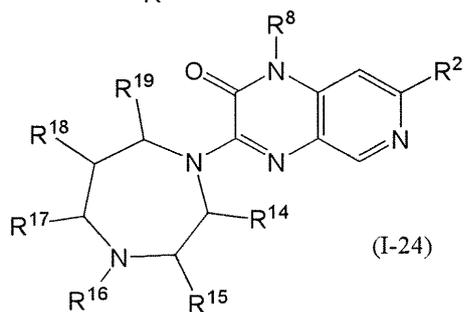
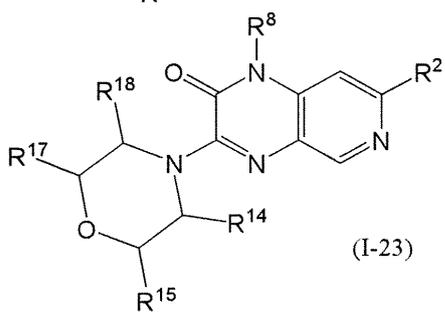
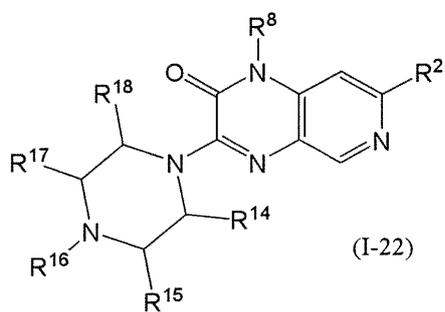
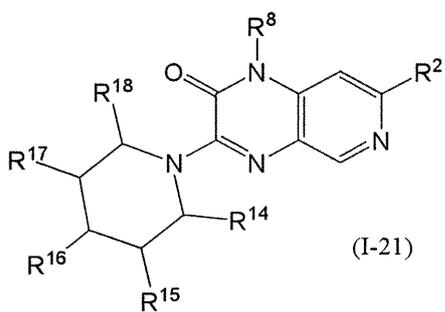
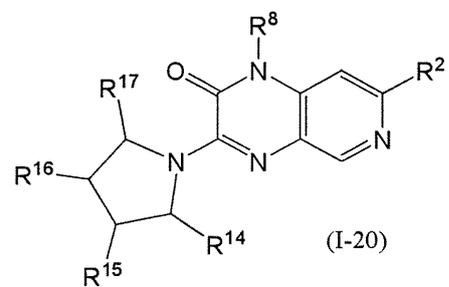
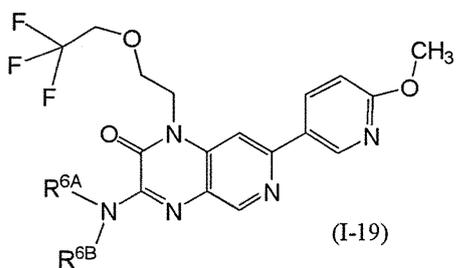
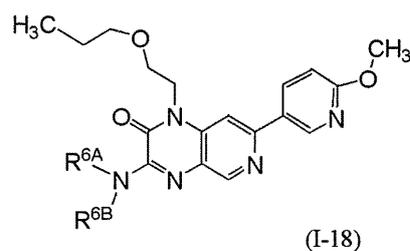
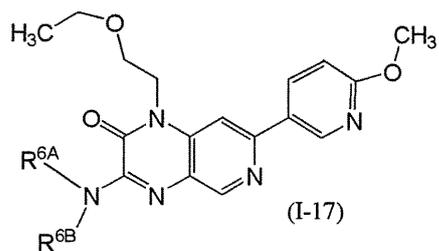
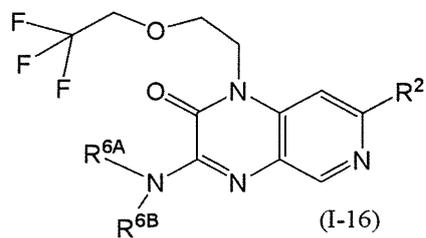
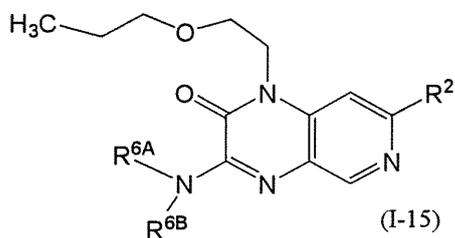
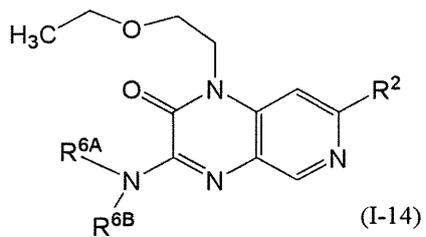
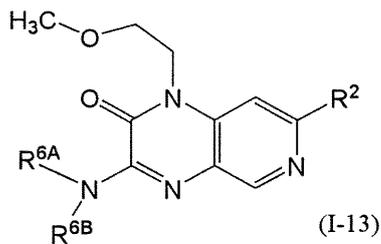
40



【0063】

50

【表 1 - 2】



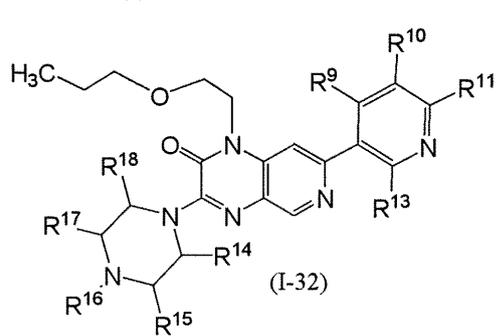
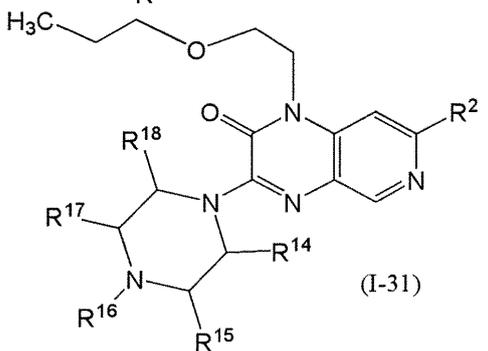
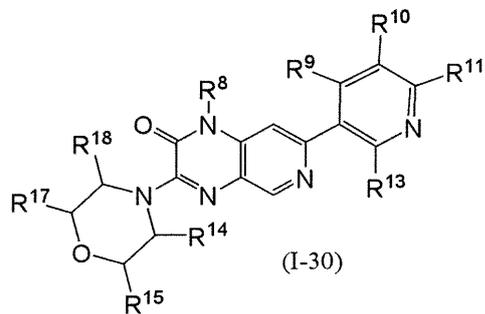
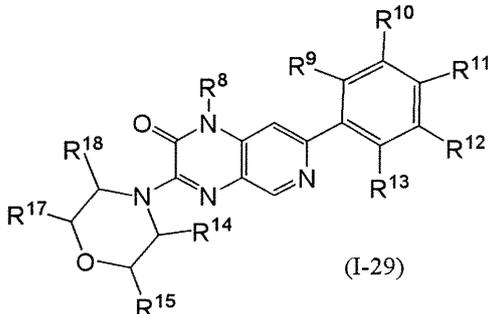
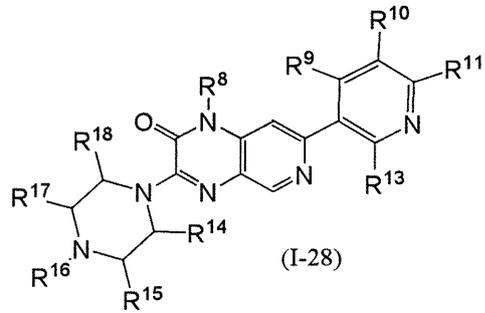
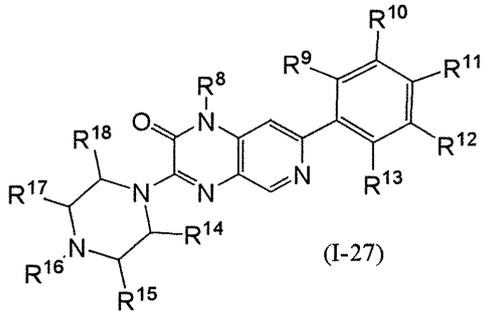
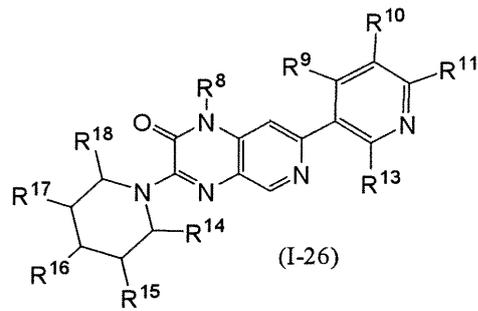
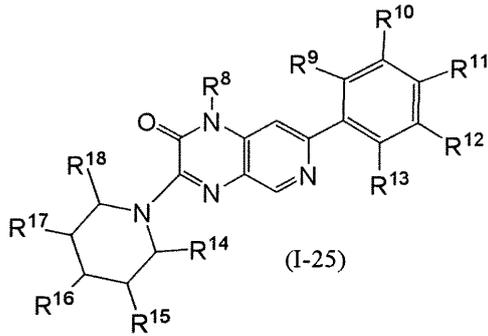
10

20

30

40

【表 1 - 3】



[ 式中、

$R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$  は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $-OR^{201}$ 、および  $-NR^{201}R^{202}$  からなる群から選択され、(a) アルキルが、メチルである場合、メチルは、1、2、または3個のハロゲン置換基で置換されていてもよく、(b) アルキルが、少なくとも2個の炭素原子を含む場合、アルキルは、ハロゲン、オキソ、 $C_1 \sim C_2$  アルコキシおよびヒドロキシからなる群から選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、 $R^{201}$  および  $R^{202}$  は、水素および  $C_1 \sim C_2$  アルキルからなる群から独立して選択され、

$R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$  および  $R^{19}$  は、水素、ハロゲン、アルキル、および  $-OR^{601}$  からなる群から選択され、(a) 前記アルキル置換基は、ハロゲン、 $-OR^{603}$ 、 $-C(O)R^{603}$ 、 $-C(O)OR^{603}$ 、 $-NR^{603}R^{604}$ 、および  $-C(O)NR^{603}R^{604}$  からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、 $R^{601}$ 、 $R^{603}$  および  $R^{604}$  は、水素およびア

10

20

30

40

50

ルキルからなる群から独立して選択される]。

【0065】

別の実施形態において、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OR^{201}$ 、および $-NR^{201}R^{202}$ からなる群から選択され、(a)アルキルが、メチルである場合、メチルは、1、2、または3個のハロゲン置換基で置換されていてもよく、(b)アルキルが、少なくとも2個の炭素原子を含む場合、アルキルは、ハロゲン、オキソ、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシおよびヒドロキシからなる群から選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、 $R^{201}$ および $R^{202}$ は、水素および $C_1 \sim C_2$ アルキルからなる群から独立して選択される。

【0066】

別の実施形態において、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ は、水素、クロロ、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、およびジエチルアミノからなる群から選択される。

【0067】

別の実施形態において、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ および $R^{19}$ は、水素、アルキル、および $-OR^{601}$ からなる群から選択され、(a)前記アルキル置換基は、 $-OR^{603}$ 、 $-C(O)R^{603}$ 、 $-C(O)OR^{603}$ 、および $-C(O)NR^{603}R^{604}$ からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、 $R^{601}$ 、 $R^{603}$ および $R^{604}$ は、水素およびアルキルからなる群から独立して選択される。

【0068】

別の実施形態において、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ および $R^{19}$ は、水素、OH、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ 、および $-C(O)NH_2$ からなる群から選択される。

【0069】

$R^2$ 置換基の実施形態

式Iの一実施形態において、 $R^2$ は、アリールおよび3～10員環ヘテロシクリルからなる群から選択され、 $R^2$ は、式Iで規定されているように置換されていてもよい。

【0070】

式Iの一実施形態において、 $R^2$ は、フェニルおよび3～10員環ヘテロアリールからなる群から選択され、式Iで規定されているように置換されていてもよい。式Iの別の実施形態において、 $R^2$ は、フェニルおよび5～7員環ヘテロシクリルからなる群から選択され、式Iで規定されているように置換されていてもよい。式Iの別の実施形態において、 $R^2$ は、フェニルおよび5～7員環ヘテロアリールからなる群から選択され、式Iで規定されているように置換されていてもよい。式Iの別の実施形態において、 $R^2$ は、フェニルおよび5～6員環ヘテロアリールからなる群から選択され、式Iで規定されているように置換されていてもよい。式Iの別の実施形態において、 $R^2$ は、酸素および窒素からなる群から選択される1、2、または3個の環ヘテロ原子を含む5～6員環ヘテロアリールである。

【0071】

式Iの一実施形態において、 $R^2$ は、フェニル、チエニル、フラニル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラジニル、ピリジニル、トリアジニル、イミダジニル、チオフェニル、ピラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、プリミジニル、ピリダジニル、ベンゾフラン、およびベンゾジオキソリルからなる群から選択される。式Iの別の実施形態において、 $R^2$ は、フェニ

10

20

30

40

50

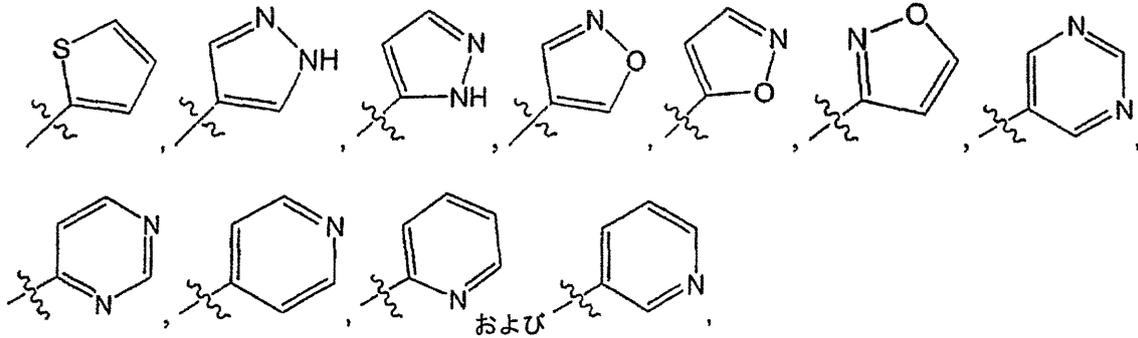
ル、ピリジニル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ベンゾフラン、およびベンゾジオキサソリルからなる群から選択され、式 I で規定されているように置換されていてもよい。式 I の別の実施形態において、 $R^2$  は、式 I で規定されているように置換されていてもよいフェニル、チエニル、およびピリジニルからなる群から選択される。

【0072】

式 I の別の実施形態において、 $R^2$  は、フェニル、

【0073】

【化6】



10

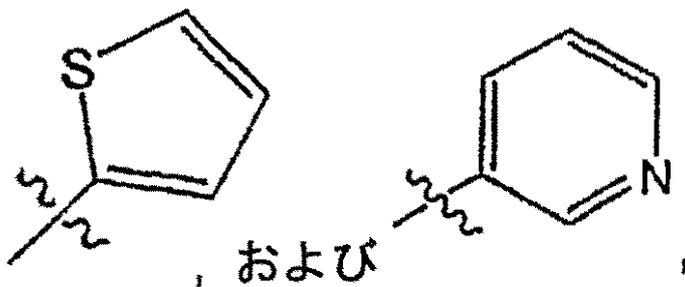
からなる群から選択され、各々は、式 I で規定されているように置換されていてもよい。

20

式 I の別の実施形態において、 $R^2$  は、フェニル、

【0074】

【化7】



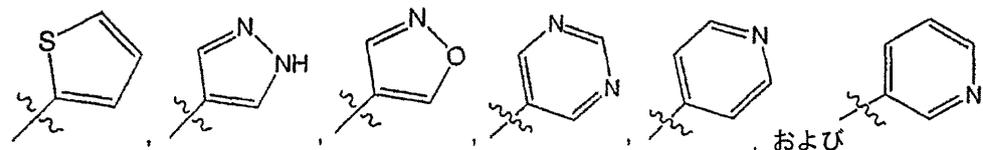
30

からなる群から選択され、各々は、式 I で規定されているように置換されていてもよい。

式 I の別の実施形態において、 $R^2$  は、フェニル、

【0075】

【化8】



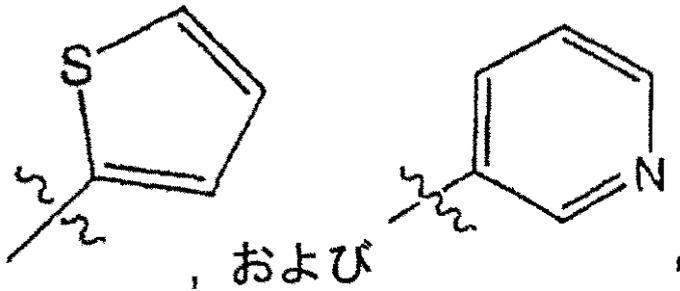
40

からなる群から選択され、各々は、式 I で規定されているように置換されていてもよい。

式 I の別の実施形態において、 $R^2$  は、フェニル、

【0076】

【化9】



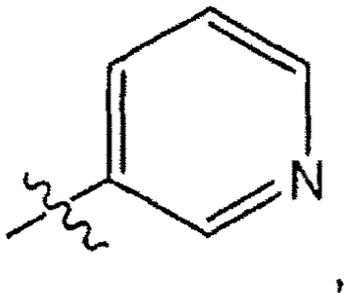
10

からなる群から選択され、各々は、式Iで規定されているように置換されていてもよい。式Iの別の実施形態において、 $R^2$ は、フェニルおよびピリジニルからなる群から選択され、各々は、式Iで規定されているように置換されていてもよい。式Iの別の実施形態において、 $R^2$ は、式Iで規定されているように置換されていてもよいフェニルである。式Iの別の実施形態において、 $R^2$ は、式Iで規定されているように置換されていてもよいピリジニルである。式Iの別の実施形態において、 $R^2$ は、フェニルおよび

【0077】

【化10】

20

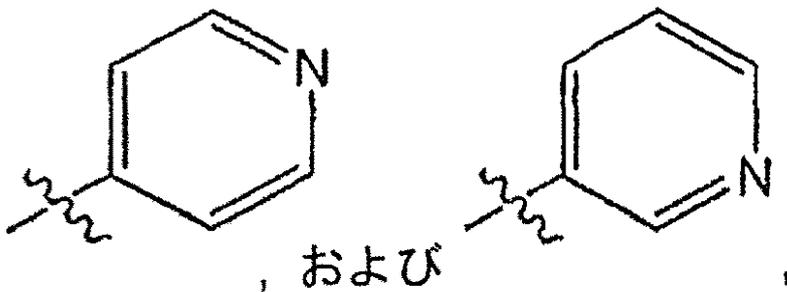


30

からなる群から選択され、各々は、式Iで規定されているように置換されていてもよい。式Iの別の実施形態において、 $R^2$ は、

【0078】

【化11】

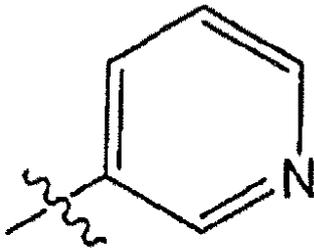


40

からなる群から選択され、各々は、式Iで規定されているように置換されていてもよい。別の実施形態において、 $R^2$ は、

【0079】

## 【化12】



10

であり、式 I - 1 で規定されているように置換されていてもよい。

## 【0080】

式 I の一実施形態において、 $R^2$  は、ハロゲン、オキソ、アルキル、 $-OR^{201}$ 、 $-C(O)R^{201}$ 、 $-OC(O)R^{201}$ 、 $-C(O)OR^{201}$ 、 $-NR^{201}R^{202}$  および  $-C(O)NR^{201}R^{202}$  からなる群から選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、アルキル置換基は、ハロゲン、オキソ、 $-OR^{203}$ 、および  $-C(O)OR^{203}$  からなる群から独立して選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、 $R^{201}$ 、 $R^{202}$ 、および  $R^{203}$  は、水素および  $C_1 \sim C_4$  アルキルからなる群から独立して選択される。

20

## 【0081】

式 I の別の実施形態において、 $R^2$  は、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $-OR^{201}$ 、 $-NR^{201}R^{202}$ 、 $-C(O)OR^{201}$ 、および  $-C(O)NR^{201}R^{202}$  からなる群から独立して選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、(a) アルキルが、メチルである場合、メチルは、1、2、または 3 個のハロゲン置換基で置換されていてもよく、(b) アルキルが、少なくとも 2 個の炭素原子を含む場合、アルキルは、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシおよびヒドロキシからなる群から選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、 $R^{201}$  および  $R^{202}$  は、水素および  $C_1 \sim C_2$  アルキルからなる群から独立して選択される。

## 【0082】

式 I の別の実施形態において、 $R^2$  は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $-OR^{201}$ 、および  $-NR^{201}R^{202}$  からなる群から選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、(a) アルキルが、メチルである場合、メチルは、1、2、または 3 個のハロゲン置換基で置換されていてもよく、(b) アルキルが、少なくとも 2 個の炭素原子を含む場合、アルキルは、ハロゲン、オキソ、 $C_1 \sim C_2$  アルコキシおよびヒドロキシからなる群から選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、 $R^{201}$  および  $R^{202}$  は、水素および  $C_1 \sim C_2$  アルキルからなる群から独立して選択される。

30

## 【0083】

式 I の一実施形態において、 $R^2$  は、クロロ、フルオロ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、およびジエチルアミノからなる群から選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよい。式 I の別の実施形態において、 $R^2$  は、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、メチルアミノ、およびジメチルアミノからなる群から選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよい。

40

## 【0084】

式 I の一実施形態において、 $R^2$  は、1 個または複数のフルオロ置換基で置換されている。式 I の別の実施形態において、 $R^2$  は、1 個のフルオロ置換基で置換されている。式 I の別の実施形態において、 $R^2$  は、2 個のフルオロ置換基で置換されている。

## 【0085】

50

式 I の一実施形態において、 $R^2$  は、メトキシで置換されている。

【0086】

式 I の一実施形態において、 $R^2$  は、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、メチルアミノ、およびジメチルアミノからなる群から選択される置換基でパラ位において置換されている。式 I の別の実施形態において、 $R^2$  は、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、およびトリフルオロメトキシからなる群から選択される置換基でパラ位において置換されている。式 I の別の実施形態において、 $R^2$  は、メトキシでパラ位において置換されている。

【0087】

式 I の一実施形態において、 $R^2$  は、式 I - 1、式 I - 5、式 I - 6、および式 I - 1  
1 からなる表 A 内の群から選択され、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  は、水素、  
ハロゲン、オキソ、アルキル、 $-OR^{201}$ 、 $-C(O)R^{201}$ 、 $-OC(O)R^{201}$ 、 $-C(O)OR^{201}$ 、 $-NR^{201}R^{202}$  および  $-C(O)NR^{201}R^{202}$   
からなる群から独立して選択され、アルキル置換基は、ハロゲン、オキソ、 $-OR^{203}$ 、  
および  $-C(O)OR^{203}$  からなる群から独立して選択される 1 個または複数の  
置換基で置換されていてもよく、 $R^{201}$ 、 $R^{202}$ 、および  $R^{203}$  は、水素および  $C_1$  ~  $C_4$   
アルキルからなる群から独立して選択される。式 I の別の実施形態において、 $R^2$   
は、式 I - 1 および式 I - 6 からなる表 A 内の群から選択され、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、  
 $R^{12}$  および  $R^{13}$  は、水素、ハロゲン、オキソ、アルキル、 $-OR^{201}$ 、 $-C(O)$   
 $R^{201}$ 、 $-OC(O)R^{201}$ 、 $-C(O)OR^{201}$ 、 $-NR^{201}R^{202}$  およ  
20 び  $-C(O)NR^{201}R^{202}$  からなる群から独立して選択され、アルキル置換基は、  
ハロゲン、オキソ、 $-OR^{203}$ 、および  $-C(O)OR^{203}$  からなる群から独立して  
選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、 $R^{201}$ 、 $R^{202}$ 、およ  
び  $R^{203}$  は、水素および  $C_1$  ~  $C_4$  アルキルからなる群から独立して選択される。式 I  
の別の実施形態において、 $R^2$  は、式 I - 1、および式 I - 5 からなる表 A 内の群から選  
30 択され、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  は、水素、ハロゲン、アルキル、ハ  
ロアルキル、オキシ、アルコキシ、ヒドロキシ、およびカルボキシからなる群から独立し  
て選択される。式 I の別の実施形態において、 $R^2$  は、式 I - 1、および式 I - 6 からな  
る表 A 内の群から選択され、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  は、水素、フル  
オロ、メチル、トリフルオロメチル、およびメトキシからなる群から独立して選択される  
30 。

【0088】

式 I の別の実施形態において、 $R^2$  は、表 A 内の式 I - 3 で規定されている通りであり、  
 $R^{11}$  は、水素、フルオロ、メチル、トリフルオロメチル、およびメトキシからなる群  
から選択される。式 I の別の実施形態において、 $R^2$  置換基は、表 A 内の式 I - 4 で規定  
されている通りである。

【0089】

-  $NR^{6A}R^{6B}$  置換基の実施形態

式 I の一実施形態において、 $R^{6A}$  および  $R^{6B}$  は、それらが結合している窒素と一緒に、  
部分的または完全に飽和した 3 ~ 14 員環ヘテロシクリルを形成し、式 I で規定され  
ているように置換されていてもよい。別の実施形態において、 $R^{6A}$  および  $R^{6B}$  は、そ  
れらが結合している窒素と一緒に、部分的または完全に飽和した 5 ~ 7 員環ヘテロシクリ  
ルを形成し、式 I で規定されているように置換されていてもよい。別の実施形態において  
、 $R^{6A}$  および  $R^{6B}$  は、それらが結合している窒素と一緒に、部分的または完全に飽和  
した 5 ~ 6 員環ヘテロシクリルを形成し、式 I で規定されているように置換されていても  
よい。

【0090】

式 I の一実施形態において、 $R^{6A}$  および  $R^{6B}$  は、それらが結合している窒素と一緒に

10

20

30

40

50

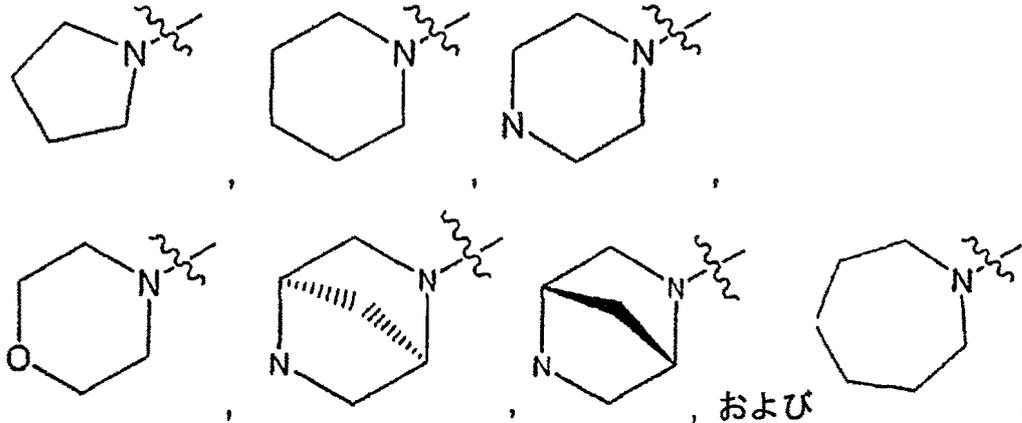
に、ピロリジニル、ピペラディニル ( p i p e r a d i n y l )、ピペラジニル、モルホリニル、およびジアザピニル ( d i a z a p i n y l ) からなる群から選択されるヘテロシクリルを形成し、そのピロリジニル、ピペラディニル、ピペラジニル、モルホリニル、およびジアザピニルは、式 I で規定されているように置換されているように置換されていてもよい。

【 0 0 9 1 】

別の実施形態において、 $R^{6A}$  および  $R^{6B}$  は、それらが結合している窒素と一緒に、

【 0 0 9 2 】

【 化 1 3 】



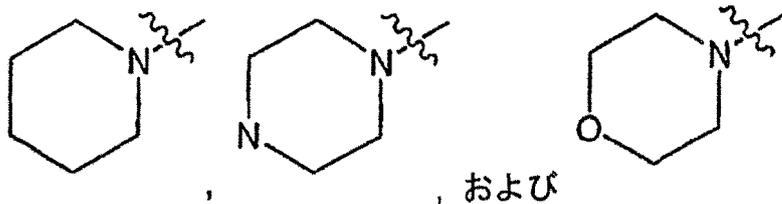
からなる群から選択されるヘテロシクリルを形成し、その各々は、式 I で規定されているように置換されているように置換されていてもよい。

【 0 0 9 3 】

別の実施形態において、 $R^{6A}$  および  $R^{6B}$  は、それらが結合している窒素と一緒に、

【 0 0 9 4 】

【 化 1 4 】



からなる群から選択されるヘテロシクリルを形成し、その各々は、式 I で規定されているように置換されているように置換されていてもよい。別の実施形態において、 $R^{6A}$  および  $R^{6B}$  は、それらが結合している窒素と一緒に、式 I - 2 2 で規定されているようなピペラジニルを形成する。

【 0 0 9 5 】

一実施形態において、 $R^{6A}$  および  $R^{6B}$  ヘテロシクリルは、水素、ハロゲン、シアノ、オキソ、アルキル、 $-OR^{601}$ 、 $-C(O)R^{601}$ 、 $-C(O)OR^{601}$ 、 $-NR^{601}R^{602}$ 、 $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ 、 $-C(O)NR^{601}R^{602}$  からなる群から独立して選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、( a ) 前記アルキル置換基は、ハロゲン、 $-OR^{603}$ 、 $-C(O)R^{603}$ 、 $-C(O)OR^{603}$ 、 $-NR^{603}R^{604}$ 、および  $-C(O)NR^{603}R^{604}$  からなる群から独立して選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$R^{601}$ 、 $R^{602}$ 、 $R^{603}$  および  $R^{604}$  は、水素およびアルキルからなる群から独立して選択され、( a ) 前記  $R^{601}$  および  $R^{602}$  アルキルは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、アルキニル、ハロアルキニル、ヒドロキシアルキニル

40

50

、カルボキシアルキニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、およびカルボキシアルコキシからなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0096】

別の実施形態において、 $R^{6A}$  および  $R^{6B}$  ヘテロシクリルは、水素、ハロゲン、アルキル、および  $-OR^{601}$  からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、(a) 前記アルキル置換基は、ハロゲン、 $-OR^{603}$ 、 $-C(O)R^{603}$ 、 $-C(O)OR^{603}$ 、 $-NR^{603}R^{604}$ 、および  $-C(O)NR^{603}R^{604}$  からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、 $R^{601}$ 、 $R^{603}$  および  $R^{604}$  は、水素およびアルキルからなる群から独立して選択される。

10

【0097】

別の実施形態において、 $R^{6A}$  および  $R^{6B}$  ヘテロシクリルは、水素、ハロゲン、アルキル、および  $-OR^{601}$  からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、(a) 前記アルキル置換基は、ハロゲン、 $-OR^{603}$ 、 $-C(O)R^{603}$ 、 $-C(O)OR^{603}$ 、 $-NR^{603}R^{604}$ 、および  $-C(O)NR^{603}R^{604}$  からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、 $R^{601}$ 、 $R^{603}$  および  $R^{604}$  は、水素およびアルキルからなる群から独立して選択される。

20

【0098】

別の実施形態において、 $R^{6A}$  および  $R^{6B}$  ヘテロシクリルは、水素、アルキル、および  $-OR^{601}$  からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、(a) 前記アルキル置換基は、 $-OR^{603}$ 、 $-C(O)R^{603}$ 、 $-C(O)OR^{603}$ 、および  $-C(O)NR^{603}R^{604}$  からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、 $R^{601}$ 、 $R^{603}$  および  $R^{604}$  は、水素およびアルキルからなる群から独立して選択される。

【0099】

別の実施形態において、 $R^{6A}$  および  $R^{6B}$  ヘテロシクリルは、水素、ヒドロキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルキルカルボキシアルキル、カルボキシアルキル、およびアミノカルボニルからなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

30

【0100】

別の実施形態において、 $R^{6A}$  および  $R^{6B}$  ヘテロシクリルは、水素、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ 、および  $-C(O)NH_2$  からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。別の実施形態において、 $R^{6A}$  および  $R^{6B}$  ヘテロシクリルは、水素、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2(CH_3)CH(CH_3)OH$ 、および  $-CH_2C(CH_3)_2OH$  からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

40

【0101】

別の実施形態において、 $R^{6A}$  および  $R^{6B}$  ヘテロシクリルは、水素および  $-CH_2CH_2OH$  からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。別の実施形態において、 $R^{6A}$  および  $R^{6B}$  ヘテロシクリルは、1個または複数の  $-CH_2CH_2OH$  で置換されていてもよい。

【0102】

$R^8$  置換基の実施形態

50

式 I の一実施形態において、 $R^8$  は、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキルであり、式 I で規定されているように置換されていてもよい。式 I の別の実施形態において、 $R^8$  は、 $C_1 \sim C_8$  アルキルであり、式 I で規定されているように置換されていてもよい。式 I の別の実施形態において、 $R^8$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、式 I で規定されているように置換されていてもよい。式 I の別の実施形態において、 $R^8$  は、 $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、式 I で規定されているように置換されていてもよい。式 I の別の実施形態において、 $R^8$  は、エチルであり、式 I で規定されているように置換されていてもよい。

## 【0103】

式 I の一実施形態において、 $R^8$  は、 $-OR^{801}$  で置換されており、 $R^{801}$  は、式 I で規定されている通りである。式 I の別の実施形態において、 $R^8$  は、ハロゲンおよび  $-OR^{801}$  からなる群から独立して選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、 $R^{801}$  は、水素および  $C_1 \sim C_6$  アルキルからなる群から選択され、(a)  $C_1 \sim C_6$  アルキルが、メチルである場合、メチルは、1、2、または 3 個のフロオロ置換基で置換されていてもよく、(b)  $C_1 \sim C_6$  アルキルが、少なくとも 2 個の炭素原子を含む場合、アルキルは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、アルキニル、ハロアルキニル、ヒドロキシアルキニル、カルボキシアルキニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、およびカルボキシアルコキシからなる群から独立して選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよい。

## 【0104】

式 I の別の実施形態において、 $R^{801}$  は、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、およびカルボキシアルコキシからなる群から独立して選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよい。式 I の別の実施形態において、 $R^8$  は、ハロゲン、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、およびアルコキシからなる群から独立して選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよい。式 I の別の実施形態において、 $R^8$  は、ハロゲン、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ、およびアルコキシからなる群から独立して選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよい。式 I の別の実施形態において、 $R^8$  は、ハロゲン、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ、およびアルコキシからなる群から独立して選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよい。式 I の別の実施形態において、 $R^8$  は、ハロアルコキシおよびアルコキシからなる群から独立して選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよい。エチルである。

## 【0105】

式 I の別の実施形態において、 $R^8$  は、 $-OR^{801}$  で置換されているアルキルであり、 $R^{801}$  は、式 I で規定されている通りである。

## 【0106】

式 I の別の実施形態において、 $R^8$  は、アルコキシアルキルであり、式 I で規定されているように置換されていてもよい。

## 【0107】

式 I の別の実施形態において、 $R^8$  は、 $(C_1 \sim C_4)$  アルコキシ  $(C_1 \sim C_4)$  アルキルであり、式 I で規定されているように置換されていてもよい。

## 【0108】

式 I の別の実施形態において、 $R^8$  は、表 A 内の式 I - 13 で規定されているように、メトキシエチルである。

## 【0109】

式 I の別の実施形態において、 $R^8$  は、表 A 内の式 I - 14 で規定されているように、エトキシエチルである。

## 【0110】

式 I の別の実施形態において、 $R^8$  は、表 A 内の式 I - 15 で規定されているように、プロポキシエチルである。

10

20

30

40

50

## 【0111】

式Iの別の実施形態において、 $R^8$ は、表A内の式I-16で規定されているように、トリフルオロエチルエトキシである。

## 【0112】

## 追加の実施形態

以下は、式Iの化合物の追加の実施形態である。特に指定のない限り、置換基は、式Iで規定されている通りである。 $R^2$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{6B}$ および $R^8$ が、上記で規定されている様々な実施形態から選択される場合に提供される式Iの他の実施形態。

## 【0113】

$R^8$ が、 $-OR^{801}$ で置換されているアルキルであり、 $R^2$ が、フェニルまたは5~6員ヘテロアリアルである実施形態

10

式Iの一実施形態において、 $R^2$ は、フェニルおよび5~6員環ヘテロシクリルからなる群から選択され、 $R^2$ フェニルおよびヘテロシクリルは、式Iで規定されているように置換されていてもよく、 $R^8$ は、 $-OR^{801}$ で置換されているアルキルであり、 $R^{801}$ は、式Iで規定されている通りである。

## 【0114】

式Iの一実施形態において、 $R^2$ は、フェニルおよび5~6員環ヘテロアリアルからなる群から選択され、 $R^2$ フェニルおよびヘテロアリアルは、式Iで規定されているように置換されていてもよく、 $R^8$ は、 $-OR^{801}$ で置換されているアルキルであり、 $R^{801}$ は、式Iで規定されている通りである。式Iの別の実施形態において、 $R^2$ は、フェニルおよび5~6員環ヘテロアリアルからなる群から選択され、 $R^2$ フェニルおよびヘテロシクリルは、式Iで規定されているように置換されていてもよく、 $R^8$ は、アルコキシア

20

ルキルであり、 $R^8$ アルコキシア

式Iの別の実施形態において、 $R^2$ は、フェニル、チエニル、ピリジニル、およびイソキノリニルからなる群から選択され、 $R^2$ フェニル、チエニル、ピリジニル、およびイソキノリニルは、式Iで規定されているように置換されていてもよく、 $R^8$ は、( $C_1 \sim C_4$ )アルコキシ( $C_1 \sim C_4$ )アルキルであり、 $R^8$ アルコキシア

30

## 【0116】

式Iの別の実施形態において、 $R^2$ は、フェニル、チエニルおよびピリジニルからなる群から選択され、 $R^2$ フェニル、チエニルおよびピリジニルは、式Iで規定されているように置換されていてもよく、 $R^8$ は、メトキシエチル、エトキシエチル、プロポキシエチル、およびトリフルオロエトキシエチルからなる群から選択される。

## 【0117】

式Iの別の実施形態において、 $R^2$ は、フェニルおよびピリジニルからなる群から選択され、 $R^2$ フェニルおよびピリジニルは、式Iで規定されているように置換されていてもよく、 $R^8$ は、メトキシエチル、エトキシエチル、プロポキシエチル、およびトリフルオロエチルエトキシからなる群から選択される。

40

## 【0118】

式Iの別の実施形態において、 $R^2$ は、フェニルおよびピリジニルからなる群から選択され、 $R^2$ フェニルおよびピリジニルは、水素、フルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、エタノン、ジメチルアミノおよびエチルスルホニルからなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、 $R^8$ は、メトキシエチル、エトキシエチル、プロポキシエチルおよびトリフルオロエチルエトキシからなる群から選択される。

## 【0119】

式Iの別の実施形態において、 $R^2$ は、フェニルおよびピリジニルからなる群から選択され、 $R^2$ フェニルおよびピリジニルは、水素、フルオロ、クロロ、メチル、およびメト

50

キシからなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、 $R^8$ は、メトキシエチル、エトキシエチル、およびプロポキシエチルからなる群から選択される。

【0120】

式Iの別の実施形態において、メトキシで置換されていてもよい $R^2$ は、ピリジニルであり、 $R^8$ は、プロポキシエチルである。

【0121】

別の実施形態において、 $R^2$ および $R^8$ は、表Aの式I-18で規定されている通りである。

【0122】

$R^{6A}$ および $R^{6B}$ が、それらが結合している窒素と一緒に、部分的または完全に飽和した5~7員環ヘテロシクリルを形成し、 $R^8$ が、 $-OR^{801}$ で置換されているアルキルである実施形態

一実施形態において、 $R^{6A}$ および $R^{6B}$ は、それらが結合している窒素と一緒に、部分的または完全に飽和した5~7員環ヘテロシクリルであり、その5~7員環ヘテロシクリルは、式Iで規定されているように置換されていてもよく、 $R^8$ は、 $-OR^{801}$ で置換されているアルキルであり、 $R^{801}$ は、式Iで規定されている通りである。

【0123】

一実施形態において、 $R^{6A}$ および $R^{6B}$ は、それらが結合している窒素と一緒に、ピロリジニル、ピペラディニル、ピペラジニル、モルホリニル、およびジアザピニルからなる群から選択される部分的または完全に飽和した5~7員環ヘテロシクリルを形成し、そのピロリジニル、ピペラディニル、ピペラジニル、モルホリニル、およびジアザピニルは、式Iで規定されているように置換されていてもよく、 $R^8$ は、 $-OR^{801}$ で置換されているアルキルであり、 $R^{801}$ は、式Iで規定されている通りである。

【0124】

別の実施形態において、 $R^{6A}$ および $R^{6B}$ は、それらが結合している窒素と一緒に、ピペラディニル、ピペラジニル、およびモルホリニルからなる群から選択される部分的または完全に飽和した5~7員環ヘテロシクリルを形成し、そのピペラディニル、ピペラジニル、およびモルホリニルは、式Iで規定されているように置換されていてもよく、 $R^8$ は、 $-OR^{801}$ で置換されているアルキルであり、 $R^{801}$ は、式Iで規定されている通りである。

【0125】

別の実施形態において、 $R^{6A}$ および $R^{6B}$ は、それらが結合している窒素と一緒に、式Iで規定されているように置換されていてもよいピペラディニルを形成し、 $R^8$ は、 $-OR^{801}$ で置換されているアルキルであり、 $R^{801}$ は、式Iで規定されている通りである。

【0126】

別の実施形態において、 $R^{6A}$ および $R^{6B}$ は、それらが結合している窒素と一緒に、式Iで規定されているように置換されていてもよいピペラジニルを形成し、 $R^8$ は、 $-OR^{801}$ で置換されているアルキルであり、 $R^{801}$ は、式Iで規定されている通りである。

【0127】

$R^2$ が、フェニルまたは5~6員ヘテロアリアルであり、 $R^{6A}$ および $R^{6B}$ が、それらが結合している窒素と一緒に、5~7員の完全に飽和したヘテロシクリルを形成し、 $R^8$ が、 $-OR^{801}$ で置換されているアルキルである実施形態

式Iの一実施形態において、 $R^2$ は、フェニルおよび5~6員環ヘテロアリアルからなる群から選択され、 $R^2$ フェニルおよびヘテロアリアルは、式Iで規定されているように置換されていてもよく、 $R^{6A}$ および $R^{6B}$ は、それらが結合している窒素と一緒に、部分的または完全に飽和した5~7員環ヘテロシクリルであり、その5~7員環ヘテロシクリルは、式Iで規定されているように置換されていてもよく、 $R^8$ は、 $-OR^{801}$ で置

10

20

30

40

50

換されているアルキルであり、 $R^{801}$  は、式 I で規定されている通りである。

【0128】

式 I の別の実施形態において、 $R^2$  は、フェニル、チエニル、ピリジニル、およびイソキノリニルからなる群から選択され、 $R^2$  フェニル、チエニル、ピリジニル、およびイソキノリニルは、式 I で規定されているように置換されていてもよく、 $R^{6A}$  および  $R^{6B}$  は、それらが結合している窒素と一緒に、ピロリジニル、ピペラディニル、ピペラジニル、モルホリニル、およびジアザピニルからなる群から選択されるヘテロシクリルを形成し、そのピロリジニル、ピペラディニル、ピペラジニル、モルホリニル、およびジアザピニルは、式 I で規定されているように置換されていてもよく、 $R^8$  は、 $-OR^{801}$  で置換されているアルキルであり、 $R^{801}$  は、式 I で規定されている通りである。

10

【0129】

$R^2$  が、フェニル、チエニルまたはピリジニルであり、 $R^{6A}$  および  $R^{6B}$  が、それらが結合している窒素と一緒に、部分的または完全に飽和した 5 ~ 7 員環ヘテロシクリルを形成し、 $R^8$  が、 $-OR^{801}$  で置換されているアルキルである実施形態

式 I の一実施形態において、 $R^2$  は、フェニル、チエニル、およびピリジニルからなる群から選択され、 $R^2$  フェニル、チエニル、およびピリジニルは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、オキソ、アルキル、アルケニル、 $-OR^{201}$ 、 $-C(O)R^{201}$ 、 $-C(O)OR^{201}$ 、 $-NR^{201}R^{202}$ 、および  $-S(O)_2R^{201}$  からなる群から独立して選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、前記アルキルおよびアルケニル置換基は、ハロゲン、オキソ、 $-OR^{203}$ 、および  $-C(O)OR^{203}$  からなる群から独立して選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、

20

$R^{201}$ 、 $R^{202}$  および  $R^{203}$  は、水素およびアルキルからなる群から独立して選択され、前記アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から独立して選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$R^{6A}$  および  $R^{6B}$  は、それらが結合している窒素と一緒に、部分的または完全に飽和した 5 ~ 7 員環ヘテロシクリルを形成し、その 5 ~ 7 員環ヘテロシクリルは、水素、ハロゲン、シアノ、オキソ、アルキル、 $-OR^{601}$ 、 $-C(O)R^{601}$ 、 $-C(O)OR^{601}$ 、 $-NR^{601}R^{602}$ 、 $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ 、および  $-C(O)NR^{601}R^{602}$  からなる群から独立して選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、(a) 前記アルキル置換基は、ハロゲン、 $-OR^{603}$ 、 $-C(O)R^{603}$ 、 $-C(O)OR^{603}$ 、 $-NR^{603}R^{604}$ 、および  $-C(O)NR^{603}R^{604}$  からなる群から選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、

30

$R^{601}$ 、 $R^{602}$ 、 $R^{603}$  および  $R^{604}$  は、水素およびアルキルからなる群から独立して選択され、(a) 前記  $R^{601}$  および  $R^{602}$  アルキルは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、アルキニル、ハロアルキニル、ヒドロキシアルキニル、カルボキシアルキニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、およびカルボキシアルコキシからなる群から独立して選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$R^8$  は、 $-OR^{801}$  で置換されているアルキルであり、

$R^{801}$  は、水素およびアルキルからなる群から選択され、(a) 前記アルキルが、メチルである場合、前記メチルは、1、2、または 3 個のフロオロ置換基で置換されていてもよく、(b) 前記アルキルが、少なくとも 2 個の炭素原子を含む場合、前記アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、およびアルキニルからなる群から独立して選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよい。

40

【0130】

別の実施形態において、 $R^8$  は、 $-R^{801}$  で置換されている  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、 $R^{801}$  は、1、2、または 3 個のフロオロ置換基で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_4$  アルキルである。

【0131】

別の実施形態において、 $R^8$  は、 $-R^{801}$  で置換されている  $C_1 \sim C_4$  アルキルであ

50

り、 $R^{801}$ は、1、2、または3個のフロオロ置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 $R^2$ は、フェニル、チエニル、およびピリジニルからなる群から選択され、 $R^2$ フェニル、チエニル、およびピリジニルは、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、 $-OR^{201}$ 、 $-C(O)R^{201}$ 、 $NR^{201}R^{202}$ 、および $-S(O)_2R^{201}$ からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、前記アルキルは、1個または複数の $-OR^{203}$ で置換されていてもよく、 $R^{201}$ 、 $R^{202}$ および $R^{203}$ は、水素およびアルキルからなる群から独立して選択される。別の実施形態において、 $R^2$ フェニル、チエニル、およびピリジニルは、ヒドロキシ、クロロ、フルオロ、メチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシメチル、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、および $-S(O)_2CH_2(CH_3)$ からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

10

## 【0132】

別の実施形態において、 $R^8$ は、 $-R^{801}$ で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 $R^{801}$ は、1、2、または3個のフロオロ置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 $R^{6A}$ および $R^{6B}$ は、それらが結合している窒素と一緒に、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペラジニル、モルホリニル、およびジアザピニルからなる群から選択されるヘテロシクリルを形成し、そのピロリジニル、ピペラジニル、ピペラジニル、モルホリニル、およびジアザピニルは、ハロゲン、アルキル、 $-OR^{601}$ 、および $-C(O)NR^{601}R^{602}$ からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、前記アルキル置換基は、 $-OR^{603}$ 、 $-C(O)OR^{603}$ 、および $-NR^{603}R^{604}$ からなる群から選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、 $R^{601}$ 、 $R^{602}$ 、 $R^{603}$ および $R^{604}$ は、水素およびアルキルからなる群から独立して選択される。別の実施形態において、 $R^8$ は、 $-R^{801}$ で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 $R^{801}$ は、1、2、または3個のフロオロ置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 $R^{6A}$ および $R^{6B}$ は、それらが結合している窒素と一緒に、ピペラジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルからなる群から選択されるヘテロシクリルを形成し、そのピペラジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルは、クロロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、 $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、および $-C(O)NH_2$ からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。別の実施形態において、 $R^8$ は、 $-R^{801}$ で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 $R^{801}$ は、1、2、または3個のフロオロ置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 $R^{6A}$ および $R^{6B}$ は、それらが結合している窒素と一緒に、ピペラジニルを形成し、そのピペラジニルは、クロロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、 $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、および $-C(O)NH_2$ からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

20

30

40

## 【0133】

別の実施形態において、 $R^8$ は、 $-R^{801}$ で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 $R^{801}$ は、1、2、または3個のフロオロ置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 $R^2$ は、フェニルおよびピリジニルからなる群から選択され、フェニルおよびピリジニルは、ヒドロキシ、クロロ、フルオロ、メチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシメチル、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、および $-S(O)_2CH_2(CH_3)$ からなる群から選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、 $R^{6A}$ および $R^{6B}$ は、それらが結合している窒素と一緒に、ピペラジニル、ピペラジニル、およびモルホリニルからなる群から選択されるヘテロシクリルを形成し、そのピペラジニル、ピペラジニル、およびモルホリニルは、クロロ

50

、ヒドロキシ、エチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、  
 $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、および  
 $-C(O)NH_2$  からなる群から選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0134】

別の実施形態において、 $R^2$  は、メトキシで置換されているピリジニルであり、 $R^{6A}$   
 および  $R^{6B}$  は、それらが結合している窒素と一緒に、クロロ、ヒドロキシ、エチル、ヒ  
 ドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、 $-CH_2C(CH_3)_2NH$   
 $_2$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2C$  10  
 $(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、および  $-C(O)NH_2$  からなる群から  
 選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよいピペラジニルを形成し、 $R^8$   
 は、プロポキシエチルである。

【0135】

$R^2$  が、フェニル、チエニルまたはピリジニルであり、 $R^{6A}$  および  $R^{6B}$  が、それらが  
 結合している窒素と一緒に、ピロリジニル、ピペラディニル、ピペラジニルまたはモルホ  
 リニルを形成し、 $R^8$  が、 $-OR^{801}$  で置換されているアルキルである実施形態

式Iの一実施形態において、 $R^2$  は、フェニル、チエニル、およびピリジニルからなる  
 群から選択され、 $R^2$  フェニル、チエニル、およびピリジニルは、ハロゲン、シアノ、ニ  
 トロ、オキソ、アルキル、アルケニル、 $-OR^{201}$ 、 $-C(O)R^{201}$ 、 $-C(O)$  20  
 $OR^{201}$ 、 $-NR^{201}R^{202}$ 、および  $-S(O)_2R^{201}$  からなる群から独立して  
 選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、前記アルキルおよびアル  
 ケニル置換基は、ハロゲン、オキソ、 $-OR^{203}$ 、および  $-C(O)OR^{203}$  からな  
 る群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$R^{201}$ 、 $R^{202}$  および  $R^{203}$  は、水素およびアルキルからなる群から独立して選  
 択され、前記アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から独立し  
 て選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$R^{6A}$  および  $R^{6B}$  は、それらが結合している窒素と一緒に、ピロリジニル、ピペラデ  
 ィニル、ピペラジニル、モルホリニル、およびジアザピニルからなる群から選択されるヘ  
 テロシクリルを形成し、そのピロリジニル、ピペラディニル、ピペラジニル、モルホリ  
 ニル、およびジアザピニルは、水素、ハロゲン、シアノ、オキソ、アルキル、 $-OR^{601}$   
 $-C(O)R^{601}$ 、 $-C(O)OR^{601}$ 、 $-NR^{601}R^{602}$ 、 $-N(R^{601})$  30  
 $C(O)R^{602}$ 、および  $-C(O)NR^{601}R^{602}$  からなる群から独立して選択  
 される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、前記アルキル置換基は、ハロゲ  
 ン、 $-OR^{603}$ 、 $-C(O)R^{603}$ 、 $-C(O)OR^{603}$ 、 $-NR^{603}R^{604}$   
 および  $-C(O)NR^{603}R^{604}$  からなる群から選択される1個または複数の置換  
 基で置換されていてもよく、

$R^{601}$ 、 $R^{602}$ 、 $R^{603}$  および  $R^{604}$  は、水素およびアルキルからなる群から  
 独立して選択され、(a) 前記  $R^{601}$  および  $R^{602}$  アルキルは、ハロゲン、シアノ、  
 ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、アルキニル、ハロアルキニル、ヒドロキシアルキニル  
 、カルボキシアルキニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、および  
 カルボキシアルコキシからなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換  
 されていてもよい。 40

【0136】

$R^8$  は、 $-OR^{801}$  で置換されているアルキルであり、

$R^{801}$  は、水素およびアルキルからなる群から選択され、(a) 前記アルキルが、メ  
 チルである場合、前記メチルは、1、2、または3個のフロオロ置換基で置換されてい  
 てもよく、(b) 前記アルキルが、少なくとも2個の炭素原子を含む場合、前記アルキルは  
 、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、およびアルキニルからなる群から独立し  
 て選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。 50

## 【0137】

別の実施形態において、 $R^8$  は、 $-R^{801}$  で置換されている  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、 $R^{801}$  は、1、2、または3個のフロオロ置換基で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_4$  アルキルである。別の実施形態において、 $R^8$  は、 $-R^{801}$  で置換されている  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、 $R^{801}$  は、1、2、または3個のフロオロ置換基で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、 $R^{6A}$  および  $R^{6B}$  は、それらが結合している窒素と一緒に、ピペラディニル、ピペラジニル、およびモルホリニルからなる群から選択されるヘテロシクリルを形成し、そのピペラディニル、ピペラジニル、およびモルホリニルは、上記で規定されているように置換されていてもよい。別の実施形態において、 $R^8$  は、 $-R^{801}$  で置換されている  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、 $R^{801}$  は、1、2、または3個のフロオロ置換基で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、 $R^2$  は、フェニルおよびピリジニルからなる群から選択され、 $R^2$  フェニルおよびピリジニルは、上記で規定されているように置換されていてもよく、 $R^{6A}$  および  $R^{6B}$  は、それらが結合している窒素と一緒に、ピペラディニル、ピペラジニル、およびモルホリニルからなる群から選択されるヘテロシクリルを形成し、そのピペラディニル、ピペラジニル、およびモルホリニルは、上記で規定されているように置換されていてもよい。別の実施形態において、 $R^8$  は、 $-R^{801}$  で置換されている  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、 $R^{801}$  は、1、2、または3個のフロオロ置換基で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、 $R^2$  は、フェニルであり、そのフェニルは、上記で規定されているように置換されていてもよく、 $R^{6A}$  および  $R^{6B}$  は、それらが結合している窒素と一緒に、ピペラディニルおよびピペラジニルからなる群から選択されるヘテロシクリルを形成し、そのピペラディニルおよびピペラジニルは、上記で規定されているように置換されていてもよい。別の実施形態において、 $R^8$  は、 $-R^{801}$  で置換されている  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、 $R^{801}$  は、1、2、または3個のフロオロ置換基で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、 $R^2$  は、フェニルであり、上記で規定されているように置換されていてもよく、 $R^{6A}$  および  $R^{6B}$  は、それらが結合している窒素と一緒に、ピペラディニルを形成し、そのピペラディニルは、上記で規定されているように置換されていてもよい。

10

20

## 【0138】

別の実施形態において、 $R^8$  は、 $-R^{801}$  で置換されている  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、 $R^{801}$  は、1、2、または3個のフロオロ置換基で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、 $R^2$  は、ピリジニルであり、そのピリジニルは、上記で規定されているように置換されていてもよく、 $R^{6A}$  および  $R^{6B}$  は、それらが結合している窒素と一緒に、ピペラディニルおよびピペラジニルからなる群から選択されるヘテロシクリルを形成し、そのピペラディニルおよびピペラジニルは、上記で規定されているように置換されていてもよい。

30

## 【0139】

別の実施形態において、 $R^8$  は、 $-R^{801}$  で置換されている  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、 $R^{801}$  は、1、2、または3個のフロオロ置換基で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、 $R^2$  は、ピリジニルであり、そのピリジニルは、上記で規定されているように置換されていてもよく、 $R^{6A}$  および  $R^{6B}$  は、それらが結合している窒素と一緒に、ピペラジニルを形成し、そのピペラジニルは、上記で規定されているように置換されていてもよい。

40

## 【0140】

別の実施形態において、 $R^8$  は、 $-R^{801}$  で置換されている  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、 $R^{801}$  は、1、2、または3個のフロオロ置換基で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、 $R^2$  は、ピリジニルであり、そのピリジニルは、上記で規定されているように置換されていてもよく、 $R^{6A}$  および  $R^{6B}$  は、それらが結合している窒素と一緒に、ピペラディニルを形成し、そのピペラディニルは、上記で規定されているように置換されていてもよい。

## 【0141】

50

別の実施形態において、 $R^8$  は、 $-R^{801}$  で置換されている  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、 $R^{801}$  は、1、2、または3個のフロオロ置換基で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、 $R^2$  は、フェニル、チエニルおよびピリジニルからなる群から選択され、 $R^2$  フェニル、チエニルおよびピリジニルは、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、 $-OR^{201}$ 、 $-C(O)R^{201}$ 、 $-NR^{201}R^{202}$ 、および  $S(O)_2R^{201}$  からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、前記アルキルは、1個または複数の  $-OR^{203}$  で置換されていてもよく、 $R^{201}$ 、 $R^{202}$  および  $R^{203}$  は、水素およびアルキルからなる群から独立して選択される。別の実施形態において、 $R^8$  は、 $-R^{801}$  で置換されている  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、 $R^{801}$  は、1、2、または3個のフロオロ置換基で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、 $R^2$  は、フェニル、チエニルおよびピリジニルからなる群から選択され、 $R^2$  フェニル、チエニルおよびピリジニルは、ヒドロキシ、クロロ、フルオロ、メチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシメチル、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$  および  $-S(O)_2CH_2(CH_3)$  からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

10

## 【0142】

別の実施形態において、 $R^8$  は、 $-R^{801}$  で置換されている  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、 $R^{801}$  は、1、2、または3個のフロオロ置換基で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、 $R^{6A}$  および  $R^{6B}$  は、それらが結合している窒素と一緒に、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペラジニル、モルホリニル、およびジアザピニルからなる群から選択されるヘテロシクリルを形成し、そのピロリジニル、ピペラジニル、ピペラジニル、モルホリニル、およびジアザピニルは、水素、ハロゲン、アルキル、 $-OR^{601}$ 、および  $-C(O)NR^{601}R^{602}$  からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、前記アルキル置換基は、 $-OR^{603}$ 、 $-C(O)OR^{603}$ 、および  $-NR^{603}R^{604}$  からなる群から選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、 $R^{601}$ 、 $R^{602}$ 、 $R^{603}$  および  $R^{604}$  は、水素およびアルキルからなる群から独立して選択される。

20

## 【0143】

別の実施形態において、 $R^8$  は、 $-R^{801}$  で置換されている  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、 $R^{801}$  は、1、2、または3個のフロオロ置換基で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、 $R^{6A}$  および  $R^{6B}$  は、それらが結合している窒素と一緒に、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペラジニル、モルホリニル、およびジアザピニルからなる群から選択されるヘテロシクリルを形成し、そのピロリジニル、ピペラジニル、ピペラジニル、モルホリニル、およびジアザピニルは、クロロ、ヒドロキシ、エチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、 $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、および  $-C(O)NH_2$  からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

30

## 【0144】

別の実施形態において、 $R^2$  は、フェニルおよびピリジニルからなる群から選択され、フェニルおよびピリジニルは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、オキソ、アルキル、アルケニル、 $-OR^{201}$ 、 $-C(O)R^{201}$ 、 $-C(O)OR^{201}$ 、 $-NR^{201}R^{202}$ 、および  $-S(O)_2R^{201}$  からなる群から選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、前記アルキルおよびアルケニル置換基は、ハロゲン、オキソ、 $-OR^{203}$ 、および  $-C(O)OR^{203}$  からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

40

$R^{201}$ 、 $R^{202}$  および  $R^{203}$  は、水素およびアルキルからなる群から独立して選択され、前記アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$R^{6A}$  および  $R^{6B}$  は、それらが結合している窒素と一緒に、ピペラジニル、ピペラ

50

ジニル、およびモルホリニルからなる群から選択されるヘテロシクリルを形成し、そのピペラディニル、ピペラジニル、およびモルホリニルは、水素、ハロゲン、シアノ、オキソ、アルキル、 $-OR^{601}$ 、 $-C(O)R^{601}$ 、 $-C(O)OR^{601}$ 、 $-NR^{601}R^{602}$ 、 $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ 、および $-C(O)NR^{601}R^{602}$ からなる群から選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、(a)前記アルキル置換基は、ハロゲン、 $-OR^{603}$ 、 $-C(O)R^{603}$ 、 $-C(O)OR^{603}$ 、および $-NR^{603}R^{604}$ からなる群から選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$R^{601}$ 、 $R^{602}$ 、 $R^{603}$ および $R^{604}$ は、水素およびアルキルからなる群から独立して選択され、(a)前記 $R^{601}$ および $R^{602}$ アルキルは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、アルキニル、ハロアルキニル、ヒドロキシアルキニル、カルボキシアルキニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、およびカルボキシアルコキシからなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

#### 【0145】

別の実施形態において、 $R^2$ は、フェニルおよびピリジニルからなる群から選択され、そのフェニルおよびピリジニルは、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、 $-OR^{201}$ 、 $-C(O)R^{201}$ 、 $-NR^{201}R^{202}$ 、および $-S(O)_2R^{201}$ で置換されていてもよく、前記アルキルは、1個または複数の $-OR^{203}$ で置換されていてもよく、

$R^{201}$ 、 $R^{202}$ および $R^{203}$ は、水素およびアルキルからなる群から独立して選択され、

$R^{6A}$ および $R^{6B}$ は、それらが結合している窒素と一緒に、ピペラディニル、ピペラジニル、およびモルホリニルからなる群から選択されるヘテロシクリルを形成し、そのピペラディニル、ピペラジニル、およびモルホリニルは、ハロゲン、アルキル、 $-OR^{601}$ 、および $-C(O)NR^{601}R^{602}$ からなる群から選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、前記アルキル置換基は、 $-OR^{603}$ 、 $-C(O)OR^{603}$ 、および $-NR^{603}R^{604}$ からなる群から選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$R^{601}$ 、 $R^{602}$ 、 $R^{603}$ および $R^{604}$ は、水素およびアルキルからなる群から独立して選択される。

#### 【0146】

別の実施形態において、 $R^8$ は、 $-R^{801}$ で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 $R^{801}$ は、1、2、または3個のフロオロ置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 $R^2$ は、フェニルおよびピリジニルからなる群から選択され、フェニルおよびピリジニルは、ヒドロキシ、クロロ、フルオロ、メチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシメチル、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ および $-S(O)_2CH_2(CH_3)$ からなる群から選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$R^{6A}$ および $R^{6B}$ は、それらが結合している窒素と一緒に、ピペラディニル、ピペラジニル、およびモルホリニルからなる群から選択されるヘテロシクリルを形成し、そのピペラディニル、ピペラジニル、およびモルホリニルは、クロロ、ヒドロキシ、エチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、 $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、および $-C(O)NH_2$ からなる群から選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

#### 【0147】

別の実施形態において、 $R^8$ は、 $-R^{801}$ で置換されているエチルであり、 $R^{801}$ は、水素、メチル、エチル、およびプロピルからなる群から選択され、前記メチル、エチルおよびプロピルは、1、2、または3個のフロオロ置換基で置換されていてもよく、 $R^2$ は、フェニルおよびピリジニルからなる群から選択され、そのフェニルおよびピリジニ

10

20

30

40

50

ルは、ヒドロキシ、クロロ、フルオロ、メチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシメチル、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$  および  $-S(O)_2CH_2(CH_3)$  からなる群から選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$R^{6A}$  および  $R^{6B}$  は、それらが結合している窒素と一緒に、ピペラジニル、ピペラジニル、およびモルホリニルからなる群から選択されるヘテロシクリルを形成し、そのピペラジニル、ピペラジニル、およびモルホリニルは、クロロ、ヒドロキシ、エチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、 $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、および  $-C(O)NH_2$  からなる群から選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

10

## 【0148】

別の実施形態において、 $R^2$  は、メトキシで置換されているピリジニルであり、 $R^{6A}$  および  $R^{6B}$  は、それらが結合している窒素と一緒に、ピペラジニルを形成し、そのピペラジニルは、クロロ、ヒドロキシ、エチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、 $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、および  $-C(O)NH_2$  からなる群から選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、 $R^8$  は、プロポキシエチルである。

20

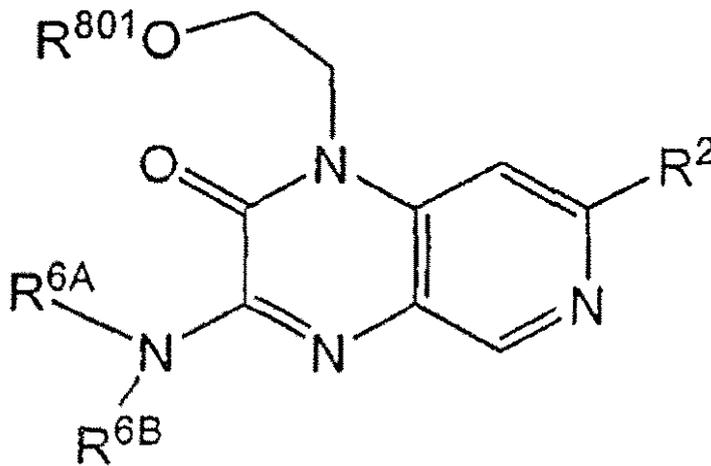
## 【0149】

式 I - 12 の実施形態

一実施形態において、本発明は、表 A の式 I - 12 の構造を有する化合物を含む

## 【0150】

## 【化15】



30

[式中、

40

$R^2$  は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、オキソ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、 $-OR^{201}$ 、 $-C(O)R^{201}$ 、 $-OC(O)R^{201}$ 、 $-C(O)OR^{201}$ 、 $-NR^{201}R^{202}$ 、 $-N(R^{202})C(O)R^{202}$ 、 $-C(O)NR^{201}R^{202}$ 、 $-C(O)NR^{201}C(O)R^{202}$  および  $-S(O)_2R$  からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよいピリジニルであり、前記アルキル、アルケニル、およびアルキニルならびにシクロアルキル置換基は、ハロゲン、オキソ、 $-OR^{203}$ 、および  $-C(O)OR^{203}$  からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$R^{201}$ 、 $R^{202}$  および  $R^{203}$  は、水素およびアルキルからなる群から独立して選択され、前記アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシおよび  $-C($

50

O)  $\text{NH}_2$  からなる群から独立して選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$\text{R}^{6A}$  および  $\text{R}^{6B}$  は、それらが結合している窒素と一緒に、5 ~ 7 員の部分的または完全に飽和した環のヘテロシクリルを形成し、そのヘテロシクリルは、水素、ハロゲン、オキソ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、 $-\text{OR}^{601}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{601}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{601}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{601}$ 、 $-\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{601})\text{C}(\text{O})\text{R}^{602}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{601}\text{C}(\text{O})\text{R}^{602}$ 、シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルからなる群から独立して選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、(a) 前記アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキルカルボニル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキル置換基は、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $-\text{OR}^{603}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{603}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{603}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{603}$ 、 $-\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{603})\text{C}(\text{O})\text{R}^{604}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{603}\text{C}(\text{O})\text{R}^{604}$ 、 $-\text{SR}^{603}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{603}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{603}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{603})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{604}$ 、および  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{603}\text{C}(\text{O})\text{R}^{604}$ 、 $-\text{SR}^{603}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{603}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{603}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{603})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{604}$ 、および  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{603}\text{R}^{604}$  からなる群から独立して選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、(b) 前記  $\text{R}^6$  アリールおよびヘテロシクリル置換基は、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、オキソ、 $-\text{OR}^{601}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{601}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{601}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{601}$ 、 $-\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{601})\text{C}(\text{O})\text{R}^{602}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{601}\text{C}(\text{O})\text{R}^{602}$ 、 $-\text{SR}^{601}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{602}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{601}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{601})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{602}$ 、および  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{601}\text{R}^{602}$  からなる群から独立して選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$\text{R}^{601}$ 、 $\text{R}^{602}$ 、 $\text{R}^{603}$  および  $\text{R}^{604}$  は、水素、アルキル、アルケニル、およびアルキニルからなる群から独立して選択され、(a) 前記  $\text{R}^{601}$  および  $\text{R}^{602}$  アルキルは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、アルキニル、ハロアルキニル、ヒドロキシアルキニル、カルボキシアルキニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、およびカルボキシアルコキシからなる群から独立して選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、(b) 前記  $\text{R}^{601}$  および  $\text{R}^{602}$  アルケニルおよびアルキニル置換基は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、およびカルボキシアルコキシからなる群から独立して選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、

$\text{R}^{801}$  は、水素、ならびにメチル、エチルおよびプロピルからなる群から選択され、前記メチル、エチルおよびプロピルは、1、2、または 3 個のフルオロ置換基で置換されていてもよい。

#### 【0151】

式 I - 12 の別の実施形態において、 $\text{R}^2$  は、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、 $-\text{OR}^{201}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{201}$ 、 $\text{NR}^{201}\text{R}^{202}$ 、および  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{201}$  からなる群から独立して選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよいピリジニルであり、前記アルキルは、1 個または複数の  $-\text{OR}^{203}$  で置換されていてもよく、 $\text{R}^{201}$ 、 $\text{R}^{202}$  および  $\text{R}^{203}$  は、水素およびアルキルからなる群から独立して選択される。

#### 【0152】

式 I - 12 の別の実施形態において、 $\text{R}^2$  は、ヒドロキシ、クロロ、フルオロ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)$  からなる群から独立して選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよいピリジニルである。

10

20

30

40

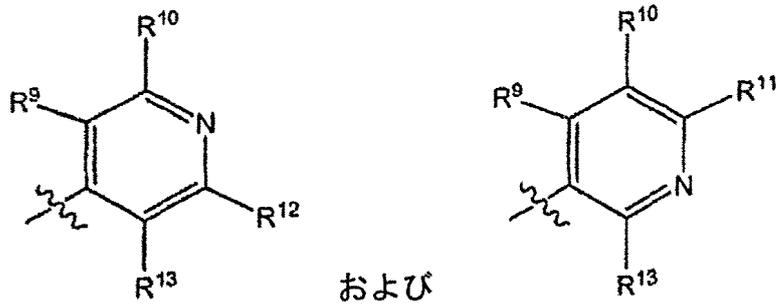
50

【 0 1 5 3 】

式 I - 1 2 の別の実施形態において、 $R^2$  ピリジニルは、

【 0 1 5 4 】

【 化 1 6 】



10

[ 式中、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、および $R^{13}$ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、アミノスルホニル、およびアルキルスルホニルからなる群から独立して選択される ] からなる群から選択される。

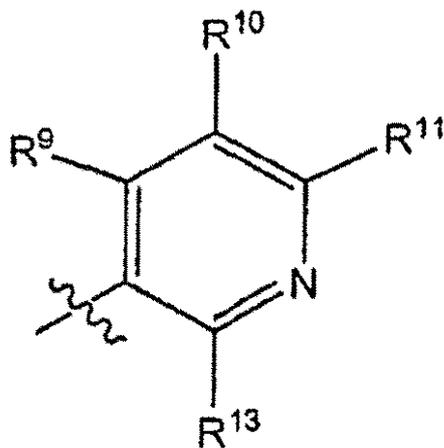
【 0 1 5 5 】

式 I - 1 2 の別の実施形態において、 $R^2$  ピリジニルは、構造

20

【 0 1 5 6 】

【 化 1 7 】



30

[ 式中、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、および $R^{13}$ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、アミノスルホニル、およびアルキルスルホニルからなる群から独立して選択される ] を有する。

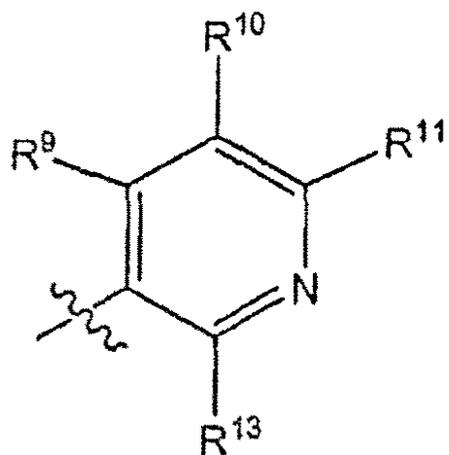
【 0 1 5 7 】

式 I - 1 2 の別の実施形態において、 $R^2$  ピリジニルは、構造

40

【 0 1 5 8 】

【化18】



10

[式中、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、およびR<sup>13</sup>は、水素、クロロ、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、-C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、および-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)からなる群から独立して選択される]を有する。

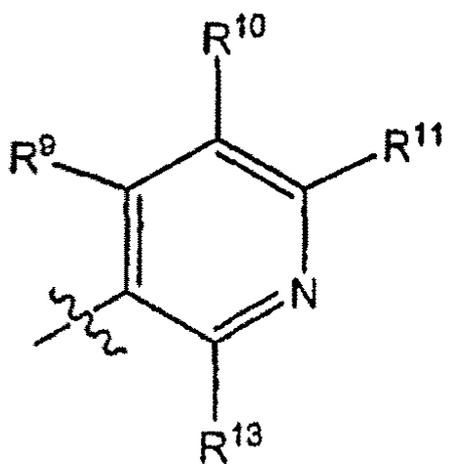
【0159】

20

式I-12の別の実施形態において、R<sup>2</sup>ピリジニルは、構造

【0160】

【化19】



30

[式中、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、およびR<sup>13</sup>のうちの少なくとも1つは、クロロ、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシメチル、-C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、および-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)からなる群から独立して選択される]を有する。

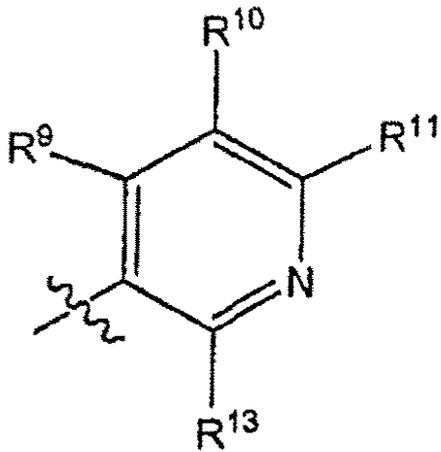
40

【0161】

式I-12の別の実施形態において、R<sup>2</sup>ピリジニルは、構造

【0162】

【化20】



10

[式中、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>およびR<sup>13</sup>は、各々水素であり、R<sup>11</sup>は、水素、クロロ、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、-C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、および-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)からなる群から選択される]を有する。

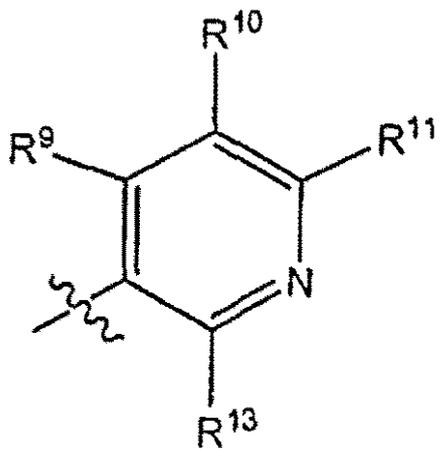
【0163】

20

式I-12の別の実施形態において、R<sup>2</sup>ピリジニルは、構造

【0164】

【化21】



30

[式中、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>およびR<sup>13</sup>は、各々水素であり、R<sup>11</sup>は、水素、メチル、メトキシ、および-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>からなる群から選択される]を有する。

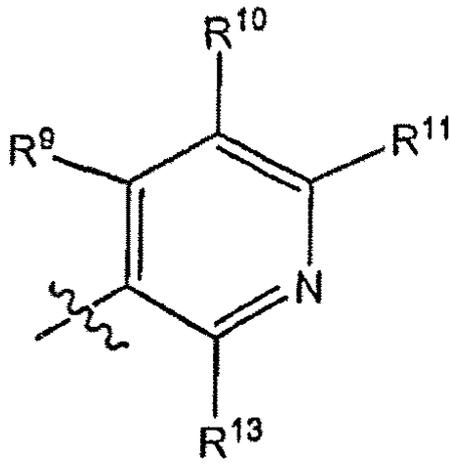
【0165】

式I-12の別の実施形態において、R<sup>2</sup>ピリジニルは、構造

【0166】

40

【化22】



10

[式中、 $R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{13}$ は、各々水素であり、 $R^{11}$ は、メトキシである]を有する。

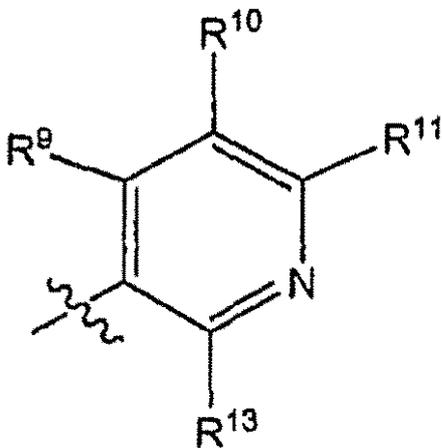
【0167】

式I-12の別の実施形態において、 $R^2$ ピリジニルは、構造

【0168】

【化23】

20



30

[式中、 $R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{13}$ は、各々水素であり、 $R^{11}$ は、水素、クロロ、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、および $-S(O)_2CH_2(CH_3)$ からなる群から選択される]を有し、 $R^{6A}$ および $R^{6B}$ は、それらが結合している窒素と一緒に、5~7員の部分的または完全に飽和した環のヘテロシクリルを形成し、そのヘテロシクリルは、水素、ハロゲン、シアノ、オキソ、アルキル、 $-OR^{601}$ 、 $-C(O)R^{601}$ 、 $-C(O)OR^{601}$ 、 $-NR^{601}R^{602}$ 、 $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ 、および $-C(O)NR^{601}R^{602}$ からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、(a)前記アルキル置換基は、ハロゲン、 $-OR^{603}$ 、 $-C(O)R^{603}$ 、 $-C(O)OR^{603}$ 、および $-NR^{603}R^{604}$ からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、 $R^{601}$ 、 $R^{602}$ 、 $R^{603}$ および $R^{604}$ は、水素およびアルキルからなる群から独立して選択され、前記 $R^{601}$ および $R^{602}$ アルキルは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、アルキニル、ハロアルキニル、ヒドロキシアルキニル、カルボキシアルキニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、およびカルボキシアルコキシからなる群から独立して選択される1個また

40

50

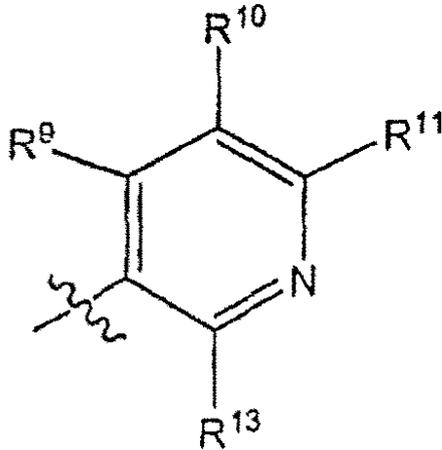
は複数の置換基で置換されていてもよい。

【0169】

式 I - 12 の別の実施形態において、R<sup>2</sup>ピリジニルは、構造

【0170】

【化24】



10

[式中、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、およびR<sup>13</sup>は、水素、クロロ、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、-C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、および-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)からなる群から独立して選択される]を有し、R<sup>6A</sup>およびR<sup>6B</sup>は、それらが結合している窒素と一緒に、5~7員の部分的または完全に飽和した環のヘテロシクリルを形成し、そのヘテロシクリルは、水素、ハロゲン、アルキル、-OR<sup>601</sup>、および-C(O)NR<sup>601</sup>R<sup>602</sup>からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、R<sup>601</sup>、R<sup>602</sup>、R<sup>603</sup>およびR<sup>604</sup>は、水素およびアルキルからなる群から独立して選択される。

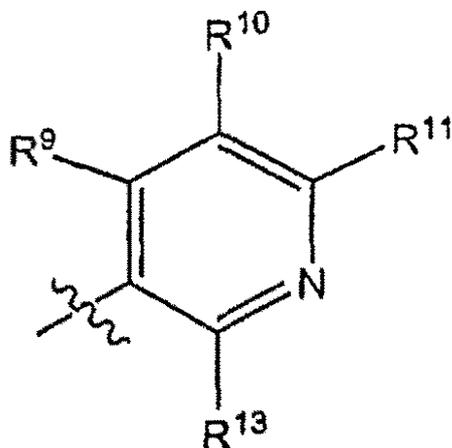
20

【0171】

式 I - 12 の別の実施形態において、R<sup>2</sup>ピリジニルは、構造

【0172】

【化25】



40

[式中、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、およびR<sup>13</sup>は、水素、クロロ、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、-C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、および-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)からなる群から独立して選択される]を有し、R<sup>6A</sup>およびR<sup>6B</sup>は、それらが結合している窒素と一緒に、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペラジニル、モルホ

50

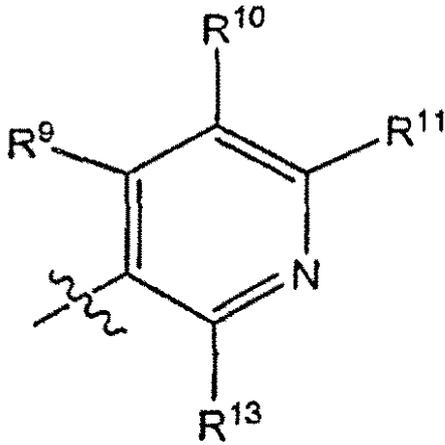
リニルおよびジアザピニルからなる群から選択されるヘテロシクリルを形成し、そのピロリジニル、ピペラディニル、ピペラジニル、モルホリニルおよびジアザピニルは、クロロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、 $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、および $-C(O)NH_2$ からなる群から選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0173】

式I-12の別の実施形態において、 $R^2$ ピリジニルは、構造

【0174】

【化26】



[式中、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、および $R^{13}$ は、水素、クロロ、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、および $-S(O)_2CH_2(CH_3)$ からなる群から独立して選択される]を有し、 $R^{6A}$ および $R^{6B}$ は、それらが結合している窒素と一緒に、ピロリジニル、ピペラディニル、ピペラジニル、モルホリニル、およびジアザピニルからなる群から選択されるヘテロシクリルを形成し、そのピロリジニル、ピペラディニル、ピペラジニル、モルホリニル、およびジアザピニルは、水素、ハロゲン、シアノ、オキソ、アルキル、 $-OR^{601}$ 、 $-C(O)R^{601}$ 、 $-C(O)OR^{601}$ 、 $-NR^{601}R^{602}$ 、 $-N(R^{601})C(O)R^{602}$ 、および $-C(O)NR^{601}R^{602}$ からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、(a)前記アルキル置換基は、ハロゲン、 $-OR^{603}$ 、 $-C(O)R^{603}$ 、 $-C(O)OR^{603}$ 、および $-NR^{603}R^{604}$ からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、 $R^{601}$ 、 $R^{602}$ 、 $R^{603}$ および $R^{604}$ は、水素およびアルキルからなる群から独立して選択され、(a)前記 $R^{601}$ および $R^{602}$ アルキルは、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、アルキニル、ハロアルキニル、ヒドロキシアルキニル、カルボキシアルキニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、およびカルボキシアルコキシからなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0175】

式I-12の別の実施形態において、 $R^2$ ピリジニルは、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、 $-OR^{201}$ 、 $-C(O)R^{201}$ 、 $-NR^{201}R^{202}$ 、および $-S(O)_2R^{201}$ からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、前記アルキルは、1個または複数の $-OR^{203}$ で置換されていてもよく、 $R^{201}$ 、 $R^{202}$ および $R^{203}$ は、水素およびアルキルからなる群から独立して選択され、 $R^{6A}$ および $R^{6B}$ は、それらが結合している窒素と一緒に、ピロリジニル、ピペラディニル、ピペラジニル、モルホリニル、およびジアザピニルからなる群から選択されるヘ

10

20

30

40

50

テロシクリルを形成し、そのピロリジニル、ピペラディニル、ピペラジニル、モルホリニル、およびジアザピニルは、ハロゲン、アルキル、 $-OR^{601}$ 、および $-C(O)NR^{601}R^{602}$ からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、(a)前記アルキル置換基は、 $-OR^{603}$ 、 $-C(O)OR^{603}$ 、および $-NR^{603}R^{604}$ からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、 $R^{601}$ 、 $R^{602}$ 、 $R^{603}$ および $R^{604}$ は、水素およびアルキルからなる群から独立して選択される。

## 【0176】

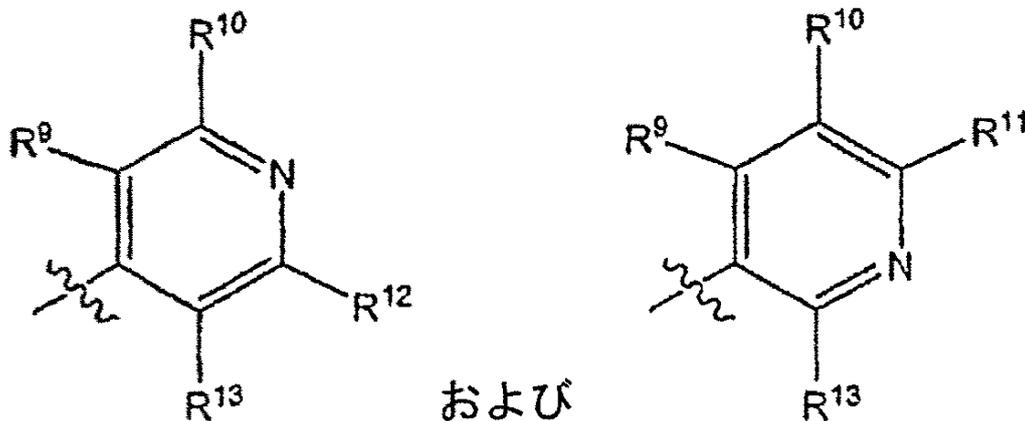
式I-12の別の実施形態において、 $R^2$ ピリジニルは、ヒドロキシ、クロロ、フルオロ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、および $-S(O)_2CH_2(CH_3)$ からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、 $R^{6A}$ および $R^{6B}$ は、それらが結合している窒素と一緒に、ピロリジニル、ピペラディニル、ピペラジニル、モルホリニル、およびジアザピニルからなる群から選択されるヘテロシクリルを形成し、そのピロリジニル、ピペラディニル、ピペラジニル、モルホリニル、およびジアザピニルは、クロロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、 $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、および $-C(O)NH_2$ からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

## 【0177】

式I-12の別の実施形態において、 $R^2$ ピリジニルは、

## 【0178】

## 【化27】



[式中、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、および $R^{13}$ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、アミノスルホニル、およびアルキルスルホニルからなる群から独立して選択される]からなる群から選択され、 $R^{6A}$ および $R^{6B}$ は、それらが結合している窒素と一緒に、ピペラディニル、ピペラジニルおよびモルホリニルからなる群から選択されるヘテロシクリルを形成し、そのピペラディニル、ピペラジニルおよびモルホリニルは、クロロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、 $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2$

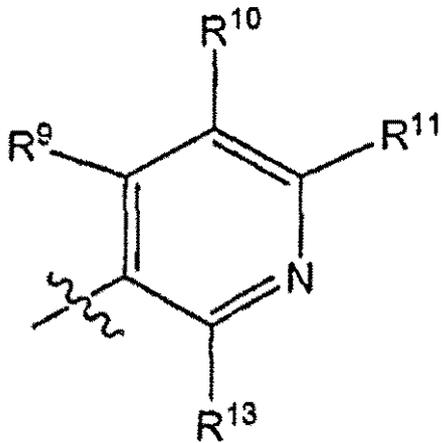
C(O)OH、および -C(O)NH<sub>2</sub> からなる群から独立して選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0179】

式 I - 12 の別の実施形態において、R<sup>2</sup> ピリジニルは、構造

【0180】

【化28】



10

[式中、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>およびR<sup>13</sup>は、各々水素であり、R<sup>11</sup>は、水素、ヒドロキシ、クロロ、フルオロ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、-C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、および-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)からなる群から選択される]を有し、R<sup>6A</sup>およびR<sup>6B</sup>は、それらが結合している窒素と一緒に、ピペラジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルからなる群から選択されるヘテロシクリルを形成し、そのピペラジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルは、クロロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH、-CH<sub>2</sub>C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)OH、および-C(O)NH<sub>2</sub>からなる群から独立して選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよく、R<sup>801</sup>は、プロピルである。

20

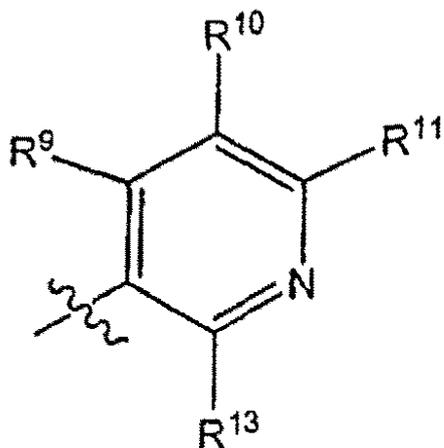
30

【0181】

式 I - 12 の別の実施形態において、R<sup>2</sup> ピリジニルは、構造

【0182】

【化29】



40

[式中、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>およびR<sup>13</sup>のうちの一つは、メトキシであり、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>およびR<sup>13</sup>の残りは、水素である)を有し、R<sup>6A</sup>およびR<sup>6B</sup>は、それらが結合している窒素と一緒に、ピペラジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルから

50

なる群から選択されるヘテロシクリルを形成し、そのピペラディニル、ピペラジニルおよびモルホリニルは、クロロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、および $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく、 $\text{R}^{801}$ は、プロピルである。

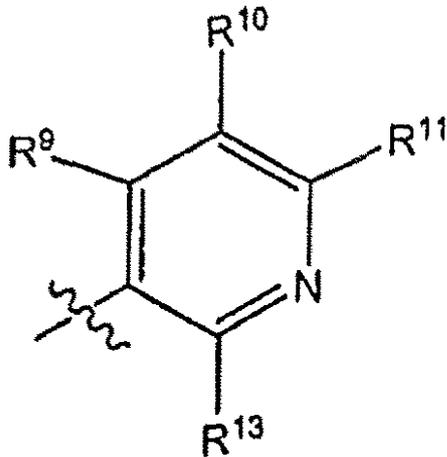
【0183】

式I-12の別の実施形態において、 $\text{R}^2$ ピリジニルは、構造

【0184】

【化30】

10



20

[式中、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ および $\text{R}^{13}$ のうちの1つは、メトキシであり、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ および $\text{R}^{13}$ の残りは、水素である)を有し、 $\text{R}^{6A}$ および $\text{R}^{6B}$ は、それらが結合している窒素と一緒に、ピペラジニルを形成し、そのピペラジニルは、クロロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、および $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

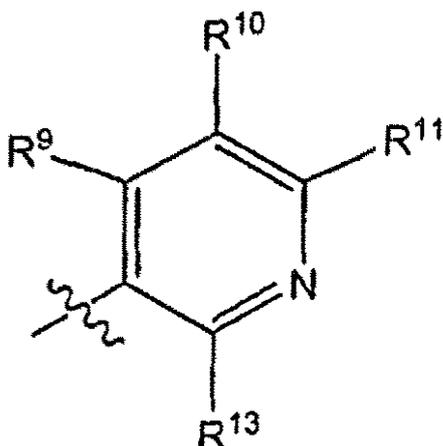
30

【0185】

式I-12の別の実施形態において、 $\text{R}^2$ ピリジニルは、構造

【0186】

【化31】



40

[式中、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ および $\text{R}^{13}$ のうちの1つは、メトキシであり、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ および $\text{R}^{13}$ の残りは、水素である)を有し、 $\text{R}^{6A}$ および $\text{R}^{6B}$ は、それらが結合している窒素と一緒に、ピペラジニルを形成し、そのピペラジニルは、クロロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、および $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ からなる群から独立して選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

50

$R^{10}$ 、 $R^{11}$  および  $R^{13}$  の残りは、水素である) を有し、 $R^{6A}$  および  $R^{6B}$  は、それらが結合している窒素と一緒に、ピペラジニルを形成し、そのピペラジニルは、メチル、エチル、プロピル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、 $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2C(O)OC(CH_3)_3$ 、および  $-CH_2C(O)OH$  からなる群から独立して選択される 1 個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0187】

C. 異性体

式 (I) ~ (I-32) の化合物中に不斉中心が存在する場合、化合物は、エナンチオマーまたはジアステレオマーの形態で存在することがある。一実施形態において、本発明は、エナンチオマー形態および混合物を含み、式 (I) ~ (I-32) の化合物のラセミ混合物を包含する。別の実施形態において、本発明は、式 (I) ~ (I-32) の化合物のジアステレオマー形態 (個々のジアステレオマーおよびそれらの混合物) を含む。式 (I) ~ (I-32) の化合物が、アルケニル基またはアルケニル部分を含有する場合、幾何異性体が生じることがある。

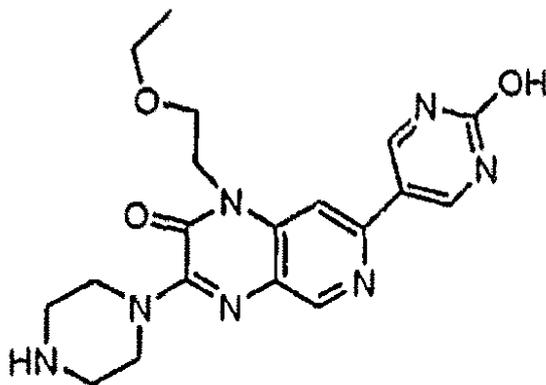
【0188】

D. 互変異性形態

本発明は、式 (I) ~ (I-32) の化合物の互変異性形態を含む。例えば、以下の化合物

【0189】

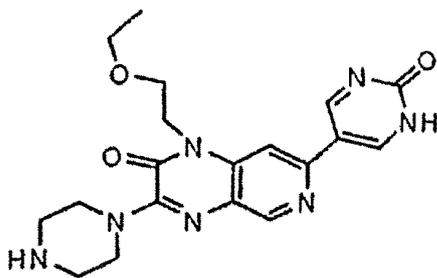
【化32】



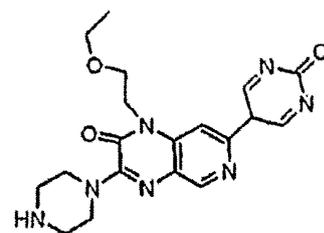
の互変異性形態は、

【0190】

【化33】



または



により表すことができる。

【0191】

固体および液体形態における互変異性体の様々な比率は、分子上の様々な置換基ならび

に化合物を単離するために使用される特定の結晶化技法によって異なる。

【0192】

E. 塩

本発明の化合物は、無機または有機酸から誘導される塩の形態で使用することができる。特定の化合物に応じて、化合物の塩は、異なる温度および湿度における増強された薬学的安定性、または水もしくは油への望ましい溶解性などの塩の物理的特性のうちの1つまたは複数のために有利であることがある。いくつかの場合において、化合物の塩は、化合物を単離、精製、および/または分割するための補助として使用することができる。

【0193】

塩が、患者に投与されることが意図されている場合（例えば、*in vitro*の状況で使用されるのではなく）、塩は、薬学的に許容できることが好ましい。「薬学的に許容できる塩」という用語は、式(I)~(I-32)の化合物を、そのアニオンまたはそのカチオンがヒト消費に適していると一般的に見なされる酸または塩基と混ぜ合わせることにより調製される塩を指す。薬学的に許容できる塩は、親化合物と比べてより高いそれらの水溶性のため、本発明の方法の生成物として特に有用である。医学で使用する場合、本発明の化合物の塩は、無毒性の「薬学的に許容できる塩」である。「薬学的に許容できる塩」という用語の中に包含される塩は、遊離塩基を適当な有機または無機酸と反応させることにより一般的に調製される本発明の化合物の無毒性の塩を指す。

【0194】

本発明の化合物の適当な薬学的に許容できる酸付加塩は、可能な場合に、塩酸、臭化水素酸、フッ化水素酸、ホウ酸、ホウフッ化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸、炭酸、スルホン酸、および硫酸などの無機酸、ならびに酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グリコール酸、イセチオン酸、乳酸、ラクチオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、コハク酸、トルエンスルホン酸、酒石酸、およびトリフルオロ酢酸などの有機酸から誘導される塩を包含する。適当な有機酸は、例えば、脂肪族、脂環式、芳香族、アリール脂肪族(*araliphatic*)、ヘテロシクリル、カルボキシ(*carboxylic*)、およびスルホン(*sulfonic*)クラスの有機酸を一般的に包含する。

【0195】

適当な有機酸の具体例は、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、グリコール酸塩、グルコン酸塩、ニグルコン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、グルクロン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、ピルビン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、安息香酸塩、アントラニル酸、メシル酸塩、ステアリン酸塩、サリチル酸塩、p-ヒドロキシ安息香酸塩、フェニル酢酸塩、マンデル酸塩、エンボン酸塩(パモ酸塩)、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パントテン酸塩、トルエンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、スルファニル酸塩、シクロヘキシルアミノスルホン酸塩、アルギン酸、-ヒドロキシ酪酸、ガラクトル酸塩、ガラクトツロン酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ドデシル硫酸塩、グリコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチニン酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピパリン酸塩、チオシアン酸塩、およびウンデカン酸塩を包含する。

【0196】

別の実施形態において、形成される適当な付加塩の例は、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩/炭酸塩、重硫酸塩/硫酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプテート、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩/塩化物、臭化水素塩/臭化物、ヨウ化水素塩/ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、硝酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン

10

20

30

40

50

酸塩/リン酸水素塩/リン酸二水素塩、糖酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩およびトリフルオロ酢酸塩を包含する。

【0197】

別の実施形態において、代表的な塩は、ベンゼンスルホン酸塩、臭化水素塩および塩酸塩を包含する。

【0198】

さらに、本発明の化合物が酸性部分を保有する場合、適当な薬学的に許容できるそれらの塩は、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウムまたはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウムまたはマグネシウム塩、ならびに適当な有機配位子で形成される塩、例えば、四級アンモニウム塩を包含することがある。

10

【0199】

別の実施形態において、塩基塩は、無毒性の塩を形成する塩基から形成され、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、コリン、ジエチルアミン、ジオラミン、グリシン、リシン、メグルミン、オラミン、トロメタミンおよび亜鉛塩を包含する。

【0200】

有機塩は、トロメタミン、ジエチルアミン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン (N - メチルグルカミン)、およびプロカインなどの二級、三級または四級アミン塩から製造することができる。塩基性の窒素含有基は、ハロゲン化低級アルキル (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) (例えば、塩化メチル、エチル、プロピル、およびブチル、臭化メチル、エチル、プロピルおよびブチル、ならびにヨウ化メチル、エチル、プロピルおよびブチル)、硫酸ジアルキル (例えば、硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミル)、長鎖ハロゲン化物 (例えば、塩化デシル、ラウリル、ミリスチル、およびステアリル、臭化デシル、ラウリル、ミリスチル、およびステアリル、ならびにヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチル、およびステアリル)、ハロゲン化アリールアルキル (例えば、臭化ベンジルおよび臭化フェネチル) などの試剤で四級化することができる。

20

【0201】

一実施形態において、本発明の化合物の塩は、塩酸 (HCl) 塩、トリフルオロ酢酸 (CF<sub>3</sub>COOH または「TFA」) 塩、メシル酸塩、およびトシル酸塩を包含する。

【0202】

薬学的に許容できる式 (I) ~ (I - 32) の化合物の塩は、3つの方法のうち1つまたは複数により、すなわち、

30

(i) 式 (I) ~ (I - 32) のうちのいずれか1つの化合物を望ましい酸または塩基と反応させることにより、

(ii) 望ましい酸または塩基を用い、式 (I) ~ (I - 32) のうちのいずれか1つの化合物の適当な前駆体から酸もしくは塩基に不安定な保護基を除去することにより、または適当な環状前駆体、例えば、ラクトンもしくはラクタムを開環することにより、および

(iii) 適切な酸もしくは塩基との反応により、または適当なイオン交換カラムによって、式 (I) ~ (I - 32) の化合物の1つの塩を別の塩へ変換することにより調製することができる。

40

【0203】

典型的には、3つの反応はすべて、溶液中で行われる。得られる塩は、沈殿させて濾過により集めるか、または溶媒の蒸発により回収することができる。得られる塩におけるイオン化の程度は、完全なイオン化からほぼ非イオン化までと様々であってよい。

【0204】

F. 治療の方法

本発明は、対象に、治療有効量の上記で規定されているような1種または複数の式 (I) ~ (I - 32) の化合物を投与することにより、そのような状態を有する、またはそのような状態を有する余地がある対象において状態を治療するための方法を含む。一実施形

50

態において、治療は、予防的治療である。別の実施形態において、治療は、姑息的治療である。別の実施形態において、治療は、回復的治療である。

【0205】

別の実施形態において、状態は、PDE5仲介性状態である。別の実施形態において、状態は、cGMP仲介性状態である。したがって、例えば、不十分なcGMPが主な要素である状態、およびその産生または作用がPDE5酵素に反応して調節される状態は、cGMPにより仲介される障害であると見なされることになるであろう。

【0206】

本発明に従って治療することができる状態は、心臓血管状態、代謝状態、中枢神経系状態、肺状態、性機能障害、疼痛および腎機能障害を包含するが、これらに限定されるものではない。

10

【0207】

別の実施形態において、状態は、高血圧症（本態性高血圧症、肺高血圧症、肺動脈高血圧症、二次性高血圧症、孤立性収縮期高血圧症、糖尿病に伴う高血圧症、アテローム性動脈硬化症に伴う高血圧症、および腎血管性高血圧症を包含する）；高血圧症に伴う合併症（血管器障害、うっ血性心不全、狭心症、脳卒中、緑内障および腎機能障害を包含する）；弁閉鎖不全症；安定、不安定および異型（プリンツメタル）狭心症；末梢血管疾患；心筋梗塞；脳卒中（脳卒中回復を包含する）；血栓塞栓性疾患；再狭窄；動脈硬化症；アテローム性動脈硬化症；バイパス後の血管狭窄症；血管形成術（経皮経管的血管形成術および経皮経管的冠動脈形成術を包含する）；高脂血症；低酸素性血管収縮；血管炎（川崎症候群を包含する）；心不全（うっ血性心不全、非代償性心不全、収縮期心不全、拡張期心不全、左心室心不全、右心室心不全、および左心室肥大を包含する）；レイノー現象；子癩前症；妊娠誘発性高血圧；心筋症；ならびに動脈閉塞性障害からなる群から選択される心臓血管状態である。

20

【0208】

別の実施形態において、状態は、高血圧症である。

【0209】

別の実施形態において、状態は、肺高血圧症である。

【0210】

別の実施形態において、状態は、肺動脈高血圧症である。

30

【0211】

別の実施形態において、状態は、心不全である。

【0212】

別の実施形態において、状態は、拡張期心不全である。

【0213】

別の実施形態において、状態は、収縮期心不全である。

【0214】

別の実施形態において、状態は、狭心症である。

【0215】

別の実施形態において、状態は、血栓症である。

40

【0216】

別の実施形態において、状態は、脳卒中である。

【0217】

別の実施形態において、状態は、内皮機能障害に伴う状態（アテローム性動脈硬化性病変、心筋虚血、末梢虚血、弁閉鎖不全症、肺動脈高血圧症、狭心症、凝血塊、血管バイパス後の血管合併症、血管拡張、血管再透過化、および心臓移植からなる群から選択される状態を包含する）である。

【0218】

別の実施形態において、状態は、X症候群（代謝症候群としても知られている）、糖尿病（I型およびII型糖尿病を包含する）、インスリン抵抗性、インスリン抵抗性の症候

50

群（インスリン受容体障害、ラブソン - メンデンホール症候群、妖精症、コベリング - ダンニガン症候群、セイプ（Seip）症候群、ローレンス（Lawrence）症候群、クッシング症候群、末端肥大症、クロム親和性細胞腫、グルカゴノーマ、原発性アルドステロン症、ソマトスタチノーマ、脂肪組織萎縮性糖尿病、 $\beta$ -細胞毒素誘発性糖尿病、グレーブス病、橋本甲状腺炎および特発性アジソン病を包含する）、耐糖能異常、糖尿病合併症（糖尿病性壊疽、糖尿病性関節症、糖尿病性腎症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚症、糖尿病性神経障害、末梢性糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、および糖尿病性網膜症を包含する）、高血糖症、および肥満症からなる群から選択される代謝状態である。

## 【0219】

別の実施形態において、状態は、インスリン抵抗性である。

## 【0220】

別の実施形態において、状態は、腎症である。

## 【0221】

別の実施形態において、状態は、血管性認知症およびAIDS誘発性認知症を包含する認知症；脊髄外傷、頭部外傷；外傷性脳損傷；低血糖性神経損傷；頭蓋脳外傷；脳梗塞；脳血管発作；集中力障害；アルツハイマー病を包含する慢性変性障害；特発性および薬物誘発性パーキンソン病を包含するパーキンソン病；筋萎縮性側索硬化症；筋萎縮性側索硬化症（amyolateral sclerosis）；ハンチントン舞踏病を包含するハンチントン病；振戦、てんかん、痙攣を包含する筋痙直に伴う筋肉の痙攣および障害；脚不穩症候群；多発性硬化症；クロイツフェルト - ヤコブ病；ナルコレプシーを包含する睡眠障害；統合失調症に関連する認知障害を包含する認知障害；精神病、統合失調症；オピエート、ニコチン、タバコ製品、アルコール、ベンゾジアゼピン、コカイン、鎮静薬、催眠薬などの物質からの離脱を包含する物質離脱；全般性不安障害、社会不安障害、パニック障害、外傷後ストレス障害および強迫性障害を包含する不安症；注意欠陥／過多動性障害、行為障害；うつ病、躁病、双極性障害を包含する気分障害；三叉神経痛、聴力損失、耳鳴、嘔吐、脳浮腫、遅発性ジスキネジア；ならびに片頭痛性頭痛を包含する片頭痛からなる群から選択される中枢神経系状態である。

## 【0222】

別の実施形態において、状態は、アルツハイマー病である。

## 【0223】

別の実施形態において、状態は、パーキンソン病である。

## 【0224】

別の実施形態において、状態は、筋萎縮性側索硬化症である。

## 【0225】

別の実施形態において、状態は、脳梗塞である。

## 【0226】

別の実施形態において、状態は、集中力障害である。

## 【0227】

別の実施形態において、状態は、脳卒中である。

## 【0228】

別の実施形態において、本発明は、脳損傷後の機能回復を促進するための方法をさらに含む。別の実施形態において、本発明は、頭蓋脳外傷後の機能回復を促進するための方法をさらに含む。別の実施形態において、本発明は、脳卒中後の機能回復を促進するための方法をさらに含む。（Ren, J. N., Finklestein, S. P., Tate, B., Stephenson, D. T., Seeger, T. F., および Menniti, F. S. The PDE5 inhibitor sildenafil improves functional recovery after middle cerebral artery occlusion in rats: mechanism of action? 582.15 Society for Neuro

10

20

30

40

50

science、36th Annual Meeting 2006)。

【0229】

別の実施形態において、本発明は、冠状動脈バイパス移植術(CABG)関連脳卒中後の神経修復(neurorestoration)などの脳卒中後の神経修復；外傷性脳損傷後の神経修復；CABGに関連した脳虚血を包含する脳虚血後の神経修復；多発脳梗塞性認知症に関連した神経修復；およびCABG後認知症に関連した神経修復を包含する神経修復を促進するための方法をさらに含む。

【0230】

別の実施形態において、状態は、集中力障害である。

【0231】

別の実施形態において、状態は、喘息、急性呼吸窮迫、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、および慢性可逆性肺閉塞からなる群から選択される肺状態である。

【0232】

別の実施形態において、状態は、疼痛である。別の実施形態において、状態は、急性疼痛である。急性疼痛の例は、負傷または手術に伴う急性疼痛を包含する。別の実施形態において、状態は、慢性疼痛である。慢性疼痛の例は、神経障害性疼痛(帯状疱疹後神経痛および末梢性、癌性または糖尿病性神経障害に伴う疼痛を包含する)、手根管症候群、背痛(椎間板ヘルニアもしくは椎間板破裂または腰椎椎間関節、仙腸関節、傍脊柱筋もしくは後縦靭帯の異常に伴う疼痛を包含する)、頭痛、癌性疼痛(骨痛、頭痛、顔面痛または内臓痛などの腫瘍関連疼痛を包含する)もしくは癌療法に伴う疼痛(化学療法後症候群、慢性術後疼痛症候群、放射線照射後症候群、免疫療法に伴う疼痛、またはホルモン療法に伴う疼痛を包含する)、関節痛(骨関節炎および関節リウマチ疼痛を包含する)、慢性術後疼痛、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、HIV神経障害、幻肢痛、中枢性脳卒中後疼痛ならびに慢性アルコール依存、甲状腺機能低下症、尿毒症、多発性硬化症、脊髄損傷、パーキンソン病、てんかんおよびビタミン欠乏症に伴う疼痛を包含する。別の実施形態において、状態は、侵害受容性疼痛(中枢神経系外傷、挫傷/捻挫、火傷、心筋梗塞および急性膵炎由来の疼痛、術後疼痛(任意のタイプの外科的手順後の疼痛)、外傷後疼痛、腎疝痛、癌性疼痛および背痛を包含する)である。別の実施形態において、状態は、炎症に伴う疼痛(関節痛(骨関節症および関節リウマチ疼痛など)、強直性脊椎炎、内臓痛(炎症性腸疾患、機能性腸障害、胃食道逆流、消化不良、過敏性腸症候群、機能性腹痛症候群、クローン病、回腸炎、潰瘍性大腸炎、月経困難症、膀胱炎、膵炎および骨盤痛を包含する)を包含する)である。別の実施形態において、状態は、筋骨格障害に起因する疼痛(筋痛、線維筋痛、脊椎炎、血清反応陰性(非リウマチ性)関節症、関節外リウマチ、ジストロフィン異常症、グリコーゲン分解、多発性筋炎および化膿性筋炎を包含する)である。別の実施形態において、状態は、心臓痛および血管痛(狭心症、心筋梗塞、僧帽弁狭窄、心外膜炎、レイノー現象、水腫性硬化症および骨格筋虚血により引き起こされる疼痛を包含する)からなる群から選択される。別の実施形態において、状態は、頭痛(前兆を伴う片頭痛および前兆を伴わない片頭痛などの片頭痛を包含する)、群発性頭痛、緊張型頭痛、混合性頭痛および血管障害に伴う頭痛；歯痛、耳痛、口腔灼熱症候群および顎関節筋筋膜疼痛を包含する口腔顔面痛からなる群から選択される。

【0233】

別の実施形態において、状態は、性機能障害(インポテンス(器質的または精神的)；男性の勃起機能障害；陰核機能障害；脊髄損傷後の性機能障害；女性の性的興奮障害；女性の性的オルガスム機能障害；女性の性交疼痛障害；および女性の性的欲求低下障害からなる群から選択される性機能障害を包含する)である。

【0234】

別の実施形態において、状態は、男性の勃起機能障害である。

【0235】

別の実施形態において、状態は、腎機能障害(急性腎不全、慢性腎不全からなる群から選択される腎機能障害；腎症(糖尿病性腎症など)；尿細管間質性障害；糸球体症；およ

10

20

30

40

50

び腎炎を包含する)である。別の実施形態において、状態は、癌性悪液質；腫瘍転移および新形成からなる群から選択される癌状態である。

【0236】

別の実施形態において、状態は、骨粗鬆症である。

【0237】

別の実施形態において、状態は、くるみ割り食道、裂肛、腸運動性の障害、過敏性腸症候群、クローン病および痔疾からなる群から選択される胃腸状態である。別の実施形態において、状態は、過活動膀胱、膀胱出口部閉塞、失禁および良性前立腺肥大からなる群から選択される泌尿器系状態である。

【0238】

別の実施形態において、状態は、乾癬、蕁麻疹および皮膚壊死からなる群から選択される皮膚状態である。

【0239】

別の実施形態において、状態は、網膜疾患、黄斑変性症および緑内障からなる群から選択される眼の状態である。

【0240】

別の実施形態において、状態は、硝酸塩不耐性である。

【0241】

別の実施形態において、状態は、禿頭症である。

【0242】

別の実施形態において、状態は、月経困難症（原発性および続発性）、不妊症および早期分娩からなる群から選択される婦人科状態である。別の実施形態において、状態は、続発性月経困難症である。

【0243】

別の実施形態において、本発明は、対象に治療有効量の式(I)~(I-32)の化合物を投与することによる、対象において体重減少を誘発する、または体重減少を維持するための方法をさらに含む。

【0244】

G. 対象

本発明の方法および化合物は、例えば、ヒト、他の霊長類（例えば、サル、チンパンジー）、コンパニオンアニマル（例えば、イヌ、ネコ、ウマ）、家畜（例えば、ヤギ、ヒツジ、ブタ、ウシ）、実験動物（例えば、マウス、ラット）、ならびに野生および動物園動物（例えば、オオカミ、クマ、シカ）などの哺乳類対象で使用するのに適している。一実施形態において、対象は、哺乳類対象である。別の実施形態において、対象は、ヒトである。

【0245】

H. 仮説の機序

特定の理論にとらわれずに、式(I)~(I-32)の化合物は、PDE5酵素の阻害薬であると仮説される。式(I)~(I-32)の化合物は、細胞内cGMPレベルの増加をもたらすPDE5酵素の作用を阻害することがさらに仮定される。この細胞内cGMPレベルの増加は、細胞内カルシウムシグナル伝達を低下させ、血管平滑筋弛緩および血圧の低下をもたらす。

【0246】

I. 投与および投薬

典型的には、本明細書に記載されている化合物は、PDE-5を阻害するのに有効な量で投与される。本発明の化合物は、任意の適当な経路により、そのような経路に適応した医薬組成物の形態で、および意図される治療に有効な投与量で投与される。医学的状態の進行を予防もしくは阻止するため、または医学的状態を治療するために必要とされる治療上有効な化合物の投与量は、医薬品技術でよく知られている前臨床的および臨床的アプローチを用いて当業者により容易に確認される。

10

20

30

40

50

## 【0247】

化合物および/または化合物を含有する組成物のための投与計画は、患者のタイプ、年齢、体重、性別および医学的状態；状態の重症度；投与の経路；ならびに用いられる特定の化合物の活性を包含する様々な要素に基づいている。したがって、投与計画は、大きく異なることがある。1日につき体重1kg当たり約0.01mg～約100mgの用量レベルが、上記に示された状態の治療に有用である。一実施形態において、式(I)～(I-32)の化合物の1日総投与量(1回量または分割量で投与される)は、典型的には、約0.01～約100mg/kgである。別の実施形態において、式(I)～(I-32)の化合物の1日総投与量は、約0.1～約50mg/kgであり、別の実施形態において、約0.5～約30mg/kg(すなわち、体重1kg当たり式(I)～(I-32)の化合物mg)である。一実施形態において、投薬は、0.01～10mg/kg/日である。別の実施形態において、投薬は、0.1～1.0mg/kg/日である。用量単位組成物は、そのような量または1日投与量を構成するためのそれらの約数を含有することがある。多くの場合において、化合物の投与は、1日に複数回数(典型的には4回程度)繰り返されるであろう。望ましい場合、典型的には、1日当たり複数回の投与を用い、1日総投与量を増加させることができる。

10

## 【0248】

経口投与の場合、組成物は、用量を症候に応じて調整するための活性成分0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、75.0、100、125、150、175、200、250および500ミリグラムを含有する錠剤の形態で治療すべき患者に提供することができる。医薬品は、典型的には、活性成分約0.01mg～約500mg、または別の実施形態において、活性成分約1mg～約100mgを含有する。静脈内では、投与量は、定速注入中に約0.1～約10mg/kg/分の範囲であってよい。

20

## 【0249】

## J. 医薬品の調製における使用

一実施形態において、本発明は、医薬品(単位用量錠剤または単位用量カプセルなど)として使用するための式(I)～(I-32)の化合物を含む。医薬品は、1種または複数の薬学的に許容できる担体および/または他の活性成分との組合せであってよいことが理解されよう。

30

## 【0250】

別の実施形態において、本発明は、治療の方法を論議する上記の項でこれまで識別された状態のうちの1つまたは複数を治療するために使用するための医薬品(単位用量錠剤または単位用量カプセルなど)として使用するための1種または複数の式(I)～(I-32)の化合物の使用を含む。

## 【0251】

別の実施形態において、本発明は、高血圧症を治療するための医薬品を調製する際の1種または複数の式(I)～(I-32)の化合物の使用を含む。

## 【0252】

## K. 医薬組成物

上記で言及されている状態を治療する場合、式(I)～(I-32)の化合物は、化合物それ自体として投与することができる。代替方法として、薬学的に許容できる式(I)～(I-32)の化合物の塩も、投与することができる。別の実施形態において、式(I)～(I-32)の化合物は、化合物それ自体と1種または複数の薬学的に許容できる化合物それ自体の塩の混合物として投与することができる。

40

## 【0253】

別の実施形態において、本発明は、医薬組成物を含む。そのような医薬組成物は、少なくとも1種の薬学的に許容できる担体と一緒に提供される式(I)～(I-32)の化合物を含む。担体は、固体、液体、または両方であってよく、単位投与量組成物、例えば、式(I)～(I-32)の化合物0.05重量%～95重量%を含有することができる錠

50

剤として、化合物と一緒に製剤化することができる。式(Ⅰ)～(Ⅰ-32)の化合物は、目標設定可能な薬物担体としての適当なポリマーと結合させることができる。他の薬理的に活性な物質も存在することがある。

【0254】

式(Ⅰ)～(Ⅰ-32)の化合物は、任意の適当な経路により、好ましくは、そのような経路に適応した医薬組成物の形態で、および意図される治療に有効な投与量で投与することができる。例えば、式(Ⅰ)～(Ⅰ-32)の化合物および組成物は、経口的に、経直腸的に、非経口的に、または局所的に投与することができる。

【0255】

固体剤形の経口投与は、例えば、硬質または軟質カプセル剤、丸剤、カシェ剤、ロゼンジ剤、または錠剤などの個別単位で提供することができ、各々は、所定量の本発明の少なくとも1種の化合物を含有する。別の実施形態において、経口投与は、粉末または顆粒形態であってよい。別の実施形態において、経口剤形は、例えば、ロゼンジなどの舌下である。そのような固体剤形において、式(Ⅰ)～(Ⅰ-32)の化合物は、通常、1種または複数の補助剤と混ぜ合わせられる。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合、剤形は、緩衝剤を含むこともあり、または腸溶コーティングと共に調製することができる。

10

【0256】

別の実施形態において、経口投与は、液体剤形であってよい。経口投与のための液体剤形は、例えば、当技術分野において一般的に使用される不活性希釈剤(例えば、水)を含有する薬学的に許容できる乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、およびエリキシル剤を包含する。そのような組成物は、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、矯味剤(例えば、甘味剤)、および/または芳香剤などの補助剤を含むこともある。

20

【0257】

別の実施形態において、本発明は、非経口剤形を含む。「非経口投与」は、例えば、皮下注射、静脈内注射、腹腔内に、筋肉内注射、胸骨内注射、および注入を包含する。注射用調製物(例えば、無菌の注射用水性または油性懸濁剤)は、適当な分散剤、湿潤剤、および/または懸濁化剤を用い、知られている技術に従って製剤化することができる。

【0258】

別の実施形態において、本発明は、局所剤形を含む。「局所投与」は、例えば、経皮パッチまたはイオントフォレーシス装置を介するなどの経皮投与、眼内投与、または鼻腔内もしくは吸入投与を包含する。局所投与のための組成物は、例えば、局所ゲル剤、スプレー剤、軟膏剤、およびクリーム剤も包含する。局所製剤は、皮膚または他の病変部を経由する活性成分の吸収または透過を増強する化合物を包含することがある。本発明の化合物が経皮装置により投与される場合、投与は、レザバーおよび多孔質膜タイプまたは固体マトリクス種類のパッチを用いて行われるであろう。眼への局所投与に適している製剤は、例えば、本発明の化合物が適当な担体に溶解または懸濁されている点眼液を包含する。鼻腔内投与または吸入による投与の場合、式(Ⅰ)～(Ⅰ-32)の化合物は、患者により圧搾または排出されるポンプスプレー容器からの溶液もしくは懸濁液の形態で、または適当な噴射剤を用いる加圧容器またはネブライザーからのエアゾールスプレー提供物として好都合に送達される。

30

40

【0259】

別の実施形態において、本発明は、経直腸剤形を含む。そのような経直腸剤形は、例えば、坐薬の形態であってよい。

【0260】

製薬技術において知られている他の担体材料および投与様式も使用することができる。本発明の医薬組成物は、有効な製剤化および投与手順などの薬学のよく知られている技法のいずれかにより調製することができる。有効な製剤化および投与手順に関する上記の配慮は、当技術分野においてよく知られており、標準的な教科書に記載されている。薬物の製剤化は、例えば、Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co.,

50

Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman, 他、編、Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; および Kibbe, 他、編、Handbook of Pharmaceutical Excipients (第3版), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999で論じられている。

【0261】

L. 組合せおよび組合せ療法

本発明の1種または複数の化合物は、単独または他の治療薬との組合せで、上記で論じられている様々な状態または疾患状態の治療で使用することができる。本発明の1種または複数の化合物および他の1種または複数の治療薬は、同時に(同じ剤形または別々の剤形で)または順次に投与することができる。したがって、一実施形態において、本発明は、治療有効量の1種または複数の式(I)~(I-32)の化合物および1種または複数の追加の治療薬を対象に投与することにより、そのような状態を有する、またはそのような状態を有する余地がある対象において状態を治療するための方法を含む。別の実施形態において、本発明は、1種または複数の式(I)~(I-32)の化合物、1種または複数の追加の治療薬、および薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物を含む。

10

【0262】

例えば、一実施形態において、1種または複数の式(I)~(I-32)の化合物は、アスピリンと一緒に投与することができる。

20

【0263】

別の実施形態において、1種または複数の式(I)~(I-32)の化合物は、1種または複数の利尿薬と同時投与することができる。適当な利尿薬の例は、ヒドロクロチアジド(MICROZIDE(商標)またはORETIC(商標)など)、ヒドロフルメチアジド(SALURON(商標)など)、ベメタニド(bemetanide)(BUMEX(商標)など)、トルセミド(DEMADEX(商標)など)、メトラゾン(ZAROXOLYN(商標)など)、クロロチアジド(DIURIL(商標)、ESIDRIX(商標)またはHYDRODIURIL(商標)など)、トリアムテレン(DYRENIUM(商標)など)、エタクリン酸(EDECRIIN(商標)など)、クロルタリドン(HYGROTON(商標)など)、フロセミド(LASIX(商標)など)、インダパミド(LOZOL(商標)など)、またはアミロライド(MIDAMOR(商標)またはMODURETIC(商標)など)を包含する。

30

【0264】

一実施形態において、1種または複数の式(I)~(I-32)の化合物は、1種または複数のアンジオテンシン変換酵素阻害薬と同時投与することができる。適当なアンジオテンシン変換酵素阻害薬の例は、キナプリル(ACCUPRIL(商標)など)、ペリンドプリル(ACEON(商標)など)、カプトプリル(CAPOTEN(商標)など)、エナラプリル(VASOTEC(商標)など)、ENALAPRILAT(商標)、ラミプリル(ALTACE(商標)など)、シラザプリル、デラプリル、フォセノプリル(fosinopril)(MONOPRIL(商標)など)、ゾフェノプリル、インドラプリル、ペナゼプリル(LOTENSIN(商標)など)、リシノプリル(PRINVIL(商標)およびZESTRIL(商標)など)、スピラプリル、トランドラプリル(MAVIK(商標)など)、ペリンデブ(perindop)、ペントプリル、モエキシプリル(UNIVASC(商標)など)、ファシドトリル、S-アリメルカプトカプトプリル(S-allylmercaptocaptopril)、およびピボプリルを包含する。

40

【0265】

別の実施形態において、1種または複数の式(I)~(I-32)の化合物は、1種または複数のアンジオテンシンII受容体遮断薬と同時投与することができる。適当なアンジオテンシンII受容体遮断薬の例は、カンデサルタン(ATACAND(商標)など)、エプロサルタン(TEVETEN(商標)など)、イルベサルタン(AVEPRO(商

50

標)など)、ロサルタン(COZAAR(商標)など)、オルメサルタン、オルメサルタンメドキシミル(BENICAR(商標)など)、タソサルタン、テルミサルタン(MICARDIS(商標)など)、バルサルタン(DIOVAN(商標)など)、ゾラサルタン、FI-6828K、RNH-6270、UR-7198、Way-126227、KRH-594、TAK-536、BRA-657、およびTA-606を包含する。

【0266】

別の実施形態において、1種または複数の式(I)~(I-32)の化合物は、1種または複数のカルシウムチャンネル遮断薬と同時投与することができる。適当なカルシウムチャンネル遮断薬の例は、ニフェジピン(ADALAT(商標)、ADALAT CC(商標)およびPROCARDIA(商標)など)、ベラパミル(CALAN(商標)、COVERA-HS(商標)、ISOPTIN SR(商標)およびVERELAN(商標)など)、ジルチアゼム(CARDIZEM(商標)CARDIZEM CD(商標)、CARDIZEM LA(商標)、CARDIZEM SR(商標)、DILACOR(商標)、TIAMATE(商標)およびTIAZAC(商標)など)、イスラジピン(DYNACIRC(商標)およびDYNACIRC CR(商標)など)、アムロジピン(NORVASC(商標)など)、フェロジピン(PLENDIL(商標)など)、ニソルジピン(SULAR(商標)など)、ベプリジル(VASCOR(商標)など)、パタニジピン、クレビジピン、レルカニジピン、ジルチアゼム、およびNNC-55-0396を包含する。

【0267】

別の実施形態において、1種または複数の式(I)~(I-32)の化合物は、1種または複数の遮断薬と同時投与することができる。適当な遮断薬の例は、チモロール(BLOCARDEN(商標)など)、カルテオロール(CARTROL(商標)など)、カルベジロール(COREG(商標)など)、ナドロール(CORGARD(商標)など)、プロプラノロール(INNOPRAN XL(商標)など)、ベタキソロール(KERLONE(商標)など)、ペンブトロール(LEVATOL(商標)など)、メトプロロール(LOPRESSOR(商標)およびTOPROL-XL(商標)など)、アテノロール(TENORMIN(商標)など)、ピンドロール(VISKEN(商標)など)、およびピソプロロールを包含する。

【0268】

別の実施形態において、1種または複数の式(I)~(I-32)の化合物は、1種または複数の遮断薬と同時投与することができる。適当な遮断薬の例は、プラゾシン、ドキサゾシン(CARDURA(商標)など)、フェノキシベンザミン(DIBENZYLIN(商標)など)、テラゾシン(HYTRIN(商標)など)、CDRI-93/478およびCR-2991を包含する。

【0269】

別の実施形態において、1種または複数の式(I)~(I-32)の化合物は、1種または複数の遮断薬と同時投与することができる。適当な遮断薬の例は、ラベタロール(NORMODYNE(商標)またはTRANDATE(商標)など)である。

【0270】

別の実施形態において、1種または複数の式(I)~(I-32)の化合物は、1種または複数のアルドステロン受容体拮抗薬と同時投与することができる。適当なアルドステロン受容体拮抗薬の例は、エプレレノン(INSPIRA(商標)など)またはスピロラクトン(ALDACTONE(商標)など)を包含する。

【0271】

別の実施形態において、1種または複数の式(I)~(I-32)の化合物は、1種または複数のレニン阻害薬と同時投与することができる。適当なレニン阻害薬の例は、アリスキレン(SPP100)、SPP-500/600およびYS-004-39を包含する。

【0272】

10

20

30

40

50

別の実施形態において、1種または複数の式(I)～(I-32)の化合物は、1種または複数の中枢性抗アドレナリン作用薬と同時投与することができる。適当な中枢性抗アドレナリン作用薬の例は、メチルドパ(ALDOMET(商標)など)、クロニジン(CATAPRES(商標)またはCATAPRES-TTS(商標)など)、グアンファシン(TENEX(商標)など)、およびグアナベンズ(WYTENSIN(商標)など)を包含する。

【0273】

別の実施形態において、1種または複数の式(I)～(I-32)の化合物は、1種または複数のグリコシド/変力薬と同時投与することができる。適当なグリコシド/変力薬の例は、ジゴキシン(LANOXIN(商標)など)である。

10

【0274】

別の実施形態において、1種または複数の式(I)～(I-32)の化合物は、ネシリチド(NATRECOR(商標)など)などの1種または複数のヒトB型ナトリウム利尿ペプチドと同時投与することができる。

【0275】

別の実施形態において、1種または複数の式(I)～(I-32)の化合物は、1種または複数の有機硝酸塩またはNOドナーと同時投与することができる。「一酸化窒素ドナー」は、一酸化窒素分子種を提供する、放出する、かつ/または直接的もしくは間接的に移動する、かつ/または*in vivo*で一酸化窒素もしくは内皮由来血管弛緩因子(EDRF)の内因性産生を刺激し、かつ/または*in vivo*で一酸化窒素もしくはEDRFの内因性レベルを上昇させる化合物を指す。一酸化窒素ドナーは、一酸化窒素合成酵素の基質である化合物も包含する。適当な一酸化窒素ドナーの例は、S-ニトロソチオール、亜硝酸塩、硝酸塩、N-オキソ-N-ニトロソアミン、SPM3672、SPM5185、SPM5186およびそれらの類似体、ニトロプルシドナトリウム、ニトログリセリン、二硝酸イソソルビド、一硝酸イソソルビド、モルシドミン、SIN-1および一酸化窒素合成酵素の様々なアイソザイムの基質を包含する。

20

【0276】

別の実施形態において、1種または複数の式(I)～(I-32)の化合物は、1種または複数の可溶性グアニレートシクラーゼ活性化因子(「sGCa」)と同時投与することができる。適当な可溶性グアニレートシクラーゼ活性化因子の例は、BAY-41-8543である。

30

【0277】

別の実施形態において、1種または複数の式(I)～(I-32)の化合物は、1種または複数のブラジキニン作動薬と同時投与することができる。

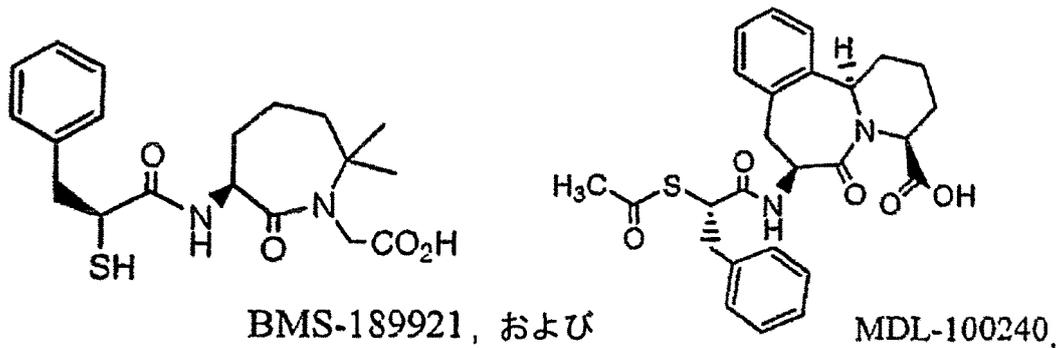
【0278】

別の実施形態において、1種または複数の式(I)～(I-32)の化合物は、1種または複数の中性エンドペプチダーゼ阻害薬と同時投与することができる。適当な中性エンドペプチダーゼ阻害薬の例は、オマパトリラト、ファシドトリル、ミキサンプリル(mixanpril)、サムパトリラト、Z13752A、

【0279】

40

## 【化34】



10

を包含する。

## 【0280】

別の実施形態において、1種または複数の式(I)～(I-32)の化合物は、1種または複数のエンドセリン拮抗薬と同時投与することができる。適当なエンドセリン拮抗薬の例は、アンプリセンタン、ダルセンタン、J-104132、SPP-301、TBC-3711、YM-62899、YM-91746およびBMS-193884を包含する。

## 【0281】

別の実施形態において、1種または複数の式(I)～(I-32)の化合物は、1種または複数の3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A還元酵素阻害薬と同時投与することができる。適当な3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A還元酵素阻害薬の例は、フルバスタチン(LESCOL(商標)など)、アトルバスタチン(LIPIITOR(商標)など)、ロバスタチン(ALTOCOR(商標)またはMEVACOR(商標)など)、プラバスタチン(PRAVACHOL(商標)など)、ロスバスタチン(CRESTOR(商標)など)、およびシンバスタチン(ZOCOR(商標)など)を包含する。

20

## 【0282】

別の実施形態において、1種または複数の式(I)～(I-32)の化合物は、ナイアシンまたは1種もしくは複数のニコチン酸誘導体と同時投与することができる。適当なナイアシンまたはニコチン酸誘導体の例は、NIACOR(商標)、NIASPAN(商標)、NICOLAR(商標)、およびSLO-NIACIN(商標)を包含する。

30

## 【0283】

別の実施形態において、1種または複数の式(I)～(I-32)の化合物は、1種または複数のフィブリン酸誘導体と同時投与することができる。適当なフィブリン酸誘導体の例は、クロフィブラート(ATROMID-S(商標)など)、ゲムフィプロジル(LOPID(商標)など)、およびフェノフィブラート(TRICOR(商標)など)を包含する。

## 【0284】

別の実施形態において、1種または複数の式(I)～(I-32)の化合物は、1種または複数の胆汁酸分離剤と同時投与することができる。適当な胆汁酸分離剤の例は、コレステポール(COLESTID(商標)など)、コレステラミン(LOCHOLEST(商標)、PREVALITE(商標)、QUESTRAN(商標)、およびQUESTRAN LIGHT(商標)など)、コレセベラム(WELCHOL(商標)など)を包含する。

40

## 【0285】

別の実施形態において、1種または複数の式(I)～(I-32)の化合物は、1種または複数のコレステロール吸収阻害薬と同時投与することができる。適当なコレステロール吸収阻害薬の例は、エゼチミブ(ZETIA(商標)など)である。

50

## 【0286】

別の実施形態において、1種または複数の式(I)～(I-32)の化合物は、1種または複数のコレステリルエステル転送タンパク質阻害薬と同時投与することができる。適当なコレステリルエステル転送タンパク質阻害薬の例は、トルセトラピブである。

## 【0287】

別の実施形態において、1種または複数の式(I)～(I-32)の化合物は、1種または複数のアピカルナトリウム依存性胆汁酸共輸送体阻害薬と同時投与することができる。適当なアピカルナトリウム依存性胆汁酸共輸送体阻害薬の例は、SD-5613、AZD7806および264W94を包含する。

## 【0288】

別の実施形態において、1種または複数の式(I)～(I-32)の化合物は、1種または複数のグルコシダーゼ阻害薬と同時投与することができる。適当なグルコシダーゼ阻害薬の例は、ミグリトール(GLYSET(商標)など)およびアカルボース(PRECOSE(商標)など)を包含する。

## 【0289】

別の実施形態において、1種または複数の式(I)～(I-32)の化合物は、1種または複数のビグアニドと同時投与することができる。適当なビグアニドの例は、ロシグリタゾン(AVANDAMET(商標)など)およびメトホルミン(GLUCOPHAGE(商標)およびGLUCOPHAGE XR(商標)など)を包含する。

## 【0290】

別の実施形態において、1種または複数の式(I)～(I-32)の化合物は、1種または複数のインスリンと同時投与することができる。適当なインスリンの例は、HUMALOG(商標)、HUMALOG 50/50(商標)、HUMALOG 75/25(商標)、HUMULIN 50/50(商標)、HUMALIN 75/25(商標)、HUMALIN L(商標)、HUMALIN N(商標)、HUMALIN R(商標)、HUMALIN R U-500(商標)、HUMALIN U(商標)、ILETIN I ILENTE(商標)、ILETIN I I NPH(商標)、ILETIN I I REGULAR(商標)、LANTUS(商標)、NOVOLIN 70/30(商標)、NOVOLIN N(商標)、NOVOLIN R(商標)、NOVOLOG(商標)、VELOSULIN BR(商標)、およびEXUBERA(商標)を包含する。

## 【0291】

別の実施形態において、1種または複数の式(I)～(I-32)の化合物は、1種または複数のメグリチニドと同時投与することができる。適当なメグリチニドの例は、レバグリニド(PRANDIN(商標)など)およびナテグリニド(STARLIX(商標)など)を包含する。

## 【0292】

別の実施形態において、1種または複数の式(I)～(I-32)の化合物は、1種または複数のスルホニル尿素と同時投与することができる。適当なスルホニル尿素の例は、グリメピリド(AMARYL(商標)など)、グリブリド(DIABETA(商標)、GYNASE PRESTAB(商標)またはMICRONASE(商標)など)、およびグリピジド(GLUCOTROL(商標)およびGLUCOTROL XL(商標)など)を包含する。

## 【0293】

別の実施形態において、1種または複数の式(I)～(I-32)の化合物は、1種または複数のチアゾリジンジオンと同時投与することができる。適当なチアゾリジンジオンの例は、ピオグリタゾン(ACTOS(商標)など)およびロシグリタゾン(AVANDIA(商標)など)を包含する。

## 【0294】

別の実施形態において、1種または複数の式(I)～(I-32)の化合物は、1種または複数の - 2 - リガンドと同時投与することができる。適当な - 2 - リガンド

10

20

30

40

50

の例は、ガバペンチン、プレガバリン（LYRICA（商標）など）、[（1R，5R，6S）-6-（アミノメチル）ピシクロ[3.2.0]ヘプト-6-イル]酢酸、3-（1-アミノメチル-シクロヘキシルメチル）-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン、C-[1-（1H-テトラゾール-5-イルメチル）-シクロヘプチル]-メチルアミン、（3S，4S）-（1-アミノメチル-3,4-ジメチル-シクロペンチル）-酢酸、（1,3,5）-（3-アミノ-メチル-ピシクロ[3.2.0]ヘプト-3-イル）-酢酸、（3S，5R）-3-アミノメチル-5-メチル-オクタン酸、（3S，5R）-3-アミノ-5-メチル-ヘプタン酸、（3S，5R）-3-アミノ-5-メチル-ノナン酸および（3S，5R）-3-アミノ-5-メチル-オクタン酸）、（2S，4S）-4-（3-クロロフェノキシ）プラリン（praline）、および（2S，4S）-4-（3-フルオロベンジル）プラリンを包含する。

10

【0295】

M. キット

本発明は、上記に記載されている治療または予防の方法を行う際に使用するのに適しているキットをさらに含む。一実施形態において、キットは、本発明の方法を行うのに十分な量で、本発明の化合物のうちの1種または複数および投与のための容器を含む第1の剤形を含有する。

【0296】

別の実施形態において、本発明のキットは、1種または複数の式（I）～（I-32）の化合物およびアンジオテンシン変換酵素阻害薬を含む。

20

【0297】

別の実施形態において、本発明のキットは、1種または複数の式（I）～（I-32）の化合物およびアンジオテンシンII受容体拮抗薬を含む。

【0298】

別の実施形態において、本発明のキットは、1種または複数の式（I）～（I-32）の化合物およびアルドステロン受容体拮抗薬を含む。

【0299】

別の実施形態において、本発明のキットは、1種または複数の式（I）～（I-32）の化合物およびNOドナーを含む。

【0300】

N. 化合物調製

スキーム

本明細書において使用される出発材料は、市販されているか、または当業者に知られているルーチンな方法（COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS、Vol. I～VI（Wiley-Interscienceにより出版された）などの標準的な参考図書に開示されている方法など）により調製することができる。

【0301】

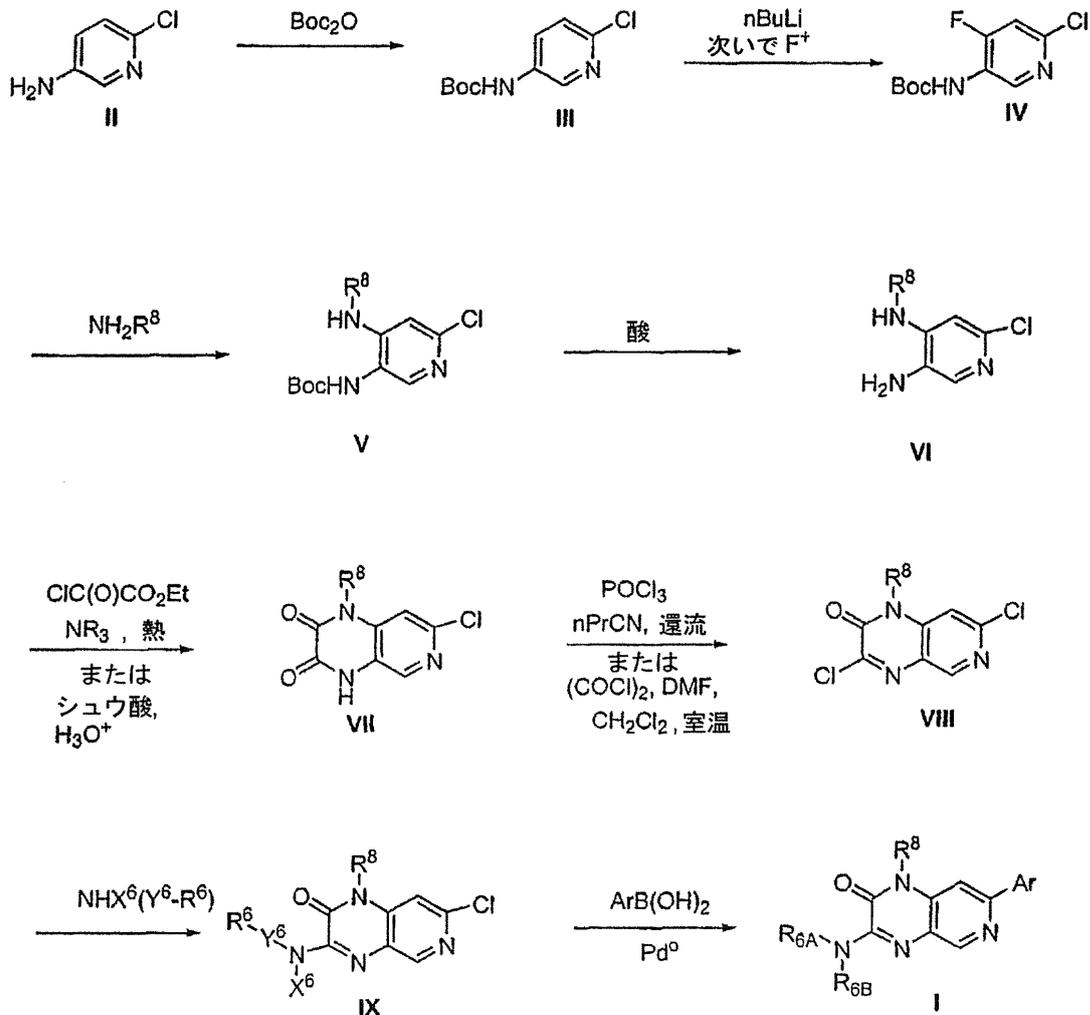
本発明の化合物は、以下に詳述されている一般的合成スキームおよび実験手順に例示されている方法を用いて調製することができる。一般的合成スキームは、例示の目的で提供されており、限定的であるとは意図されていない。

40

【0302】

【化35】

## スキーム1



10

20

30

【0303】

スキーム1は、式Iの7-アリアルピリド[3,4-b]ピラジンを調製するための一般手順を概説している。

【0304】

出発材料は、市販の6-クロロピリジン-3-アミンIIとした。6-クロロピリジン-3-アミンIIを、例えば、二炭酸ジ-tert-ブチル、(2E)-{[(tert-ブトキシカルボニル)オキシ]イミノ}(フェニル)アセトニトリルおよび炭酸tert-ブチルフェニルなどの試薬で処理することによりtert-ブチル6-クロロピリジン-3-イルカルバメートに変換することにより保護した。この反応は、室温~110の範囲の温度において炭酸カリウムもしくは重炭酸ナトリウムなどの無機塩基またはトリエチルアミン、4-メチルモルホリン、ピリジンまたはN,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基の存在下または非存在下、ジオキサン、テトラヒドロフラン、水、酢酸エチルまたはジクロロメタンなどの溶媒中で行った。

40

【0305】

tert-ブチル6-クロロピリジン-3-イルカルバメートIIIを、メタル化と、続く求電子性フッ素源によるクエンチングにより、tert-ブチル6-クロロ-4-フルオロピリジン-3-イルカルバメートIVへ変換した。

【0306】

リチオ化は、tert-ブチル6-クロロピリジン-3-イルカルバメートIIIを、

50

- 80 ~ 0 の範囲の温度においてジエチルエーテルまたはテトラヒドロフランなどの溶媒中、N, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミンなどの添加剤の存在下または非存在下、n - ブチルリチウムまたはt - ブチルリチウムなどの有機リチウムで処理することにより行った。適当な求電子性フッ素源は、N - フルオロベンゼンスルホンイミドを包含する。

【0307】

tert - ブチル6 - クロロ - 4 - フルオロピリジン - 3 - イルカルバメートIVに一級アミンおよびベンジル型アミンを加えると、式Vのアミンが得られた。この変換は、IVを、室温 ~ 110 の範囲の温度において炭酸カリウムもしくは重炭酸ナトリウムなどの無機塩基またはトリエチルアミン、4 - メチルモルホリン、ピリジンまたはN, N - ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基の存在下または非存在下、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、トルエン、ジオキサンおよびジクロロエタンなどの溶媒中、アミンで処理することにより行った。式Vのアミンは、Green, T., Wuts, P. Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, INC, 第2版、1991、309 ~ 405に記載されているように、標準条件下でカルバメート保護基を除去することにより式VIのジアミンへ変換した。

10

【0308】

式VIのジアミンは、様々な反応手順を用いて式VIIのジオンへ変換した。一手順において、この変換は、シュウ酸および触媒量のHClなどの鉱酸の存在下、VIの水溶液を還流することにより行った。代替方法として、式VIIの構造へのこの変換は、0 においてトリエチルアミン、4 - メチルモルホリン、またはN, N - ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基の存在下、VIの溶液にクロロオキシ酢酸メチルか塩化オキサリルのどちらかを加え、続いて、室温または溶媒の還流温度のどちらかまで温めることにより行った。適当な溶媒は、トルエン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジオキサン、またはテトラヒドロフランを包含する。

20

【0309】

式VIIのクロロイミデート(chloroimidate)は、多くの方法により調製した。一手順において、式VIIのジオンを、オキシ塩化リンおよび塩化テトラエチルアンモニウムなどの相間移動触媒の存在下で加熱還流した。この反応に適している溶媒は、プロピオニトリルまたはアセトニトリルを包含する。代替手順において、クロロイミデートVIIの形成は、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、またはジオキサンなどの適当な溶媒にVIIを溶かし、それを、0 ~ 室温で触媒量のジメチルホルムアミドの存在下、塩化オキサリルで処理することにより行った。

30

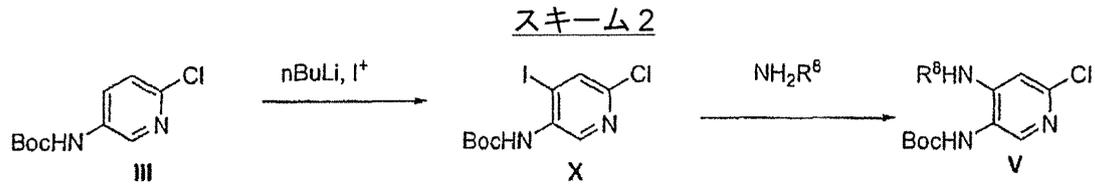
【0310】

式IXの6 - アミノピラジノンは、0 ~ 室温の範囲の温度においてトリエチルアミン、4 - メチルモルホリン、またはN, N - ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基の存在下、クロロイミデートVIIに様々な一級および二級アミンを加えることにより調製した。適当な溶媒は、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、およびジオキサンを包含する。式Iの望ましいプテリジノンの形成は、Miyaura, N., Suzuki, A.; Chem Rev. 1995、95、2457 ~ 2483に記載されているように、塩化物IXと適当なボロン酸の間の標準的なパラジウム触媒による鈴木カップリングを介して調製した。テトラヒドロフランまたはジオキサンなどの適当な溶媒中の塩化物IXの溶液を、望ましいボロン酸、炭酸ナトリウムまたは炭酸セシウムなどの無機塩基、および酢酸パラジウム(II)またはテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムなどのパラジウム(0)源の存在で加熱還流すると、式Iの化合物が得られた。

40

【0311】

## 【化36】



## 【0312】

スキーム2は、tert-ブチル6-クロロピリジン-3-イルカルバメートIIIの式Vのアミンへの代替変換を概説している。

10

## 【0313】

tert-ブチル6-クロロピリジン-3-イルカルバメートIIIを、メタル化と、続く求電子性ヨウ素源によるクエンチングによりtert-ブチル6-クロロ-4-ヨードピリジン-3-イルカルバメートXへ変換した。リチオ化は、tert-ブチル6-クロロピリジン-3-イルカルバメートIIIを、 $-80 \sim 0$  の範囲の温度においてジエチルエーテルまたはテトラヒドロフランなどの溶媒中、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミンなどの添加剤の存在下または非存在下、n-ブチルリチウムまたはt-ブチルリチウムなどの有機リチウムで処理することにより行った。適当な求電子性ヨウ素源は、分子ヨウ素および1-ヨードピロリジン-2,5-ジオンを包含する。tert-ブチル6-クロロ-4-ヨードピリジン-3-イルカルバメートIVに一級アミンおよびベンジル型アミンを加えると、式Vのアミンが得られた。

20

## 【0314】

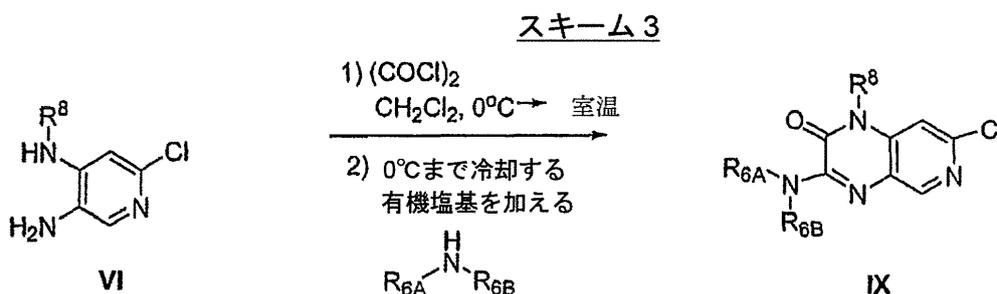
式Xのアミンを、Ley, S., Thomas, A.; Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 5400 ~ 5449に記載されているような標準的カップリング技法により式Vのジアミンへ変換した。テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、ベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド、イソプロパノール、エタノールまたはプロピオニトリルなどの適当な溶媒中のヨウ化物Xの溶液を、望ましいアミン、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、またはナトリウムtert-ブトキシドなどの塩基ならびに配位子付きのパラジウムおよび/または銅源の存在下で室温~還流の範囲の温度において攪拌した。適当なパラジウム源は、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)を包含する。適当な配位子は、トリフェニルホスフィン、トリ-2-フリルホスフィン、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン、トリシクロヘキシルホスフィン、tert-ブチルホスピン(tert-butylphosphine)および2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフルを包含する。適当な銅源は、酢酸銅(II)、ヨウ化銅(I)および塩化銅(I)を包含する。

30

## 【0315】

## 【化37】

40



## 【0316】

50

スキーム 3 は、式 V I のジアミノピリジンを式 I X のアミノ置換ピラジノンへ変換するためのワンポット手順を概説している。

【 0 3 1 7 】

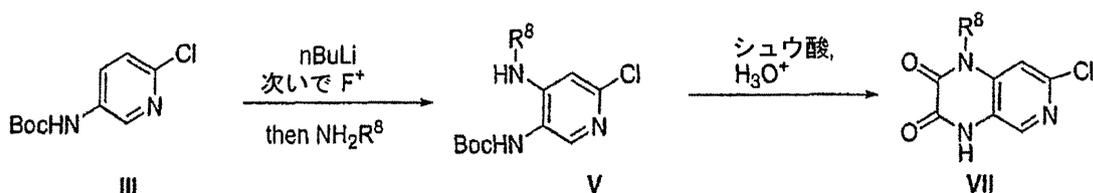
ピリジン V I を、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、またはジオキサンなどの溶媒に溶かし、0℃まで冷却した。混合物を塩化オキサリルで処理し、室温までゆっくりと温めた。典型的には、反応物を 4 ~ 24 時間にわたって混ぜた。次いで、反応混合物を 0℃まで再冷却し、トリエチルアミン、4 - メチルモルホリン、または N , N - ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基で処理し、続いて、必要な一級または二級アミンを加え、式 I X の望ましいアミンを単離した。

【 0 3 1 8 】

【 化 3 8 】

10

#### スキーム 4



【 0 3 1 9 】

スキーム 4 は、tert - ブチル 6 - クロロピリジン - 3 - イルカルバメート I I I の式 V I I のジオンへの代替変換を概説している。

【 0 3 2 0 】

tert - ブチル 6 - クロロピリジン - 3 - イルカルバメート I I I を、メタル化と、続く求電子性フッ素源によるクエンチングおよび一級アミンまたはベンジル型アミンによるフッ素の置換により式 V のアミンへ変換した。

【 0 3 2 1 】

リチオ化は、tert - ブチル 6 - クロロピリジン - 3 - イルカルバメート I I I を、- 80 ~ 0℃の範囲の温度においてジエチルエーテルまたはテトラヒドロフランなどの溶媒中、N , N , N ' , N ' - テトラメチルエチレンジアミンなどの添加剤の存在下または非存在下、n - ブチルリチウムまたは t - ブチルリチウムなどの有機リチウムで処理することにより行った。適当な求電子性フッ素源は、N - フルオロベンゼンスルホンイミドを包含する。

【 0 3 2 2 】

中間体 tert - ブチル 6 - クロロ - 4 - フルオロピリジン - 3 - イルカルバメートに一級アミンおよびベンジル型アミンを加えると、式 V のアミンが得られた。この変換は、粗製の tert - ブチル 6 - クロロ - 4 - フルオロピリジン - 3 - イルカルバメートを、室温 ~ 110℃の範囲の温度において炭酸カリウムもしくは重炭酸ナトリウムなどの無機塩基またはトリエチルアミン、4 - メチルモルホリン、ピリジンまたは N , N - ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基の存在下または非存在下、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、トルエン、ジオキサンおよびジクロロエタンなどの溶媒中、アミンで処理することにより行った。

【 0 3 2 3 】

式 V のアミンは、25 ~ 110℃の範囲の温度においてシュウ酸および HCl などの追加プロトン酸で処理することにより、またはスキーム 1 に詳述されているように段階的に式 V I I のジオンへ変換した。

【 0 3 2 4 】

化合物実施例

以下は、式 ( I ) ~ ( I - 3 2 ) の様々な化合物の合成を例示している。本発明の他の化合物は、単独または当技術分野で一般的に知られている技法との組合せのどちらかで、

20

30

40

50

これらの実施例に例示されている方法を用いて調製することができる。

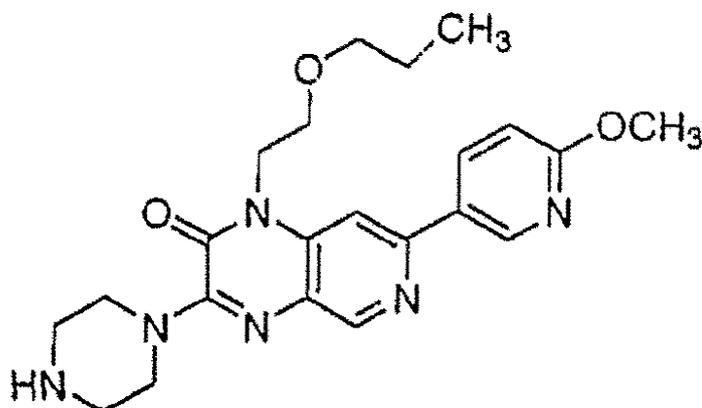
【実施例】

【0325】

(実施例1)

【0326】

【化39】



10

7-(6-(2-メトキシピリジン-3-イル)-3-(ピペラジン-1-イル)-1-(2-プロポキシエチル)ピリド[3,4-b]ピラジン-2(1H)-オン

20

【0327】

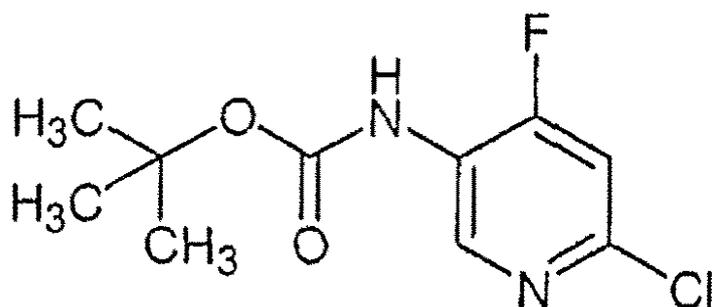
ステップ1: tert-ブチル6-クロロピリジン-3-イルカルバメートの調製。

1,4-ジオキサン(300mL)中の5-アミノ-2-クロロピリジン(30.94g、236mmol、Aldrich)および二炭酸ジ-tert-ブチル(65.36g、299mmol、Aldrich)の溶液を20時間にわたって還流しながら撹拌した。追加の二炭酸ジ-tert-ブチル(8.30g、38mmol)を加え、反応物を7時間にわたって還流しながら撹拌した。反応物を室温まで冷却し、水に注加した。層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で除去すると、褐色の油が得られた。油を、ジエチルエーテルと共にトリチュレートし、濾過すると、黄褐色の固体としてtert-ブチル6-クロロピリジン-3-イルカルバメートが得られた。(49.84g、収率92%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 8.24(m, 1H)、7.96(1H)、7.27(1H)、6.65(1H)、1.51(9H)。

30

【0328】

【化40】



40

【0329】

ステップ2: tert-ブチル6-クロロ-4-フルオロピリジン-3-イルカルバメートの調製。

ジエチルエーテル(700mL)中のtert-ブチル6-クロロピリジン-3-イルカルバメート(24.99g、109.3mmol)およびTMEDA(39mL、26

50

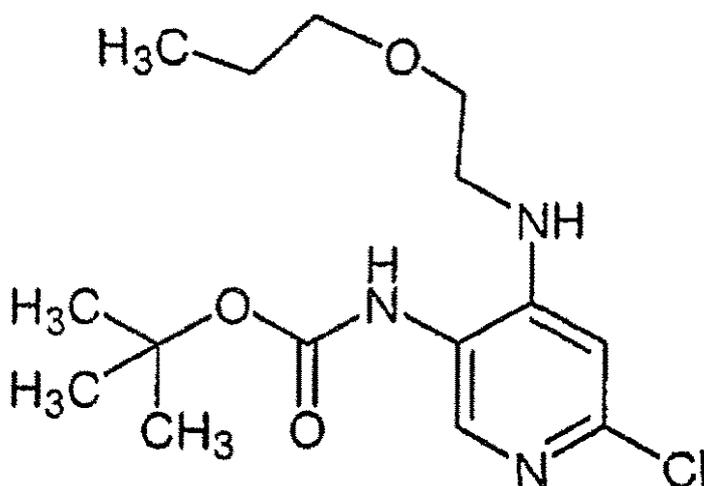
0.0 mmol、Aldrich)の-63の溶液に、反応温度を-60~-50に維持しながら30分かけてヘキサン中の1.6 M n-ブチルリチウム溶液(193 mL、308.8 mmol、Aldrich)を加えた。反応物を、添加が終了した後さらに10分にわたって-60において攪拌し、次いで、-10まで温め、2.0時間にわたって-25~-10において攪拌した。反応物を-60まで冷却し、テトラヒドロフラン(155 mL)中のN-フルオロベンゼンスルホンイミド(53.49 g、169.6 mmol、Aldrich)の溶液を、温度を-50未満に保ちながら加えた。添加すると沈殿し、攪拌が困難になった。次いで、反応物を1時間かけて0までゆっくりと温めた。反応物を飽和塩化アンモニウム溶液(400 mL)でクエンチした。層を分離し、水層を酢酸エチル(2×250 mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗淨し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で除去すると、油状の褐色の固体が得られた。材料を、20%酢酸エチル/ヘキサンと共にシリカゲルのカラムに通した。6-クロロ-4-フルオロピリジン-3-イルカルバメートは、黄色の固体として得られた。(15.88 g、収率59%)。<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>) 9.09(1H)、7.12(1H)、6.55(1H)、1.54(s, 9H)。

【0330】

ステップ3: tert-ブチル6-クロロ-4-[(2-プロポキシエチル)アミノ]ピリジン-3-イルカルバメートの調製。

【0331】

【化41】



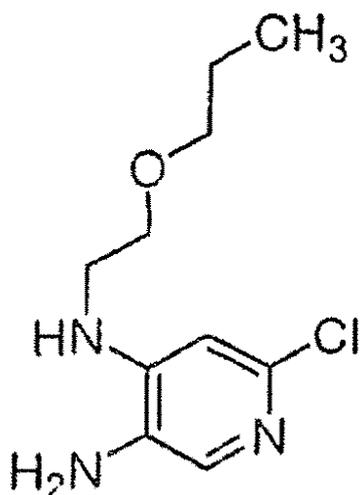
エタノール(120 mL)中のtert-ブチル6-クロロ-4-フルオロピリジン-3-イルカルバメート(11.96 g、48.5 mmol)および2-n-プロポキシエチルアミン(11.8 mL、97.2 mmol、TCI)の溶液を22時間にわたって還流しながら攪拌した。反応物を室温まで冷却し、溶媒を減圧で除去すると、黄色の固体が得られ、ジエチルエーテルと共にトリチュレートし、濾過すると、白色の固体として6-クロロ-4-[(2-プロポキシエチル)アミノ]ピリジン-3-イルカルバメートが得られた。(13.08 g、収率82%)。<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>) 7.92(1H)、6.54(1H)、5.77(1H)、5.11(1H)、3.65(2H)、3.44(2H)、3.34~3.29(2H)、1.65~1.56(2H)、1.49(9H)、0.94(3H)。

【0332】

ステップ4: 6-クロロ-N<sup>4</sup>-(2-プロポキシエチル)ピリジン-3,4-ジアミンの調製。

【0333】

## 【化42】



10

1,4-ジオキサン(20 mL)中のtert-ブチル6-クロロ-4-[(2-プロポキシエチル)アミノ]ピリジン-3-イルカルバメート(7.08 g、21.4 mmol)の溶液を1,4-ジオキサン中の4N HCl(100 mL)で処理し、1時間にかけて室温において攪拌した。反応物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム溶液の間で分配した。層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で除去すると、褐色の油として6-クロロ-N<sup>4</sup>-(2-プロポキシエチル)ピリジン-3,4-ジアミンが得られた。(4.93 g、収率100%)。<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>) 7.63(1H)、6.45(1H)、4.67(1H)、3.67(2H)、3.43(2H)、3.32~3.27(2H)、2.92(2H)、1.64~1.55(2H)、0.93(3H)。

20

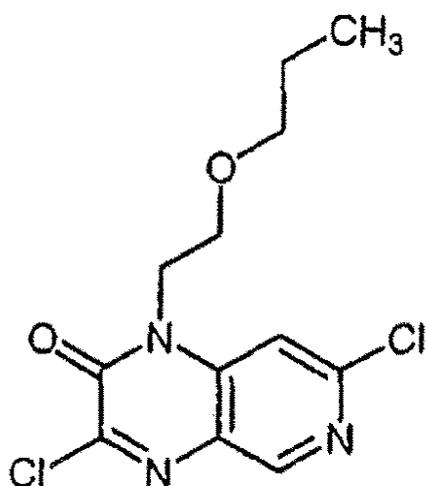
## 【0334】

ステップ5: 3,7-ジクロロ-1-(2-プロポキシエチル)ピリド[3,4-b]ピラジン-2(1H)-オンの調製。

## 【0335】

## 【化43】

30



40

ジクロロメタン(100 mL)中の6-クロロ-N<sup>4</sup>-(2-プロポキシエチル)ピリジン-3,4-ジアミン(2.80 g、12.2 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(4.6 mL、25.7 mmol)の0 の溶液をクロロオキシ酢酸メチル(1.1 mL、11.7 mmol、Aldrich)で処理し、室温まで温め、4時間にかけて攪拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫

50

酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で除去した。残渣をトルエン (30 mL) に溶かし、4 時間にわたって 105 °C において加熱した。溶媒を減圧で除去し、得られた固体をジクロロメタン (100 mL) に取り、塩化オキサリル (2.1 mL、24.1 mmol) および DMF (3 滴) で処理した。反応物を 6 時間にわたって室温において攪拌した。溶媒を減圧で除去すると、褐色の固体が得られた。これを 70% 酢酸エチル/ヘキサンと共にシリカゲルのカラムに通すと、白色の固体として 3,7-ジクロロ-1-(2-プロポキシエチル)ピリド[3,4-b]ピラジン-2(1H)-オンが得られた。(2.44 g、収率 66%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.78 (1H)、7.59 (1H)、4.40 (2H)、3.80 (2H)、3.35 (2H)、1.52~1.46 (2H)、0.82 (3H)。

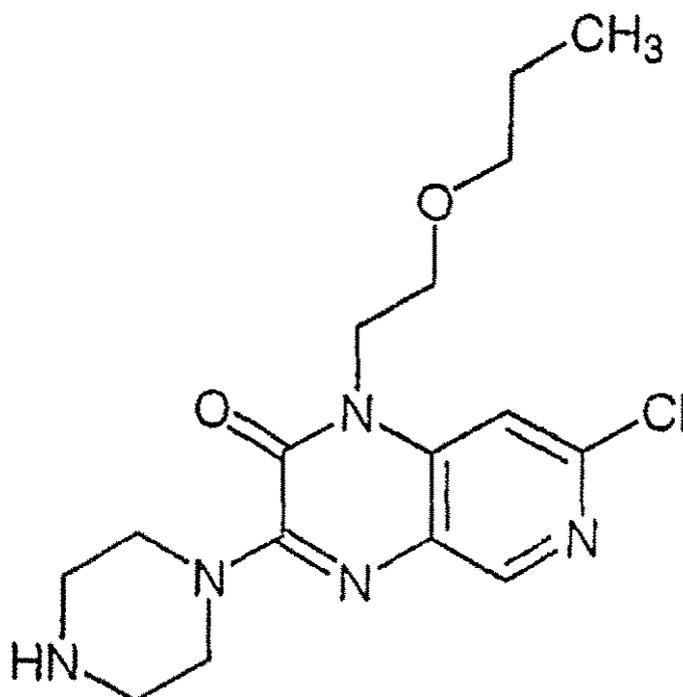
10

【0336】

ステップ 6: 7-クロロ-3-(ピペラジン-1-イル)-1-(2-プロポキシエチル)ピリド[3,4-b]ピラジン-2(1H)-オン。

【0337】

【化 44】



20

30

THF (3 mL) 中の 3,7-ジクロロ-1-(2-プロポキシエチル)ピリド[3,4-b]ピラジン-2(1H)-オン (193 mg、0.64 mmol)、ピペラジン (118 mg、0.91 mmol、Aldrich) およびトリエチルアミン (0.15 mL、1.07 mmol) の溶液を 1 時間にわたって室温において攪拌した。反応物を酢酸エチルと水の間で分配した。層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で除去すると、褐色の油が得られた。これを 80%~100% 酢酸エチル/ヘキサンと共にシリカゲルのカラムに通すと、7-クロロ-3-(ピペラジン-1-イル)-1-(2-プロポキシエチル)ピリド[3,4-b]ピラジン-2(1H)-オンが得られた。(183 mg、収率 72%)。

40

【0338】

ステップ 7: 7-(6-メトキシピリジン-3-イル)-3-(ピペラジン-1-イル)-1-(2-プロポキシエチル)ピリド[3,4-b]ピラジン-2(1H)-オンの調製。

1,4-ジオキサン (2.5 mL) 中の 7-クロロ-3-(ピペラジン-1-イル)-

50

1 - (2 - プロポキシエチル)ピリド[3, 4 - b]ピラジン - 2 (1H) - オン (72 mg, 0.18 mmol) の溶液をテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (19 mg, 0.016 mmol, Strem) で処理し、5分にわたって室温において攪拌した。エタノール(0.5 mL)および2.0 M炭酸ナトリウム水溶液(1.5 mL)中の2 - メトキシ - 5 - ピリジンボロン酸(41 mg, 0.27 mmol, Frontier)の温かい溶液を加えた。混合物を2.0時間にわたって還流し、セライトを通して熱濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルと水の間で分配し、層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、2%メタノール/ジクロロメタンと共にシリカゲルのカラムに通した。分画を減圧で濃縮し、ジエチルエーテルと共にトリチュレートした。7 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1 - (2 - プロポキシエチル)ピリド[3, 4 - b]ピラジン - 2 (1H) - オンは、ピンク色の粉末として得られた。

10

$^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) 8.77 ~ 8.74 (2H)、8.27 ~ 8.23 (1H)、7.64 (1H)、6.85 (1H)、4.42 (2H)、4.00 ~ 3.95 (7H)、3.79 (2H)、3.37 (2H)、3.07 ~ 3.03 (4H)、1.53 ~ 1.46 (2H)、0.78 (3H); HRMS  $m/z$  425.2293 (M+Hとしての計算値、425.2296)。

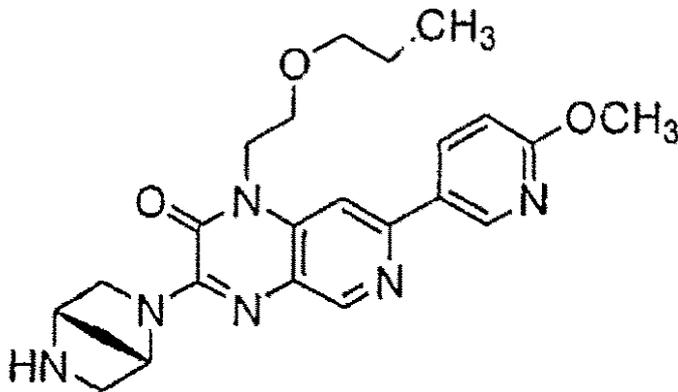
【0339】

(実施例2)

20

【0340】

【化45】



30

3 - [(1S, 4S) - 2, 5 - ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト - 2 - イル] - 7 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - プロポキシエチル)ピリド[3, 4 - b]ピラジン - 2 (1H) - オン

ステップ6で(1R, 4R) - 2, 5 - ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタンを用い、実施例1に記載されているように調製した。

$^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) 8.74 ~ 8.70 (2H)、8.41 ~ 8.22 (1H)、7.59 (1H)、6.84 (1H)、4.39 (2H)、4.00 (3H)、3.85 ~ 3.73 (5H)、3.37 (2H)、3.17 (2H)、1.87 ~ 1.76 (2H)、1.54 ~ 1.47 (3H)、0.87 ~ 0.76 (4H); HRMS  $m/z$  437.2316 (M+Hとしての計算値、437.2296)。

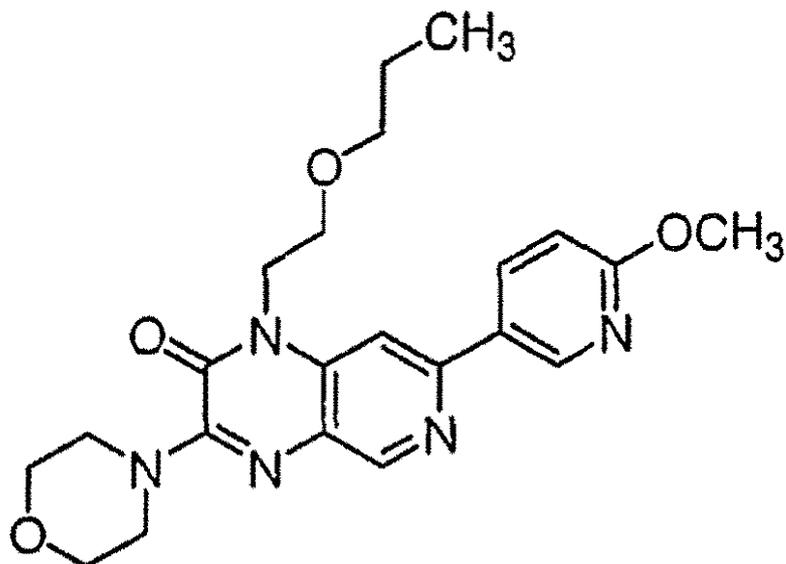
40

【0341】

(実施例3)

【0342】

【化46】



10

7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 3 - モルホリン - 4 - イル - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン。

ステップ6でモルホリンを用い、実施例1に記載されているように調製した。

20

$^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) 8.77 ~ 8.75 ( 2 H )、8.24 ( 1 H )、7.64 ( 1 H )、6.86 ( 1 H )、4.42 ( 2 H )、4.02 ~ 4.00 ( 7 H )、3.86 ~ 3.83 ( 4 H )、3.79 ( 2 H )、3.36 ( 2 H )、1.53 ~ 1.46 ( 2 H )、0.78 ( 3 H ) ; HRMS  $m/z$  426.2109 (  $M+H$  としての計算値、426.2136 )。

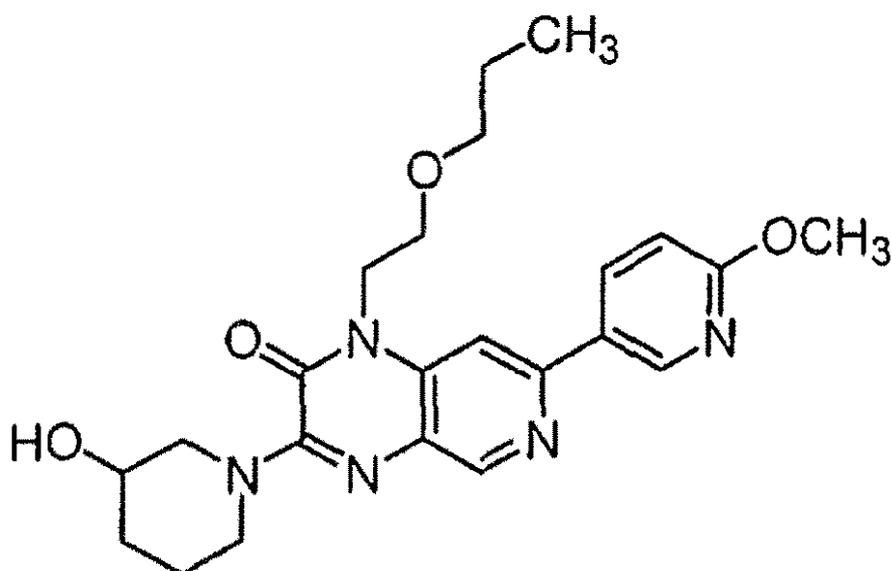
【0343】

(実施例4)

【0344】

【化47】

30



40

3 - ( 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) - 7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 4 - イル - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン。

ステップ6で3-ヒドロキシピペリジンを用い、実施例1に記載されているように調製した。

50

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.76 (2H)、8.28~8.25 (1H)、7.65 (1H)、6.86 (1H)、4.43 (2H)、4.17~4.14 (2H)、4.06 (1H)、4.01 (3H)、3.84~3.69 (4H)、3.37 (2H)、2.84 (1H)、1.97~1.92 (1H)、1.88~1.84 (2H)、1.54~1.47 (2H)、0.78 (3H); HRMS  $m/z$  440.2280 (M+Hとしての計算値、440.2292)。

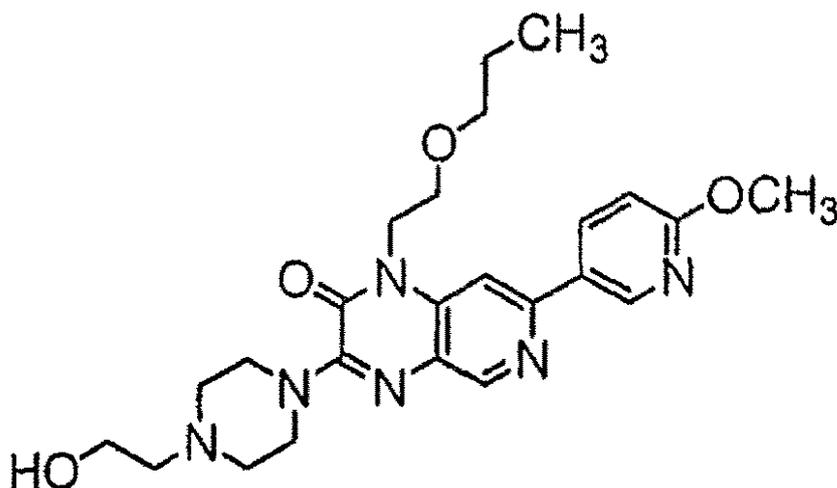
【0345】

(実施例5)

【0346】

【化48】

10



20

3-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-7-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-(2-プロポキシエチル)ピリド[3,4-b]ピラジン-2(1H)-オン

【0347】

ステップ1: tert-ブチル6-クロロピリジン-3-イルカルバメートの調製。

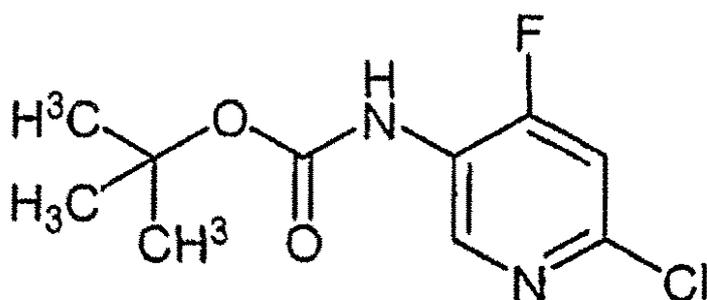
30

1,4-ジオキサン(300mL)中の5-アミノ-2-クロロピリジン(30.94g、236mmol、Aldrich)および二炭酸ジ-tert-ブチル(65.36g、299mmol、Aldrich)の溶液を20時間にわたって還流しながら撹拌した。追加の二炭酸ジ-tert-ブチル(8.30g、38mmol)を加え、反応物を7時間にわたって還流しながら撹拌した。反応物を室温まで冷却し、水に注加した。層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で除去すると、褐色の油が得られた。油を、ジエチルエーテルと共にトリチュレートし、濾過すると、黄褐色の固体としてtert-ブチル6-クロロピリジン-3-イルカルバメートが得られた。(49.84g、収率92%)。  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.24 (m, 1H)、7.96 (1H)、7.27 (1H)、6.65 (1H)、1.51 (9H)。

40

【0348】

【化49】



10

【0349】

ステップ2: tert-ブチル6-クロロ-4-フルオロピリジン-3-イルカルバメートの調製。

ジエチルエーテル(700 mL)中のtert-ブチル6-クロロピリジン-3-イルカルバメート(24.99 g、109.3 mmol)およびTMEDA(39 mL、260.0 mmol、Aldrich)の-63の溶液に、反応温度を-60~-50に維持しながら30分かけてヘキサン中の1.6 M n-ブチルリチウム溶液(193 mL、308.8 mmol、Aldrich)を加えた。反応物を、添加が終了した後さらに10分にわたって-60において攪拌し、次いで、-10まで温め、2.0時間

20

にわたって-25~-10において攪拌した。反応物を-60まで冷却し、テトラヒドロフラン(155 mL)中のN-フルオロベンゼンスルホンイミド(53.49 g、169.6 mmol、Aldrich)の溶液を、温度を-50未満に保ちながら加えた。添加すると沈殿し、攪拌が困難になった。次いで、反応物を1時間かけて0までゆっくりと温めた。反応物を飽和塩化アンモニウム溶液(400 mL)でクエンチした。層を分離し、水層を酢酸エチル(2×250 mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で除去すると、油状の褐色の固体が得られた。材料を、20%酢酸エチル/ヘキサンと共にシリカゲルのカラムに通した。6-クロロ-4-フルオロピリジン-3-イルカルバメートは、黄色の固体として得られた。(15.88 g、収率59%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 9.09(1H)、7.12(1H)、6.55(1H)、1.54(s, 9H)。

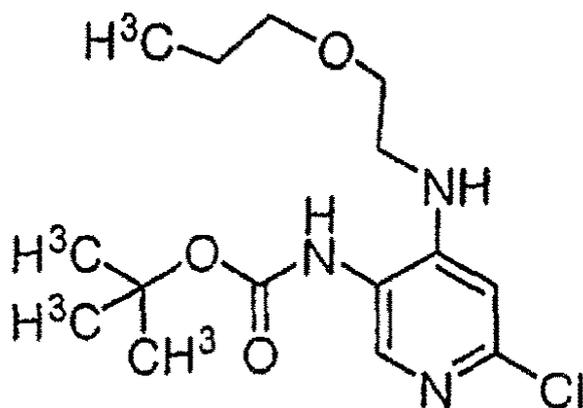
30

【0350】

ステップ3: tert-ブチル6-クロロ-4-[(2-プロポキシエチル)アミノ]ピリジン-3-イルカルバメートの調製。

【0351】

【化50】



40

エタノール(120 mL)中のtert-ブチル6-クロロ-4-フルオロピリジン-3-イルカルバメート(11.96 g、48.5 mmol)および2-n-プロポキシエ

50

チルアミン (11.8 mL、97.2 mmol、TCI) の溶液を 22 時間にわたって還流しながら攪拌した。反応物を室温まで冷却し、溶媒を減圧で除去すると、黄色の固体が得られ、ジエチルエーテルと共にトリチュレートし、濾過すると、白色の固体として 6-クロロ-4-[(2-プロポキシエチル)アミノ]ピリジン-3-イルカルバメートが得られた。(13.08 g、収率 82%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.92 (1H)、6.54 (1H)、5.77 (1H)、5.11 (1H)、3.65 (2H)、3.44 (2H)、3.34~3.29 (2H)、1.65~1.56 (2H)、1.49 (9H)、0.94 (3H)。

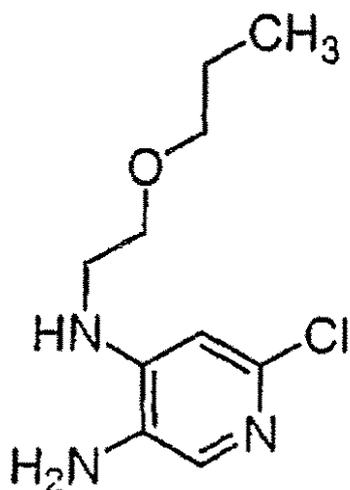
【0352】

ステップ 4: 6-クロロ-N<sup>4</sup>-(2-プロポキシエチル)ピリジン-3,4-ジアミンの調製。

10

【0353】

【化51】



20

1,4-ジオキサン (20 mL) 中の tert-ブチル 6-クロロ-4-[(2-プロポキシエチル)アミノ]ピリジン-3-イルカルバメート (7.08 g、21.4 mmol) の溶液を 1,4-ジオキサン中の 4N HCl (100 mL) で処理し、1 時間にわたって室温において攪拌した。反応物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム溶液の間で分配した。層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で除去すると、褐色の油として 6-クロロ-N<sup>4</sup>-(2-プロポキシエチル)ピリジン-3,4-ジアミンが得られた。(4.93 g、収率 100%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.63 (1H)、6.45 (1H)、4.67 (1H)、3.67 (2H)、3.43 (2H)、3.32~3.27 (2H)、2.92 (2H)、1.64~1.55 (2H)、0.93 (3H)。

30

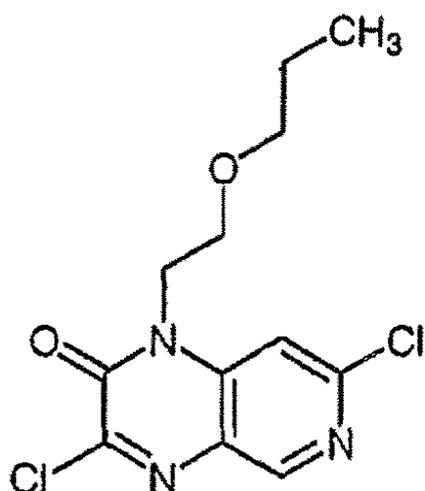
【0354】

ステップ 5: 3,7-ジクロロ-1-(2-プロポキシエチル)ピリド[3,4-b]ピラジン-2(1H)-オンの調製。

40

【0355】

## 【化52】



10

ジクロロメタン(100 mL)中の6-クロロ-N<sup>4</sup>-(2-プロポキシエチル)ピリジン-3,4-ジアミン(2.80 g、12.2 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(4.6 mL、25.7 mmol)の0 の溶液をクロロオキソ酢酸メチル(1.1 mL、11.7 mmol、Aldrich)で処理し、室温まで温め、4時間にわたって攪拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で除去した。残渣をトルエン(30 mL)に溶かし、4時間にわたって105 において加熱した。溶媒を減圧で除去し、得られた固体をジクロロメタン(100 mL)に取り、塩化オキサリル(2.1 mL、24.1 mmol)およびDMF(3滴)で処理した。反応物を6時間にわたって室温において攪拌した。溶媒を減圧で除去すると、褐色の固体が得られた。これを70%酢酸エチル/ヘキサンと共にシリカゲルのカラムに通すと、白色の固体として3,7-ジクロロ-1-(2-プロポキシエチル)ピリド[3,4-b]ピラジン-2(1H)-オンが得られた。(2.44 g、収率66%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 8.78(1H)、7.59(1H)、4.40(2H)、3.80(2H)、3.35(2H)、1.52~1.46(2H)、0.82(3H)。

20

30

## 【0356】

代替案において、ステップ3からの6-クロロ-N<sup>4</sup>-(2-プロポキシエチル)ピリジン-3,4-ジアミンのステップ5の7-クロロ-1-(2-プロポキシエチル)ピリド[4,3-b]ピラジン-2,3(1H,4H)-ジオンへの変換は、スキーム4におけるステップV~VIIに記載されているように、水性溶媒を用いるワンポット合成で行うことができる。

## 【0357】

ステップ6: 7-クロロ-3-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-1-(2-プロポキシエチル)ピリド[3,4-b]ピラジン-2(1H)-オン。

40

## 【0358】



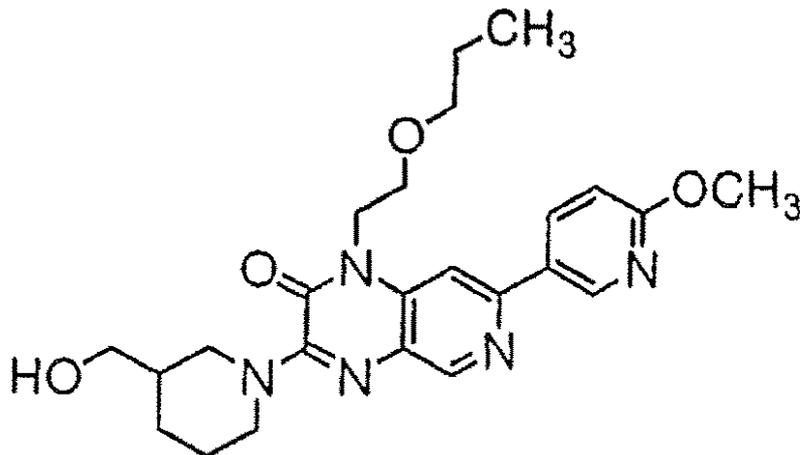
ジン - 2 ( 1 H ) - オン ( 2 1 8 m g 、 0 . 5 5 m m o l ) の溶液をテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 1 9 m g 、 0 . 0 1 6 m m o l 、 S t r e m ) で処理し、5分にわたって室温において撹拌した。エタノール ( 0 . 5 m L ) および 2 . 0 M 炭酸ナトリウム水溶液 ( 1 . 5 m L ) 中の 2 - メトキシ - 5 - ピリジンボロン酸 ( 4 1 m g 、 0 . 2 7 m m o l 、 F r o n t i e r ) の温かい溶液を加えた。混合物を 2 . 0 時間にわたって還流し、セライトを通して熱濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルと水の間で分配し、層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、2 . 5 % メタノール / ジクロロメタンと共にシリカゲルのカラムに通した。分画を減圧で濃縮し、ジエチルエーテルと共にトリチュレートした。7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 3 - ( ピペラジン - 1 - イル ) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オンは、ピンク色の粉末として得られた。<sup>1</sup>H NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) 8 . 7 7 ~ 8 . 7 6 ( 2 H ) 、 8 . 2 4 ( 1 H ) 、 7 . 6 4 ( 1 H ) 、 6 . 8 6 ( 1 H ) 、 4 . 4 3 ( 2 H ) 、 4 . 0 6 ~ 4 . 0 3 ( 4 H ) 、 4 . 0 0 ( 3 H ) 、 3 . 7 9 ( 2 H ) 、 3 . 7 1 ~ 3 . 6 7 ( 2 H ) 、 3 . 3 7 ( 2 H ) 、 2 . 7 8 ( 1 H ) 、 2 . 7 2 ~ 2 . 6 9 ( 4 H ) 、 2 . 6 6 ~ 2 . 6 2 ( 2 H ) 、 1 . 5 3 ~ 1 . 4 6 ( 2 H ) 、 0 . 7 8 ( 3 H ) ; H R M S m / z 4 6 9 . 2 5 7 2 ( M + H と して の 計 算 値 、 4 6 9 . 2 5 5 8 ) 。

【 0 3 6 1 】

( 実 施 例 6 )

【 0 3 6 2 】

【 化 5 5 】



3 - [ 3 - ( ヒドロキシメチル ) ピペリジン - 1 - イル ] - 7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン。

ステップ 6 でピペリジン - 3 - イルメタノールを用い、実施例 1 に記載されているように調製した。

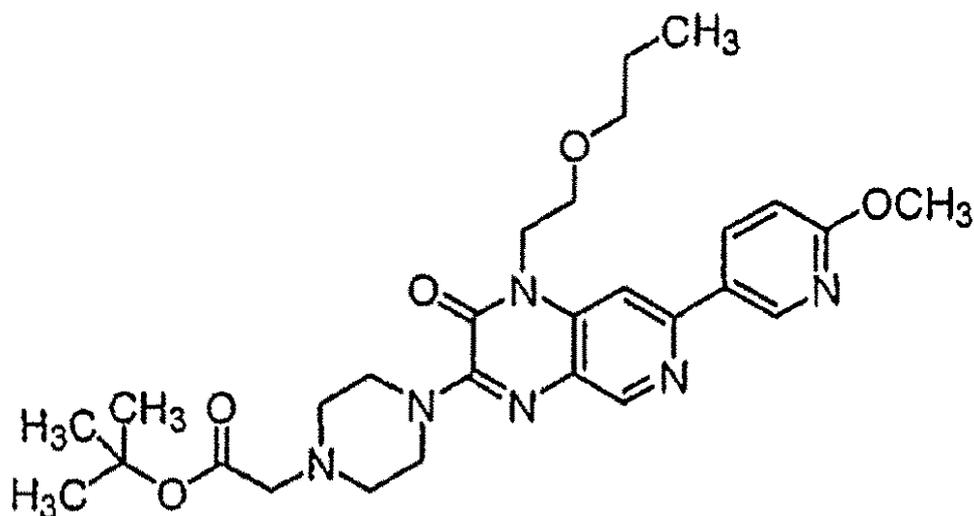
<sup>1</sup>H NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) 8 . 6 9 ( 1 H ) 、 8 . 6 7 ( 1 H ) 、 8 . 1 6 ( 1 H ) 、 7 . 5 6 ( 1 H ) 、 6 . 7 8 ( 1 H ) 、 4 . 3 9 ~ 4 . 3 2 ( 2 H ) 、 3 . 9 4 ~ 3 . 8 1 ( 6 H ) 、 3 . 7 9 ~ 3 . 6 4 ( 4 H ) 、 3 . 5 6 ~ 3 . 5 2 ( 1 H ) 、 3 . 3 2 ( 2 H ) 、 2 . 0 5 ~ 1 . 9 5 ( 1 H ) 、 1 . 8 4 ~ 1 . 7 8 ( 1 H ) 、 1 . 7 0 ~ 1 . 6 2 ( 2 H ) 、 1 . 5 0 ~ 1 . 4 1 ( 3 H ) 、 0 . 7 3 ( 3 H ) ; H R M S m / z 4 5 4 . 2 4 1 9 ( M + H と して の 計 算 値 、 4 5 4 . 2 4 4 9 ) 。

【 0 3 6 3 】

( 実 施 例 7 )

【 0 3 6 4 】

【化56】



10

tert - ブチル { 4 - [ 7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 2 - オキソ - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) - 1 , 2 - ジヒドロピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 3 - イル ] ピペラジン - 1 - イル } アセテート

ステップ6でtert - ブチル 2 - ( ピペラジン - 1 - イル ) アセテートを用い、実施例1におけるように調製した。

20

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) 8.77 ~ 8.75 ( 2H )、8.24 ( 1H )、7.64 ( 1H )、6.86 ( 1H )、4.42 ( 2H )、4.08 ( 4H )、4.01 ( 3H )、3.78 ( 2H )、3.37 ( 2H )、3.19 ( 2H )、2.77 ( 4H )、1.53 ~ 1.44 ( 11H )、0.78 ( 3H )。HRMS  $m/z$  539.2949 (  $M + H$ としての計算値、539.2976 )。

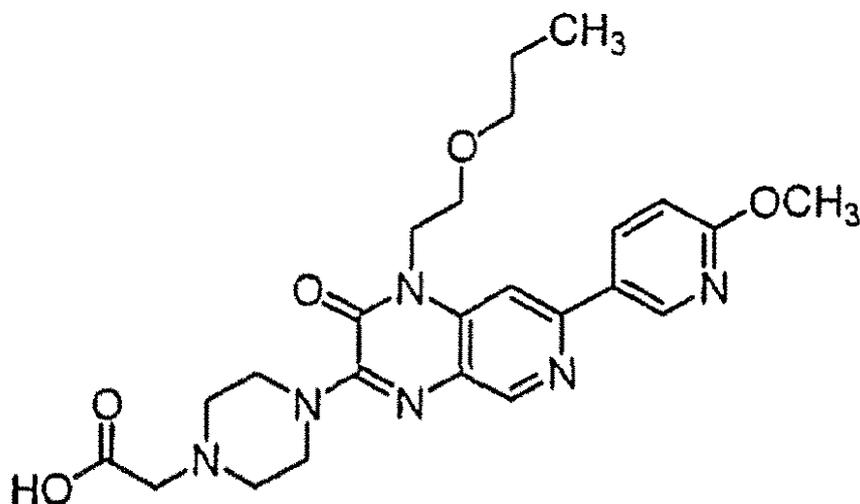
【0365】

(実施例8)

【0366】

【化57】

30



40

{ 4 - [ 7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 2 - オキソ - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) - 1 , 2 - ジヒドロピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 3 - イル ] ピペラジン - 1 - イル } 酢酸。

ジクロロメタン ( 3 mL ) 中の tert - ブチル { 4 - [ 7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 2 - オキソ - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) - 1 , 2 - ジヒドロピリド [

50

3, 4 - b ]ピラジン - 3 - イル }ピペラジン - 1 - イル }アセテート ( 174 mg、0.32 mmol ) の溶液をトリフルオロ酢酸 ( 2 mL ) で処理し、1時間にわたって室温において攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルと共にトリチュレートし、濃縮し、酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶し、濾過した。{ 4 - [ 7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 2 - オキソ - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) - 1, 2 - ジヒドロピリド [ 3, 4 - b ]ピラジン - 3 - イル }ピペラジン - 1 - イル }酢酸は、白色の固体として得られた。( 81 mg、収率 52% )。

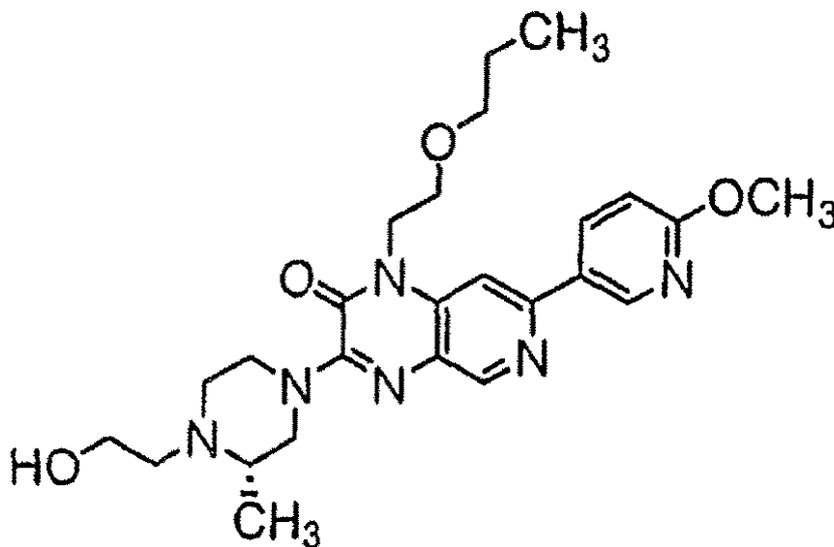
$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) 8.76 ~ 8.74 ( 2H )、8.24 ( 1H )、8.09 ( 1H )、7.02 ( 1H )、4.61 ( 2H )、4.40 ( 4H )、4.17 ( 2H )、4.02 ( 3H )、3.84 ( 2H )、3.61 ~ 3.59 ( 4H )、3.38 ( 2H )、1.47 ~ 1.40 ( 2H )、0.73 ( 3H )。HRMS  $m/z$  483.2361 (  $M+H$  としての計算値、483.2350 )。

【 0367 】

( 実施例 9 )

【 0368 】

【 化 58 】



3 - [ ( 3 S ) - 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ] - 7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) ピリド [ 3, 4 - b ]ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン。

ステップ 6 で 2 - ( ( S ) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エタノールを用い、実施例 1 におけるように調製した。

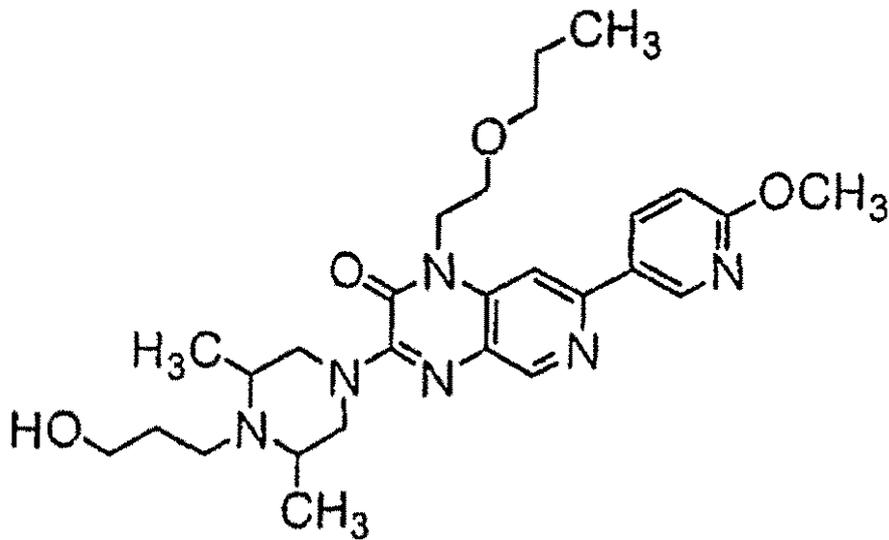
$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) 8.77 ~ 8.75 ( 2H )、8.24 ( 1H )、7.64 ( 1H )、6.86 ( 1H )、4.44 ~ 4.40 ( 4H )、4.00 ( 3H )、3.79 ( 2H )、3.74 ~ 3.67 ( 1H )、3.63 ~ 3.57 ( 2H )、3.41 ~ 3.35 ( 3H )、3.04 ~ 2.96 ( 2H )、2.76 ~ 2.72 ( 2H )、2.53 ~ 2.43 ( 1H )、2.41 ~ 2.36 ( 1H )、1.53 ~ 1.44 ( 2H )、1.17 ( 3H )、0.78 ( 3H )。HRMS  $m/z$  483.2732 (  $M+H$  としての計算値、483.2714 )。

【 0369 】

( 実施例 10 )

【 0370 】

【化59】



10

3 - [ 4 - ( 3 - ヒドロキプロピル ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ] - 7  
 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) ピリド [ 3 , 4  
 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン。

20

ステップ6で3-(2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)プロパン-1-オールを用い、実施例1におけるように調製した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.76~8.75 (2H)、8.24 (1H)、7.63 (1H)、6.86 (1H)、4.78~4.73 (2H)、4.42 (2H)、4.00 (3H)、3.97 (1H)、3.81~3.77 (4H)、3.37 (2H)、2.93~2.86 (4H)、2.70 (2H)、1.77~1.73 (2H)、1.53~1.46 (2H)、1.23 (6H)、0.78 (3H)。HRMS m/z 511.3026 (M+Hとしての計算値、511.3027)。

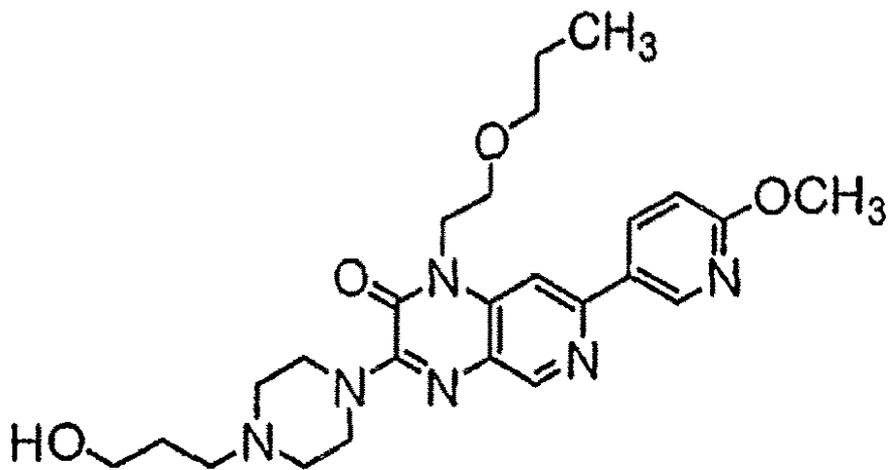
【0371】

(実施例11)

【0372】

【化60】

30



40

3 - [ 4 - ( 3 - ヒドロキプロピル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 7 - ( 6 - メトキシピ  
 リジン - 3 - イル ) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2  
 ( 1 H ) - オン。

50

ステップ6で3-(ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オールを用い、実施例1におけるように調製した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.78~8.76 (2H)、8.25 (1H)、7.65 (1H)、6.86 (1H)、4.42 (2H)、4.13~4.06 (4H)、4.01 (3H)、3.86 (2H)、3.79 (2H)、3.37 (2H)、2.76 (6H)、1.83 (2H)、1.53~1.46 (2H)、0.78 (3H)。HRMS  $m/z$  483.2747 (M+Hとしての計算値、483.2714)。

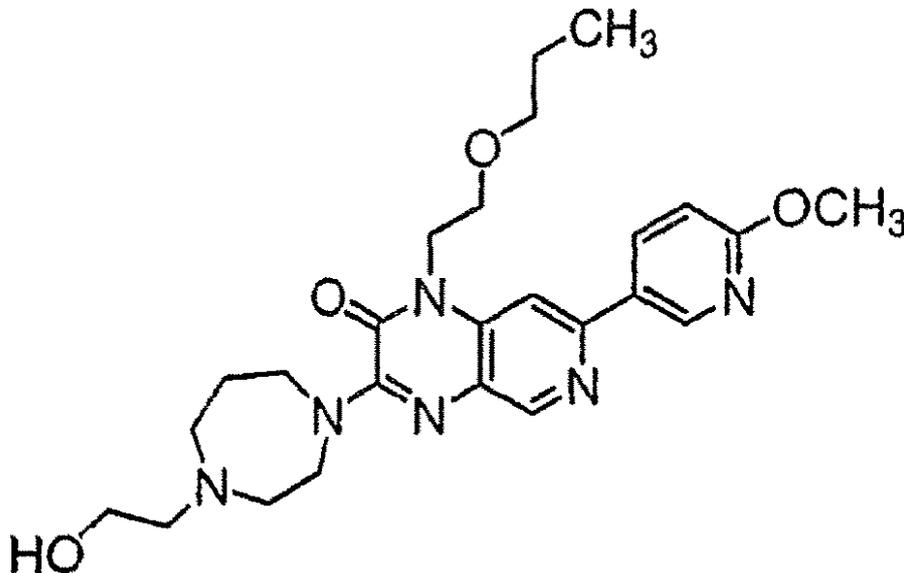
【0373】

(実施例12)

【0374】

【化61】

10



20

3-[4-(2-ヒドロキエチル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]-7-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-(2-プロポキシエチル)ピリド[3,4-b]ピラジン-2(1H)-オン。

30

ステップ6で2-(1,4-ジアゼパン-1-イル)エタノールを用い、実施例1におけるように調製した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.75~8.73 (2H)、8.24 (1H)、7.60 (1H)、6.86 (1H)、4.41 (2H)、4.13~4.11 (2H)、4.05~4.00 (5H)、3.78 (2H)、3.64 (2H)、3.38 (2H)、3.03 (2H)、2.82~2.76 (4H)、2.12 (2H)、1.54~1.47 (2H)、0.80 (3H)。HRMS  $m/z$  483.2720 (M+Hとしての計算値、483.2714)。

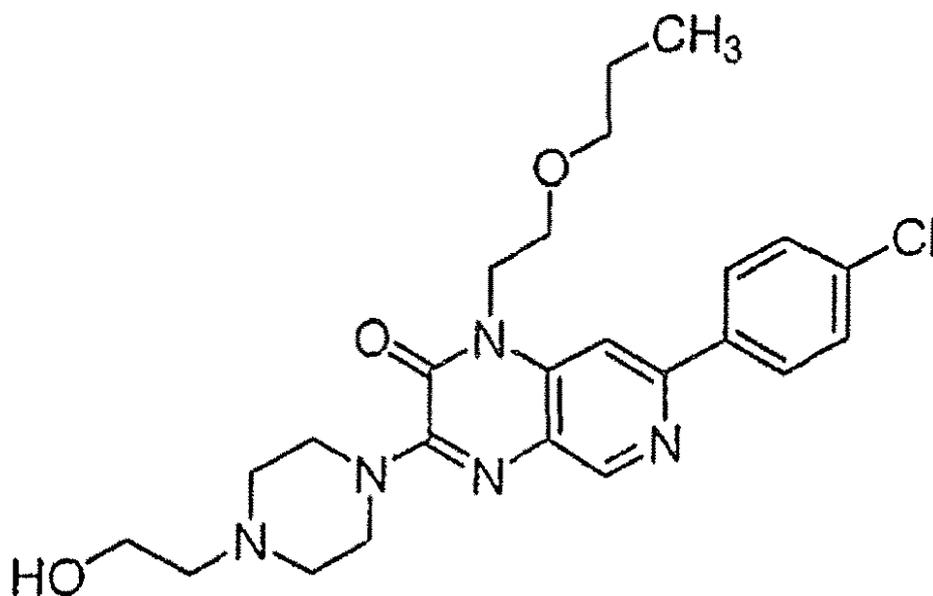
【0375】

(実施例13)

【0376】

40

【化62】



10

7 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (4 - (2 - ヒドロキエチル)ピペラジン - 1 - イ  
 ル) - 1 - (2 - プロポキシエチル)ピリド[3,4-b]ピラジン - 2(1H) - オン  
 ステップ6で2 - (ピペラジン - 1 - イル)エタノールおよびステップ7で4 - クロロ  
 フェニルボロン酸を用い、実施例1におけるように調製した。HRMS  $m/z$  472 .  
 2177 (M + Hとしての計算値、472 . 2115)。

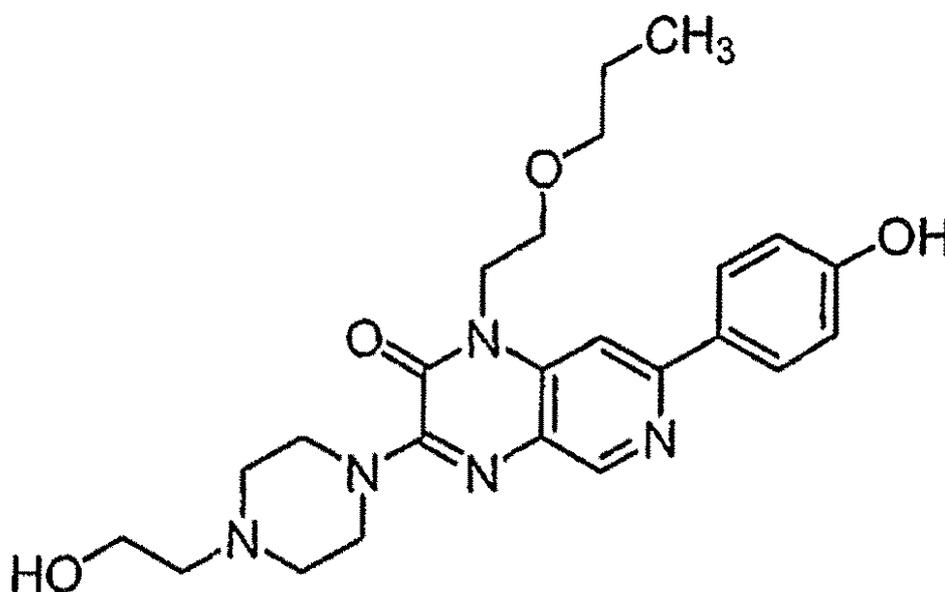
20

【0377】

(実施例14)

【0378】

【化63】



30

40

3 - (4 - (2 - ヒドロキエチル)ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (4 - ヒドロキシフ  
 ェニル) - 1 - (2 - プロポキシエチル)ピリド[3,4-b]ピラジン - 2(1H) -  
 オン

ステップ6で2 - (ピペラジン - 1 - イル)エタノールおよびステップ7で4 - ヒドロ  
 キシフェニルボロン酸を用い、実施例1におけるように調製した。HRMS  $m/z$  45

50

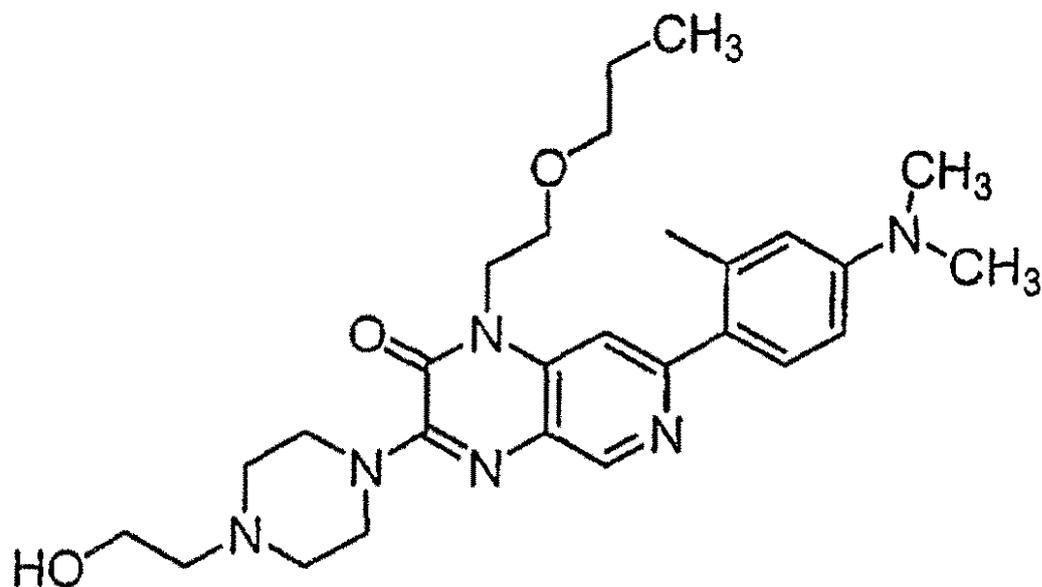
4 . 2 4 5 6 ( M + Hとしての計算値、 4 5 4 . 2 4 5 4 )。

【 0 3 7 9 】

( 実施例 1 5 )

【 0 3 8 0 】

【 化 6 4 】



10

20

7 - ( 4 - ( ジメチルアミノ ) - 2 - メチルフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキエチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン

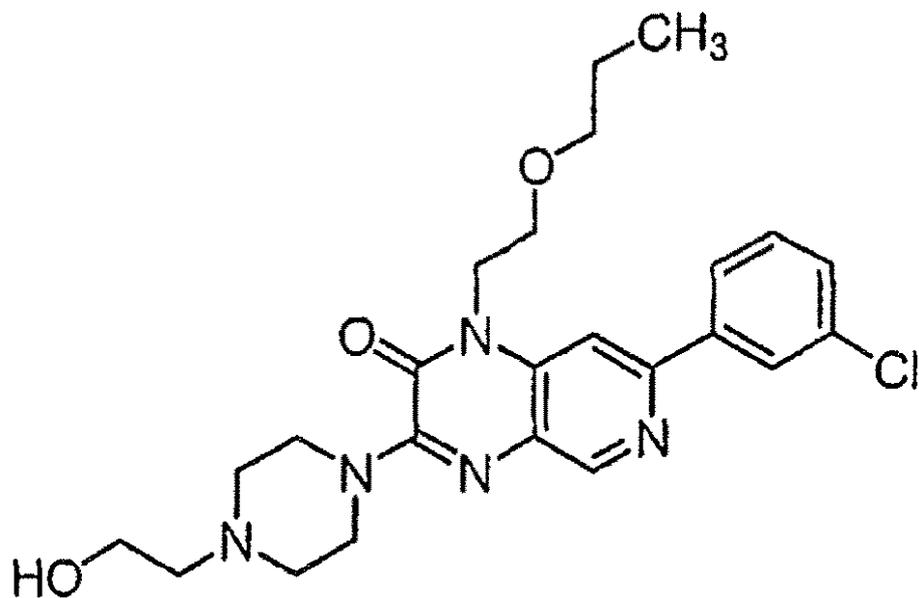
ステップ6で2-(ピペラジン-1-イル)エタノールおよびステップ7で4-(ジメチルアミノ)-2-メチルフェニルボロン酸を用い、実施例1におけるように調製した。HRMS m/z 496.2983 (M+Hとしての計算値、496.3036)。

【 0 3 8 1 】

( 実施例 1 6 )

【 0 3 8 2 】

【 化 6 5 】



40

50

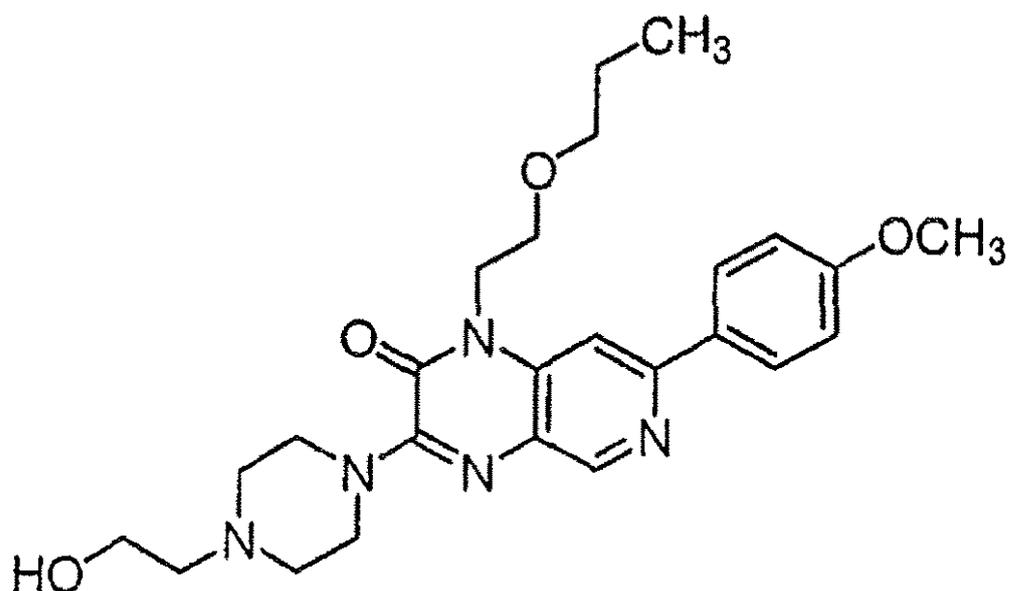
7 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (4 - (2 - ヒドロキエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - (2 - プロポキシエチル) ピリド[3, 4 - b]ピラジン - 2 (1H) - オン  
 ステップ6で2 - (ピペラジン - 1 - イル) エタノールおよびステップ7で3 - クロロフェニルボロン酸を用い、実施例1におけるように調製した。HRMS  $m/z$  472 . 2095 (M + Hとしての計算値、472 . 2115)。

【0383】

(実施例17)

【0384】

【化66】



3 - (4 - (2 - ヒドロキエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (2 - プロポキシエチル) ピリド[3, 4 - b]ピラジン - 2 (1H) - オン

ステップ6で2 - (ピペラジン - 1 - イル) エタノールおよびステップ7で4 - メトキシフェニルボロン酸を用い、実施例1におけるように調製した。HRMS  $m/z$  468 . 2527 (M + Hとしての計算値、468 . 2611)。

【0385】

(実施例18)

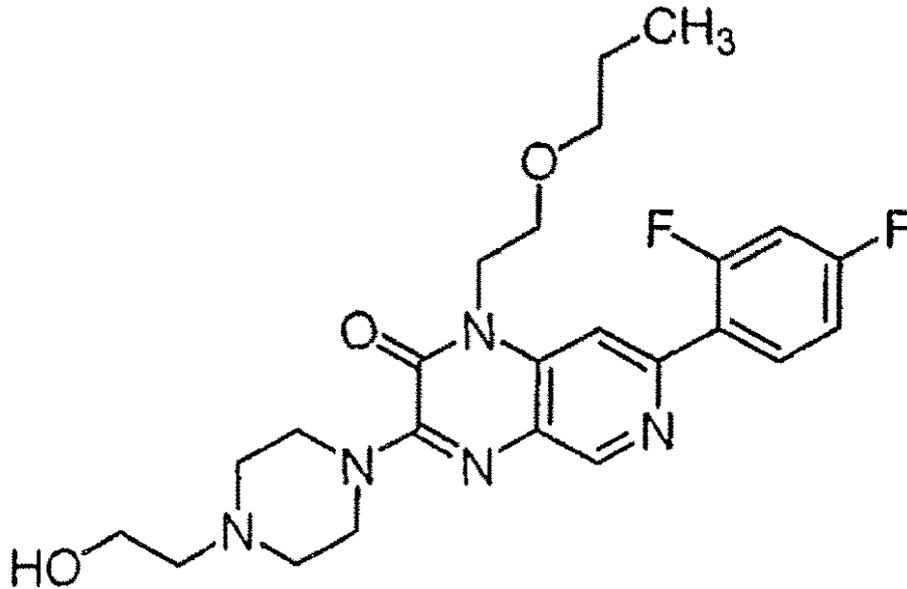
【0386】

10

20

30

【化67】



10

7 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキエチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン 20

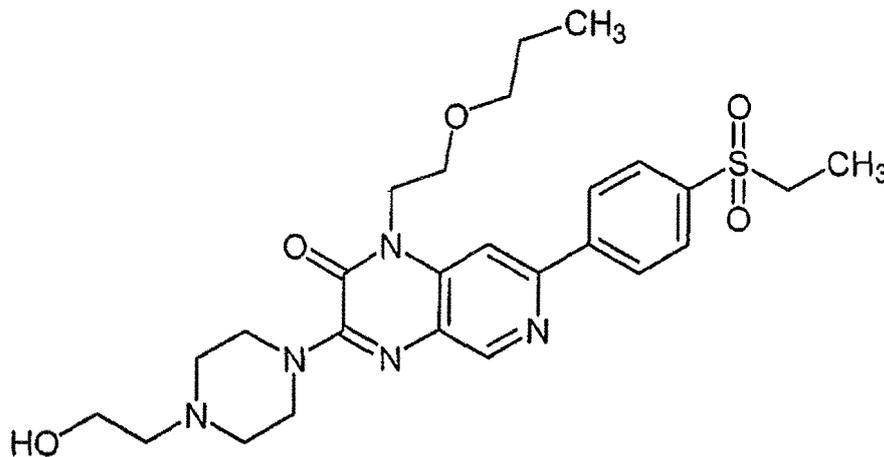
ステップ6で2-(ピペラジン-1-イル)エタノールおよびステップ7で2,4-ジフルオロフェニルボロン酸を用い、実施例1におけるように調製した。HRMS  $m/z$  474.2299 (M+Hとしての計算値、474.2317)。

【0387】

(実施例19)

【0388】

【化68】



30

7 - ( 4 - ( エチルスルホニル ) フェニル ) - 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキエチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン 40

ステップ6で2-(ピペラジン-1-イル)エタノールおよびステップ7で4-(エチルスルホニル)フェニルボロン酸を用い、実施例1におけるように調製した。HRMS  $m/z$  530.2369 (M+Hとしての計算値、530.2437)。

【0389】

(実施例20)

【0390】

50



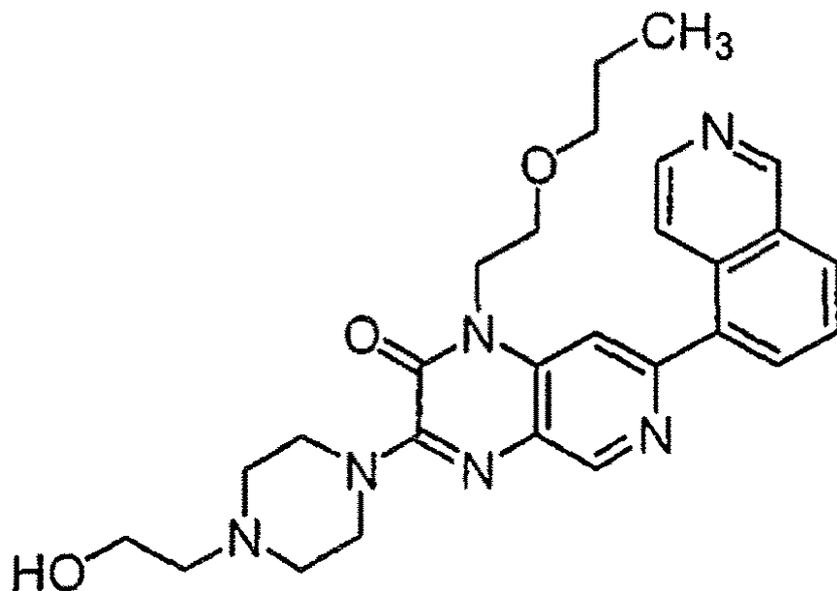
ロポキシフェニルボロン酸を用い、実施例 1 におけるように調製した。HRMS  $m/z$  496.2932 ( $M+H$ としての計算値、496.2924)。

【0393】

(実施例 22)

【0394】

【化71】



10

20

3-(4-(2-ヒドロキエチル)ピペラジン-1-イル)-7-(イソキノリン-5-イル)-1-(2-プロポキシエチル)ピリド[3,4-b]ピラジン-2(1H)-オン

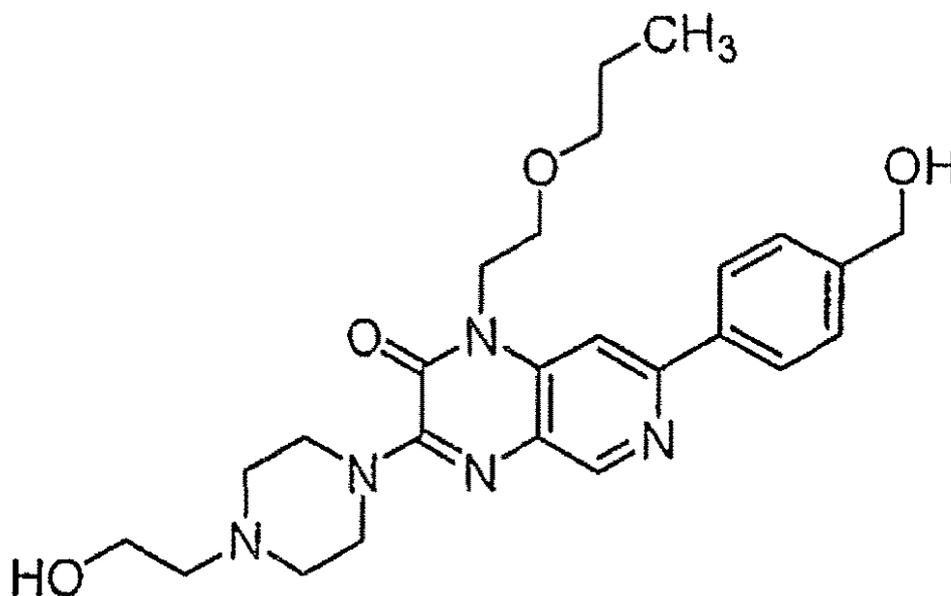
ステップ 6 で 2-(ピペラジン-1-イル)エタノールおよびステップ 7 でイソキノリン-5-イル-5-ボロン酸を用い、実施例 1 におけるように調製した。HRMS  $m/z$  489.2621 ( $M+H$ としての計算値、489.2621)。

【0395】

(実施例 23)

【0396】

【化72】



40

50

3 - (4 - (2 - ヒドロキエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (4 - (ヒドロキシメチル) フェニル) - 1 - (2 - プロポキシエチル) ピリド[3, 4 - b]ピラジン - 2 (1H) - オン

ステップ6で2 - (ピペラジン - 1 - イル) エタノールおよびステップ7で4 - (ヒドロキシメチル) フェニルボロン酸を用い、実施例1におけるように調製した。HRMS  $m/z$  468.2537 (M + Hとしての計算値、468.2611)。

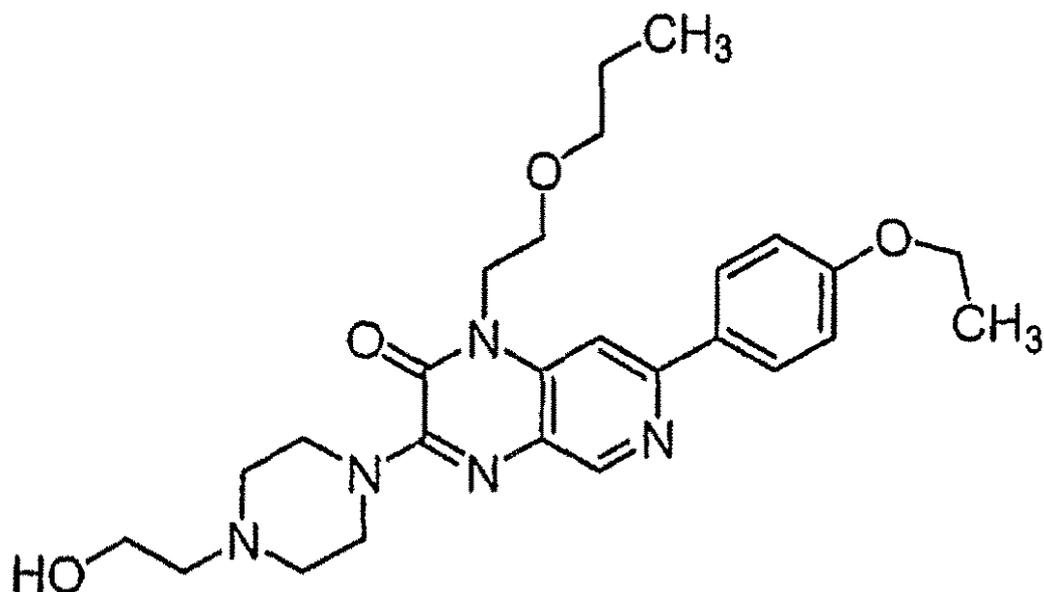
【0397】

(実施例24)

【0398】

【化73】

10



20

7 - (4 - エトキシフェニル) - 3 - (4 - (2 - ヒドロキエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - (2 - プロポキシエチル) ピリド[3, 4 - b]ピラジン - 2 (1H) - オン

ステップ6で2 - (ピペラジン - 1 - イル) エタノールおよびステップ7で4 - エトキシフェニルボロン酸を用い、実施例1におけるように調製した。HRMS  $m/z$  482.2747 (M + Hとしての計算値、482.2767)。

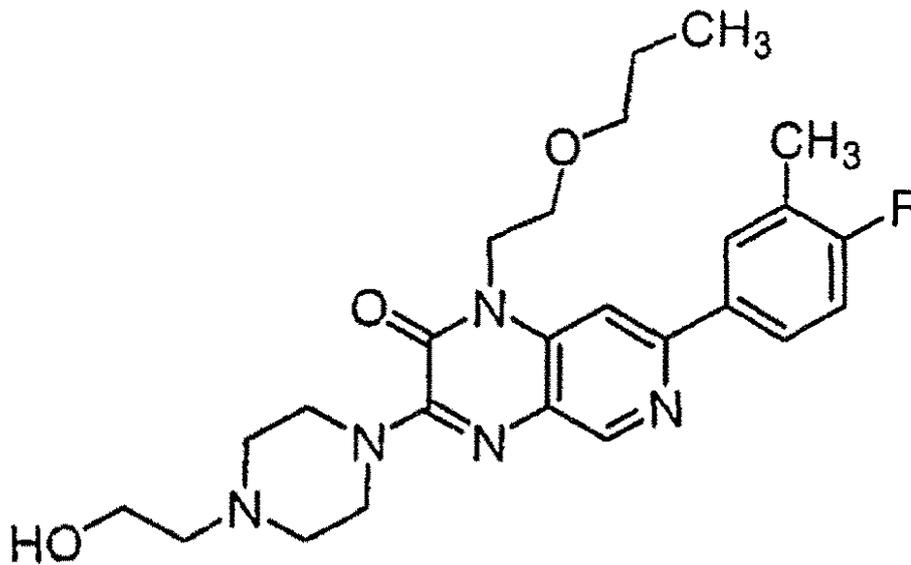
【0399】

(実施例25)

【0400】

30

【化74】



10

7 - ( 4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキエチル ) ピペ  
ラジン - 1 - イル ) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2  
( 1 H ) - オン 20

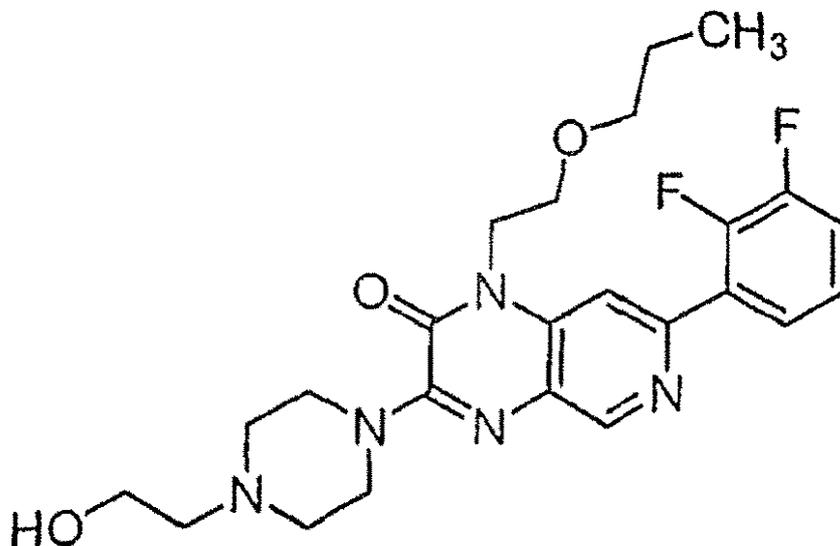
ステップ6で2 - ( ピペラジン - 1 - イル ) エタノールおよびステップ7で4 - フルオ  
ロ - 3 - メチルフェニルボロン酸を用い、実施例1におけるように調製した。HRMS  
m/z 470.2620 (M+Hとしての計算値、470.2567)。

【0401】

(実施例26)

【0402】

【化75】



30

7 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキエチル ) ピペラジン  
- 1 - イル ) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H  
) - オン 40

ステップ6で2 - ( ピペラジン - 1 - イル ) エタノールおよびステップ7で2,3 - ジ  
フルオロフェニルボロン酸を用い、実施例1におけるように調製した。HRMS m/z 50

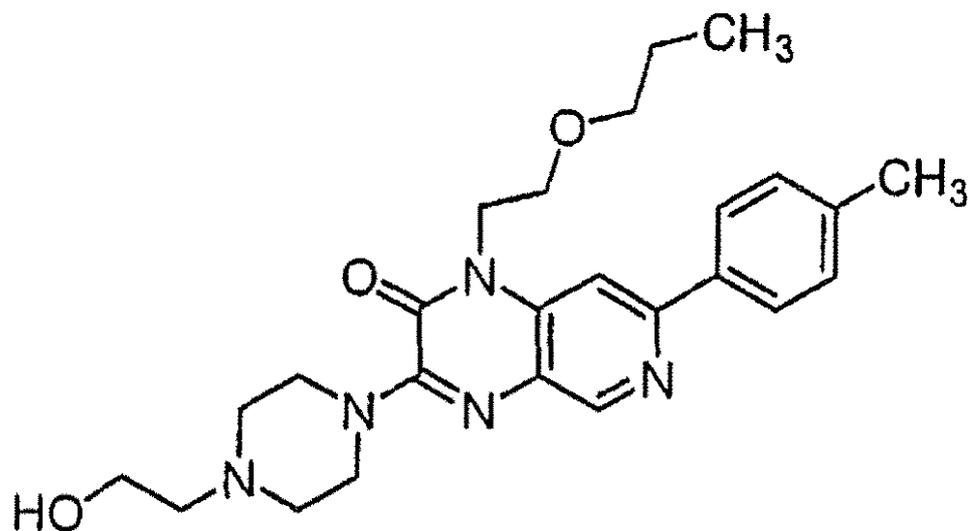
474.2396 (M+Hとしての計算値、474.2317)。

【0403】

(実施例27)

【0404】

【化76】



10

20

3-(4-(2-ヒドロキエチル)ピペラジン-1-イル)-1-(2-プロポキシエチル)-7-p-トリルピリド[3,4-b]ピラジン-2(1H)-オン

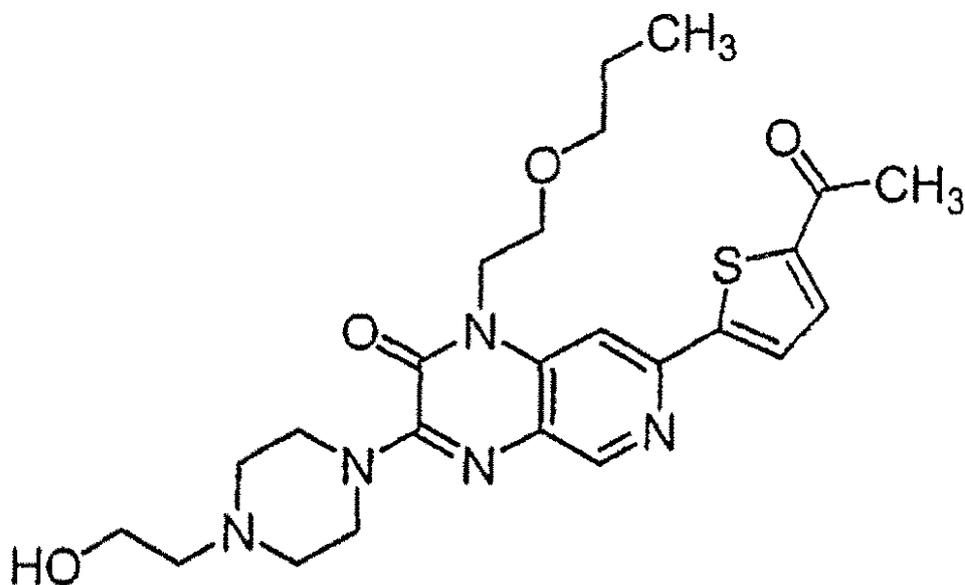
ステップ6で2-(ピペラジン-1-イル)エタノールおよびステップ7で4-メチルフェニルボロン酸を用い、実施例1におけるように調製した。HRMS m/z 452.2651 (M+Hとしての計算値、452.2661)。

【0405】

(実施例28)

【0406】

【化77】



30

40

7-(5-アセチルチオフェン-2-イル)-3-(4-(2-ヒドロキエチル)ピペラジン-1-イル)-1-(2-プロポキシエチル)ピリド[3,4-b]ピラジン-2(1H)-オン

ステップ6で2-(ピペラジン-1-イル)エタノールおよびステップ7で5-アセチ

50

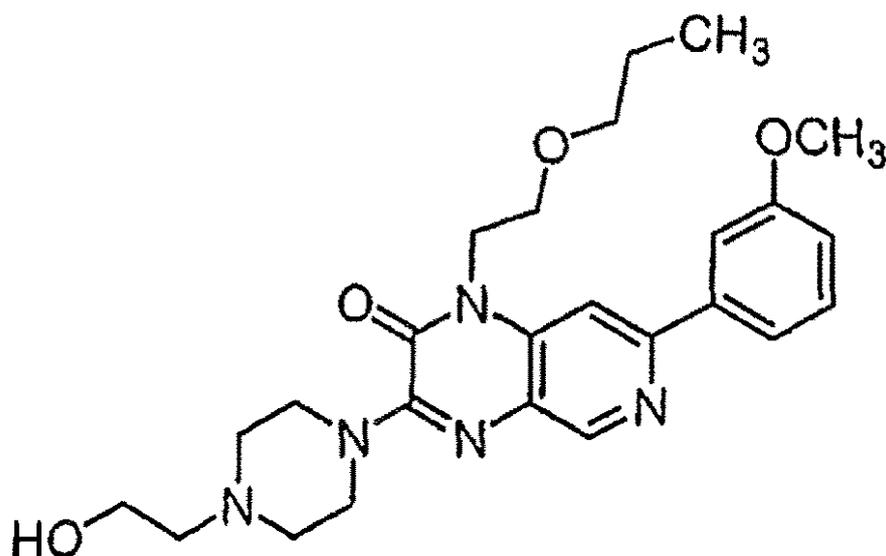
ルチオフェン - 2 - イル - 2 - ボロン酸を用い、実施例 1 におけるように調製した。HRMS  $m/z$  486.2128 (M+Hとしての計算値、486.2175)。

【0407】

(実施例 29)

【0408】

【化78】



10

20

3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキエチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 7 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン

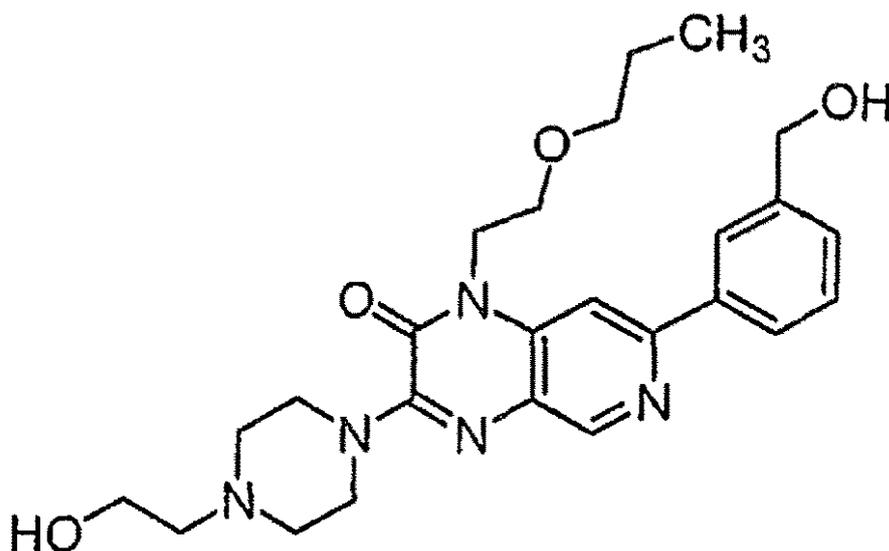
ステップ 6 で 2 - ( ピペラジン - 1 - イル ) エタノールおよびステップ 7 で 3 - メトキシフェニルボロン酸を用い、実施例 1 におけるように調製した。HRMS  $m/z$  468.2603 (M+Hとしての計算値、468.2611)。

【0409】

(実施例 30)

【0410】

【化79】



40

3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキエチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 7 - ( 3 - ( ヒドロキシ

50

メチル)フェニル) - 1 - (2 - プロポキシエチル)ピリド[3, 4 - b]ピラジン - 2 (1H) - オン

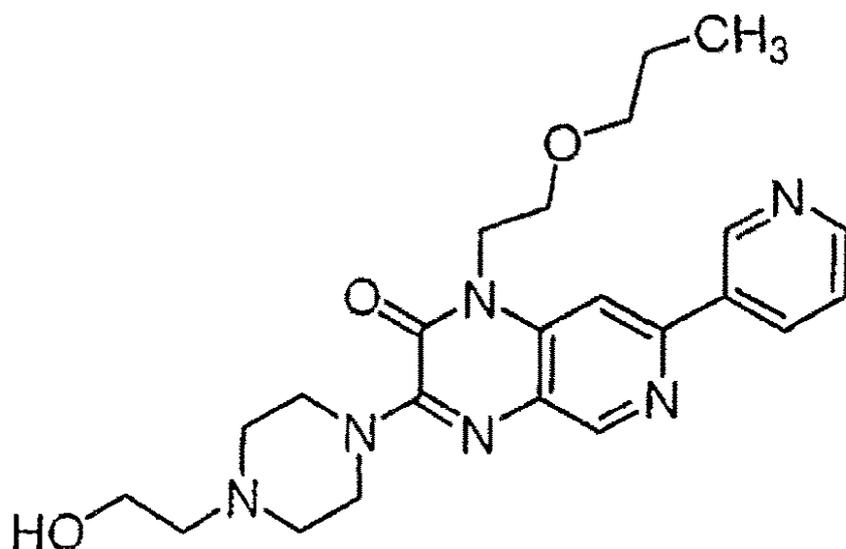
ステップ6で2 - (ピペラジン - 1 - イル)エタノールおよびステップ7で3 - (ヒドロキシメチル)フェニルボロン酸を用い、実施例1におけるように調製した。HRMS  $m/z$  468.2550 (M+Hとしての計算値、468.2611)。

【0411】

(実施例31)

【0412】

【化80】



3 - (4 - (2 - ヒドロキエチル)ピペラジン - 1 - イル) - 1 - (2 - プロポキシエチル) - 7 - (ピリジン - 3 - イル)ピリド[3, 4 - b]ピラジン - 2 (1H) - オン  
ステップ6で2 - (ピペラジン - 1 - イル)エタノールおよびステップ7でピリジン - 3 - イル - 3 - ボロン酸を用い、実施例1におけるように調製した。HRMS  $m/z$  439.2361 (M+Hとしての計算値、439.2458)。

【0413】

(実施例32)

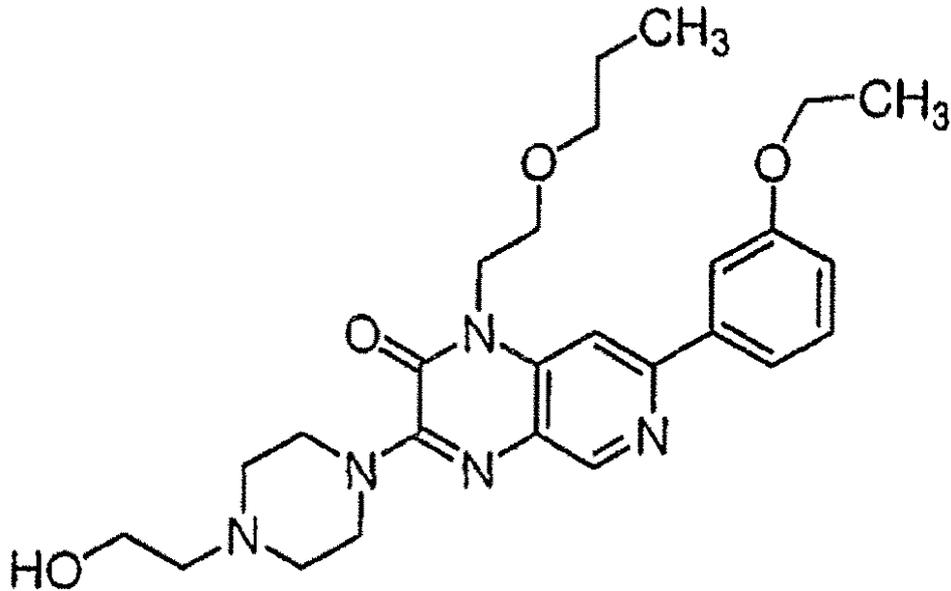
【0414】

10

20

30

【化 8 1】



10

7 - ( 3 - エトキシフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキエチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン

20

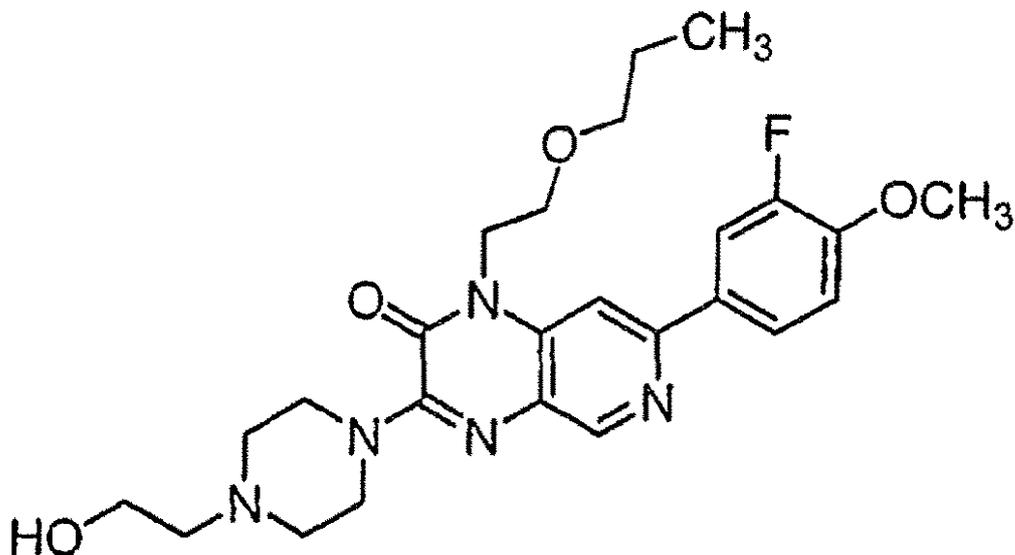
ステップ 6 で 2 - ( ピペラジン - 1 - イル ) エタノールおよびステップ 7 で 3 - エトキシフェニルボロン酸を用い、実施例 1 におけるように調製した。HRMS  $m/z$  482.2743 (  $M+H$  としての計算値、482.2767 )。

【 0 4 1 5】

( 実施例 3 3 )

【 0 4 1 6】

【化 8 2】



30

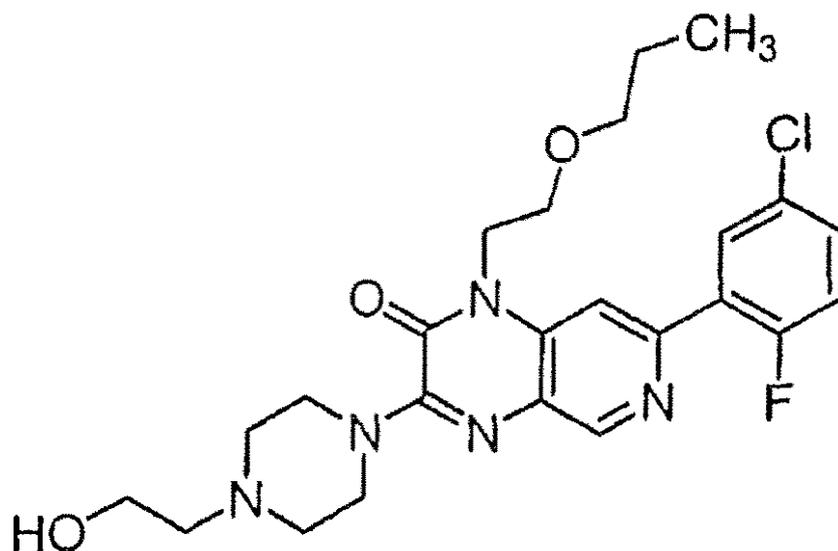
7 - ( 3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキエチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン

40

ステップ 6 で 2 - ( ピペラジン - 1 - イル ) エタノールおよびステップ 7 で 3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニルボロン酸を用い、実施例 1 におけるように調製した。HRMS  $m/z$  486.2608 (  $M+H$  としての計算値、486.2516 )。

50

【0417】  
 (実施例34)  
 【0418】  
 【化83】



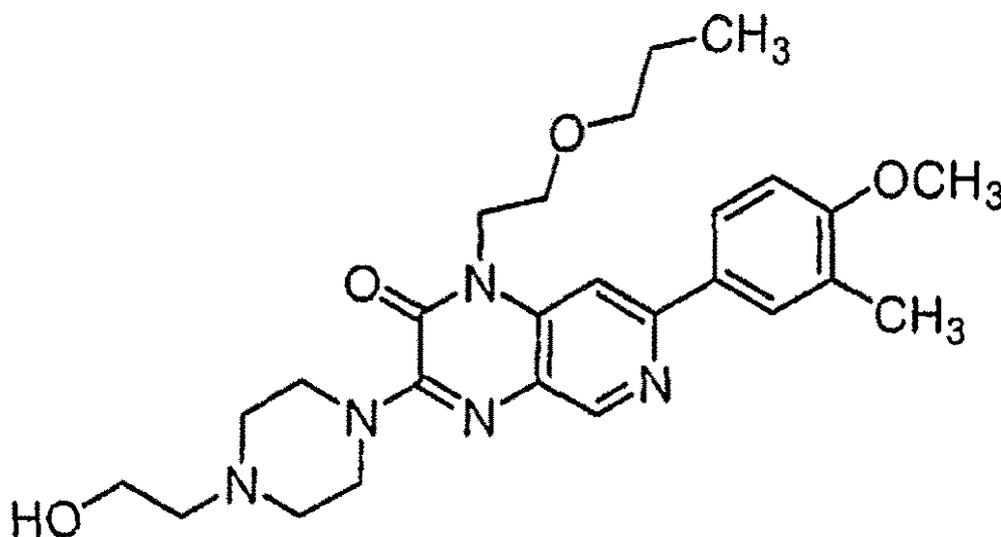
10

20

7 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - (2 - ヒドロキエチル)ピペラジン - 1 - イル) - 1 - (2 - プロポキシエチル)ピリド[3,4-b]ピラジン - 2(1H) - オン

ステップ6で2-(ピペラジン-1-イル)エタノールおよびステップ7で5-クロロ-2-フルオロフェニルボロン酸を用い、実施例1におけるように調製した。HRMS  $m/z$  490.1991 (M+Hとしての計算値、490.2021)。

【0419】  
 (実施例35)  
 【0420】  
 【化84】



30

40

3 - (4 - (2 - ヒドロキエチル)ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) - 1 - (2 - プロポキシエチル)ピリド[3,4-b]ピラジン - 2(1H) - オン

ステップ6で2-(ピペラジン-1-イル)エタノールおよびステップ7で4-メトキ

50

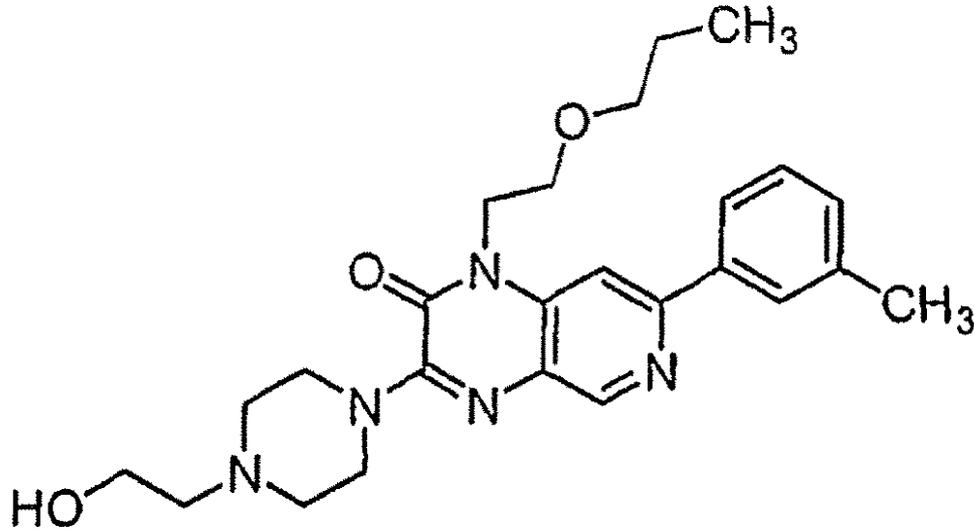
シ - 3 - メチルフェニルボロン酸を用い、実施例 1 におけるように調製した。HRMS  $m/z$  482.2771 (M+Hとしての計算値、482.2767)。

【0421】

(実施例 36)

【0422】

【化85】



10

20

3 - (4 - (2 - ヒドロキエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - (2 - プロポキシエチル) - 7 - m - トリルピリド [3, 4 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン

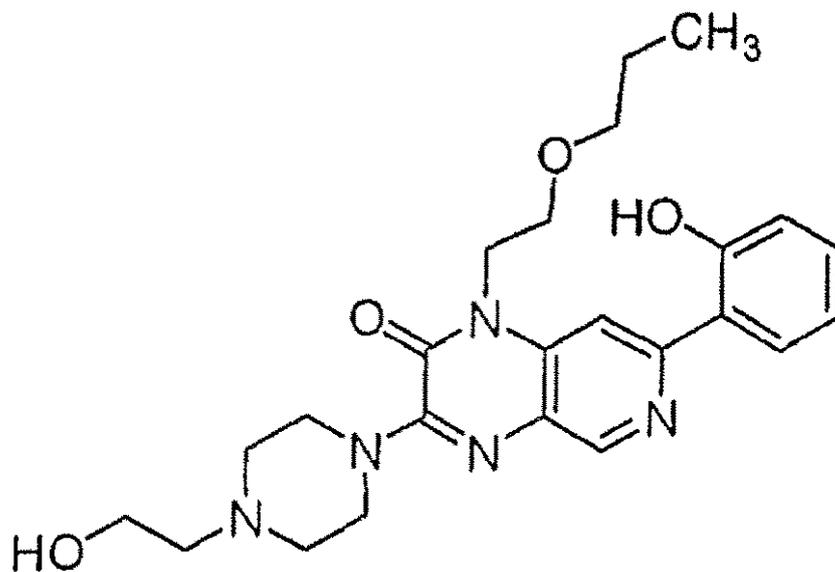
ステップ 6 で 2 - (ピペラジン - 1 - イル) エタノールおよびステップ 7 で 3 - メチルフェニルボロン酸を用い、実施例 1 におけるように調製した。HRMS  $m/z$  452.2672 (M+Hとしての計算値、452.2661)。

【0423】

(実施例 37)

【0424】

【化86】



30

40

3 - (4 - (2 - ヒドロキエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (2 - プロポキシエチル) ピリド [3, 4 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン

50

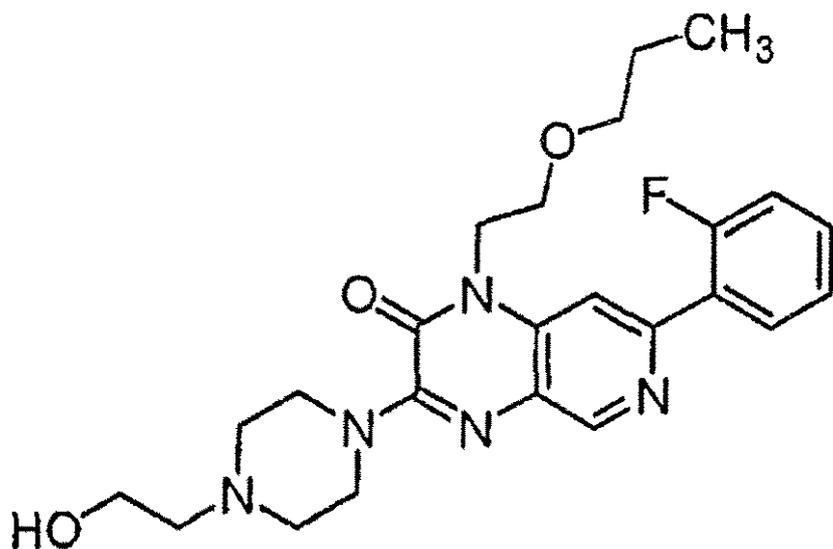
ステップ6で2-(ピペラジン-1-イル)エタノールおよびステップ7で2-ヒドロキシフェニルボロン酸を用い、実施例1におけるように調製した。HRMS  $m/z$  454.2383 ( $M+H$ としての計算値、454.2383)。

【0425】

(実施例38)

【0426】

【化87】



10

20

7-(2-フルオロフェニル)-3-(4-(2-ヒドロキエチル)ピペラジン-1-イル)-1-(2-プロポキシエチル)ピリド[3,4-b]ピラジン-2(1H)-オン

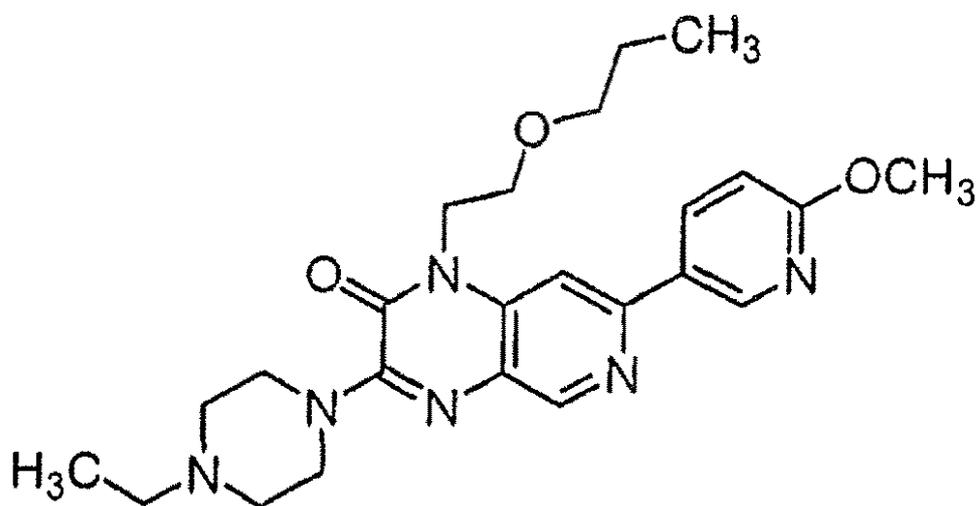
ステップ6で2-(ピペラジン-1-イル)エタノールおよびステップ7で2-フルオロフェニルボロン酸を用い、実施例1におけるように調製した。HRMS  $m/z$  456.2417 ( $M+H$ としての計算値、456.2411)。

【0427】

(実施例39)

【0428】

【化88】



30

40

3-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-(2-プロポキシエチル)ピリド[3,4-b]ピラジン-2(1H)-オン

50

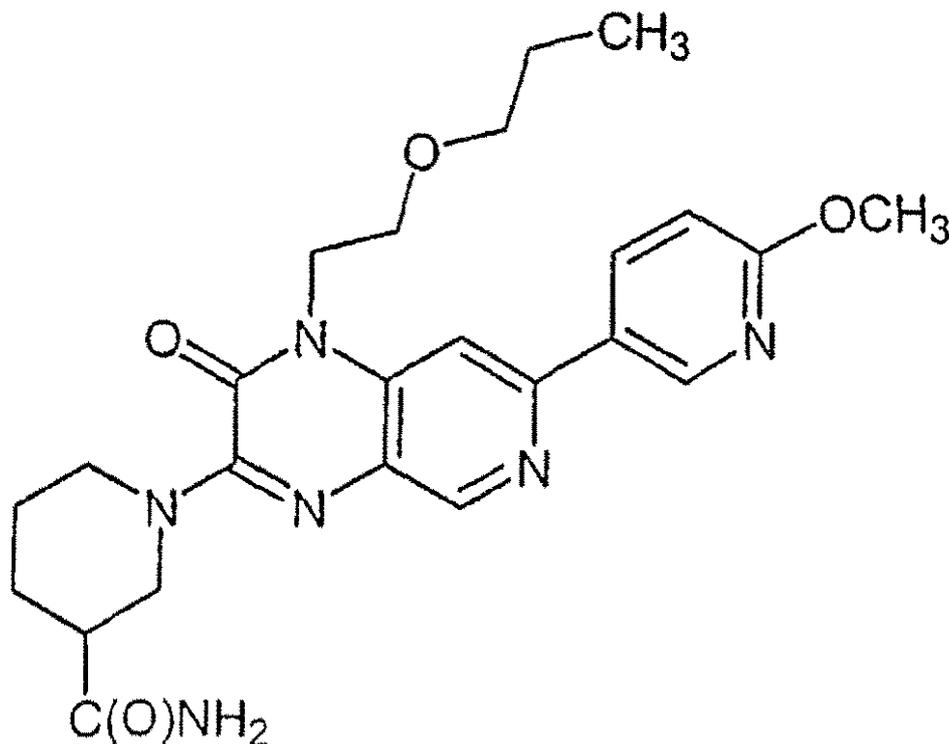
ステップ6で1-エチルピペリジンを用い、実施例1におけるように調製した。LRMS  $m/z$  453.3 (M+Hとしての計算値、453.5)。

【0429】

(実施例40)

【0430】

【化89】



10

20

1-(1,2-ジヒドロ-7-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-オキソ-1-(2-プロポキシエチル)ピリド[3,4-b]ピラジン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド

30

ステップ6でピペリジン-3-カルボキサミドを用い、実施例1におけるように調製した。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.82~8.78 (2H)、8.28~8.26 (1H)、7.69 (1H)、7.26 (1H)、6.88~6.85 (1H)、5.67 (1H)、4.52~4.40 (2H)、4.23~4.18 (1H)、4.02 (3H)、3.90~3.71 (4H)、3.44~3.37 (2H)、2.71~2.66 (1H)、2.31~2.25 (1H)、1.92~1.77 (3H)、1.60~1.45 (3H)、0.90~0.80 (3H); LRMS  $m/z$  467.2 (M+Hとしての計算値、467.5)。

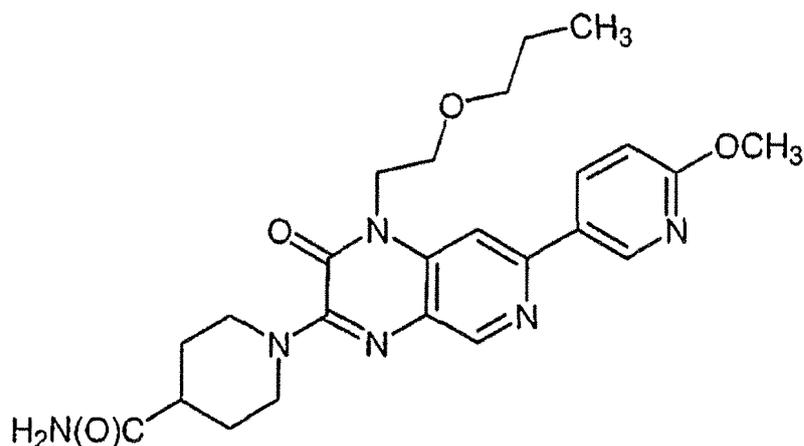
40

【0431】

(実施例41)

【0432】

【化90】



10

1 - ( 1 , 2 - ジヒドロ - 7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 2 - オキソ - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 3 - イル ) ピペリジン - 4 - カルボキサミド

ステップ6でピペリジン - 4 - カルボキサミドを用い、実施例1におけるように調製した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.78 ~ 8.74 (2H)、8.28 ~ 8.25 (1H)、7.66 (1H)、6.88 ~ 6.85 (1H)、5.58 ~ 5.53 (2H)、4.99 ~ 4.96 (2H)、4.46 ~ 4.28 (2H)、4.02 (3H)、3.84 ~ 3.79 (2H)、3.44 ~ 3.37 (2H)、3.13 ~ 3.07 (2H)、2.65 (1H)、2.06 ~ 1.86 (3H)、1.56 ~ 1.47 (3H)、0.90 ~ 0.82 (3H); LRMS m/z 467.2 (M+Hとしての計算値、467.5)。

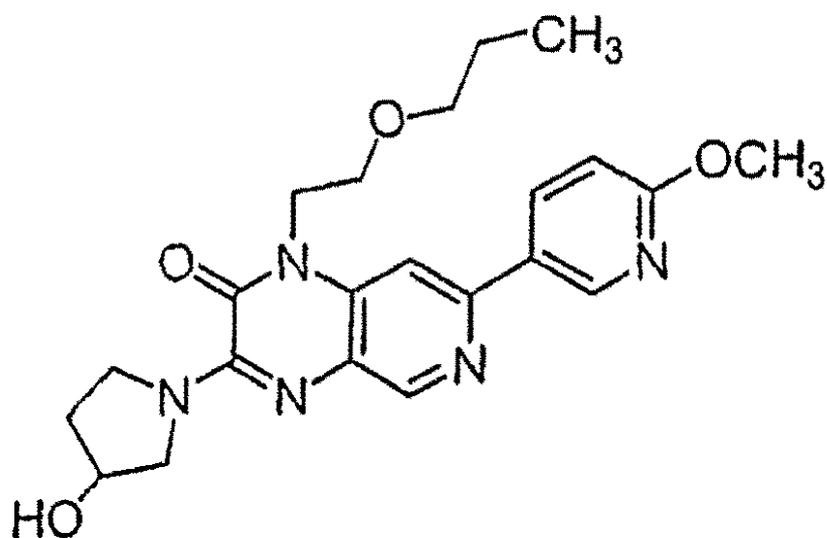
20

【0433】

(実施例42)

【0434】

【化91】



30

3 - ( 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ) - 7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン  
ステップ6でピロリジン - 3 - オールを用い、実施例1におけるように調製した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.74 ~ 8.71 (2H)、8.26 ~ 8.23 (1H)、7.61 (1H)、6.86 ~ 6.84 (1H)、4.73 (1H)、4.43 ~ 4.

40

50

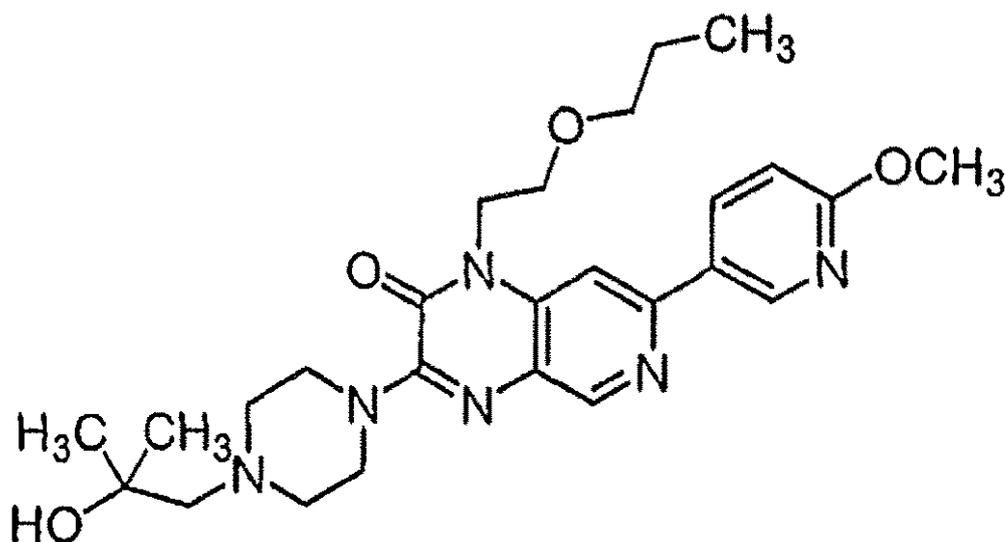
0.1 (9H)、3.79~3.76 (2H)、3.40~3.37 (2H)、2.08 (3H)、1.57~1.39 (2H)、0.90~0.82 (3H); LRMS m/z 426.2 (M+Hとしての計算値、426.5)。

【0435】

(実施例43)

【0436】

【化92】



10

20

3-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペラジン-1-イル)-7-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-(2-プロポキシエチル)ピリド[3,4-b]ピラジン-2(1H)-オン

ステップ6で2-メチル-1-(ピペラジン-1-イル)プロパン-2-オールを用い、実施例1におけるように調製した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.75 (2H)、8.24~8.22 (1H)、7.61 (1H)、6.84~6.82 (1H)、4.42~4.39 (2H)、3.99 (7H)、3.81~3.76 (2H)、3.38 (2H)、3.10~3.00 (1H)、2.81~2.78 (4H)、2.39 (2H)、1.53~1.46 (2H)、1.25 (6H)、0.81~0.75 (3H); LRMS m/z 497.4 (M+Hとしての計算値、497.6)。

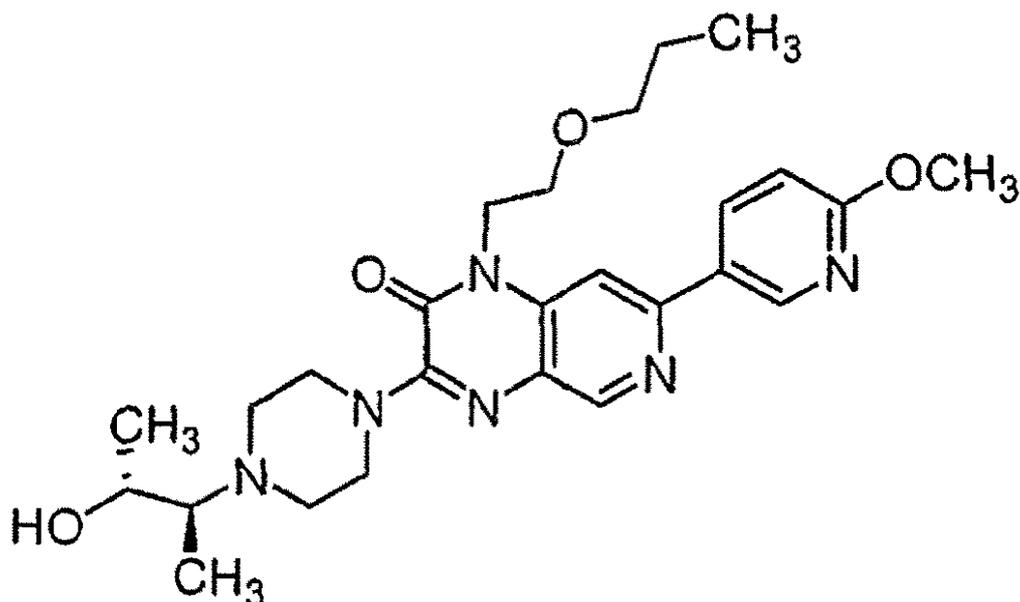
30

【0437】

(実施例44)

【0438】

【化93】



10

3 - ( 4 - ( ( 2 S , 3 R ) - 3 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イ  
ル ) - 7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) ピリド  
[ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン

20

ステップ6で(2R,3S)-3-(ピペラジン-1-イル)ブタン-2-オールを用  
い、実施例1におけるように調製した。HRMS m/z 497.4 (M+Hとしての計  
算値、497.6)。

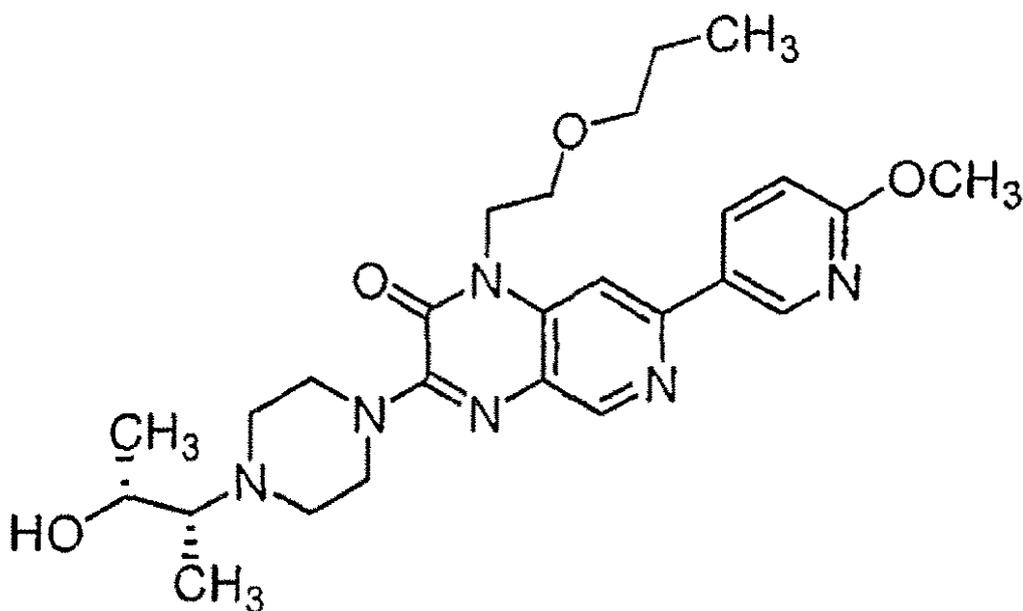
【0439】

(実施例45)

【0440】

【化94】

30



40

3 - ( 4 - ( ( 2 R , 3 R ) - 3 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イ  
ル ) - 7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) ピリド

50

[ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン

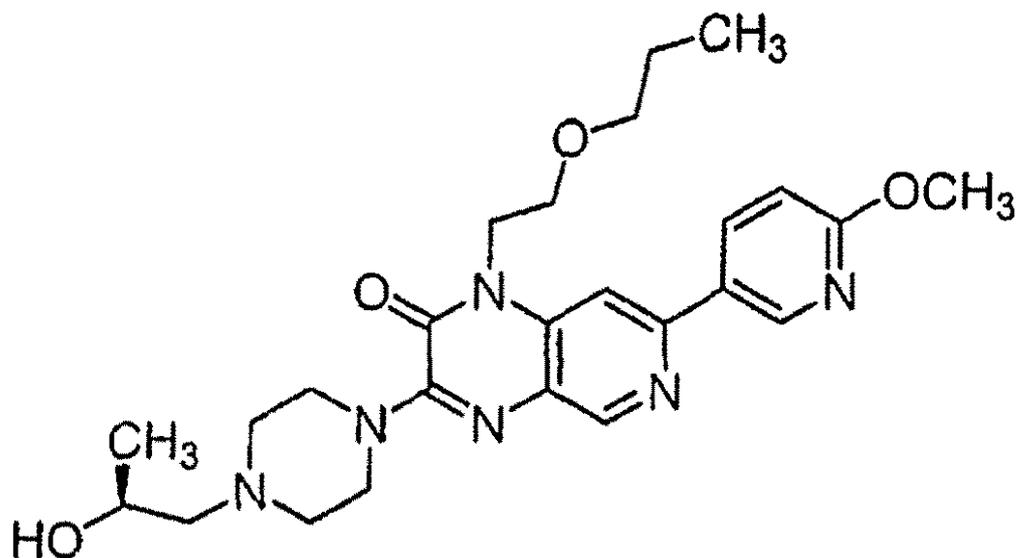
ステップ 6 で ( 2 R , 3 R ) - 3 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ブタン - 2 - オールを用い、実施例 1 におけるように調製した。HRMS  $m/z$  497.4 ( M + H としての計算値、497.6 )。

【 0 4 4 1 】

( 実施例 4 6 )

【 0 4 4 2 】

【 化 9 5 】



10

20

3 - ( 4 - ( ( S ) - 2 - ヒドロキプロピル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン

ステップ 6 で ( S ) - 1 - ( ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 2 - オールを用い、実施例 1 におけるように調製した。<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 8.76 ( 2 H )、8.25 ( 1 H )、7.62 ( 1 H )、6.85 ~ 6.82 ( 1 H )、4.71 ( 2 H )、4.43 ~ 3.91 ( 7 H )、3.80 ~ 3.74 ( 2 H )、3.38 ~ 3.35 ( 2 H )、2.83 ~ 2.80 ( 2 H )、2.57 ~ 2.54 ( 2 H )、2.38 ~ 2.29 ( 2 H )、1.54 ~ 1.45 ( 2 H )、1.32 ~ 1.25 ( 5 H )、0.96 ~ 0.79 ( 3 H ) ; HRMS  $m/z$  483.3 ( M + H としての計算値、483.6 )。

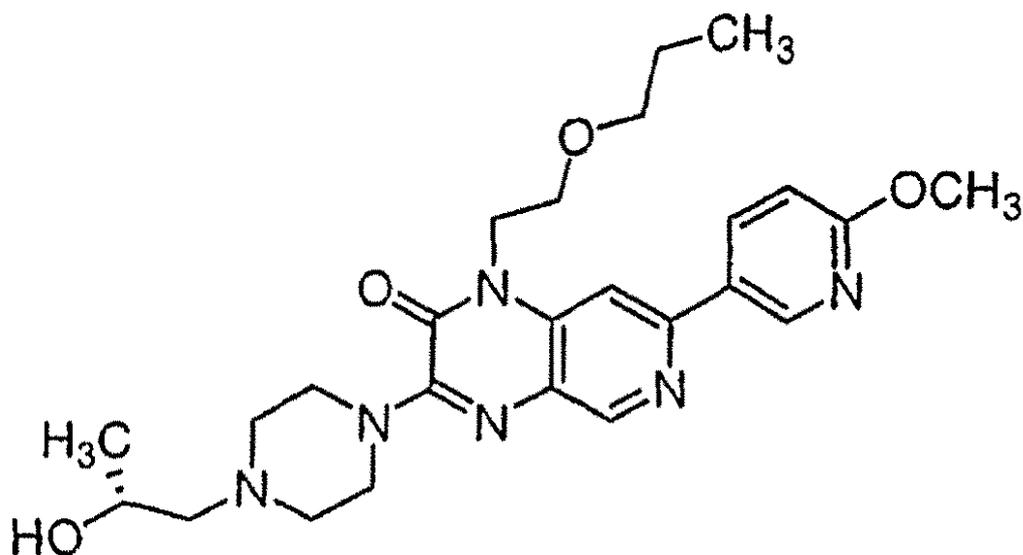
30

【 0 4 4 3 】

( 実施例 4 7 )

【 0 4 4 4 】

【化96】



10

3 - ( 4 - ( ( R ) - 2 - ヒドロキプロピル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン

20

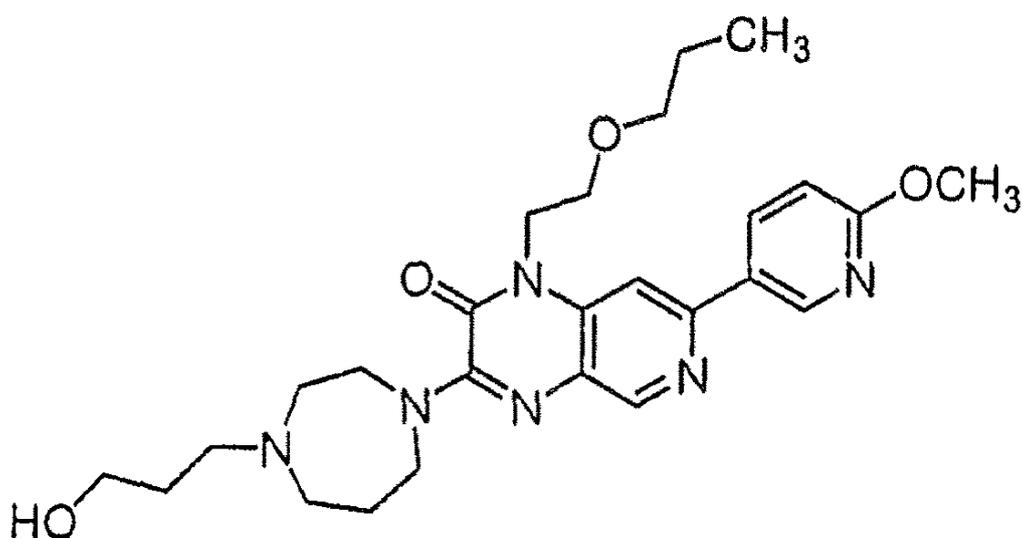
ステップ6で(R)-1-(ピペラジン-1-イル)プロパン-2-オールを用い、実施例1におけるように調製した。HRMS m/z 483.3 (M+Hとしての計算値、483.6)。

【0445】

(実施例48)

【0446】

【化97】



30

3 - ( 4 - ( 3 - ヒドロキプロピル ) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル ) - 7 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 2 - プロポキシエチル ) ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン

40

ステップ6で3-(1,4-ジアゼパン-1-イル)プロパン-1-オールを用い、実施例1におけるように調製した。HRMS m/z 497.4 (M+Hとしての計算値、497.6)。

50

## 【0447】

## O. In vitro アッセイ

## 方法1: ヒト血小板 PDE5 酵素阻害シンチレーション近接アッセイ

試験化合物の  $IC_{50}$  は、ヒト血小板から単離された PDE5 酵素を用いる in vitro アッセイを用いて測定することができる。 $IC_{50}$  は、非阻害対照の活性に比べて、PDE5 酵素による cGMP の GMP への加水分解を 50% 阻害するのに必要とされる試験化合物の濃度である。このアッセイで使用するための PDE5 酵素は、Ballard SA 他; J. Urology 159 (6)、2164~2171、1998 により記載されているように、Thompson, WJ 他; Biochemistry 18 (23)、5228~5237、1979 の方法の適切な改変によりヒト血小板から得ることができる。そのようにして得られる PDE5 酵素を用い、 $[^3H]$ cGMP (Amersham Biosciences) の 5'ヌクレオチド  $[^3H]$ GMP への加水分解を触媒することができる。 $[^3H]$ GMP は、ケイ酸イットリウム SPA ビーズ (Amersham Biosciences) に結合し、シンチレーションカウンティングにより検出される。より具体的に、異なる濃度における試験化合物の効果は、このアッセイにおいて、基質 (非標識と  $[^3H]$  標識の比が 3:1 の cGMP または cAMP) の存在下で化合物を一定量の PDE5 酵素と接触させることにより評価することができる。シンチレーションカウンティングを上記に記載されているように使用し、相対的な PDE5 酵素活性を決定することができる。次いで、PDE5 酵素活性の阻害を、非阻害対照の全 PDE5 酵素活性に対して計算する。

10

20

## 【0448】

PDE5  $IC_{50}$  アッセイ: 96 ウエルマイクロタイタープレートフォーマット

## 試薬

緩衝液 A: 20 mM Tris-HCl、5 mM  $MgCl_2$ 、pH 7.4

緩衝液 B: 緩衝液 A 中の 2 mg/ml BSA (酵素緩衝液)

cGMP 基質: アッセイにおける 500 nM の最終濃度

添加される  $[^3H]$  標識基質の量は、 $[^3H]$ cGMP の比活性によって異なり、cGMP 基質は、このアッセイにおける最終基質濃度のために緩衝液 A 中の冷 cGMP の 10 mM ストックで希釈される。

PDE5 酵素: 緩衝液 B 中で調製した。希釈係数は、酵素活性により決定される。

SPA ビーズ: dH<sub>2</sub>O 中で調製した 20 mg/ml 懸濁液。

30

## 【0449】

## 【表 2】

陽性対照	陰性対照	標準/試験化合物
2 $\mu$ l 100% DMSO	2 $\mu$ l 100% DMSO	2 $\mu$ l 標準/試験化合物
25 $\mu$ l 緩衝液 A	25 $\mu$ l 緩衝液 A	25 $\mu$ l 緩衝液 A
25 $\mu$ l 酵素	25 $\mu$ l 緩衝液 B	25 $\mu$ l 酵素
50 $\mu$ l 基質	50 $\mu$ l 基質	50 $\mu$ l 基質
50 $\mu$ l 停止するための SPA	50 $\mu$ l 停止するための SPA	50 $\mu$ l 停止するための SPA

40

## 【0450】

標準および試験化合物のストックは、100% DMSO 中 5 mM にて調製する。化合物を、10 点 1/2 log 希釈フォーマットを用い、希釈プレート中で段階的に希釈する。化合物希釈液 2  $\mu$ l を、アッセイプレートの 2 つのウエルに添加する。100% DMSO 2  $\mu$ l を、指定された対照ウエルに添加する。緩衝液 A 25  $\mu$ l を、すべてのウエルに添加する。緩衝液 B 25  $\mu$ l を、陰性対照ウエルに添加する。酵素 25  $\mu$ l を、残りのウエルに添加する。基質 50  $\mu$ l を、各ウエルに添加する。プレートを密封し、30°C においてプレートシェーカー上で 60 分にわたってインキュベートする。SPA ビーズ 50  $\mu$ l を加え、反応を停止させる。プレートを再び密封し、15 分にわたって振盪し、ビーズに

50

GMP生成物を結合させる。ビーズを30分にわたって静置し、次いで、NEXT Top Countシンチレーションカウンターで読み取る。データは、プレートベースのスクリーニングのための曲線フィッティングアプリケーションで分析する。このアッセイにおける阻害率を、以下の通り計算する：

$$\text{阻害}(\%) = [(\text{平均最大値} - \text{化合物値}) / (\text{平均最大値} - \text{平均最小値})] \times 100.$$

【0451】

IC<sub>50</sub>値は、酵素活性対化合物濃度のシグモイド用量反応曲線から決定される。

【0452】

方法2：代替ヒト血小板PDE5酵素阻害シンチレーション近接アッセイ

試験化合物のIC<sub>50</sub>は、以下に記載するように、方法1と異なる代替in vitroアッセイで測定することができる： 10

PDE5 IC<sub>50</sub>アッセイ：96ウエルマイクロタイタープレートフォーマット  
試薬

緩衝液A：20mM Tris-HCl、5mM MgCl<sub>2</sub>、pH7.4

緩衝液B：緩衝液A中の2mg/ml BSA（酵素緩衝液）

cGMP基質：アッセイにおける50nMの最終濃度

添加される[<sup>3</sup>H]標識基質の量は、[<sup>3</sup>H]cGMPの比活性によって異なり、緩衝液A中で希釈される。

PDE5酵素：緩衝液B中で調製した。希釈係数は、酵素活性により決定される。

SPAビーズ：dH<sub>2</sub>O中で調製した4mg/ml懸濁液。 20

【0453】

【表3】

陽性対照	陰性対照	標準/試験化合物
3μl 100% DMSO	3μl 100% DMSO	3μl標準/試験化合物
27μl緩衝液A	27μl緩衝液A	27μl緩衝液A
30μl酵素	30μl緩衝液B	30μl酵素
30μl基質	30μl基質	30μl基質
30μl停止するためのSPA	30μl停止するためのSPA	30μl停止するためのSPA

30

【0454】

標準および試験化合物のストックは、100%DMSO中2mMにて調製する。試験化合物を、このアッセイにおける出発濃度が初期IC<sub>50</sub>スクリーニングのための2μMになるように、8点1/5log希釈フォーマットを用い、希釈プレート中で段階的に希釈する。緩衝液A27μlを、アッセイプレートのウエルに添加する。希釈プレートから、希釈された化合物3μlを二重に移すか、または100%DMSO（陽性および陰性対照の場合）3μlを添加する。酵素30μlを添加する。陰性対照ウエルについては、緩衝液Bを酵素の代わりにする。標識基質30μlを、すべてのウエルに添加する。

【0455】

室温において60分にわたってインキュベートした後、ケイ酸イットリウムビーズ30μlを添加して反応を停止させる。これらのビーズは、高密度であり、プレートに添加しながら絶えずかき混ぜる必要がある。プレートを密封し、15分にわたってプレートシェーカー上で振盪し、ビーズにGMP生成物を結合させる。 40

【0456】

ビーズを30分にわたって静置させた後、プレートを、NEXT Top Countシンチレーションカウンターで読み取り、データを、以下の通り分析する。阻害率値は、各プレート上の0%および100%対照の平均値を用いて計算する。次いで、ロジスティック、シグモイド用量反応モデルの4-パラメーターの推定値を、化合物についてのウエルレベルの阻害率値を用いて計算する。4-パラメーターロジスティックモデルの式は、 $Y = ((a - d) / (1 + (X / c)^b)) + d$ （ここで、Yは、反応であり、Xは、濃度で 50

あり、aは、下部漸近線（最小反応）であり、dは、上部漸近線（最大反応）であり、cは、モデルIC<sub>50</sub>（Xと同じ単位）であり、bは、傾き（De Lean, A., P. J. Munson, およびD. Rodbard (「Simultaneous analysis of families of sigmoidal curves: application to bioassay, radioligand assay, and physiological dose-response curves」。Am. J. Physiol. 235(2): E97~E102, 1978に記載されているような)として表すことができる。これらの推定値を用い、50%阻害に対応する濃度を計算する。

【0457】

化合物を上記に方法2に従って試験し、表Cに記載されているIC<sub>50</sub>値を得た。

【0458】

【表4】

表C

実施例番号	PDE5 IC50 (nM)	実施例番号	PDE5 IC50 (nM)
1	3.28	25	1.87
2	2.38	26	47.1
3	1.01	27	9.31
4	0.225	28	43.1
5	0.203	29	3.07
6	0.313	30	311
7	0.083	31	45.8
8	0.517	32	158
9	0.248	33	13.6
10	0.193	34	12.6
11	0.177	35	1.69
12	0.721	36	423
実施例番号	PDE5 IC50 (nM)	実施例番号	PDE5 IC50 (nM)
13	1.35	37	18.1
14	832	38	42.2
15	1190	39	0.217
16	3.34	40	0.296
17	7.71	41	0.249
18	29.9	42	0.421
19	102	43	0.208
20	1.59	44	0.33
21	413	45	0.295
22	>2000	46	0.306
23	1790	47	0.226
24	1400	48	1.07

【0459】

P. Ex vivoアッセイ

方法3：大動脈輪アッセイ

試験化合物は、化合物に暴露されたラット大動脈輪の直接弛緩を測定するex vivoアッセイで試験することができる。このアッセイにおいて、試験化合物は、安定な外因性一酸化窒素ドナーであるジエチルトリアミンNONOエート（ジアゼン-1-イウム-

10

20

30

40

50

1, 2 - ジオレート) (「DETA-NO」) により誘発される cGMP シグナルを増強することにより大動脈輪の弛緩を誘発する。化合物誘発性弛緩の EC<sub>50</sub> は、95% 信頼区間と共に、効力の指数として計算される。EC<sub>50</sub> は、試験化合物についての最大可能有効反応の 50% を生み出す試験化合物の濃度である。

【0460】

雄性 Sprague-Dawley ラット (250 ~ 350 g) を、CO<sub>2</sub> ガスを用いて窒息させ、それらの胸部大動脈を注意深く切除し、クレブス緩衝液に入れる。次いで、大動脈を、結合組織から注意深く切り離し、各々が長さ 3 ~ 4 mm の 8 個の切片に分ける。

【0461】

大動脈輪を、1 グラムの静止張力下でウォータージャケット (37 °C) 付きの 15 mL の組織浴中の平行なステンレススティールワイヤーの間に吊す。張力は、等尺性張力トランスデューサーを用いて測定し、Ponemah 組織プラットフォームシステムを用いて記録する。各調製物は、化合物を試験するのに先立って、少なくとも 60 分にわたって平衡化させる。この間に、組織も、200 μM NG-モノメチル L-アルギニン (「L-NMMA」) と一緒にインキュベートし、インキュベーション培地を 15 ~ 20 分毎に交換する (L-NMMA は、各洗浄後に加え、各組織浴における 200 μM の最終濃度を維持する)。

【0462】

平衡化期間後、ベースライン張力を各組織について記録する。フェニレフリン (1 μM) に対する血管収縮反応を評価し、フェニレフリンに対する反応が最大に達した場合、続いて、アセチルコリン (1 μM) のチャレンジにより血管反応性を評価する。別のウォッシュアウト期間に引き続いて、第 2 のベースライン値を、血管収縮薬ノルアドレナリン (25 nM) を各浴に加え、組織が安定な緊張を得るのに十分な時間 (約 15 分) にわたって組織をインキュベートした後で記録する。外因性一酸化窒素ドライブ (drive) は、安定な一酸化窒素ドナーである DETA-NO を用いて供給する。DETA-NO の濃度を滴定し (半対数増分で累積的に)、ノルアドレナリン誘発性前収縮 (precontraction) の約 5 ~ 15% 弛緩を得る。累積的濃度 - 反応曲線は、単一の輪について、典型的には、1 つの輪について 5 種の投与量を用い、各添加の間を 15 分間として作成する。

【0463】

方法 4 : 代替大動脈輪アッセイ

方法 3 を改変し、試験化合物に暴露されたラット大動脈輪の直接弛緩を測定するための代替プロトコルを提供することができる。この代替法は、以下に記載するように、方法 3 と異なる :

【0464】

代替法の場合、最初に、輪 (露出した輪) を調製するのに先立って、指の間で血管の管腔を軽くこすり合わせるにより内皮を除去する。静止張力を 2 グラムに設定し、最高濃度のフェニレフリン (1 μM) に対する血管収縮反応を評価し、続いて (ウォッシュアウト期間後)、フェニレフリン 300 nM にさらに 2 回暴露する。ノルアドレナリンに対する濃度 - 反応関係を、0.1 ~ 300 nM の濃度範囲にわたって各組織について作成する。別のウォッシュアウト期間後、化合物を試験するために、組織を EC<sub>90</sub> 濃度のノルアドレナリンで収縮させる。

【0465】

Q . 生物学的プロトコル - - In vivo アッセイ

方法 5 : Culex (商標) アッセイ

全身動脈血圧に対する試験化合物の影響は、覚醒した予めカニューレ挿入した自然発症高血圧ラット (「SHR」) モデルで評価することができる。このアッセイは、自動血液サンプラー (「ABS」) システムを用いて行う。Culex (商標) ABS システム (Bioanalytical System, Inc., West Lafayette

10

20

30

40

50

、 I N ) は、ラップトップコンピューター、4個の制御ユニットおよび代謝ケージを含む。この A B S システムは、動物に対して過度のストレスをもたらさずことなく単一のラットから複数の血液サンプルを集めることができる。さらに、A B S システムは、バイオマーカー同定のために潜在的に使用することができる尿サンプルを集めることができる。このアプローチを通して、有効性研究および標準的な薬物動態学的研究を覚醒非拘束 S H R ラットにおいて同時に行い、血漿中遊離型薬物濃度または潜在的な1種または複数のバイオマーカーと薬理学的効果(平均動脈血圧の低下)の関係を明らかにする。

【0466】

体重約300gの12~16週齢のS H R ラットの両方の頸静脈および右頸動脈に、外科的カニューレ挿入を行う。外科的回復後、動物をC u l e x (商標)ケージに入れ、動物が動いた場合にケージの移動を制御してカテーテルがねじれるのを防ぐためのセンサー付き移動反応アームにつなぐ。血液サンプリングのための右頸静脈カテーテルおよびC u l e x (商標)無菌チュービングセット、ならびに化合物投与のための左頸静脈カテーテルを接続し、右頸動脈中のカテーテルを、血圧をモニターするための圧カトランスデューサーに接続する。カテーテルの開存性を保つため、右頸静脈カニューレを、12分またはサンプリングイベントの間に20 $\mu$ Lのヘパリン生理食塩水(10単位/mL)でカテーテルをフラッシュするC u l e x (商標)の「t e n d」機能により維持し、左頸静脈カニューレを、ヘパリン生理食塩水(20単位/mL)で満たす。右頸動脈カニューレの開存性は、血圧を記録しない場合は延長したチュービング中に直接、または血圧のモニタリング中は圧カトランスデューサーに通して、ヘパリン生理食塩水をゆっくりと注入することにより維持する。化合物を評価する前に、動物を少なくとも2時間にわたって馴化させる。試験化合物は、静脈内に、また経口胃管により投与することができる。血液サンプリングプロトコル(サンプリング時間および容積)は、C u l e x (商標)ソフトウェアを用いてプログラムする。各動物から採取される血液の総量は、750 $\mu$ L/24時間および2週間以内で10mL/kgを超えないであろう。心拍数、血圧、および薬物濃度をモニターする。全身動脈血圧および心拍数を、実験プロトコルに基づいて6~24時間にわたり、血圧および心拍数を記録するためのデータ収集システムを介する圧カトランスデューサーであるP O N E M A H (G o u l d I n s t r u m e n t a l S y s t e m、V a l l e y V i e w、O H)により記録する。化合物の有効性を評価するために、平均動脈血圧(主要エンドポイント)を分析する。

【0467】

以下に記載されているL C / M S / M S法を用いて血漿中薬物濃度を測定するため、および潜在的バイオマーカーを評価するために、血液サンプルを分析する。

【0468】

L C / M S / M S法

サンプル調製：血漿サンプル(50 $\mu$ Lの未知、対照またはブランク)を、10 $\mu$ Lのアセトニトリル：水または試験化合物の標準溶液および150 $\mu$ Lの内部標準溶液(アセトニトリル中試験化合物100ng/mL)と混ぜる。混合物を5分にわたって3000rpmにて遠心分離し、上清125 $\mu$ Lを96ウエルプレートに移す。溶媒を窒素流下で蒸発させ、残渣を、アセトニトリル/0.1%ギ酸水溶液(20:80v/v)80 $\mu$ Lで再構成する。

【0469】

各調製サンプル20 $\mu$ L容積を、P h e n o m e n e x S y n e r g i 4 $\mu$ m M A X - R P 2.0 $\times$ 75mmカラムに注入し、0.1%ギ酸水溶液(移動相A)からアセトニトリル(移動相B)までのグラジエント溶出を用いて0.4mL/分で溶出する。グラジエントプログラムは、90%移動相Aの初期適用と、続く注入後0.2から1.15分までの75%移動相Bへの直線グラジエントからなり、2.0分まで75%移動相Bに保つ。移動相を、2.00から2.10分までもとの90%移動相Aへ直線的に変化させ、次の注入は、3.00分に行った。検出は、遷移m/z454.00(MH+試験化合物)m/z408.00、m/z466.24(MH+試験化合物)m/z40

10

20

30

40

50

9.3.3の多重反応モニタリングを行いながら陽イオンエレクトロスプレー (ESI) を用いる質量分析法により行った。イオンスプレー電圧は、5000に設定する。較正曲線は、内部標準に対する分析物のピーク面積比を用いることにより作成する。対象濃度は、較正曲線に対するそれらのピーク面積比からの逆予測により決定する。

#### 【0470】

方法6：自然発症高血圧ラットにおける無線送信機の埋め込みと、続く遠隔測定による血圧スクリーニング

SHRラットを、酸素が器械の内部チャンバーを通過するときにある範囲の割合でイソフルランを送達するように調整されたイソフルラン麻酔器を介してイソフルランガスで麻酔する。動物を導入チャンバーに入れ、4~5%でイソフルランを投与すると、手術レベルの麻酔に達する。次いで、動物を、手術台上の小さめのイソフルラン麻酔装置を介してイソフルランを送達しながら、ノーズコーンを介して手術手順中に1~2%で維持する。

#### 【0471】

麻酔の投与後、ラットに、市販の滅菌した無線遠隔測定ユニット (Data Sciences, International, Roseville, MN 55113-1136) と共に無菌手順を用いて送信機を埋め込む。手術に先立って、手術野を剪毛し、Dial (商標) ブランドの抗菌溶液 (4%グルコン酸クロルヘキシジンおよび4%イソプロピルアルコールを含有する) でよく洗い、続いて、ヨウ素 (10%) スプレー溶液を塗布する。2.5~3.0cmの開腹を行い、無線遠隔測定ユニットを腹部に埋め込み、カテーテルチップを腹部大動脈に挿入する。Baby Weitzler 開創器を用い、軟組織を保定する。腹部大動脈の1cmの区間を部分的に切開し、その区間を一時的にクロスクランプし、21ゲージの針で穿刺し、送信機のカテーテルチップを血管内に導入し、隣接する腰筋に固定された単一の4.0絹縫合糸により固定する。次いで、送信機本体を腹腔に挿入し、同時に、4.0絹縫合糸を使って閉じながら腹筋壁に固定する。皮膚層を、皮下の連続した4.0吸収性縫合糸で閉じる。閉鎖したら、マーカインの皮下 (s.c.) 投与と、続くヨウ素の局所塗布を、それぞれ縫合線内および縫合線周辺に投与する。意識を取り戻す前に、すべてのラットに、皮下で0.05mg/kgのブプレノルフィンの術後注射を与える。0.300kgのラットに対する典型的な投与容積は、0.050mlになるであろう。ブプレノルフィンの投与前に、ラットを手術麻酔から完全に回復させなければならない。次いで、動物が術後疼痛の悪化を示さない限り、ラットに2日間連続して1日1回、同じ投与量を与える。

#### 【0472】

手術後、ラットをケージに戻し、紙床敷の平底 (solid bottom) ケージング上で個別に収容する。実験手順を開始する前に、回復のために7日間程度の期間をおく。ラットは、典型的には、手術後数日間は高血圧であり、術後約7日目までに「正常血圧」レベルに戻ることが観察された。ラットには、実験時間軸を通して標準的ラット固形飼料および水を自由に与える。

#### 【0473】

試験化合物は、端を丸めたステンレススチールの2.5インチ (約6.4cm)、18ゲージの胃管針を用い、胃管を介して胃内に (i.g.) 投与する。1日1回投与の場合、標的容積は、3.33ml/kg、i.g.である。試験化合物の投与容積は、約1ml/ラットである。試験化合物を投与するビヒクルは、50mMクエン酸塩緩衝液 pH=5.0中のメチルセルロース (0.5%) + Tween 80 (0.1%) である。

#### 【0474】

血圧データは、Data Sciences Internationalのデータ収集プログラム (バージョン3.0) を用いて得られるであろう。血圧サンプルは、全研究にわたって1日当たり24時間、5秒にわたって1.5~3分間隔で記録する。このデータを、Data Scienceのデータ分析ソフトウェアにより、望ましい時間間隔の平均へと処理する。他のすべてのデータ解析は、Microsoft Excel (商標) スプレッドシートで行う。

10

20

30

40

50

## 【 0 4 7 5 】

本出願で述べられている全ての文書は、あたかも完全に記述されているかのように参照により明白に組み込まれるものとする。本発明または好ましいその1つまたは複数の実施形態の要素を紹介する場合、「1つの(a)」、「1つの(an)」、「この(the)」および「前記の(said)」という冠詞は、要素のうちの1つまたは複数が存在することを意味することが意図されている。「含む(comprising)」、「包含する(including)」および「有する(having)」という用語は、包括的であり、列挙された要素以外の追加の要素が存在することを意味することが意図されている。

## フロントページの続き

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 K	31/551
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12
			A 6 1 P	9/12

- (72)発明者 ロバート オー． ヒューズ  
アメリカ合衆国 63017 ミゾーリ州 チェスターフィールド市 チェスターフィールド・パークウェイ・ウェスト 700 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 アンドリュー シモン ベル  
イギリス国 CT13 9NJ ケント州 サンドイッチ市 ラムスゲート・ロード(番地なし) ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 デイヴィッド グラハム ブラウン  
イギリス国 CT13 9NJ ケント州 サンドイッチ市 ラムスゲート・ロード(番地なし) ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 ダフィッド リ・ス オーウェン  
イギリス国 CT13 9NJ ケント州 サンドイッチ市 ラムスゲート・ロード(番地なし) ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 マイケル ジョン パルマー  
イギリス国 CT13 9NJ ケント州 サンドイッチ市 ラムスゲート・ロード(番地なし) ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 クリストファー フィリップス  
イギリス国 CT13 9NJ ケント州 サンドイッチ市 ラムスゲート・ロード(番地なし) ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 デイヴィッド ルイス ブラウン  
アメリカ合衆国 63017 ミゾーリ州 チェスターフィールド市 チェスターフィールド・パークウェイ・ウェスト 700 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 イヴェット マーリーン フォビアン  
アメリカ合衆国 63017 ミゾーリ州 チェスターフィールド市 チェスターフィールド・パークウェイ・ウェスト 700 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 ジョン ニコラス フレスコス  
アメリカ合衆国 63017 ミゾーリ州 チェスターフィールド市 チェスターフィールド・パークウェイ・ウェスト 700 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 スティーヴン エドワード ヒースリー  
アメリカ合衆国 63017 ミゾーリ州 チェスターフィールド市 チェスターフィールド・パークウェイ・ウェスト 700 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 エリック ジョン ジャコブセン  
アメリカ合衆国 63017 ミゾーリ州 チェスターフィールド市 チェスターフィールド・パークウェイ・ウェスト 700 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

- 内
- (72)発明者 トッド マイケル マドゥックス  
 アメリカ合衆国 63017 ミズーリ州 チェスターフィールド市 チェスターフィールド・パークウェイ・ウェスト 700 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 ブレント ヴァーギル ミシュク  
 アメリカ合衆国 63017 ミズーリ州 チェスターフィールド市 チェスターフィールド・パークウェイ・ウェスト 700 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 ジョン メイジャー モリネアウクス  
 アメリカ合衆国 63017 ミズーリ州 チェスターフィールド市 チェスターフィールド・パークウェイ・ウェスト 700 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 ジョセフ ブレアー ムーン  
 アメリカ合衆国 63017 ミズーリ州 チェスターフィールド市 チェスターフィールド・パークウェイ・ウェスト 700 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 ドナルド ジョセフ ロジェ ジュニア .  
 アメリカ合衆国 63017 ミズーリ州 チェスターフィールド市 チェスターフィールド・パークウェイ・ウェスト 700 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 マイケル ブレント トレフソン  
 アメリカ合衆国 63017 ミズーリ州 チェスターフィールド市 チェスターフィールド・パークウェイ・ウェスト 700 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内
- (72)発明者 ジョン キース ウォーカー  
 アメリカ合衆国 63017 - 1732 ミズーリ州 チェスターフィールド市 チェスターフィールド・パークウェイ・ウェスト 700 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

審査官 齋藤 恵

- (56)参考文献 特開2002-322179(JP,A)  
 特開2000-128883(JP,A)  
 特開2000-128884(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 471/04  
 A61K 31/4985~551  
 A61P 9/08~12  
 A61P 11/00  
 A61P 13/12  
 A61P 25/00  
 A61P 29/00  
 C07D 519/00  
 CAplus(STN)  
 REGISTRY(STN)