

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6689299号  
(P6689299)

(45) 発行日 令和2年4月28日(2020.4.28)

(24) 登録日 令和2年4月9日(2020.4.9)

(51) Int.Cl.

F 1

<b>C07D 487/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C 07 D 487/04	1 4 1
<b>A61P 31/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C 07 D 487/04	C S P
<b>A61P 31/12</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 P 31/14	
<b>A61P 43/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 P 31/12	
<b>A61P 25/28</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 P 43/00	1 1 1

請求項の数 15 (全 40 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-566742 (P2017-566742)  
 (86) (22) 出願日 平成28年6月10日 (2016.6.10)  
 (65) 公表番号 特表2018-522861 (P2018-522861A)  
 (43) 公表日 平成30年8月16日 (2018.8.16)  
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2016/063383  
 (87) 國際公開番号 WO2016/206999  
 (87) 國際公開日 平成28年12月29日 (2016.12.29)  
 審査請求日 令和1年6月3日 (2019.6.3)  
 (31) 優先権主張番号 15173687.3  
 (32) 優先日 平成27年6月24日 (2015.6.24)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 517102282  
 キュロヴィル・アクチボラグ  
 スウェーデン国 391 27 カルマル  
 , ピーオーボックス 716  
 (74) 代理人 100140109  
 弁理士 小野 新次郎  
 (74) 代理人 100118902  
 弁理士 山本 修  
 (74) 代理人 100106208  
 弁理士 宮前 徹  
 (74) 代理人 100120112  
 弁理士 中西 基晴  
 (74) 代理人 100122644  
 弁理士 寺地 拓己

最終頁に続く

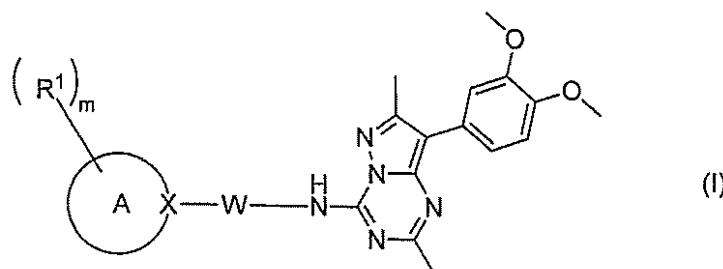
(54) 【発明の名称】療法に有用なピラゾロ[1, 5-a]トリアジン-4-アミン誘導体

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式(I) :

## 【化 1】



10

[式中、

W は、 C H 2 であり；X は、 C であり；環 A は、 フェニル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール であり；

m は、 0 ~ 3 の整数であり；

それぞれの R<sup>1</sup> は、 1 個以上のハロゲンによって置換されていてもよい C 1 - C 6 アルキル、 R<sup>2</sup> O、ハロゲン、 R<sup>3</sup> R<sup>4</sup> N C (O)、 R<sup>5</sup> C (O) N (R<sup>6</sup>)、 R<sup>7</sup> O C (O)、 R<sup>8</sup> C (O) O、 R<sup>9</sup> S (O)<sub>2</sub>、 R<sup>10</sup> S (O)<sub>2</sub> N (H)、 R<sup>11</sup> C (O)、 R

20

$R^1$  が  $R^1$   $R^3$   $N$ 、 $-O$ 、及び  $R^1$   $R^4$   $R^1$   $R^5$   $NS(O)_2$  より独立して選択され；そして  $m$  が少なくとも 2 である場合、環 A の隣接原子へ付く 2 つの  $R^1$  は、それらが付く原子と一緒に、5 若しくは 6 員の複素環式環又は炭素環式環を形成する場合があり；

それぞれの  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^1$   $R^2$ 、 $R^1$   $R^3$ 、及び  $R^1$   $R^4$  は、H と  $C_1 - C_6$  アルキルより独立して選択され、ここでどのアルキルも、1 個以上のハロゲンによって置換されていてもよく；

$R^1$   $R^5$  は、H、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $R^1$   $R^6$   $C(O)$ 、 $R^1$   $R^7$   $O$   $C(O)$ 、及び  $R^1$   $R^8$   $R^1$   $R^9$   $NC(O)$  より選択され；そして

それぞれの  $R^1$   $R^6$ 、 $R^1$   $R^7$ 、 $R^1$   $R^8$ 、及び  $R^1$   $R^9$  は、H と  $C_1 - C_6$  アルキルより独立して選択され、ここでどのアルキルも、1 個以上のハロゲンによって置換されていてもよい] の化合物又はその医薬的に許容される塩。10

**【請求項 2】**

環 A がフェニル又は 6 員ヘテロアリールである、請求項 1 の化合物又はその医薬的に許容される塩。

**【請求項 3】**

環 A がフェニルである、請求項 1 又は請求項 2 に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

**【請求項 4】**

環 A が 5 若しくは 6 員ヘテロアリールである、請求項 1 の化合物又はその医薬的に許容される塩。20

**【請求項 5】**

環 A が環中に 1 個以上の窒素原子を有する 6 員ヘテロアリールである、請求項 4 に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

**【請求項 6】**

環 A がピリジニルである、請求項 5 に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

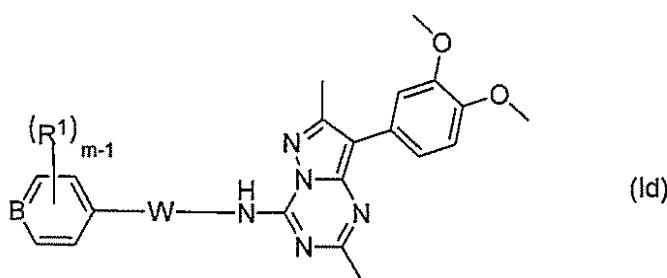
**【請求項 7】**

$m$  が 0 ~ 2 の整数である、請求項 1 ~ 請求項 6 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

**【請求項 8】**

化合物が、式 (Id) :

**【化 2】**



[式中、 $m$  は、1、2、又は 3 であり；B は、N、 $N^+(O^-)$ 、又は  $CR^1$  である] によって表されるものである、請求項 1 に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。40

**【請求項 9】**

$m$  が 1 又は 2 である、請求項 1 ~ 請求項 8 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

**【請求項 10】**

8 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - N - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 2 , 7 - ジメチル - ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 3, 5] トリアジン - 4 - アミン、  
8 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 , 7 - ジメチル - N - [(4 - (トリフルオロメチル)フェニル)メチル] ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 3, 5] トリアジン - 4 - アミン、

8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - N - ( p - トリルメチル )  
 ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、  
 8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - N - [ ( 4 - イソプロピルフェニル ) メチル ]  
 - 2 , 7 - ジメチル - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、  
 8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - N - ( 2 - ピリジルメチル )  
 ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、  
 8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - N - ( 4 - ピリジルメチル )  
 ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、

、  
N - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、 10

N - [ 4 - [ [ 8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - イル ] アミノ ] メチル ] フェニル ] アセトアミド、

8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - N - [ ( 4 - メトキシフェニル ) メチル ] - 2 , 7 - ジメチル - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、

8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - N - [ ( 3 - メチルスルホニルフェニル ) メチル ] ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン

、  
8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - N - [ ( 1 - オキシドピリジン - 1 - イウム - 4 - イル ) メチル ] ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、 20

8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - N - [ ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジル ) メチル ] - 2 , 7 - ジメチル - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン

、  
4 - [ [ 8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - イル ] アミノ ] メチル ] ベンゼンスルホンアミド、

N - ( 1 , 3 - ベンゾジオキソ - ル - 5 - イルメチル ) - 8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、 30

4 - [ [ 8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - イル ] アミノ ] メチル ] フェノール、

N - [ 4 - [ [ 8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - イル ] アミノ ] メチル ] フェニル ] メタンスルホンアミド、

N - ベンジル - 8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、

8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - N - ( 2 - チエニルメチル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、 40

8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - N - ( 3 - ピリジルメチル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、

8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - N - [ ( 5 - メチル - 2 - フリル ) メチル ] ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、

N - [ 4 - [ [ 8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - イル ] アミノ ] メチル ] フェニル ] スルホニルカルバミン酸メチル、

N - [ 4 - [ [ 8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - イル ] アミノ ] メチル ] フェニル ] スルホニルプロパンアミド、

N - メチル - 4 - [ [ [ 8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - イル ] アミノ ] メチル ] ベンゼンスルホンアミド、

8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - N - [ ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) メチル ] ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、

8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - N - [ ( 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル ) メチル ] ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、

8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - N - [ ( 2 - メチルピリミジン - 5 - イル ) メチル ] ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、

8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - N - [ ( ピリダジン - 4 - イル ) メチル ] ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、及び

8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - N - [ ( 6 - メチルピリジン - 3 - イル ) メチル ] ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミンより選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

#### 【請求項 1 1】

ウイルス感染症の治療における使用のための、請求項 1 ~ 請求項 10 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物。

20

#### 【請求項 1 2】

ウイルス感染症が非エンベロープ一本鎖 (+) RNA ウイルス感染症である、請求項 1 1 に記載の使用のための医薬組成物。

#### 【請求項 1 3】

神経変性疾患、敗血症、癌、麻痺、心筋炎、糖尿病、風邪、手足口病、ヘルパンギーナ、胸膜痛、下痢、皮膚粘膜病変、呼吸器疾患、結膜炎、筋炎、及び慢性疲労症候群より選択される障害の治療における使用のための、請求項 1 1 又は請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 請求項 10 のいずれか 1 項に記載の化合物を含み、医薬的に許容される賦形剤を含んでいてもよい医薬組成物。

30

#### 【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 請求項 10 のいずれか 1 項に記載の化合物の、ウイルス感染症の治療用医薬品の製造への使用。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【技術分野】

##### 【0 0 0 1】

本発明は、療法において、特に、糖尿病、癌、アルツハイマー病や筋委縮性側索硬化症のような神経変性疾患といった、ある種のウイルスによって引き起こされる状態の治療において有用性を有する新規化合物に概して関する。

40

##### 【0 0 0 2】

より特別には、本発明は、療法において有用性を有するピラゾロ [ 1 , 5 - a ] トリアジン - 4 - アミン誘導体に関する。

##### 【背景技術】

##### 【0 0 0 3】

ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] トリアジン - 4 - アミンは、医化学においてかつて使用された骨格 (scaffold) であって、その誘導体は、潜在的な抗不安薬及び抗うつ薬となり得る、コルチコトロピン放出因子受容体 - 1 ( C R F 1 ) アンタゴニストとしてのその有力な有用性で知られている ( 例えは、Gilligan et al ( J. Med. Chem. 2009, 52, 3073-3083) )。ペキサセルフォント ( pexacerfont ) は、ブリストル - マイヤーズ・スクイブ社によって

50

開発されたピラゾロ[1,5-a]トリアジン-4-アミン薬であって、臨床的に試験されたことがあるCRF-1アンタゴニストとして作用する。この骨格は、様々な疾患の治療に有用な、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤(WO2013128029)、カゼインキナーゼ阻害剤、及びDYRK1Aキナーゼ阻害剤(WO2010103486)にも存在すると記載されている。さらにこの骨格は、カンナビノイド1受容体アンタゴニストに存在すると記載されている(J. Pharm. Exp. Ther. (2010), 335(1), 103-113)。

## 【0004】

ホスファチジルイノシトール4-キナーゼ(PI4K)阻害剤にも類似の骨格が存在すると記載されており(McLeod et al, ACS Med. Chem. Lett. 2013, 4(7), 585-589; van der Schaar et al, Antimicrobial Agents Chemother. 2013, 57(10), 4971-4981)、PI4Kの阻害剤は、強力な抗ウイルス薬であると示されている(Bianco et al, PLoS Pathogens, 2012, 8(3), 1-17; LaMarche et al, Antimicrob. Agents and Chemother. 2012, 56(10), 5149-5156; Decor et al, Bioorg Med Chem Lett. 2013, 23, 3841-7)。

## 【0005】

ピラゾロ[1,5-a]トリアジン-4-アミンは、Mejdrova et al (J. Med. Chem., 2015, 58 (9), pp 3767-3793)において、抗ウイルス力のあるPI4K阻害剤として記載されている。

## 【0006】

新たな治療活性化合物へのニーズが依然として存在する。

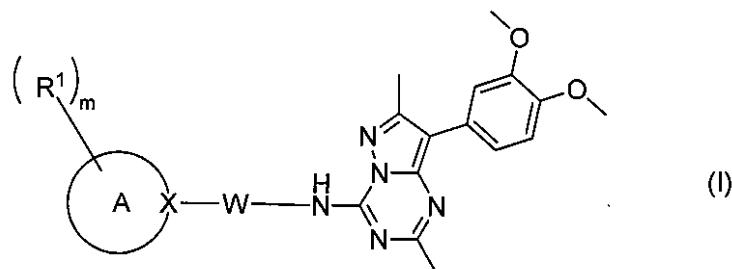
## 【発明の概要】

## 【0007】

第一の側面は、式(I)：

## 【0008】

## 【化1】



## 【0009】

## [式中、

Wは、CH<sub>2</sub>又はCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>であり；

Xは、C又はCHであり；

環Aは、5若しくは6員カルボシクリル又は5若しくは6員ヘテロシクリルであり；

mは、0~3の整数であり；

それぞれのR<sup>1</sup>は、1個以上のハロゲンによって置換されていてもよいC1-C6アルキル、R<sup>2</sup>O、ハロゲン、R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>NC(O)、R<sup>5</sup>C(O)N(R<sup>6</sup>)、R<sup>7</sup>OC(O)、R<sup>8</sup>C(O)O、R<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>、R<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>N(H)、R<sup>11</sup>C(O)、R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>N、-O、及びR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>NS(O)<sub>2</sub>より独立して選択され；そして

mが少なくとも2である場合、環Aの隣接原子へ付く2つのR<sup>1</sup>は、それらが付く原子と一緒に、5若しくは6員の複素環式環又は炭素環式環を形成する場合があり；

それぞれのR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、及びR<sup>14</sup>は、HとC1-C6アルキルより独立して選択され、ここでどのアルキルも、1個以上のハロゲンによって置換されていてもよく；

R<sup>15</sup>は、H、C1-C6アルキル、R<sup>16</sup>C(O)、R<sup>17</sup>OC(O)、及びR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>NC(O)より選択され；そして

それぞれのR<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、及びR<sup>19</sup>は、HとC1-C6アルキルより独立

20

30

40

50

して選択され、ここでどのアルキルも、1個以上のハロゲンによって置換されていてよい]の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

【0010】

式(I)の化合物のいくつかの態様では、WがCH<sub>2</sub>であり、XがCであり、そして環Aがフェニル又は5若しくは6員ヘテロアリールである；例えば、WがCH<sub>2</sub>であり、XがCであり、そして環Aがフェニルである；又は、WがCH<sub>2</sub>であり、XがCであり、そして環Aが5若しくは6員ヘテロアリールである；又は、WがCH<sub>2</sub>であり、XがCであり、そして環Aが6員ヘテロアリールである；又は、WがCH<sub>2</sub>であり、XがCであり、そして環Aが5員ヘテロアリールである。

【0011】

さらなる側面は、ホスファチジルイノシトール4-キナーゼIIIの阻害剤としての使用のための、式(I)の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

さらなる側面は、療法における使用のための、式(I)の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

【0012】

なおさらなる側面は、式(I)の化合物又はその医薬的に許容される塩を含み、医薬的に許容される賦形剤を含んでいてよい医薬組成物である。

さらなる側面は、ウイルス感染症の治療における使用のための、式(I)の化合物又はその医薬的に許容される塩である。いくつかの態様において、ウイルス感染症は、非エンベロープ一本鎖(+)RNAウイルス感染症である。

【0013】

なおさらなる側面は、多発性硬化症のような神経変性疾患、パーキンソン病、筋委縮性側索硬化症、アルツハイマー病、ハンチントン病、急性灰白髄炎、脳炎、髄膜炎、敗血症、癌、麻痺、心筋炎、糖尿病、風邪、手足口病、ヘルパンギーナ、胸膜痛、下痢、皮膚粘膜病変、呼吸器疾患、結膜炎、筋炎、及び慢性疲労症候群の治療における使用のための、式(I)の化合物又はその医薬的に許容される塩である。

【0014】

また、式(I)の化合物又はその医薬的に許容される塩の、本明細書の上記に言及した障害の治療用の医薬組成物の製造への使用、並びに本明細書の上記に言及した障害の治療の必要な哺乳動物への式(I)の化合物又はその医薬的に許容される塩の治療有効量の投与によるその治療のための方法が提供される。

【発明を実施するための形態】

【0015】

「医薬的に許容される」は、概して安全、非毒性で、生物学的にも他の点でも望ましくない医薬組成物を製造する場合に有用であることを意味して、ヒトへの医薬使用だけでなく獣医学的使用にも有用であることが含まれる。

【0016】

本明細書に使用される「治療」には、指定される障害又は状態の予防、又は一度確立した障害の改善又は消失が含まれる。

「有効量」は、治療される対象に対して治療効果を付与する、化合物の量を意味する。治療効果は、客観的(即ち、何らかの検査又はマーカーによって測定可能)であっても、主観的(即ち、対象が効果の徴候を示すか又は効果を感じる)であってもよい。

【0017】

他に述べることも示すこともなければ、「C1-6アルキル」という用語は、1~6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖のアルキル基を意味する。前記C1-6アルキルの例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチルと、直鎖及び分岐鎖のペンチル及びヘキシルが含まれる。

【0018】

他に述べることも示すこともなければ、「ハロゲン」(又は「ハロ」)という用語は、フッ素(F)、塩素(Cl)、又は臭素(Br)を意味する。

10

20

30

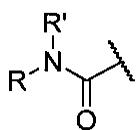
40

50

R R' N C (O) 型の部分は、式：

【0019】

【化2】



【0020】

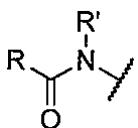
の部分である。

R C (O) N (R') 型の部分は、式：

10

【0021】

【化3】



【0022】

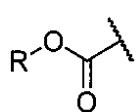
の部分である。

R O C (O) 型の部分は、式：

20

【0023】

【化4】



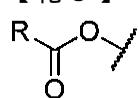
【0024】

の部分である。

R C (O) O 型の部分は、式：

【0025】

【化5】



30

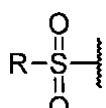
【0026】

の部分である。

R S (O) <sub>2</sub> 型の部分は、式：

【0027】

【化6】



40

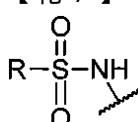
【0028】

の部分である。

R S (O) <sub>2</sub> N (H) 型の部分は、式：

【0029】

【化7】



【0030】

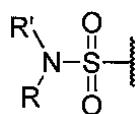
50

の部分である。

$RR'NS(O)_2$  型の部分は、式：

【0031】

【化8】



【0032】

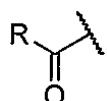
の部分である。

$RC(O)$  型の部分は、式：

10

【0033】

【化9】



【0034】

の部分である。

$RR'N$  型の部分は、式：

【0035】

【化10】

20



【0036】

の部分である。

本明細書に使用されるように、「カルボシクリル」又は「炭素環式環」という用語は、該環中に炭素原子だけを含有する、飽和又は不飽和（例、モノ不飽和又はジ不飽和）、非芳香族又は芳香族の環部分を意味する。

【0037】

非芳香族カルボシクリルの例は、ペンチル、ヘキシル、又はヘキセニルであり、一方フェニルは、芳香族カルボシクリルの例である。

30

「ヘテロシクリル」（又は「複素環式環」）という用語は、環中に、炭素原子だけでなく、例えば、窒素（N）、イオウ（S）、及び酸素（O）より選択される、少なくとも1個の他の原子、特にNとOを含有する、飽和又は不飽和で芳香族又は非芳香族の環部分を意味する。

【0038】

非芳香族である場合、ヘテロシクリルは、例えば、ピペリジニル、又は1,2,3,4-テトラヒドロピリジニルであり得る。非芳香族ヘテロシクリルの他の例には、モルホニル、ピロリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロチエニル、及びテトラヒドロフリルが含まれる。

40

【0039】

芳香族である場合、ヘテロシクリルは、「ヘテロアリール」と呼ばれる場合もあり、これは、フリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピロリル、ピラゾリル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、チエニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、及びテトラゾリルのような、少なくとも1個の環ヘテロ原子を含有する芳香族環を意味する。

【0040】

本明細書に使用される「芳香族」という用語は、芳香族の特性を有する不飽和の環部分を意味し、一方、本明細書に使用される「非芳香族」という用語は、飽和でも不飽和（例えば、多価不飽和）でもよいが、芳香族の特性は有さない環部分を意味する。

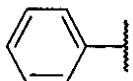
50

## 【0041】

「フェニル」という用語は、式： $C_6H_5-$ 、即ち：

## 【0042】

## 【化11】



## 【0043】

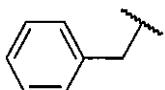
の部分を意味する。

「ベンジル」という用語は、式： $C_6H_5CH_2-$ 、即ち：

10

## 【0044】

## 【化12】



## 【0045】

の部分を意味する。

「メチレンジオキシビラジカル」は、式： $-OCH_2O-$ のビラジカルである。

「エチレンジオキシビラジカル」は、式： $-OCH_2CH_2O-$ のビラジカルである。

## 【0046】

20

本明細書に使用される「治療」には、指定される障害又は状態の予防、又は一度確立した障害の改善又は消失（即ち、治癒）が含まれる。

「有効量」は、治療される対象に対して治療効果を付与する、化合物の量を意味する。治療効果は、客観的（即ち、何らかの検査又はマーカーによって測定可能であること、例えば、治療される対象由来の生体試料中に測定可能なウイルス力価がないこと）であっても、主観的（即ち、対象が効果の徴候を示すか又は効果を感じる）であってもよい。

## 【0047】

「非エンベロープ一本鎖（+）RNAウイルス感染症」は、非エンベロープ一本鎖（+）RNAウイルスでの感染症を意味する。

「非エンベロープウイルス」とは、ウイルスのエンベロープを欠くウイルスである。

30

## 【0048】

「一本鎖（+）RNAウイルス」とは、一本鎖RNAである遺伝物質を有するウイルスであって、そのRNAは、該ウイルスが感染した細胞によって、ウイルスタンパク質へ即座に翻訳され得る。

## 【0049】

「哺乳動物」という用語は、ヒト又はあらゆる哺乳動物、例えば、靈長類、家畜、ペット動物、又は実験動物を意味する。そのような動物の例は、サル、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ブタ、イヌ、ネコ、ウサギ、マウス、ラット、等である。好ましくは、哺乳動物は、ヒトである。しかしながら、いくつかの態様において、哺乳動物は、動物、例えば、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、又はブタのような飼育動物である。いくつかの他の態様において、動物は、ペット、例えば、イヌ、ネコ、又はウサギである。

40

## 【0050】

「賦形剤」という用語は、薬剤の投与に役立つことが製剤技術分野の当業者に知られているような、医薬的に許容される化学品を意味する。それは、概して安全、非毒性で、生物学的に他の点でも望ましくない、医薬組成物を製造する場合に有用である化合物であって、ヒトへの医薬使用だけでなく獣医学的使用にも受容される賦形剤が含まれる。例示の賦形剤には、結合剤、界面活性剤、希釈剤、崩壊剤、抗粘着剤、及び滑沢剤が含まれる。

## 【0051】

以下、本明細書において、「式（I）の化合物」又は「本発明の化合物」と言えば、特

50

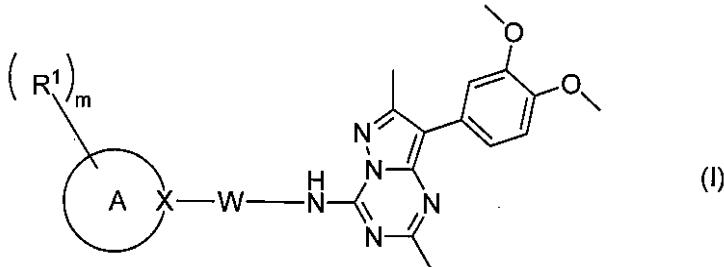
許請求の範囲において定義されるような、本発明による使用のための化合物への言及と解釈されたい。

【0052】

本明細書の上記に定義されるような、式(I)：

【0053】

【化13】



10

【0054】

の化合物では、WがCH<sub>2</sub>又はCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>である。いくつかの態様では、WがCH<sub>2</sub>である。いくつかの他の態様では、WがCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>である。

環Aにおいて、X部分は、C又はCHである。Xは、シクロヘキシル又はテトラヒドロフリルの場合のように、該環中の2つの隣接原子へ単結合によってのみ付く場合、CHであって、フェニル又はシクロヘキセン-1-イルの場合のように、Xが環中の1つの隣接原子へ二重結合によって付く場合、Xは、Cである。

20

【0055】

環Aは、5若しくは6員カルボシクリル又は5若しくは6員ヘテロシクリルである。いくつかの態様では、環Aが、5若しくは6員カルボシクリル又は5若しくは6員ヘテロアリールである。いくつかの態様では、環Aが5若しくは6員カルボシクリルである。いくつかの態様では、Aが5若しくは6員カルボシクリルである場合、それは、より特別には、6員カルボシクリル、例えば、ヘキシル又はフェニル、特にフェニルである。

【0056】

いくつかの態様では、例えば、環Aがフェニルである場合、環Aは、1~3のR<sup>1</sup>部分、例えば、1又は2のR<sup>1</sup>部分、又は1のR<sup>1</sup>部分(即ち、mが1~3である、mが1又は2である、又はmが1である)によって置換されている。いくつかの他の態様では、例えば環Aがフェニルである場合、mは、0、1、又は2であり、例えば、mは、0又は1である。

30

【0057】

いくつかの態様では、環Aがフェニルであって、mが1~3の整数である、例えば、mが1又は2である場合、少なくとも1つのR<sup>1</sup>がメタ位にある。いくつかの態様では、環Aがフェニルである場合、mが1であって、R<sup>1</sup>がメタ位にある。

【0058】

いくつかの特別な態様では、環Aがフェニルであって、mが1~3の整数である、例えば、mが1又は2であって、少なくとも1つのR<sup>1</sup>がメタ位にある場合、メタ位にある前記R<sup>1</sup>は、R<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>であって、ここでR<sup>9</sup>は、本明細書に定義される通りである(例えば、R<sup>9</sup>は、C1-C3アルキルである)か又はR<sup>9</sup>は、メチルである。これらの態様のいくつかでは、mが1である。さらに、これらの態様のいくつかでは、WがCH<sub>2</sub>である; 例えば、mが1であって、WがCH<sub>2</sub>である。

40

【0059】

このように、式(I)の化合物のいくつかの特別な態様では、環Aがメタ位において例えばR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>部分で置換されたフェニルであり; mが1、2又は3であり; 例えば、mが1又は2である; 又はmが1であり; そしてWがCH<sub>2</sub>である。

【0060】

いくつかの態様では、環Aがフェニルであって、mが1~3の整数である場合、少なく

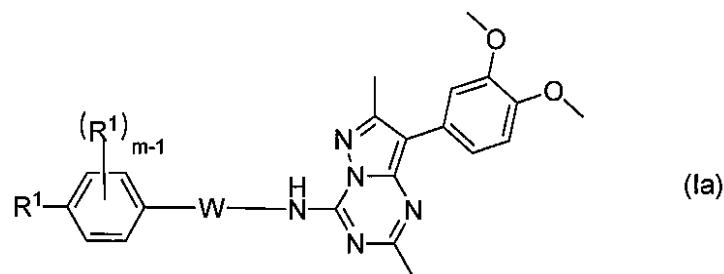
50

とも 1 つの  $R^1$  がパラ位にある。

いくつかの態様において、式 (I) の化合物は、式 (Ia) :

【0061】

【化14】



10

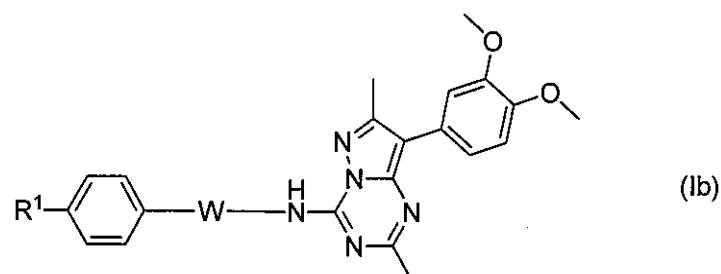
【0062】

[式中、mは、1、2、又は3であって、Wとそれぞれの  $R^1$  は、本明細書に定義される通りである]によって表され得る。

$m$  が 1 である場合、式 (Ia) の化合物は、式 (Ib) :

【0063】

【化15】



20

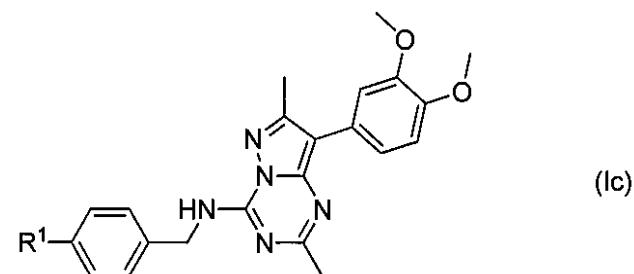
【0064】

[式中、Wと  $R^1$  は、本明細書に定義される通りである]によって表され得る。

式 (Ib) の化合物のいくつかの態様では、Wが  $C_6H_5$  であって、該化合物は、式 (Ic) :

【0065】

【化16】



30

【0066】

[式中、 $R^1$  は、本明細書に定義される通りである]によって表され得る。

式 (I) の化合物のいくつかの他の態様では、環 A が 5 若しくは 6 員ヘテロシクリルである。環 A がヘテロシクリルである場合、前記ヘテロシクリルは、1、2、3、又は4 個のヘテロ原子（例えば、1、2、又は3 個のヘテロ原子）、又は1 又は2 個のヘテロ原子（例えば、1 個のヘテロ原子）を含有し得て、それぞれのヘテロ原子は、N、O、及びS より（例えば、O と S より）独立して選択される。

【0067】

いくつかの態様では、環 A が 5 若しくは 6 員ヘテロシクリルである場合、それは、より特別には、5 員ヘテロシクリルである。いくつかの他の態様では、環 A が 5 若しくは 6 員

40

50

ヘテロシクリルである場合、それは、より特別には、6員ヘテロシクリルである。いくつかの態様では、環Aが5若しくは6員ヘテロシクリルである場合、前記ヘテロシクリルは、芳香族である、即ち、環Aは、5若しくは6員ヘテロアリールである。いくつかの態様では、環Aが5員ヘテロアリールである。いくつかの他の態様では、環Aが6員ヘテロアリールである。

【0068】

いくつかの態様では、環Aが、その少なくとも1個がNである、1個以上のヘテロ原子（例えば、1～3個のヘテロ原子；又は1又は2個のヘテロ原子）を含有する5員ヘテロアリールであり；例えば、環Aが、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニル、又はフリルである。

10

【0069】

いくつかの態様では、環Aが、その少なくとも1個がNである、2個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロアリールであり、例えば、環Aがピラゾリルである。

いくつかの態様では、環AがOとSより選択される1個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロアリールである、即ち、環Aがチエニル又はフリル（例えば、2-チエニル又は2-フリル）である。

【0070】

いくつかの態様では、環Aが5員ヘテロアリールであって、mが0～3又は0～2の整数である（例えば、mが0又は1である）。例えば、いくつかの態様では、環Aがピラゾリル（例、1H-ピラゾール-3-イル）であり；mが、1、2、又は3であり（例えば、mが1又は2であるか又はmが1であり）、そして少なくとも1つのR<sup>1</sup>が環窒素へ付く。例えば、いくつかの態様では、1つのR<sup>1</sup>によって置換されている環Aが、1-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-1H-ピラゾール-3-イル又は1-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル-1H-ピラゾール-3-イル（特に、1-メチル-1H-ピラゾリル-3-イル）より選択されて、1又は2のさらなるR<sup>1</sup>（例えば、1のさらなるR<sup>1</sup>）によって置換されていてもよく、あるいは、さらなるR<sup>1</sup>によって置換されない（即ち、mが1である）。これらの態様のいくつかでは、WがCH<sub>2</sub>である。

20

【0071】

いくつかの態様では、環Aが6員ヘテロアリールである。環Aが6員ヘテロアリールである場合、前記ヘテロアリールは、例えば、ピリジニル、ピリミジニル、又はピリダジニルより、例えば、ピリジル（ピリジニルとも呼ばれる）、即ち、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イルより選択され得て、特にそれは、ピリジン-4-イルであり得る。

30

【0072】

例えば、本明細書の下記に定義されるような式（I f）の化合物のいくつかの態様では、環Aがピリジン-3-イル又はピリジン-4-イルである。いくつかの態様では、環Aがピリジン-3-イルであり、例えば、環Aがピリジン-3-イルであって、mが0、1、又は2である（例えば、mが0又は1である）。いくつかの態様では、環Aがピリジン-3-イルであり、mが1であり、そしてR<sup>1</sup>がパラ位にある；例えば、環Aがピリジン-3-イルであり、mが1であり、そしてR<sup>1</sup>がパラ位にあって、R<sup>2</sup>Oである。

40

【0073】

いくつかの他の態様では、環Aが、5若しくは6員カルボシクリル、特に6員カルボシクリル（フェニル及びヘキシルのような）より、そして1個のヘテロ原子だけを含有する5若しくは6員ヘテロシクリル（例、テトラヒドロフリル、チエニル、フリル、及びピリジル）より選択される。

【0074】

いくつかの他の態様では、環Aがフェニル又は5若しくは6員ヘテロアリールである。いくつかの他の態様では、環Aがフェニル又は5員ヘテロアリールである。なお他の態様では、環Aがフェニル又は6員ヘテロアリールである。

【0075】

50

いくつかの態様では、環 A がフェニルであり、前記フェニルは、R<sup>1</sup>置換基をパラ位に有して、1又は2のさらなるR<sup>1</sup>部分によって置換されていてもよい；又は環 A が、ヘテロ原子、例えば窒素(N)をパラ位に有する6員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、1、2、又は3のR<sup>1</sup>部分によって置換されていてもよくて、前記ヘテロアリールは、1個以上のさらなるヘテロ原子(例、N)、例えば、1又は2個のさらなるNを含有してもよい；又は環 A が、N<sup>+</sup>(O<sup>-</sup>)をパラ位に有する6員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、1、2、又は3のR<sup>1</sup>部分によって置換されていてもよくて、前記ヘテロアリールは、1個以上のさらなるヘテロ原子(例、N)、1又は2個のさらなるN)を含有してもよい。

【0076】

10

いくつかの態様では、環 A が、置換基R<sup>1</sup>をパラ位に有するフェニルであり、前記フェニルは、1又は2のさらなるR<sup>1</sup>部分によって置換されていてもよい；又は環 A が、ヘテロ原子、例えば窒素(N)をパラ位に有する6員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、1、2、又は3のR<sup>1</sup>部分によって置換されていてもよくて、前記ヘテロアリールは、1個以上のさらなるヘテロ原子(例、N)、例えば1又は2個のさらなるNを含有してもよい。

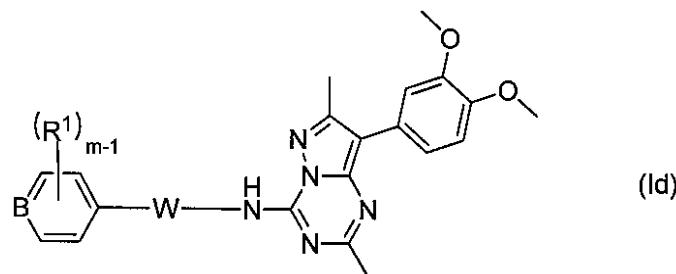
【0077】

いくつかの態様において、式(I)の化合物は、式(I d)：

【0078】

【化17】

20



【0079】

[式中、mは、1、2、又は3であり、例えば、mは、1又は2であり、特にmは、1であり；Bは、N、N<sup>+</sup>(O<sup>-</sup>)、又はCR<sup>1</sup>であり、そしてWとそれぞれのR<sup>1</sup>は、本明細書に定義される通りであり；例えば、Wは、CH<sub>2</sub>である]によって表されるものである。

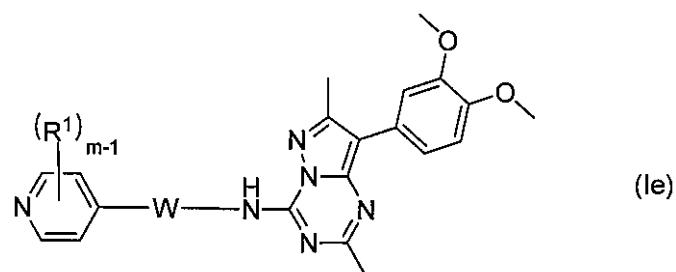
30

【0080】

式(I d)の化合物のいくつかの態様では、BがN又はN<sup>+</sup>(O<sup>-</sup>)であり、特にBがNである。いくつかの態様では、BがNであり、即ち、該化合物は、式(I e)：

【0081】

【化18】



【0082】

[式中、mは、1、2、又は3であり、例えば、mは、1又は2であり、特にmは、1であり；そしてWとそれぞれのR<sup>1</sup>は、本明細書に定義される通りであり；例えば、Wは、CH<sub>2</sub>である]によって表され得る。

50

## 【0083】

式(I)の化合物において、mは、環Aへ付くR<sup>1</sup>部分の数を示して、0~3の整数である。いくつかの態様では、mが1~3の整数であり、例えば、mが1又は2である。いくつかの他の態様では、mが0~2の整数であり、例えば、mが0又は1である。いくつかの態様では、mが1である。

## 【0084】

式(I)の化合物において、それぞれのR<sup>1</sup>は、1個以上のハロゲンによって置換されてもよいC1-C6アルキル、R<sup>2</sup>O、ハロゲン、R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>NC(O)、R<sup>5</sup>C(O)N(R<sup>6</sup>)、R<sup>7</sup>OC(O)、R<sup>8</sup>C(O)O、R<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>、R<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>N(H)、R<sup>11</sup>C(O)、R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>N、-O、及びR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>NS(O)<sub>2</sub>より独立して選択され；そしてmが少なくとも2である場合、環Aの隣接原子へ付く2つのR<sup>1</sup>は、それらが付く原子と一緒に、5若しくは6員の複素環式環又は炭素環式環を形成する場合がある。

## 【0085】

いくつかの態様では、それぞれのR<sup>1</sup>が、1個以上のハロゲンによって置換されてもよいC1-C6アルキル、R<sup>2</sup>O、ハロゲン、R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>NC(O)、R<sup>5</sup>C(O)N(R<sup>6</sup>)、R<sup>7</sup>OC(O)、R<sup>8</sup>C(O)O、R<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>、R<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>N(H)、R<sup>11</sup>C(O)、R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>N、及びR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>NS(O)<sub>2</sub>より独立して選択され；そしてmが少なくとも2である場合、環Aの隣接原子へ付く2つのR<sup>1</sup>は、それらが付く原子と一緒に、5若しくは6員の複素環式環又は炭素環式環を形成する場合がある。

## 【0086】

いくつかの態様では、それぞれのR<sup>1</sup>が、C1-C6アルキル、R<sup>2</sup>O、ハロゲン、R<sup>5</sup>C(O)N(R<sup>6</sup>)、R<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>、R<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>N(H)、-O、及びR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>NS(O)<sub>2</sub>より独立して選択される。

## 【0087】

R<sup>1</sup>がC1-C6アルキルである場合、前記アルキルは、例えば、メチル、エチル、及びイソプロピルのような、C1-C4アルキル(例えば、C1-C3アルキル)より選択され得る。

## 【0088】

R<sup>2</sup>O、R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>NC(O)、R<sup>5</sup>C(O)N(R<sup>6</sup>)、R<sup>7</sup>OC(O)、R<sup>8</sup>C(O)O、R<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>、R<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>N(H)、R<sup>11</sup>C(O)、R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>N、及びR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>NS(O)<sub>2</sub>の部分において、それぞれ1つのR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、及びR<sup>14</sup>は、HとC1-C6アルキルより独立して選択される。いくつかの態様では、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、及びR<sup>14</sup>のそれぞれ1つが、HとC1-C4アルキルより、例えば、HとC1-C3アルキルより、又はH、メチル、及びエチルより、特にHとメチルより独立して選択される。

## 【0089】

いくつかの他の態様では、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、及びR<sup>14</sup>のそれぞれ1つが、C1-C6アルキルより、例えばC1-C4アルキルより、C1-C3アルキルより、又はメチルとエチルより、特にメチルより独立して選択される。

## 【0090】

いくつかの態様では、R<sup>5</sup>C(O)N(R<sup>6</sup>)部分において、R<sup>5</sup>が本明細書の上記に定義される通りであって、R<sup>6</sup>がHである。

R<sup>14</sup>R<sup>15</sup>NS(O)<sub>2</sub>部分において、R<sup>14</sup>は、本明細書の上記に定義される通りであり、例えば、R<sup>14</sup>は、H又はCH<sub>3</sub>であるか又はR<sup>14</sup>は、Hであって、R<sup>15</sup>は、H、C1-C6アルキル、R<sup>16</sup>C(O)、R<sup>17</sup>OC(O)、及びR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>NC(O)より選択される。いくつかの態様では、R<sup>15</sup>が、HとC1-C6アルキルより、例えばHとC1-C4アルキルより、又はHとCH<sub>3</sub>のように、HとC1-C3アルキル

10

20

30

40

50

より選択される。いくつかの他の態様では、 $R^{1-5}$ が、C1-C6アルキル、 $R^{1-6}C(O)$ 、 $R^{1-7}OC(O)$ 、及び $R^{1-8}R^{1-9}NC(O)$ より、例えば、 $R^{1-6}C(O)$ 、 $R^{1-7}OC(O)$ 、及び $R^{1-8}R^{1-9}NC(O)$ より選択される。

## 【0091】

$R^{1-6}C(O)$ 、 $R^{1-7}OC(O)$ 、及び $R^{1-8}R^{1-9}NC(O)$ のいずれにおいても、 $R^{1-6}$ 、 $R^{1-7}$ 、 $R^{1-8}$ 、及び $R^{1-9}$ のそれぞれ1つは、HとC1-C6アルキルより、例えばHとC1-C4アルキルより、又はHとCH<sub>3</sub>のように、HとC1-C3アルキルより独立して選択される。いくつかの態様では、 $R^{1-6}$ 、 $R^{1-7}$ 、 $R^{1-8}$ 、及び $R^{1-9}$ のそれぞれ1つが、C1-C6アルキルより、例えばC1-C4アルキルより、又はC1-C3アルキルより独立して選択され、例えば、それぞれがCH<sub>3</sub>である。

10

## 【0092】

$R^1$ がハロゲンである場合、前記ハロゲンは、例えば、F、Cl、及びBrより選択され得る。いくつかの態様において、 $R^1$ がハロゲンである場合、前記ハロゲンは、F又はCl、特にClである。いくつかの他の態様において、 $R^1$ がハロゲンである場合、前記ハロゲンは、Fである。

## 【0093】

$R^1$ がアルキル部分であるか又はアルキル部分を含む場合、どのそのようなアルキル部分も、1個以上のハロゲンによって、特に1個以上のFによって置換され得る。

ある $R^1$ が-Oである場合、前記-Oは、好ましくは、環A中の窒素原子へ付く。即ち、環Aは、窒素含有ヘテロシクリルである。

20

## 【0094】

いくつかの態様において、mが少なくとも2である、例えばmが2である場合、環Aの隣接原子へ付く2つの $R^1$ は、それらが付く原子と一緒に、5若しくは6員の複素環式環又は炭素環式環、例えば、1又は2個の酸素原子を含有する5若しくは6員環のような、5若しくは6員の複素環式環を形成する。例えば、環Aの隣接原子へ付く2つの $R^1$ は、一緒にになって、メチレンジオキシビラジカル又はエチレンジオキシビラジカルを形成し得る。

## 【0095】

いくつかの態様において、環Aの隣接原子へ付く2つの $R^1$ がそれらが付く原子と一緒に5若しくは6員の複素環式環又は炭素環式環を形成する場合、前記環は、5員複素環式環、例えば、1,3-ジオキソール又は1,3-ジオキソランである。

30

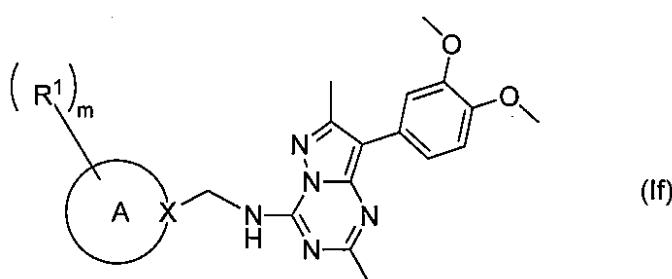
## 【0096】

本明細書に記載される様々な態様の特徴は、相互に不適合でなければ、又他に特定されなければ、本発明の範囲内で自由に組み合わことが可能であると理解されたい。

例えば、WがCH<sub>2</sub>である、いくつかの態様において、該化合物は、式(I f)：

## 【0097】

## 【化19】



40

## 【0098】

[式中、

Xは、Cであり；

環Aは、フェニル又は5若しくは6員ヘテロアリールであり；

mは、0~3；例えば、0~2の整数であるか又はmは、0又は1であり：

50

そしてそれぞれの  $R^1$  は、本明細書の上記に定義される通りである] によって表されるようなものである。

【0099】

式 (I f) の化合物のいくつかの態様では、それぞれの  $R^1$  が、1 個以上のハロゲンによって置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキル、 $R^2O$ 、ハロゲン、 $R^5C(O)N(R^6)$ 、 $R^9S(O)_2$ 、 $R^{10}S(O)_2N(H)$ 、及び  $R^{14}R^{15}NS(O)_2$  より独立して選択され；そして  $m$  が少なくとも 2 である場合、環 A の隣接原子へ付く 2 つの  $R^1$  は、それらが付く原子と一緒に、5 若しくは 6 員の複素環式環又は炭素環式環、例えば、5 若しくは 6 員で飽和又はモノ不飽和の複素環式環又は炭素環式環、特に環 A の隣接原子へ付くメチレンジオキシビラジカル又はエチレンジオキシビラジカルによって形成される環を形成する場合があり；

それぞれの  $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、及び  $R^{14}$  は、H と  $C_1 - C_6$  アルキルより独立して選択され、ここでどのアルキルも、1 個以上のハロゲンによって置換されていてもよく；

$R^{15}$  は、H、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $R^{16}C(O)$ 、 $R^{17}OC(O)$ 、及び  $R^{18}R^{19}NC(O)$  より選択され；そして

それぞれの  $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、及び  $R^{19}$  は、H と  $C_1 - C_6$  アルキルより独立して選択され、ここでどのアルキルも、1 個以上のハロゲンによって置換されていてもよい。

【0100】

これらの態様のいくつかでは、それぞれの  $R^1$  が、1 個以上のハロゲンによって置換されていてもよい  $C_1 - C_6$  アルキル、 $R^2O$ 、ハロゲン、 $R^5C(O)N(R^6)$ 、 $R^9S(O)_2$ 、 $R^{10}S(O)_2N(H)$ 、及び  $R^{14}R^{15}NS(O)_2$  より独立して選択され；そして  $m$  が少なくとも 2 である場合、環 A の隣接原子へ付く 2 つの  $R^1$  は、それらが付く原子と一緒に、5 若しくは 6 員の複素環式環又は炭素環式環、例えば、5 若しくは 6 員で飽和又はモノ不飽和の複素環式環又は炭素環式環、特に環 A の隣接原子へ付くメチレンジオキシビラジカル又はエチレンジオキシビラジカルによって形成される環を形成する場合があり；

それぞれの  $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、及び  $R^{14}$  は、H と  $C_1 - C_6$  アルキルより独立して選択され、ここでどのアルキルも、1 個以上のハロゲンによって置換されていてもよく；そして

$R^{15}$  は、H と  $C_1 - C_6$  アルキルより選択され、そしてここでどのアルキルも、1 個以上のハロゲンによって置換されていてもよい。

【0101】

上記の態様では、どの  $C_1 - C_6$  アルキルも、好ましくは、 $C_1 - C_3$  アルキル、例えば  $C_1 - C_2$  アルキル、特に  $CH_3$  である。

さらに、どのアルキルも、1 個以上のハロゲンによって置換される場合、それぞれのそのようなハロゲンは、好ましくは F である。例えば、式 (I f) の化合物のいくつかの態様では、それぞれの  $R^1$  が、F、C1、 $CF_3$ 、 $CH_3$ 、 $CH_3C(O)NH$ 、 $CH_3O$ 、 $CH_3S(O)_2$ 、 $NH_2S(O)_2$ 、 $OH$ 、 $CH_3S(O)_2NH$ 、及び  $CH_3NH$  より選択されるか又は、環 A の隣接原子へ付く 2 つの  $R^1$  が一緒にメチレンジオキシビラジカルを形成する。

【0102】

これらの態様のいくつかでは、環 A がフェニルである場合、 $m$  は、1 ~ 3、例えば 1 ~ 2 の整数であり、特に  $m$  は、1 であり；そして環 A がヘテロアリールである場合、 $m$  は、0 ~ 2 の整数であり、例えば  $m$  は、0 又は 1 である。

【0103】

式 (I f) の化合物のいくつかの態様では、環 A がフェニルであって、 $m$  が 1 又は 2 であるか、又は A が 5 若しくは 6 員ヘテロアリールであって、 $m$  が 0 又は 1 である。

いくつかの態様では、環 A がフェニル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリールであって、 $m$

10

20

30

40

50

が 0 又は 1 である。これらの態様のいくつかでは、環 A がフェニルである。これらの態様のいくつかでは、環 A が 5 若しくは 6 員ヘテロアリールである。これらの態様のいくつかでは、環 A が 6 員ヘテロアリールである。これらの態様のいくつかでは、環 A が 5 員ヘテロアリールである。

【 0 1 0 4 】

式 ( I ) の化合物 ( 例えば、式 ( I f ) の化合物 ) のいくつかの態様では、環 A が、フェニル、ピリジル、チエニル、フリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、及びピリダジニルより選択される。

【 0 1 0 5 】

式 ( I ) の化合物 ( 例えば、式 ( I f ) の化合物 ) のいくつかの態様では、環 A がフェニルである。これらの態様のいくつかの他の態様では、環 A が 5 員ヘテロアリールである場合、それは、より特別には、チエニル、フリル、ピラゾリル、及びオキサゾリルより選択される。

【 0 1 0 6 】

式 ( I ) の化合物 ( 例えば、式 ( I f ) の化合物 ) のいくつかの態様では、環 A が 6 員ヘテロアリールである場合、それは、より特別には、環中に 1 個以上の窒素原子、例えば 1 又は 2 個の N を含有する 6 員ヘテロアリールより選択され、例えば、環 A は、ピリジニル、ピリミジニル、及びピリダジニルより選択される。

【 0 1 0 7 】

本発明の化合物は、例えば、反応スキーム 1 に略記される一般的な手順に従うことによって、当業者により容易に合成され得る。

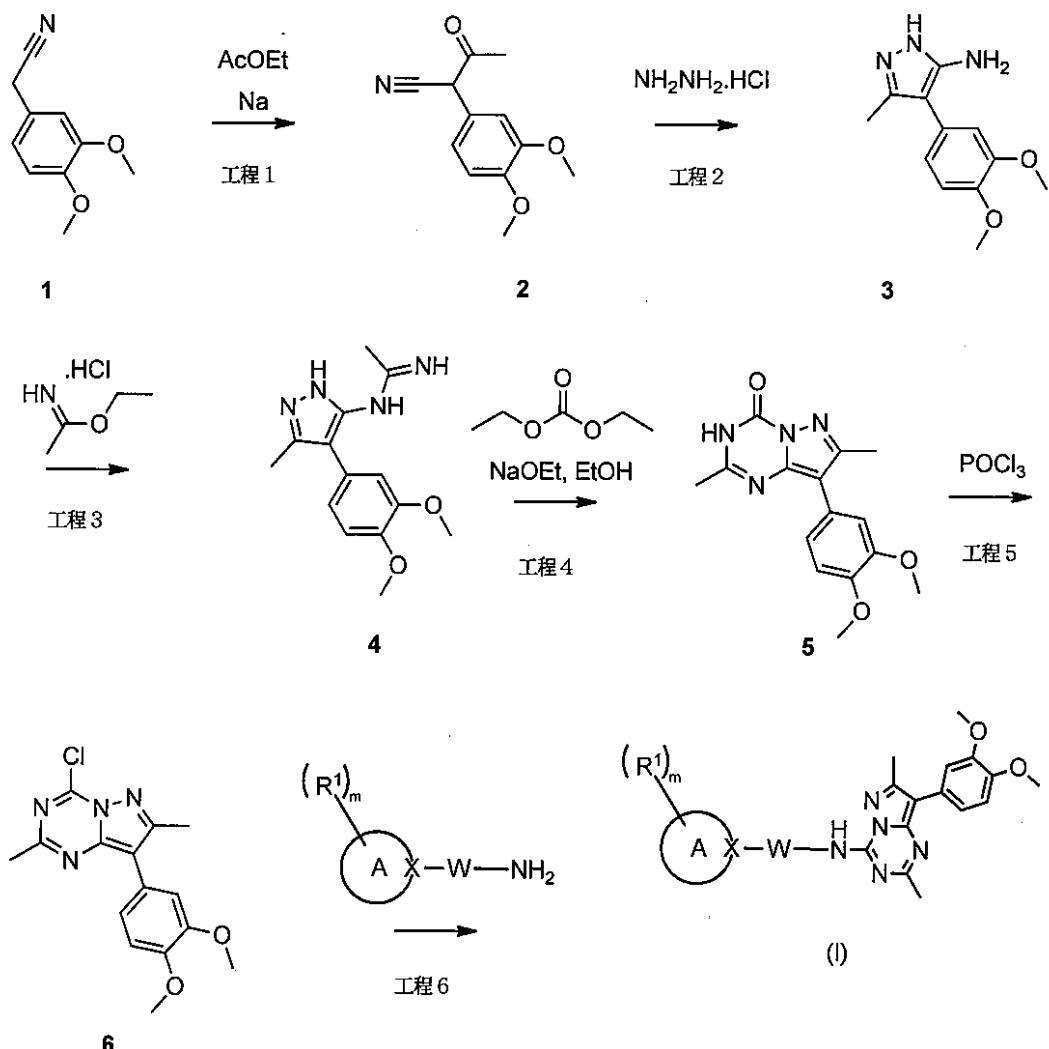
反応スキーム 1

【 0 1 0 8 】

10

20

## 【化20】



## 【0109】

該化合物は、Mejdrova et al (J. Med. Chem., 2015, 58 (9), pp 3767-3793) 又は Long et al (J. Org. Chem., 2015, 80, 4716-4721) に記載される方法に類似した方法を使用しても合成することができる。

## 【0110】

式(I)の化合物はまた、好適な医薬的に許容される塩へ変換し得る。化合物の医薬的に許容される塩という用語は、本明細書に定義されるように、医薬的に許容されて、親化合物の所望される薬理活性を保有する塩を意味する。医薬的に許容される塩には、無機酸、例えは、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸と形成される酸付加塩；又は有機酸、例えは、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヒドロキシナフト酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムコ酸、2-ナフタレンスルホン酸、プロピオン酸、サリチル酸、コハク酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸、トリメチル酢酸、等と形成される酸付加塩が含まれる。

## 【0111】

酸付加塩の製造では、好ましくは、好適にも療法的に許容される塩を形成するような酸を使用する。そのような酸の例は、ハロゲン化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、脂肪族、脂環式、芳香族、又は複素環式のカルボン酸又はスルホン酸（ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイ

10

20

30

40

50

ン酸、ヒドロキシマレイン酸、ピルビン酸、p-ヒドロキシ安息香酸、エンボン酸、メタノスルホン酸、エタンスルホン酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、ハロゲンベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、又はナフタレンスルホン酸のような)である。

【0112】

化学構造中にキラル炭素が存在するときはいつでも、他に特定されなければ、該構造には、そのキラル炭素に関連したすべての立体異性体が含まれると企図される。カーン・インゴールド-プレローグ (Cahn-Ingold-Prelog) R S 命名システムを使用すれば、どの不斉炭素原子も (R) 配置又は (S) 配置で存在し得て、該化合物は、その立体異性体の混合物 (例、ラセミ混合物) として、又は一方の立体異性体のみとして存在し得る。

【0113】

本発明には、式 (I) の少なくとも 1 つの化合物、又は個々の異性体、異性体のラセミ又は非ラセミ混合物、又はそれらの医薬的に許容される塩を少なくとも 1 つの医薬的に許容される賦形剤 (例、担体) と一緒に含み、他の治療用及び / 又は予防用成分を含んでいてもよい医薬組成物が含まれる。

【0114】

本発明による医薬組成物は、哺乳動物 (特にヒト) への局所 (局部) 投与用であっても、全身投与用 (例えば、直腸又は経口投与のような経腸投与用、又は非経腸投与用) であってもよくて、有効成分としての本発明による化合物又はその医薬的に許容される塩の治療有効量を医薬的に許容される賦形剤 (例、医薬的に許容される担体) とともに含む。有効成分の治療有効量は、本明細書の上記に定義される通りであって、例えば、哺乳動物の種、体重、年齢、個々の状態、個々の薬物動態データ、及び治療される疾患、及び投与の形式に依存する。

【0115】

経腸 (例、経口) 投与のために、本発明の化合物は、多種多様な剤形で製剤化され得る。この医薬組成物と剤形は、本発明の単数又は複数の化合物又はその医薬的に許容される塩 (単数又は複数) を有効成分として含み得る。医薬的に許容される担体は、固体でも液体でもよい。固体の調製品には、散剤、錠剤、丸剤、トローチ剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤、及び分散顆粒剤が含まれる。固体担体は、希釈剤、香味剤、可溶化剤、滑沢剤、懸濁剤、結合剤、保存剤、錠剤崩壊剤、又は被包材料としても作用し得る、1種以上の物質であってよい。散剤において、担体は、一般に、微細化した有効成分との混合物である、微細化した固体である。錠剤において、有効成分は、一般に、必要な結合能力を有する担体と好適な比率で混合されて、所望される形状及び寸法へ圧縮される。好適な担体には、限定されないが、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、乳糖、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、ココア脂、等が含まれる。活性化合物の製剤は、被包材料を担体として含み得て、担体を伴う又は伴わない有効成分が、それと結合した状態にある担体に取り囲まれているカプセル剤を提供する。

【0116】

経口投与に適した他の形態には、乳液剤、シロップ剤、エリキシル剤、水溶液剤、水性懸濁液剤が含まれる液状調製品、又は使用直前に液状調製品へ変換されるように企図された固体調製品が含まれる。乳液剤は、溶液剤において、例えば、水性プロピレングリコール溶液剤において調製しても、例えば、レシチン、ソルビタンモノオレエート、又はアカシアのような乳化剤を含有してもよい。水溶液剤は、有効成分を水に溶かして、好適な着色剤、香味剤、安定化剤、及び濃化剤を加えることによって調製することができる。水性懸濁液剤は、微細化した有効成分を、天然又は合成ゴム剤、樹脂剤、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及び他のよく知られた懸濁剤のような粘稠材料とともに水に分散させることによって調製することができる。液状調製品には、溶液剤、懸濁液剤、及び乳液剤が含まれて、有効成分に加えて、着色剤、香味剤、安定化剤、緩衝剤、人工甘味料と天然甘味料、分散剤、濃化剤、可溶化剤、等を含有してよい。

【0117】

10

20

30

40

50

直腸投与の例示組成物には、例えば、ココア脂、合成グリセリドエステル類、又はポリエチレングリコール類のような好適な非刺激性の賦形剤を含有し得る坐剤が含まれ、それは、通常温度では固体であるが、直腸腔内では液化及び/又は溶解して、薬物を放出する。

【0118】

本発明の化合物は、非経口的に、例えば、吸入、注射、又は注入によって、例えば、静脈内、動脈内、骨内、筋肉内、脳内、脳室内、滑液囊内、胸骨内、髄腔内、病巣内、頭蓋内、皮内、及び皮下の注射又は注入によって投与してもよい。

【0119】

このように、非経口投与用に、本発明の医薬組成物は、例えば、無菌の水性又は油性懸濁液剤のように、無菌の注射用又は注入用調製品の形態であってよい。この懸濁液剤は、好適な分散剤又は湿潤剤（例、Tween 80）と懸濁剤を使用する、当該技術分野で知られた技術に従って製剤化してよい。この無菌の注射用又は注入用調製品はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の無菌の注射用又は注入用の溶液剤又は懸濁液剤であってよい。例えば、該医薬組成物は、1,3-ブタンジオール溶液剤であってよい。本発明の組成物に利用され得る、許容される担体及び溶媒の他の例には、限定されないが、マンニトール、水、リングル液、及び等張塩化ナトリウム溶液が含まれる。加えて、溶媒又は懸濁媒体として、無菌の固定油剤が慣用的に利用される。この目的のために、合成モノグリセリド類又はジグリセリド類を含めて、どの無刺激性固定油剤も利用し得る。注射剤の調製には、オリーブ油又はヒマシ油のような天然の医薬的に許容される油剤と同様に、オレイン酸とそのグリセリド誘導体のような脂肪酸が、特にそのポリオキシエチル化型において有用である。上記の油性溶液剤又は懸濁液剤は、長鎖アルコールの希釈剤又は分散剤も含有してよい。

【0120】

非経口使用のための溶液剤は、好適な安定化剤と、必要ならば、緩衝物質も含有してよい。好適な安定化剤には、重硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、又はアスコルビン酸のような抗酸化剤（単独で、又は組み合わせて）、クエン酸とその塩類、及びEDTAナトリウムが含まれる。非経口溶液剤は、塩化ベンザルコニウム、メチル又はプロピルパラベン、及びクロロブタのールのような保存剤も含有してよい。

【0121】

吸入又は鼻腔内投与に適した医薬製剤は、例えば、平均寸法が直径約10 μm以下である、粒子剤、エアゾール剤、散剤、ミスト剤、又は滴剤といったものである。例えば、吸入用の組成物は、ベンジルアルコール又は他の好適な保存剤、バイオアベイラビリティを高めるための吸収促進剤、フルオロカーボン類、及び/又は当該技術分野で知られた他の可溶化剤及び/又は分散剤を利用して、生理食塩水溶液剤として調製し得る。

【0122】

本発明の医薬組成物はまた、皮膚又は粘膜へ局所的に投与し得る。局所適用のために、該医薬組成物は、例えば、ローション剤、ゲル剤、ペースト剤、チンキ剤、経皮パッチ剤、経粘膜送達用ゲル剤であり得る。

【0123】

該組成物は、担体に懸濁又は溶解した有効成分を含有する好適な軟膏剤として製剤化し得る。本発明の化合物の局所投与用の担体には、限定されないが、鉛油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス、及び水が含まれる。

【0124】

あるいは、該医薬組成物は、担体に懸濁又は溶解した活性化合物を含有する好適なローション剤又はクリーム剤として製剤化し得る。好適な担体には、限定されないが、鉛油、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート60、セチルエステル類ワックス、セトアリール（cetyl）アルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、及び水が含まれる。

10

20

30

40

50

## 【0125】

本発明の医薬組成物はまた、直腸坐剤製剤によって、又は好適な浣腸製剤において、下部腸管へ局所適用し得る。

好適な医薬賦形剤（例、担体）と医薬剤形を調製する方法については、医薬製剤技術分野の標準参考書である「レミントン製剤科学（Remington's Pharmaceutical Sciences）」、Mack Publishing Companyに記載されている。

## 【0126】

該医薬組成物は、概ね1%～概ね95%、好ましくは概ね20%～概ね90%の式（I）の化合物を少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤と一緒に含み得る。

一般に、本発明の化合物は、類似の有用性に奉仕する薬剤について許容される投与形式のいずれによっても、治療有効量で投与されるものである。好適な1日投与量は、治療される疾患の重症度、患者の年齢と相対的な健康度、使用する化合物の効力、投与の経路及び形態、及び投与が指向される適応症、等といった数多くの要因に依存して、典型的には、1～1000mg、例えば、1日1～500mg、又は1日1～50mgの範囲に及ぶ。このような疾患を治療する当業者は、過度の実験無しに、そして属人的な知識と本出願の開示に依拠して、所与の疾患に対する本発明の化合物の治療有効量を確定することができよう。本発明の化合物は、経腸投与又は非経口投与に適した製剤が含まれる医薬製剤として投与し得る。一般に、好ましい投与方式は、難儀の度合いに従って調整することができる簡便な1日投与方式を使用する、経口である。

## 【0127】

本発明の化合物は、哺乳動物におけるRNAウイルス感染症、例えば、非エンベロープ一本鎖（+）RNAウイルス感染症によって引き起こされる疾患、特にピコルナウイルスによって引き起こされる疾患（これは、ヒト又は動物の疾患であるが、好ましくは、ヒトの疾患である）の治療に有用であると考慮される。ピコルナウイルスは、例えば、パレコウイルス（例、ウンガン又はパレコ）、カルジオウイルス（例、EMCV又はサイラーウイルス）、エンテロウイルス（例、EV、コクサッキー、ポリオ、ライノ）、又はヘパトウイルスであり得る。獣医学的使用では、ピコルナウイルスは、例えば、アフトウイルス又はテッショウイルスであり得る。

## 【0128】

いくつかの態様において、ウイルス性疾患は、エンテロウイルス、コクサッキーウイルス、又はポリオウイルスに関連するか又はそれによって引き起こされる疾患である。

いくつかの態様において、ウイルス性疾患は、エンテロウイルスに関連するか又はそれによって引き起こされる疾患である。いくつかの態様において、ウイルス性疾患は、コクサッキーウイルスに関連するか又はそれによって引き起こされる疾患である。いくつかの態様において、ウイルス性疾患は、ポリオウイルスに関連するか又はそれによって引き起こされる疾患である。

## 【0129】

ウイルス感染に関連する、それによって引き起こされる、又は他の点でそれと関連する（例えば、ピコルナウイルスによる）と考慮されている疾患は、例えば、多発性硬化症のような神経変性疾患、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、ハンチントン病、急性灰白髄炎、脳炎、髄膜炎、敗血症、癌、麻痺、心筋炎、糖尿病、風邪、手足口病、ヘルパンギーナ、胸膜痛、下痢、皮膚粘膜病変、呼吸器疾患、結膜炎、筋炎、及び慢性疲労症候群である。

## 【0130】

従って、本発明には、上記に言及した病態のいずれかの治療における使用のための式（I）の化合物、並びに上記に言及した病態のいずれかの治療用医薬品の製造における式（I）の化合物の使用、並びに、上記に言及した病態のいずれかの治療の必要な動物又はヒトへ式（I）の化合物を投与することによる、その治療の方法も含まれる。

## 【0131】

いくつかの非限定的な実施例によって、本発明についてさらに例解する。

10

20

30

40

50

## 【実施例】

## 【0132】

本明細書の下記に記載するように、反応スキーム1に図解した一般手順に従うことによつて、本発明のいくつかの化合物（実施例1～実施例32）を合成した。

## 工程1

(1) (10.0 g, 56.4ミリモル)の酢酸エチル(200 mL)溶液へ金属ナトリウム(2.6 g, 112.8ミリモル)を窒素雰囲気下に0～5で少量ずつ加えた。この反応混合物を室温で6時間攪拌した。反応の進行は、TLCによってモニターした。完了後、この反応混合物を0～5へ冷やし、メタノール(50 mL)でクエンチして、溶媒を圧力下に蒸発させた。生じる固体物を水(100 mL)に溶かしてトルエン(2×100 mL)で洗浄した。この水溶液を酢酸(pH 4～5)で酸性化してジクロロメタン(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下に濃縮した。この粗製物を、酢酸エチルとヘキサンを使用する再結晶によって精製して、(2)(9.5 g, 76.8%)を薄褐色の固体物として得た。  
。工程2

(2) (9.0 g, 41.05ミリモル)のエタノール(90 mL)溶液へモノ塩酸ヒドラジン(4.218 g, 61.57ミリモル)と酢酸(2.7 mL, 2.83 g, 47.166ミリモル)を窒素雰囲気下に室温で加えた。この反応混合物を85まで加熱して、5～6時間攪拌した。この反応は、TLCによってモニターした。反応の完了後、この反応混合物を室温へ冷やした。この反応混合物を水(90 mL)でクエンチし、減圧下に濃縮した。生じる水層をトルエン(3×45 mL)で洗浄して、10%重炭酸ナトリウム水溶液(pH 8～9)で塩基性にした。水層をジクロロメタン(4×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧下に濃縮して、(3)(7.6 g, 79.36%)を灰白色の固体物として得た。入手した生成物をさらに精製せずに使用した。

## 【0133】

## 工程3：

(3) (3.0 g, 12.86ミリモル)のアセトニトリル(75 mL)懸濁液へ、この反応混合物がpHを9～10の範囲に示すまで、DIPAを加えた。この反応混合物へアセトイミド酸エチル・塩酸塩(2.38 g, 19.26ミリモル)を窒素雰囲気下に室温で加えた。この反応混合物をDIPA(pH 9～10)で再び塩基性にした。この混合物へ酢酸(0.77 mL, 12.8ミリモル)を加えて、この混合物を室温で16時間攪拌した。次いで、この反応混合物をジエチルエーテル(30 mL)で希釈し、生成した固体物を濾過して減圧下に50～55で乾燥させて、(4)(2.5 g, 70.86%)を無色の固体物として得た。

## 【0134】

## 工程4：

金属ナトリウム(0.628 g, 27.3ミリモル)を窒素雰囲気下に室温で無水エタノール(18 mL)に溶かした。この澄明溶液へ(4)(0.6 g, 2.187ミリモル)と炭酸ジエチル(2.65 mL, 21.8ミリモル)を室温で加えて、この反応混合物を16時間加熱して還流させた。反応の進行は、TLCによってモニターした。完了後、この反応混合物を室温へ冷やして、水(30 mL)でクエンチした。生じる塊りを減圧下に50～55で濃縮した。残渣を水で希釈し、酢酸(pH 5～6)で酸性化し、ジクロロメタン(3×10 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下に濃縮して、(5)(0.420 g, 63.94%)を無色の固体物として得た。

## 【0135】

## 工程5：

(5)(0.7 g, 2.331ミリモル)の乾燥トルエン(15 mL)懸濁液へ塩化ホスホリル(5.44 mL, 8.948 g, 58.36ミリモル)とN,N-ジエチルアニ

10

20

30

40

50

リン ( 0 . 7 4 8 m L , 0 . 7 g , 4 . 7 0 2 ミリモル ) を窒素雰囲気下に室温で加えた。次いで、この反応混合物を 1 0 5 まで 1 6 時間加熱した。1 6 時間後、この反応混合物を減圧下に 5 0 ~ 5 5 で濃縮して、減圧下にトルエンと同時蒸発させた。この入手した粗製物 ( 6 ) ( 0 . 5 3 g , 定量的 ) は、さらに精製せずにそのまま使用した。

【 0 1 3 6 】

工程 6 :

( 6 ) ( 1 . 0 当量 ) のトルエン又はアセトニトリル又は D M F ( 1 0 ~ 2 0 V ) 溶液へそれぞれのアミン ( 1 . 3 当量 ) と塩基 [ D I P E A ( 5 V ) / K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> / K O <sup>t</sup> B u / N a H ( 2 . 0 当量 ) ] を連続的に加えた。次いで、この反応混合物を室温で、又は 9 0 で 1 6 時間攪拌した。反応の進行は、 T L C によってモニターした。この反応混合物を室温へ冷やして減圧下に濃縮した。残渣を水 ( 2 0 V ) で希釈し、ジクロロメタン ( 3 × 1 0 V ) で抽出した。合わせた有機抽出物を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して減圧下に濃縮した。この粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、ヘキサン中 5 0 % E t O A c ) によって精製して、所望される式 ( I ) の化合物を 9 5 % より高い H P L C 純度で得た。

10

【 0 1 3 7 】

実施例 1 ~ 実施例 3 2 の化合物の化学名を表 1 に示す。

表 1

【 0 1 3 8 】

【表 1 - 1】

実施例	化学名
1	8-(3, 4-ジメトキシフェニル)-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2, 7-ジメチル- ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-アミン
2	8-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2, 7-ジメチル-N-[(4- (トリフルオロメチル)フェニル)メチル]ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-アミン
3	8-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2, 7-ジメチル-N-(p-トリルメチル)ピラゾロ[1, 5- a][1, 3, 5]トリアジン-4-アミン
4	8-(3, 4-ジメトキシフェニル)-N-[(4-イソプロピルフェニル)メチル]-2, 7-ジメチル- ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-アミン
5	8-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2, 7-ジメチル-N-(2-ピリジルメチル)ピラゾロ[1, 5- a][1, 3, 5]トリアジン-4-アミン
6	8-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2, 7-ジメチル-N-(4-ピリジルメチル)ピラゾロ[1, 5- a][1, 3, 5]トリアジン-4-アミン
7	N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-8-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2, 7-ジメチル- ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-アミン
8	N-[4-(4-クロロフェニル)メチル]-8-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2, 7-ジメチル- ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-アミン
9	N-[4-[[8-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2, 7-ジメチルピラゾロ[1, 5- a][1, 3, 5]トリアジン-4-イル]アミノ]メチル]フェニル]アセトアミド
10	8-(3, 4-ジメトキシフェニル)-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-2, 7-ジメチル- ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-アミン
11	8-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2, 7-ジメチル-N-[(3-メチルスルホニルフェニル)メチル] ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-アミン
12	8-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2, 7-ジメチル-N-[(1-オキシドピリジン-1-イウム-4- イル)メチル]ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-アミン
13	8-(3, 4-ジメトキシフェニル)-N-[(6-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-2, 7-ジメチル- ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-アミン

【0139】

10

20

30

40

【表1-2】

実施例	化学名
14	4-[[[8-(3,4-ジメトキシフェニル)-2,7-ジメチルピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]メチル]ベンゼンスルホンアミド
15	N-(シクロヘキシルメチル)-8-(3,4-ジメトキシフェニル)-2,7-ジメチルピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン
16	N-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-8-(3,4-ジメトキシフェニル)-2,7-ジメチルピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン
17	4-[[[8-(3,4-ジメトキシフェニル)-2,7-ジメチルピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]メチル]フェノール
18	8-(3,4-ジメトキシフェニル)-2,7-ジメチル-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン
19	N-[4-[[8-(3,4-ジメトキシフェニル)-2,7-ジメチルピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]メチル]フェニル]メタンスルホンアミド
20	N-ベンジル-8-(3,4-ジメトキシフェニル)-2,7-ジメチルピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン
21	8-(3,4-ジメトキシフェニル)-2,7-ジメチル-N-(2-チエニルメチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン
22	8-(3,4-ジメトキシフェニル)-2,7-ジメチル-N-(3-ピリジルメチル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン
23	8-(3,4-ジメトキシフェニル)-2,7-ジメチル-N-[5-メチル-2-フリル]メチル]ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン
24	N-[4-[[[8-(3,4-ジメトキシフェニル)-2,7-ジメチルピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]メチル]フェニル]スルホニルカルバミン酸メチル
25	N-[4-[[[8-(3,4-ジメトキシフェニル)-2,7-ジメチルピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]メチル]フェニル]スルホニルプロパンアミド
26	N-メチル-4-[[[8-(3,4-ジメトキシフェニル)-2,7-ジメチルピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル]アミノ]メチル]ベンゼンスルホンアミド
27	8-(3,4-ジメトキシフェニル)-2,7-ジメチル-N-[1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]メチル]ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-アミン

【0140】

【表 1 - 3】

実施例	化学名
28	8-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2, 7-ジメチル-N-[(1, 3-オキサゾール-5-イル)メチル]ピラゾロ[1, 5-a] [1, 3, 5]トリアジン-4-アミン
29	8-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2, 7-ジメチル-N-[(ピペリジン-4-イル)メチル]ピラゾロ[1, 5-a] [1, 3, 5]トリアジン-4-アミン
30	8-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2, 7-ジメチル-N-[(2-メチルピリミジン-5-イル)メチル]ピラゾロ[1, 5-a] [1, 3, 5]トリアジン-4-アミン
31	8-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2, 7-ジメチル-N-[(ピリダジン-4-イル)メチル]ピラゾロ[1, 5-a] [1, 3, 5]トリアジン-4-アミン
32	8-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2, 7-ジメチル-N-[(6-メチルピリジン-3-イル)メチル]ピラゾロ[1, 5-a] [1, 3, 5]トリアジン-4-アミン

10

【0141】

実施例 1 ~ 実施例 32 の化合物の構造式を表 2 に示す。

20

表 2

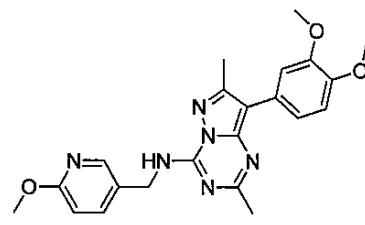
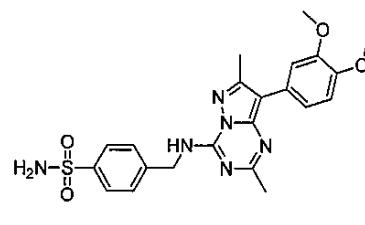
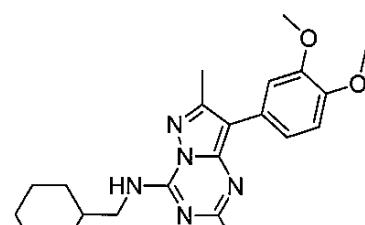
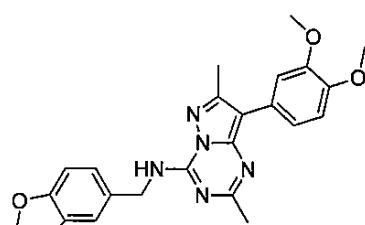
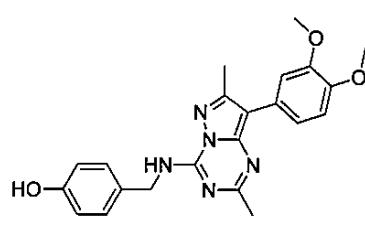
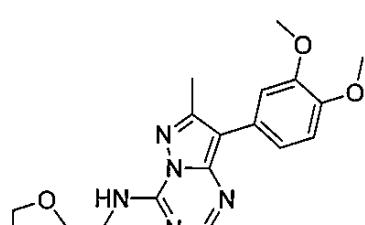
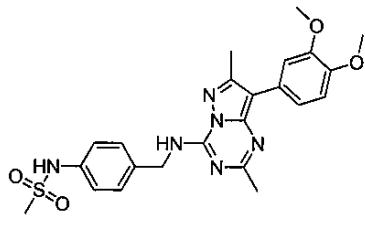
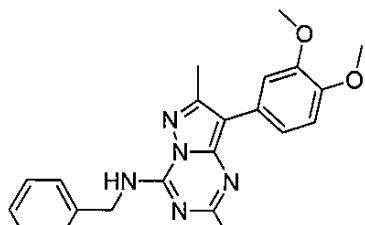
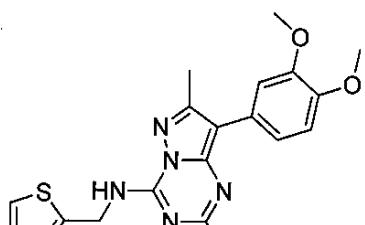
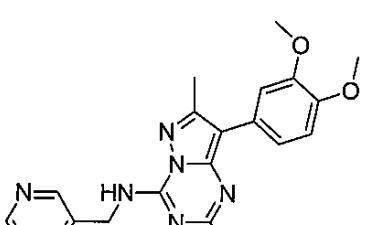
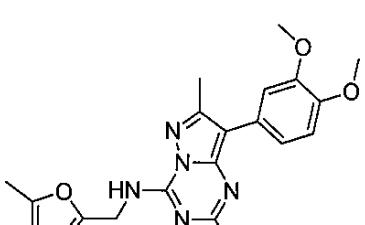
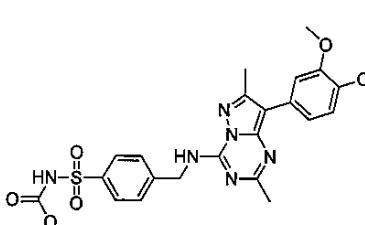
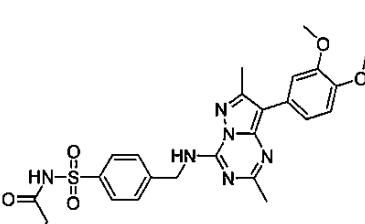
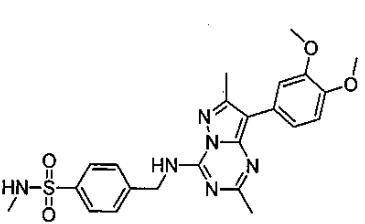
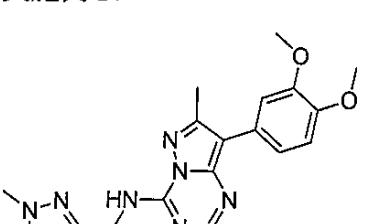
【0142】

【表 2 - 1】

実施例 1	実施例 2	実施例 3
実施例 4	実施例 5	実施例 6
実施例 7	実施例 8	実施例 9
実施例 10	実施例 11	実施例 12

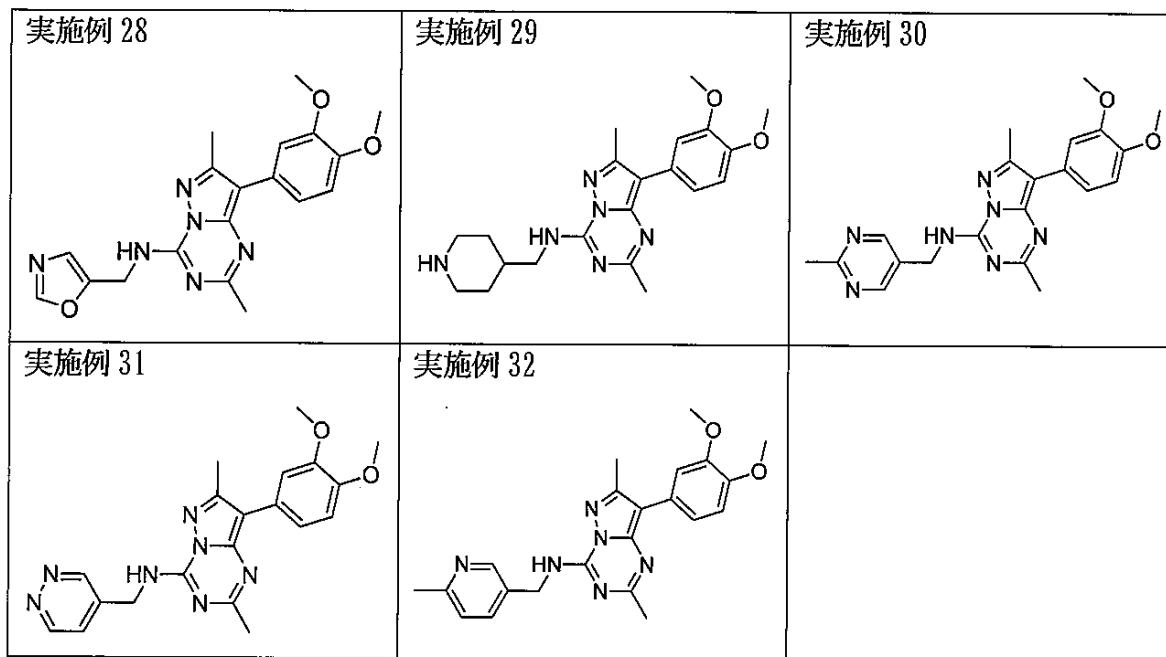
【0143】

【表 2 - 2】

実施例 13	実施例 14	実施例 15
		
実施例 16	実施例 17	実施例 18
		
実施例 19	実施例 20	実施例 21
		
実施例 22	実施例 23	実施例 24
		
実施例 25	実施例 26	実施例 27
		

【 0 1 4 4 】

【表 2 - 3】



【0145】

実施例 1 ~ 実施例 32 の化合物の分析データを表 3 に示す。

表 3

【0146】

【表3-1】

実施例	分析データ
1	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO, 300 MHz): $\delta$ 8.35 (t, 1H), 7.42 (t, 2H), 7.12 (t, 2H), 7.03 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.66 (d, 2H), 3.78 (d, 6H), 2.44 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), LCMS : 407.6 [M+H], HPLC 純度: 99.98%
2	<sup>1</sup> H-NMR (MeOD, 300 MHz): $\delta$ 7.31 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.79 (d, 2H), 3.89 (d, 6H), 2.50 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), LCMS : 404.6 [M+H], HPLC 純度: 99.59%
3	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz): $\delta$ 7.65 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.18 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.95 (d, 2H), 3.96 (d, 6H), 2.57 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), LCMS : 458.6 [M+H], HPLC 純度: 99.89%
4	<sup>1</sup> H-NMR (MeOD, 300 MHz): $\delta$ 7.33 (d, 2H), 7.22 (t, 3H), 7.09 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.89 (d, 6H), 2.89 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), LCMS : 432.7 [M+H], HPLC 純度: 99.87%
5	<sup>1</sup> H-NMR (MeOD, 300 MHz): $\delta$ 8.55 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.89 (d, 6H), 2.53 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), LCMS : 391.6 [M+H], HPLC 純度: 98.99%
6	<sup>1</sup> H-NMR (MeOD, 300 MHz): $\delta$ 8.78 (d, 2H), 8.06 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.89 (d, 6H), 2.54 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), LCMS : 391.4 [M+H], HPLC 純度: 96.53%
7	<sup>1</sup> H-NMR (MeOD, 300 MHz): $\delta$ 7.28 (s, 4H), 7.22 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 3.89 (d, 6H), 3.84 (t, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), LCMS : 438.5 [M+H], HPLC 純度: 99.45%
8	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO, 300 MHz): $\delta$ 7.39 (s, 4H), 7.30 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.69 (d, 2H), 3.79 (d, 6H), 2.49 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), LCMS : 424.7 [M+H], HPLC 純度: 99.94%
9	<sup>1</sup> H-NMR (MeOD, 300 MHz): $\delta$ 7.79 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 3.90 (d, 6H), 2.57 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), LCMS : 433.6 [M+H], HPLC 純度: 98.27%

【0147】

10

20

30

40

【表3-2】

実施例	分析データ
10	<sup>1</sup> H-NMR (MeOD, 300 MHz): $\delta$ 7.35 (d, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.90 (d, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.89 (d, 6H), 3.78 (s, 2H), 2.49 (d, 6H), LCMS : 420.5 [M+H], HPLC 純度: 99.64%
11	<sup>1</sup> H-NMR (TFA, 300 MHz): $\delta$ 11.58, (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.98 (t, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), LCMS : 468.3 [M+H], HPLC 純度: 99.86%
12	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO, 300 MHz): $\delta$ 9.25, (t, 1H), 8.15 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.67 (d, 2H), 3.78 (d, 6H), 2.52 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), LCMS : 407.8 [M+H], HPLC 純度: 98.86%
13	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO, 300 MHz): $\delta$ 9.19, (t, 1H), 8.20 (d, 2H), 7.76 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.63 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.78, (s, 3H), 2.41 (s, 3H), LCMS : 421.7 [M+H], HPLC 純度: 99.54%
14	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO, 300 MHz): $\delta$ 9.29, (t, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.78 (d, 2H), 3.79 (d, 6H), 2.53 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), LCMS : 469.8 [M+H], HPLC 純度: 98.53%
15	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO, 300 MHz): $\delta$ 7.22 (s, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 3.88 (d, 6H), 3.48 (d, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.78 (m, 6H), 1.28 (m, 4H), 1.06 (m, 2H), LCMS : 396.4 [M+H], HPLC 純度: 99.77%
16	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO, 300 MHz): $\delta$ 9.12, (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.85 (s, 2H), 5.97 (s, 2H), 4.60 (d, 2H), 3.78 (s, 6H), 2.50 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), LCMS : 434.0 [M+H], HPLC 純度: 99.84%
17	<sup>1</sup> H-NMR (MeOD, 300 MHz): $\delta$ 7.26, (d, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.76 (d, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 2.47 (d, 6H), LCMS : 406.4 [M+H], HPLC 純度: 97.37%
18	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz): $\delta$ 7.30 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.73 (br, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 2.54 (d, 6H), 2.08 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), LCMS : 384.1 [M+H], HPLC 純度: 97.65%

【0148】

【表3-3】

実施例	分析データ
19	<sup>1</sup> H-NMR (MeOD, 300 MHz): $\delta$ 9.68 (s, 1H), 9.16 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.16 (m, 3H), 7.02 (d, 1H), 4.66 (d, 2H), 3.78 (s, 6H), 2.67 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), LCMS : 483.1 [M+H], HPLC 純度: 99.45%
20	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO, 300 MHz): $\delta$ 9.20 (t, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.72 (d, 2H), 3.78 (s, 6H), 2.50 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), LCMS : 390.1 [M+H], HPLC 純度: 99.90%
21	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO, 300 MHz): $\delta$ 9.27 (t, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.84 (d, 2H), 3.78 (d, 6H), 2.50 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), LCMS : 396.1 [M+H], HPLC 純度: 99.96%
22	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO, 300 MHz): $\delta$ 9.26 (t, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.47 (dd, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.72 (d, 2H), 3.78 (d, 6H), 2.50 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), LCMS : 391.1 [M+H], HPLC 純度: 99.97%
23	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO, 300 MHz): $\delta$ 9.26 (bs, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.99 (d, 1H), 4.63 (d, 2H), 3.78 (d, 6H), 2.50 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), LCMS : 394.1 [M+H], HPLC 純度: 99.61%
24	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO, 300 MHz): $\delta$ 12.01 (s, 1H), 9.30 (t, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.80 (d, 2H), 3.98 (q, 2H), 3.79 (d, 6H), 2.52 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.10 (t, 3H), LCMS : 541.0 [M+H], HPLC 純度: 97.51%
25	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO, 300 MHz): $\delta$ 12.01 (s, 1H), 9.29 (t, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.80 (d, 2H), 3.79 (d, 6H), 2.52 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.18 (t, 2H), 0.87 (t, 3H), LCMS : 525.0 [M+H], HPLC 純度: 99.96%
26	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO, 300 MHz): $\delta$ 9.30 (t, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.80 (d, 2H), 3.79 (d, 6H), 2.52 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.33 (t, 2H), LCMS : 483.2 [M+H], HPLC 純度: 97.8%
27	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO, 300 MHz): $\delta$ 8.90 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.65 (d, 2H), 3.79 (d, 9H), 2.52 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), LCMS : 394.2 [M+H], HPLC 純度: 99.0%

【0149】

【表3-4】

実施例	分析データ
28	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO, 300 MHz): $\delta$ 8.16 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.91 (d, 2H), 3.87 (d, 6H), 2.49 (d, 6H), LCMS: 381.2 [M+H], HPLC 純度: 98.3%
29	<sup>1</sup> H-NMR (MeOD, 300 MHz): $\delta$ 7.12 (d, 1H), 7.01 (d, 2H), 3.89 (d, 6H), 3.74 (d, 2H), 3.45 (d, 2H), 3.04 (t, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.15 (b, 1H), 2.05 (d, 2H), 1.60 (b, 2H), LCMS: 397.2 [M+H], HPLC 純度: 99.9%
30	<sup>1</sup> H-NMR (MeOH, 300 MHz): $\delta$ 8.79 (s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.87 (s, 6H), 2.67 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), LCMS: 406.2 [M+H], HPLC 純度: 99.4%
31	<sup>1</sup> H-NMR (MeOD, 300 MHz): $\delta$ 9.28 (d, 1H), 9.13 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.91 (d, 2H), 3.88 (s, 6H), 2.51 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), LCMS: 392.2 [M+H], HPLC 純度: 98.8%
32	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO, 300 MHz): $\delta$ 9.22 (t, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.66 (d, 2H), 3.78 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), LCMS: 405.2 [M+H], HPLC 純度: 99.9%

## 【0150】

## 生物学的アッセイ

## ホスファチジルイノシトールキナーゼ阻害アッセイ

キナーゼ反応より生成されるADPを測定する発光キナーゼアッセイであるADP-G10<sup>T</sup>Mキナーゼアッセイを使用して、PI4キナーゼの阻害について検討した；ADPをATPへ変換して、これがU1tr-a-G10<sup>T</sup>Mルシフェラーゼによって光へ変換される。このアッセイは、2つの工程で実施する。第一に、キナーゼ反応の後で、等量のADP-G10<sup>T</sup>M試薬を加えて、このキナーゼ反応を終結させて、残存ATPを枯渇させる。第二の工程において、キナーゼ検出試薬を加えると、同時にADPをATPへ変換して、この新たに合成されたATPは、共役ルシフェラーゼ／ルシフェリン反応を使用して測定されることが可能になる。産生される発光シグナルは、キナーゼの活性に比例する。

## 【0151】

どのATP/ADP依存性の標的によっても誘導されるリン酸転移酵素活性を同定して特徴づけるための普遍的な方法であるHTRF（均一系時間分解蛍光）アッセイを使用して、PI3キナーゼの阻害について検討した。ADPの生成は、Eu<sup>3+</sup>クリプテートで標識した特異的なモノクローナル抗体によって検出されて、キナーゼアッセイにおいてリン酸化される基質の量と正相関する。

## 【0152】

表4は、本発明のいくつかの化合物の異なるキナーゼに対するIC<sub>50</sub>値として(μMで)表した検査結果を示す。

## 表4

## 【0153】

10

20

30

40

【表4】

キナーゼ	実施例6 IC <sub>50</sub> (μM)	実施例14 IC <sub>50</sub> (μM)
PI4KIII $\beta$	0.0013	0.0021
PI4KIII $\alpha$	3.2	1.3
PI3K $\beta$	>10	>10
PI3K $\alpha$	7.3	>10

10

## 【0154】

## 哺乳動物細胞培養における試験管内 (in vitro) アッセイ

本発明の化合物の抗ウイルス活性について、哺乳動物細胞培養におけるウイルス細胞変性効果 (CPE) をウイルスが引き起こすことを妨げる、該化合物の能力に基づいて評価した。インキュベーション時間、細胞系、細胞密度、及びウイルス力価はアッセイごとに異なったが、一般的な手順は、以下の通りであった：細胞を好適な培地において96ウェル平底プレート上で概ね90%の集密度(20,000~90,000個の細胞/ウェル)まで培養した。細胞に対する組織培養感染量(TCID<sub>50</sub>)の標準法によって、ウイルスの力価を定量した。簡潔に言えば、細胞を50μlのウイルス懸濁液で感染させて、培地で10倍希釈した。このプレートを5%CO<sub>2</sub>とともに37で3~7日間インキュベートして、細胞についてCPEを毎日検査した。CPEを定量した後で、プレートをグラム・クリスタルバイオレット染色液で染色して、光学密度を540nmで読み取った。アッセイには、95%より高いCPEをもたらす最高のウイルス希釈液を使用した。この細胞へ2.5~20μMの最終濃度の物質と先のウイルスを加えて、使用するウイルス及び細胞系に依って3~7日間インキュベートした。各プレートには、対照として、非感染細胞とウイルスで感染させた細胞(被験物質無し)を含めた。感染対照に対するCPEを定量した後で細胞をクリスタルバイオレットで染色して、その光学密度を540nmで読み取った。阻害能力を、非感染対照と感染対照との比較によって、百分率(%)として計算した。

20

## 【0155】

表5は、異なるエンテロウイルスに対する本発明の化合物の阻害能力を示す。+は、IC<sub>50</sub><1μMを示し；++は、IC<sub>50</sub><100nMを示し；+++は、IC<sub>50</sub><10nMを示す；EV6：エンテロウイルス6；EV30：エンテロウイルス30；EV68：エンテロウイルス68；EV71：エンテロウイルス71；B1：コクサッキーB1ウイルス；B2：コクサッキーB2ウイルス；B3：コクサッキーB3ウイルス；B4：コクサッキーB4ウイルス；B5：コクサッキーB5ウイルス；ポリオ1：ポリオウイルス1型(サビン株)。

30

## 【0156】

## 表5

40

## 【0157】

【表 5 - 1】

実施例	EV6	EV30	EV68	EV71	B1	B2	B3	B4	B5	ポリオ 1
1	+	++	nd	+++	++	+++	+	nd	++	+++
2	+	++	+	+	++	++	+	++	++	++
3	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	++	++	+	+	+	++
6	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	+	++	++	+	++	++	++	++	+	++
9	++	++	++	++	+	++	++	++	++	+++
10	+	++	++	+	++	++	+	++	++	++
11	++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
12	nd	+	+	+	+	+	+	+	+	+
13	nd	+++	++	++	+++	++	++	++	++	+++
14	nd	+++	+++	+++	++	++	++	++	+++	+++
15	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
16	+	++	++	++	++	++	++	+++	++	++
17	++	++	++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++
18	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
19	+	++	++	+++	++	++	++	+++	+	++
20	++	++	++	++	++	++	++	+++	++	++
21	++	++	++	++	+++	+++	++	++	++	++
22	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
23	++	++	++	++	+++	++	++	+++	++	+++
24	-	-	+	+	-	+	-	+	-	+
25	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
26	+	+	-	+	+	++	+	++	+	++

10

20

30

40

【0158】

【表5-2】

実施例	EV6	EV30	EV68	EV71	B1	B2	B3	B4	B5	ボリオ1
27	+	++	+++	++	+++	+++	++	+++	++	+++
28	++	-	+++	++	++	++	++	++	+	++
29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	+	++	++	++	+	+	+	++	+	++
31	+	-	++	++	+	+	+	+++	+	+
32	++	+++	++	++	++	++	+++	++	++	++

10

## 【0159】

表5において、記号は、以下の意味を有する：

+  $IC_{50} < 1 \mu M$

++  $IC_{50} < 100 nM$

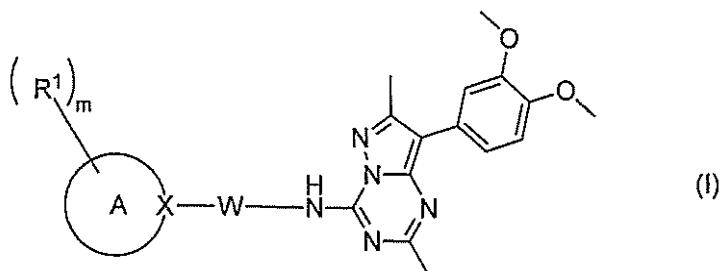
+++  $IC_{50} < 10 nM$

- 未測定又は  $IC_{50} > 1 \mu M$  本明細書の記載は以下の発明の開示を包含する。

[1]式(I)：

## 【化21】

20



[式中、

Wは、CH<sub>2</sub>又はCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>であり；

30

Xは、C又はCHであり；

環Aは、5若しくは6員カルボシクリル又は5若しくは6員ヘテロシクリルであり；

mは、0~3の整数であり；

それぞれのR<sup>1</sup>は、1個以上のハロゲンによって置換されていてもよいC1-C6アルキル、R<sup>2</sup>O、ハロゲン、R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>NC(O)、R<sup>5</sup>C(O)N(R<sup>6</sup>)、R<sup>7</sup>OOC(O)、R<sup>8</sup>C(O)O、R<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>、R<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>N(H)、R<sup>11</sup>C(O)、R<sup>12</sup>R<sup>13</sup>N、-O、及びR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>NS(O)<sub>2</sub>より独立して選択され；そして

mが少なくとも2である場合、環Aの隣接原子へ付く2つのR<sup>1</sup>は、それらが付く原子と一緒に、5若しくは6員の複素環式環又は炭素環式環を形成する場合があり；

それぞれのR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、及びR<sup>14</sup>は、HとC1-C6アルキルより独立して選択され、ここでどのアルキルも、1個以上のハロゲンによって置換されていてもよく；

R<sup>15</sup>は、H、C1-C6アルキル、R<sup>16</sup>C(O)、R<sup>17</sup>OOC(O)、及びR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>NC(O)より選択され；そして

それぞれのR<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、及びR<sup>19</sup>は、HとC1-C6アルキルより独立して選択され、ここでどのアルキルも、1個以上のハロゲンによって置換されていてもよい]の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[2]環Aが5若しくは6員カルボシクリルである、[1]の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[3]環Aがフェニル又は5若しくは6員ヘテロアリールである、[1]の化合物又は

40

50

その医薬的に許容される塩。

[ 4 ] 環 A がフェニルである、[ 1 ] ~ [ 3 ] のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[ 5 ] 環 A が 5 若しくは 6 員ヘテロアリールである、[ 1 ] の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[ 6 ] W が  $\text{CH}_2$  である、[ 1 ] ~ [ 5 ] のいずれかに記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[ 7 ] m が 0 ~ 2 の整数である、[ 1 ] ~ [ 6 ] のいずれかに記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[ 8 ] m が 1 又は 2 である、[ 7 ] の化合物又はその医薬的に許容される塩。 10

[ 9 ] W が  $\text{CH}_2$  であり； X が C であり； そして環 A がフェニル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリールである、[ 1 ] ~ [ 8 ] のいずれかに記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[ 10 ] 8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - N - [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] - 2 , 7 - ジメチル - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、

8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - N - [ [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] メチル ] ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、

8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - N - ( p - トリルメチル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、 20

8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - N - [ ( 4 - イソプロピルフェニル ) メチル ] - 2 , 7 - ジメチル - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、

8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - N - ( 2 - ピリジルメチル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、

8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - N - ( 4 - ピリジルメチル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、

N - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、

N - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、 30

N - [ 4 - [ [ [ 8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - イル ] アミノ ] メチル ] フェニル ] アセトアミド、

8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - N - [ ( 4 - メトキシフェニル ) メチル ] - 2 , 7 - ジメチル - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、

8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - N - [ ( 3 - メチルスルホニルフェニル ) メチル ] ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、

8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - N - [ ( 1 - オキシドビリジン - 1 - イウム - 4 - イル ) メチル ] ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、 40

8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - N - [ ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジル ) メチル ] - 2 , 7 - ジメチル - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、

4 - [ [ [ 8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - イル ] アミノ ] メチル ] ベンゼンスルホニアミド、

N - ( シクロヘキシリルメチル ) - 8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、 50

N - ( 1 , 3 - ベンゾジオキソ - ル - 5 - イルメチル ) - 8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、

4 - [ [ [ 8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - イル ] アミノ ] メチル ] フェノール、

8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - N - ( テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、

N - [ 4 - [ [ [ 8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - イル ] アミノ ] メチル ] フェニル ] メタノスルホンアミド、

N - ベンジル - 8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、

8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - N - ( 2 - チエニルメチル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、

8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - N - ( 3 - ピリジルメチル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、

8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - N - [ ( 5 - メチル - 2 - フリル ) メチル ] ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、

N - [ 4 - [ [ [ 8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - イル ] アミノ ] メチル ] フェニル ] スルホニルカルバミン酸メチル、

N - [ 4 - [ [ [ 8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - イル ] アミノ ] メチル ] フェニル ] スルホニルプロパンアミド、

N - メチル - 4 - [ [ [ 8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - イル ] アミノ ] メチル ] ベンゼンスルホンアミド、

8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - N - [ ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) メチル ] ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、

8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - N - [ ( 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル ) メチル ] ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、

8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - N - [ ( ピペリジン - 4 - イル ) メチル ] ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、

8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - N - [ ( 2 - メチルピリジン - 5 - イル ) メチル ] ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、

8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - N - [ ( ピリダジン - 4 - イル ) メチル ] ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミン、及び

8 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 , 7 - ジメチル - N - [ ( 6 - メチルピリジン - 3 - イル ) メチル ] ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - アミンより選択される、[ 1 ] に記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[ 11 ] ホスファチジルイノシトール 4 - キナーゼ I I I の阻害剤としての使用のための、[ 1 ] ~ [ 10 ] のいずれかに記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[ 12 ] 療法における使用のための、[ 1 ] ~ [ 11 ] のいずれかに記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[ 13 ] ウイルス感染症の治療における使用のための、[ 1 ] ~ [ 11 ] のいずれかに記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[ 14 ] ウイルス感染症が非エンベロープー本鎖 (+) RNA ウイルス感染症である、

10

20

30

40

50

[ 13 ] に記載の使用のための化合物又はその医薬的に許容される塩。

[ 15 ] 神経変性疾患、敗血症、癌、麻痺、心筋炎、糖尿病、風邪、手足口病、ヘルパンギーナ、胸膜痛、下痢、皮膚粘膜病変、呼吸器疾患、結膜炎、筋炎、及び慢性疲労症候群より選択される障害の治療における使用のための、[ 11 ] ~ [ 14 ] のいずれかに記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

[ 16 ] [ 1 ] ~ [ 10 ] のいずれかに記載の化合物を含み、医薬的に許容される賦形剤を含んでいてもよい医薬組成物。

[ 17 ] [ 1 ] ~ [ 10 ] のいずれかに記載の化合物の、ウイルス感染症の治療用医薬品の製造への使用。

[ 18 ] ウイルス感染症の治療の必要な哺乳動物へ [ 1 ] ~ [ 10 ] のいずれかに記載の化合物を投与することによる、その治療の方法。 10

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 7/00
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/02 1 0 1
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	1/12	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/12
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	27/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P 27/00
A 6 1 P	3/02	(2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 K	31/53	(2006.01)	A 6 1 P 3/02 1 0 1
			A 6 1 K 31/53

(74)代理人 100203769

弁理士 大沢 勇久

(72)発明者 ヴェストマン, ヤコブ

スウェーデン国 7 4 4 9 7 ヤールーサ, ヨンスン・プロムスバリ 1 0 9

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 特表2002-501922 (JP, A)

特表2003-510325 (JP, A)

米国特許第6313124 (US, B1)

特表2010-536825 (JP, A)

米国特許第8633198 (US, B1)

IVANA MEJDROVA, HIGHLY SELECTIVE PHOSPHATIDYLINOSITOL 4-KINASE III INHIBITORS AND STRUCTURAL INSIGHT INTO 以下備考, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 2015年 5月14日, VOL:58, NR:9, PAGE(S):3767 - 3793, THEIR MODE OF ACTION, URL, <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00499>

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )