

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6736545号
(P6736545)

(45) 発行日 令和2年8月5日 (2020. 8. 5)

(24) 登録日 令和2年7月17日 (2020. 7. 17)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 498/22 (2006. 01)

C O 7 D 498/22 C S P

A 6 1 K 31/529 (2006. 01)

A 6 1 K 31/529

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 29/00 (2006. 01)

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 1/04 (2006. 01)

A 6 1 P 1/04

請求項の数 11 (全 59 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-514486 (P2017-514486)
 (86) (22) 出願日 平成27年9月17日 (2015. 9. 17)
 (65) 公表番号 特表2017-528481 (P2017-528481A)
 (43) 公表日 平成29年9月28日 (2017. 9. 28)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/071347
 (87) 国際公開番号 W02016/042087
 (87) 国際公開日 平成28年3月24日 (2016. 3. 24)
 審査請求日 平成30年7月30日 (2018. 7. 30)
 (31) 優先権主張番号 14185130.3
 (32) 優先日 平成26年9月17日 (2014. 9. 17)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 514080453
 オンコデザイン エス. ア.
 フランス, エフ-21076 ディジョン
 セデックス, ベ. ペ. 27 627, リ
 ュ ジャン マゼン, 20
 (74) 代理人 100088904
 弁理士 庄司 隆
 (74) 代理人 100124453
 弁理士 資延 由利子
 (74) 代理人 100135208
 弁理士 大杉 卓也
 (74) 代理人 100152319
 弁理士 曾我 亜紀

最終頁に続く

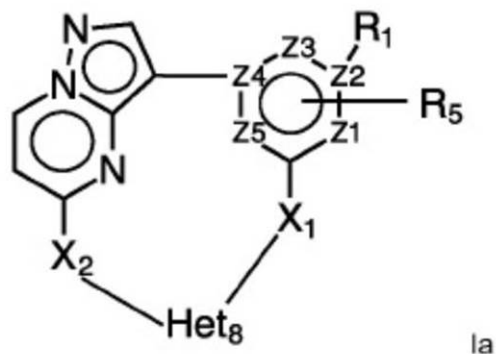
(54) 【発明の名称】 大環状 R 1 P 2 キナーゼ阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 Ia の化合物又はその立体異性体又はその塩：

【化 1】



(式中、

R₁ は -H、-ハロ、-C₁ - ₆ アルキル、及び -CN から選択され、R₅ は Z₁ に結合し、-H、-ハロ、-C₁ - ₆ アルキル、及び -C₃ - ₆ シクロアルキルから選択され、

、

R_2 及び R_3 は、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル 及び $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル から選択され、

X_1 は $-O-C_1 \sim 6$ アルキル- 及び $-NR_3-C_1 \sim 6$ アルキル- から選択され、

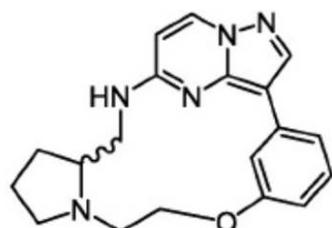
X_2 は $-NR_2-C_1 \sim 6$ アルキル- であり、

Het_8 は モルホリニル、ピロリジニル、及びピペリジニル から選択され、及び

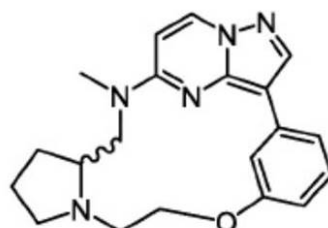
Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 は 各々 C である。

【請求項 2】

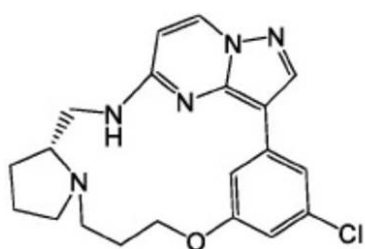
【化 2 - 1】



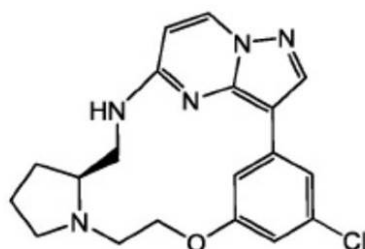
Compound O1, Example O1



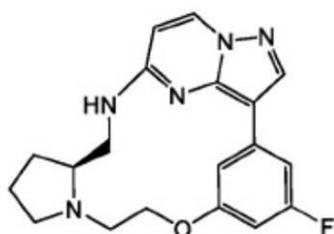
Compound O2, Example O2



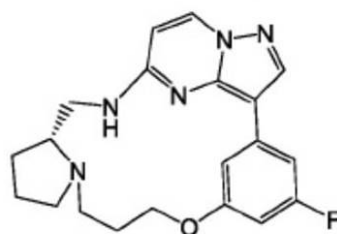
Compound O3, Example O3



Compound O4, Example O4



Compound O5, Example O5



Compound O6, Example O6

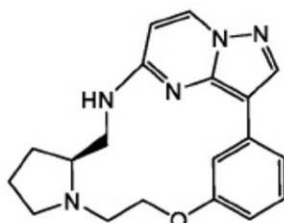
10

20

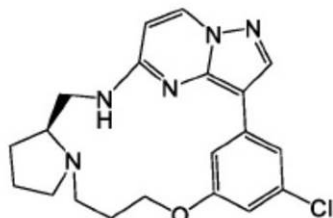
30

C1CCN(C1)CCOC2=CC=C(C=C2)C3=C(C=C2)C4=CC=CC=C4N3C5=NC6=NC=CC=C6N5

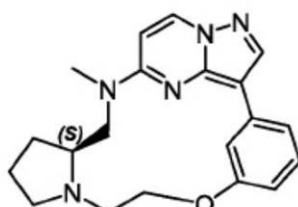
Compound O7, Example O7



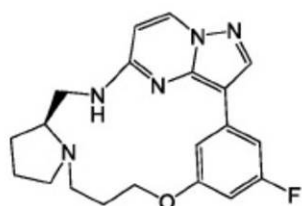
Compound O8, Example O8



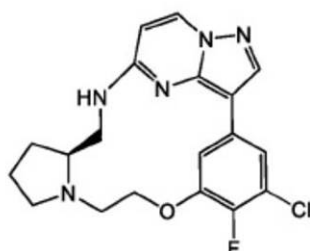
Compound O9, Example O9



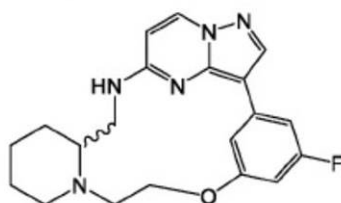
Compound O10, Example O10



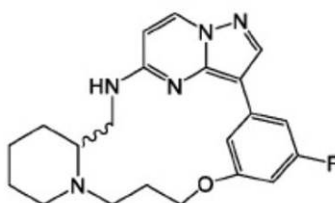
Compound O11, Example O11



Compound O12, Example O12



Compound O13, Example O13



Compound O14, Example O14

【請求項 3】

【請求項 4】

【請求項 5】

【請求項 6】

【請求項 7】

【請求項 8】

芽種性炎症、ベーチェット病、多発性硬化症、及びインスリン耐性2型糖尿病である、請

求項 5 に記載の組成物。

【請求項 9】

キナーゼ又はRIP2キナーゼの活性の阻害用である、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 10】

RIP2-キナーゼ関連疾患の診断用、予防用及び／若しくは治療用の医薬品の製造のための、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物若しくは請求項 5 に記載の組成物の使用。

【請求項 11】

RIP2-キナーゼ関連疾患の予防及び／又は治療用であって、請求項 5 に記載の組成物を、それを必要とする被験体に投与する、組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、RIP2-キナーゼ関連疾患の診断、予防及び／又は治療における使用のための、キナーゼ阻害剤、特にRIP2キナーゼ及び／又はそれらの突然変異体の阻害剤として作用する大環状化合物並びに該化合物を含有する組成物に関する。さらに、本発明は、例えば、薬剤又は診断薬として該化合物を使用する方法を提供する。

【背景技術】

【0002】

プロテインキナーゼは、細胞において多様なシグナル伝達プロセスの制御を担う、構造上関連する酵素の大きなファミリーを構成する。プロテインキナーゼは、増殖、細胞内代謝、細胞生存、アポトーシス、DNA損傷修復、細胞運動性等を含むほとんどの細胞機能における主要な制御因子であることが示されている。タンパク質リン酸化の不完全な制御に起因する制御されていないシグナル伝達は、例えば、癌、炎症、アレルギー、免疫疾患、CNS障害、血管新生等を含む数多くの疾患に関係があるとされている。

【0003】

タンパク質キナーゼのファミリーの中で、1つの特定の例は、RIP2を含む受容体相互作用セリン／スレオニンキナーゼである。RIP2（受容体相互作用プロテイン2）は、Card含有Ice関連キナーゼ（CARDIAK）、CARD3（C末端カスパーゼ動員ドメイン3）、受容体相互作用タンパク質キナーゼ2（RIPK2）又はRip様相互作用Clarpキナーゼ（RICK）とも呼ばれる。RIP2キナーゼは、中間体（IM）領域を介して結合したN末端キナーゼドメイン及びC末端カスパーゼ動員ドメイン（CARD）からなる（非特許文献1）。RIP2キナーゼのCARDドメインは、他のCARD含有タンパク質、例えば、ヌクレオチドオリゴマー化ドメインタンパク質NOD1及びNOD2との相互作用を媒介する（非特許文献2及び非特許文献3）。NOD1及びNOD2は、特定の細菌のペプチドグリカンモチーフにより活性化され、固有の免疫監視機構の重要な役割を果たす細胞質受容体である。細胞内が細菌に曝されると、NOD1又はNOD2がタンパク質キナーゼRIP2と結合し、NF- κ B（核内因子 κ B）介在性サイトカイン応答を連係させる。一旦、NOD1/2と会合すると、RIP2はTyr474（Y474）で自己リン酸化を行い、NF- κ B及びMAPK活性化に関与する他のキナーゼ（TAK1、IKK / / ）と合わせて分子骨格として作用する（非特許文献4）。

【0004】

NOD1/2及びRIP2は共にNF- κ B制御遺伝子であり、そのため、これらの活性化により、正のフィードバックループが生じ、この場合、NOD1/2:RIP2の活性化が更なる活性化及び更なる炎症を刺激する。さらに、NOD1/2及びRIP2の発現はTNF（腫瘍壊死因子）及びIFN（インターフェロン）を含む、種々の炎症のメディエーターにより刺激される。NF- κ B経路の活性化に加え、NOD1/2:RIP2複合体がオートファジー、殺菌活性、MHCクラスIIの顕在化及びMAPK（分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ）の活性化を刺激する。全体的に、この経路は固有の免疫系を調節し、原因病原体を根絶するための適応免疫応答の調整に役立つ。

【0005】

10

20

30

40

50

RIP2依存性シグナル伝達の異常調節は自己炎症疾患と関連している。機能障害型NOD2対立遺伝子を持つ患者は胃腸管の炎症障害であるクローン病を発症する傾向にある（非特許文献5及び非特許文献6）。対照的に、機能獲得型NOD2突然変異は、他の炎症性疾患、例えば、ぶどう膜炎、皮膚炎及び関節炎を特徴とする小児肉芽種性疾患であるブラウ症候群 / 早期サルコイドーシス（EOS）に遺伝的に関連している（非特許文献7及び非特許文献8）。NOD1の突然変異は喘息（非特許文献9）並びに早期及び腸外炎症性腸疾患（非特許文献10）に関連している。遺伝的及び機能的な研究も種々の他の肉芽種性障害、例えば、サルコイドーシス（非特許文献11）及びウェゲナー肉芽腫症（非特許文献12）のRIP2依存性シグナル伝達における役割を示唆している。

【0006】

機能欠損型多型及び機能獲得型突然変異の両方が炎症性疾患を生じるということは、NOD2がレオスタットとして機能し、正常な免疫恒常性の維持を助けることによる可能性がある。炎症性シグナル伝達経路間の連係の欠如が炎症性障害の発症に影響を及ぼし、NOD1/2:RIP2活性化の平衡がこの連係の中心となる。現在、クローン病及びサルコイドーシスの治療はかなりの費用と副作用を伴う広域の非特異的免疫障害（例えば、コルチコステロイド）又は特異的サイトカイン障害（例えば、抗TNF療法）に頼っている。しかしながら、全ての作用物質が等しく有効とは限らず、疾患が長期の期間にわたり生じ、また全ての作用物質が同じ患者で有効なままであるとは限らないため、治療は理想的とは言えない。RIP2 Y474の自己リン酸化の事象は効率的なNOD2シグナル伝達に必要なとされ、最も一般的な機能欠損型のクローン病関連NOD2対立遺伝子の存在下において生じないことが示されている。この自己リン酸化は高選択性ではないキナーゼ阻害剤であるゲフィチニブ及びエルロチニブにより阻害され、RIP2のチロシンキナーゼ活性が炎症性疾患の治療に特異的な標的であり得ることが示唆される（非特許文献13）。幾つかの臨床症例が、乾癬の除去又は関節炎症状若しくはメタボリックシンドロームと関連したインスリン耐性2型糖尿病の低減に有効であるゲフィチニブ又はエルロチニブ治療について報告していた（非特許文献14）。慢性炎症性腸疾患のマウス既存モデルにおいて、小分子SB203580によるRIP2活性の阻害が誘発性大腸炎の低減に有効である（非特許文献15）。しかし、これらの小分子はいずれも、主に及び選択的にRIP2を標的とするものではない。それゆえ、特異的にRIP2依存性炎症促進シグナル伝達をブロックすることができるRIP2キナーゼ活性の潜在的、選択的小分子阻害剤を提供することを本発明の目的とし、それにより増大し及び / 又は無調節となったRIP2キナーゼ活性を特徴とする自己炎症性疾患における治療効果を提供する。

【0007】

今回、本発明における大環状ピラゾロピリミジン及びイミダゾピリダジン並びに薬学的に許容可能な組成物は、炎症性障害、特に、クローン病、腸疾患、サルコイドーシス、乾癬、関節リウマチ、喘息及びインスリン耐性2型糖尿病、潰瘍性大腸炎、狼瘡、ぶどう膜炎、ブラウ症候群、肉芽種性炎症、特にベーチェット病、多発性硬化症及びRIP2キナーゼ活性と関連する疾患（すなわち、RIP2-キナーゼ関連疾患）の治療に有用であることがわかった。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Curr.Med. Chem. (2005) 4, 35-42

【非特許文献2】J.Biol. Chem. (2000) 275, 27823-27831

【非特許文献3】EMBO報告書 (2001) 2, 736-742

【非特許文献4】NatureReviews Immunology (2006) 6, 9-20

【非特許文献5】Am.J. Hum. Genet. (2002) 70, 845-857

【非特許文献6】Microbesand Infection (2009) 11, 912-918

【非特許文献7】NatureGenetics (2001) 29, 19-20

【非特許文献8】CurrentRheumatology Reports (2005) 7, 427-433

【非特許文献9】Hum.Mol. Genet. (2005) 14, 935-941

【非特許文献 1 0】Hum.Mol. Genet. (2005) 14, 1245-1250

【非特許文献 1 1】Journal of Clinical Immunology (2009) 29, 78-89

【非特許文献 1 2】Diagnostic Pathology (2009) 4, 23

【非特許文献 1 3】Genes Dev. (2010) 1, 2666-77

【非特許文献 1 4】The Oncologist (2013) 18: e3-e5

【非特許文献 1 5】J Biol Chem. (2005) 15, 14981-14988

【発明の概要】

【0009】

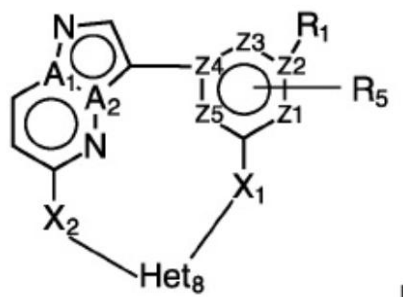
本発明者らは、驚くべきことに、本明細書に記載する大環状化合物が、RIP2キナーゼ阻害剤として作用し、したがって、RIP2-キナーゼ関連疾患の診断、予防及び／又は治療において非常に有用であることを見出した。

10

【0010】

第1の目的では、本発明は、式Iの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する：

【化1】



20

(式中、

R_1 は -H、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NR_9R_{10}$ 、 $-(C=O)-R_4$ 、 $-(C=S)-R_4$ 、 $-SO_2-R_4$ 、 $-CN$ 、 $-NR_9-SO_2-R_4$ 、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-O-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_1$ 、及び $-Het_1$ から選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、 $-OR_{35}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-S-C_1 \sim 6$ アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、 A_2 は N である場合、 R_1 及び R_5 は同時に -H ではなく、

30

R_5 は Z_1 又は Z_5 に結合し、-H、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NR_6R_7$ 、 $-(C=O)-R_8$ 、 $-(C=S)-R_8$ 、 $-SO_2-R_8$ 、 $-CN$ 、 $-NR_6-SO_2-R_8$ 、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-O-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_5$ 、及び $-Het_5$ から選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、 $-OR_{36}$ 、 $-NR_{23}R_{24}$ 、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-S-C_1 \sim 6$ アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_2 は -H、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、 $-OR_{27}$ 、及び $-NR_{13}R_{14}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

40

R_3 は -H、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、 $-OR_{28}$ 、及び $-NR_{15}R_{16}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_4 及び R_8 が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-O-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_4$ 、及び $-Het_4$ から選択され、

R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、及び R_{36} が各々独立して、-H、-ハロ、 $=O$ 、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_6$ 、及び-

50

Het₆から選択され、ここで、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-C₃~₆シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₇R₃₈から

選択される1~3の置換基で任意に置換され、
R₂₇及びR₂₈が各々独立して、-H、-C₁~₆アルキル、-C₃~₆シクロアルキル、及び-Het₂から

選択され、
R₃₇及びR₃₈が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-C₃~₆シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択され、

X₁は-C₁~₆アルキル-、-O-C₁~₆アルキル-、-S-C₁~₆アルキル-、-C₁~₆アルキル-NR₃-C₁~₆アルキル-、-NR₃-C₁~₆アルキル-、-NR₃-、及び-O-から選択され、ここで、上記-C₁~₆アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-フェニル、及び-NR₃₃R₃₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

X₂は-C₁~₆アルキル-、-O-C₁~₆アルキル-、-S-C₁~₆アルキル-、-C₁~₆アルキル-NR₂-C₁~₆アルキル-、-NR₂-C₁~₆アルキル-、-NR₂-、及び-O-から選択され、ここで、上記-C₁~₆アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-フェニル、及び-NR₃₁R₃₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、及び-NR₁₉R₂₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、=O、-(C=O)-C₁~₆アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₈はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、

ここで、上記Het₈が独立して、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、=O、-(C=O)-C₁~₆アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

ここで、R₁が-Hである場合、Het₈の少なくとも1つのヘテロ原子はX₁に結合し、

Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、及びZ₅が各々独立して、C及びNから選択され、

A₁及びA₂が各々独立して、C及びNから選択される)。

【0011】

特定の実施の形態では、本発明は式Iの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する(式中、

R₁は-H、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C₃~₆シクロアルキル、-O-C₃~₆シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁から選択され、ここで、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、-NR₁₁R₁₂、-O-C₁~₆アルキル、及び-S-C₁~₆アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、A₂がNである場合、R₁及びR₅は同時に-Hではなく、

R₅はZ₁又はZ₅に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-NR₆R₇、-(C=O)-R₈、-(C=S)-R₈、-SO₂-R₈、-CN、-NR₆-SO₂-R₈、-C₃~₆シクロアルキル、-O-C₃~₆シクロアルキル、-Ar₅、及び-Het₅から選択され、ここで、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、-NR₂₃R₂₄、-O-C₁~₆アルキル、及び-S-C₁~₆アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₂は-H、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、及び-C₃~₆シクロアルキルから選択され、ここで

上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₃は-H、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、及び-C₃~₆シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₄及びR₈が各々独立して、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-NR₁₇R₁₈、-C₃~₆シクロアルキル、-O-C₃~₆シクロアルキル、-Ar₄、及び-Het₄から選択され、

R₆、R₇、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、及びR₃₆が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-C₃~₆シクロアルキル、-Ar₆、及び-Het₆から選択され、ここで、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-C₃~₆シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₇R₃₈から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₂₇及びR₂₈が各々独立して、-H、-C₁~₆アルキル、-C₃~₆シクロアルキル、及び-Het₂から選択され、

R₃₇及びR₃₈が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-C₃~₆シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択され、

X₁は-C₁~₆アルキル-、-O-C₁~₆アルキル-、-S-C₁~₆アルキル-、-C₁~₆アルキル-NR₃-C₁~₆アルキル-、-NR₃-C₁~₆アルキル-、及び-NR₃-から選択され、

X₂は-O-CH₂-、-S-CH₂-、及び-NR₂-CH₂-から選択され、

Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、及び-NR₁₉R₂₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、=O、-(C=O)-C₁~₆アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₈はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、

ここで、上記Het₈は独立して、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、=O、-(C=O)-C₁~₆アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

ここで、R₁が-Hである場合、Het₈の少なくとも1つのヘテロ原子はX₁に結合し、

Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、及びZ₅が各々独立して、C及びNから選択され、

A₁及びA₂が各々独立して、C及びNから選択される)。

【0012】

特定の実施の形態では、本発明は、式Iの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する(式中、

R₁は-H、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C₃~₆シクロアルキル、-O-C₃~₆シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁から選択され、ここで、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、-NR₁₁R₁₂、-O-C₁~₆アルキル、及び-S-C₁~₆アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、A₂がNである場合、R₁及びR₅は同時に-Hではなく、

10

20

30

40

50

R₅はZ₁又はZ₅に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-NR₆R₇、-(C=O)-R₈、-(C=S)-R₈、-SO₂-R₈、-CN、-NR₆-SO₂-R₈、-C₃~₆シクロアルキル、-O-C₃~₆シクロアルキル、-Ar₅、及び-Het₅から選択され、ここで、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、-NR₂₃R₂₄、-O-C₁~₆アルキル、及び-S-C₁~₆アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₂は-H、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、及び-C₃~₆シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₃は-H、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、及び-C₃~₆シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

10

R₄及びR₈が各々独立して、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-NR₁₇R₁₈、-O-C₃~₆シクロアルキル、-C₃~₆シクロアルキル、-Ar₄、及び-Het₄から選択され、

R₆、R₇、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₇、及びR₃₈が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-C₃~₆シクロアルキル、-Ar₆、及び-Het₆から選択され、ここで、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-C₃~₆シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₅R₃₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

20

R₂₇及びR₂₈が各々独立して、-H、-C₁~₆アルキル、-C₃~₆シクロアルキル、及び-Het₂から選択され、

R₃₇及びR₃₈が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-C₃~₆シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択され、

X₁は-C₁~₆アルキル-、-O-C₁~₆アルキル-、-S-C₁~₆アルキル-、-C₁~₆アルキル-NR₃-C₁~₆アルキル-、-NR₃-C₁~₆アルキル-、-NR₃-、及び-O-から選択され、ここで、上記-C₁~₆アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-フェニル、及び-NR₃₃R₃₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

X₂は-C₁~₆アルキル-、-O-C₁~₆アルキル-、-S-C₁~₆アルキル-、-C₁~₆アルキル-NR₂-C₁~₆アルキル-、-NR₂-C₁~₆アルキル-、-NR₂-、及び-O-から選択され、ここで、上記-C₁~₆アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-フェニル及び-NR₃₁R₃₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

30

Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、及び-NR₁₉R₂₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、=O、-(C=O)-C₁~₆アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

40

Het₈はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する二価の3員~10員の複素環であり、

ここで、上記ヘテロ原子の少なくとも1つはX₁に結合し、

ここで、上記Het₈は独立して、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、=O、-(C=O)-C₁~₆アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

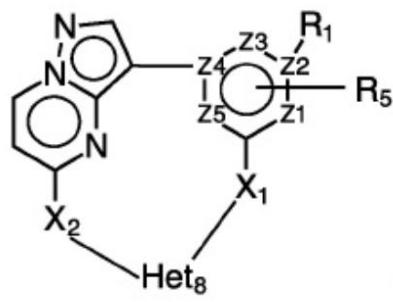
50

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 が各々独立して、C及びNから選択され、 A_1 及び A_2 が各々独立して、C及びNから選択される)。

【0013】

特定の実施の形態では、本発明は、式Iaの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する：

【化2】



Ia

(式中、

R_1 は-H、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NR_9R_{10}$ 、 $-(C=O)-R_4$ 、 $-(C=S)-R_4$ 、 $-SO_2-R_4$ 、-CN、 $-NR_9-SO_2-R_4$ 、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-O-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_1$ 、及び-Het₁から選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、 $-OR_{35}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-S-C_1 \sim 6$ アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_5 は Z_1 又は Z_5 に結合し、-H、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NR_6R_7$ 、 $-(C=O)-R_8$ 、 $-(C=S)-R_8$ 、 $-SO_2-R_8$ 、-CN、 $-NR_6-SO_2-R_8$ 、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-O-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_5$ 、及び-Het₅から選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、 $-OR_{36}$ 、 $-NR_{23}R_{24}$ 、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-S-C_1 \sim 6$ アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_2 は-H、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、 $-OR_{27}$ 、及び $-NR_{13}R_{14}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_3 は-H、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、 $-OR_{28}$ 、及び $-NR_{15}R_{16}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_4 及び R_8 が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-O-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_4$ 、及び-Het₄から選択され、

R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{37} 、及び R_{38} が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_6$ 、及び-Het₆から選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、-Het₆、 $-Ar_6$ 、及び $-NR_{35}R_{36}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、-H、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び-Het₂から選択され、

R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_7$ 、及び-Het₇から選択され、

X_1 は $-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $-NR_3-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-NR_3-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-NR_3$ -、及び-O-から選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$

10

20

30

40

50

アルキル、-フェニル、及び-NR₃₃R₃₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、
 X₂は-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-、-S-C_{1~6}アルキル-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-C_{1~6}アルキル-、-NR₂-、及び-O-から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-フェニル、及び-NR₃₁R₃₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、
 Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、及び-NR₁₉R₂₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

10

Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₈はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、
 ここで、上記Het₈は独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

20

ここで、R₁が-Hである場合、Het₈の少なくとも1つのヘテロ原子はX₁に結合し、
 Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、及びZ₅が各々独立して、C及びNから選択される)。

【0014】

特定の実施の形態では、本発明は、式Iaの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する(式中、

R₁は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、-NR₁₁R₁₂、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

30

R₅はZ₁又はZ₅に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₆R₇、-(C=O)-R₈、-(C=S)-R₈、-SO₂-R₈、-CN、-NR₆-SO₂-R₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₅、及び-Het₅から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、-NR₂₃R₂₄、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₂は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

40

R₃は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₄及びR₈が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₁₇R₁₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₄、及び-Het₄から選択され、

R₆、R₇、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、及びR₃₆が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₆、及び-Het₆から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C_{1~6}

50

アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-Het_6$ 、 $-Ar_6$ 、及び $-NR_{37}R_{38}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、及び $-Het_2$ から選択され、

R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、 $-H$ 、 $-H$ 口、 $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-Ar_7$ 、及び $-Het_7$ から選択され、

X_1 は $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $-NR_3-C_{1-6}$ アルキル、 $-NR_3-C_{1-6}$ アルキル、及び $-NR_3$ から選択され、

X_2 は $-O-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、及び $-NR_2-CH_2-$ から選択され、

Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、 O 、 N 、及び S から選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記 Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、 $-H$ 口、 $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、及び $-NR_{19}R_{20}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記 $-C_{1-6}$ アルキルが各々独立して、1~3の $-H$ 口で任意に置換され、

Het_1 、 Het_2 、 Het_4 、 Het_5 、 Het_6 、及び Het_7 が各々独立して、 O 、 N 、及び S から選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記 Het_1 、 Het_2 、 Het_4 、 Het_5 、 Het_6 、及び Het_7 が各々独立して、 $-H$ 口、 $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $=O$ 、 $-(C=O)-C_{1-6}$ アルキル、及び $-NR_{21}R_{22}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、上記 $-C_{1-6}$ アルキルが各々独立して、1~3の $-H$ 口で任意に置換され、

Het_8 は O 、 N 、及び S から選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、

ここで、上記 Het_8 は独立して、 $-H$ 口、 $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $=O$ 、 $-(C=O)-C_{1-6}$ アルキル、及び $-NR_{21}R_{22}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、上記 $-C_{1-6}$ アルキルが各々独立して、1~3の $-H$ 口で任意に置換され、

R_1 で $-H$ である場合、 Het_8 の少なくとも1つのヘテロ原子は X_1 と結合し、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 が各々独立して、 C 及び N から選択される)。

【0015】

特定の実施の形態では、本発明は、式Iaの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、 N -オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する(式中、

R_1 は $-H$ 、 $-H$ 口、 $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-NR_9R_{10}$ 、 $-(C=O)-R_4$ 、 $-(C=S)-R_4$ 、 $-SO_2-R_4$ 、 $-CN$ 、 $-NR_9-SO_2-R_4$ 、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-Ar_1$ 、及び $-Het_1$ から選択され、ここで、上記 $-C_{1-6}$ アルキルが各々独立して、 $-H$ 口、 $-OR_{35}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、及び $-S-C_{1-6}$ アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_5 は Z_1 又は Z_5 に結合し、 $-H$ 、 $-H$ 口、 $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-NR_6R_7$ 、 $-(C=O)-R_8$ 、 $-(C=S)-R_8$ 、 $-SO_2-R_8$ 、 $-CN$ 、 $-NR_6-SO_2-R_8$ 、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-Ar_5$ 、及び $-Het_5$ から選択され、ここで、上記 $-C_{1-6}$ アルキルが各々独立して、 $-H$ 口、 $-OR_{36}$ 、 $-NR_{23}R_{24}$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、及び $-S-C_{1-6}$ アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_2 は $-H$ 、 $-H$ 口、 $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、及び $-C_{3-6}$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-C_{1-6}$ アルキルが各々独立して、 $-H$ 口、 $-OR_{27}$ 、及び $-NR_{13}R_{14}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_3 は $-H$ 、 $-H$ 口、 $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、及び $-C_{3-6}$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-C_{1-6}$ アルキルが各々独立して、 $-H$ 口、 $-OR_{28}$ 、及び $-NR_{15}R_{16}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_4 及び R_8 が各々独立して、 $-H$ 口、 $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-Ar_4$ 、及び $-Het_4$ から選択され、

R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23}

10

20

30

40

50

、 R_{24} 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{37} 、及び R_{38} が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-Ar_6$ 、及び-Het₆から選択され、ここで、上記 $-C_{1-6}$ アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、-Het₆、 $-Ar_6$ 、及び-NR₃₅R₃₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、-H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、及び-Het₂から選択され、

R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-Ar_7$ 、及び-Het₇から選択され、

X_1 は $-C_{1-6}$ アルキル-、 $-O-C_{1-6}$ アルキル-、 $-S-C_{1-6}$ アルキル-、 $-C_{1-6}$ アルキル-NR₃- $-C_{1-6}$ アルキル-、 $-NR_3-C_{1-6}$ アルキル-、 $-NR_3-$ 、及び-O-から選択され、ここで、上記 $-C_{1-6}$ アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、-フェニル、及び-NR₃₃R₃₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

X_2 は $-C_{1-6}$ アルキル-、 $-O-C_{1-6}$ アルキル-、 $-S-C_{1-6}$ アルキル-、 $-C_{1-6}$ アルキル-NR₃- $-C_{1-6}$ アルキル-、 $-NR_2-C_{1-6}$ アルキル-、 $-NR_2-$ 、及び-O-から選択され、ここで、上記 $-C_{1-6}$ アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、-フェニル、及び-NR₃₁R₃₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記 Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、及び-NR₁₉R₂₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記 $-C_{1-6}$ アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、=O、 $-(C=O)-C_{1-6}$ アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記 $-C_{1-6}$ アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₈はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する二価の3員~10員の複素環であり、

ここで、上記ヘテロ原子の少なくとも1つは X_1 に結合し、

ここで、上記Het₈は独立して、-ハロ、-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、=O、 $-(C=O)-C_{1-6}$ アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記 $-C_{1-6}$ アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 が各々独立して、C及びNから選択される)。

【0016】

特定の実施の形態では、本発明は、式Iaの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する：

[illegible]

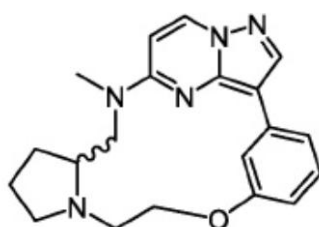
la

10

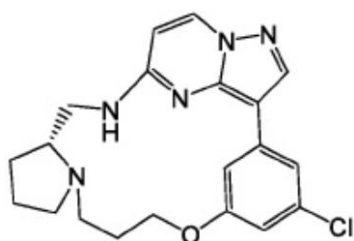
20

特定の実施の形態では、本発明は、下記：

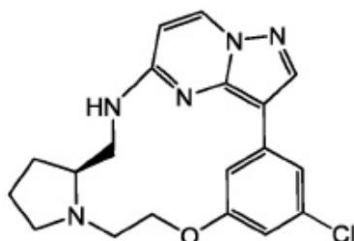
Compound O1, Example O1



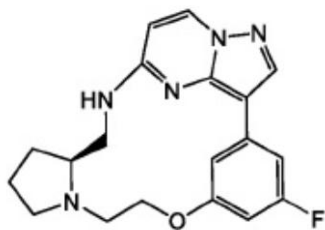
Compound O2, Example O2



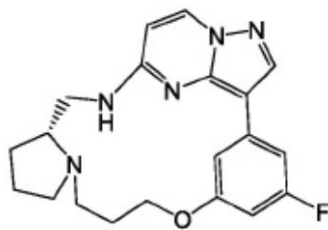
Compound O3, Example O3



Compound O4, Example O4



Compound O5, Example O5

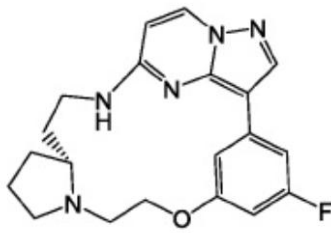


Compound O6, Example O6

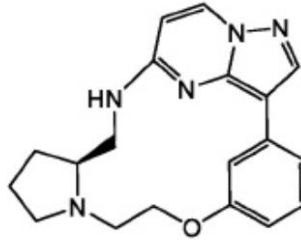
30

40

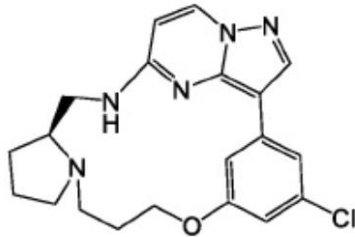
【化4-2】



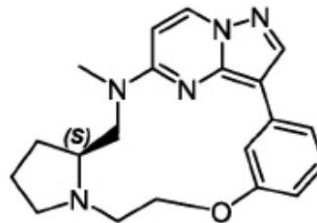
Compound O7, Example O7



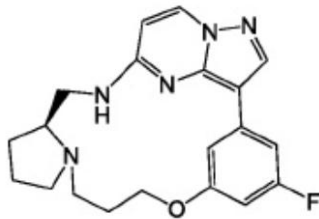
Compound O8, Example O8



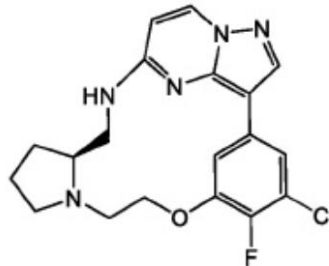
Compound O9, Example O9



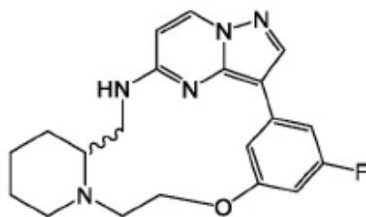
Compound O10, Example O10



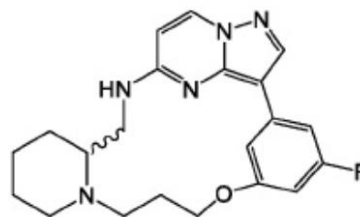
Compound O11, Example O11



Compound O12, Example O12



Compound O13, Example O13



Compound O14, Example O14

化合物

実施例

を含む群(list)から選択される化合物を提供する。

【0018】

また更なる態様では、本発明は、 R_5 は式I又は式Iaにおいて提供される番号付けに従って Z_1 位においてアリール部分又はヘテロアリール部分に結合されている、本発明による化合物を提供する。

【0019】

また更なる態様では、本発明は、S鏡像異性体である、本発明による化合物を提供する。

【0020】

本発明は、本発明による化合物を含む医薬組成物を更に提供する。

【0021】

更なる態様では、本発明は、医薬として使用するための本発明による化合物又は組成物を提供する。

【0022】

10

20

30

50

特定の実施の形態では、本発明は、RIP2-キナーゼ関連疾患の診断、予防及び／又は治療における使用のための本発明による化合物又は組成物を提供する。上記RIP2-キナーゼ関連疾患は、特に炎症性障害であってよく、特にクローン病、腸疾患、サルコイドーシス、乾癬、関節リウマチ、喘息、潰瘍性大腸炎、狼瘡、ぶどう膜炎、ブラウ症候群、肉芽種性炎症、特にベーチェット病、多発性硬化症、及びインスリン耐性2型糖尿病を含む群から選択され得る。

【0023】

さらに本発明は、キナーゼ、特にRIP2キナーゼの活性を阻害するのに又はRIP2-キナーゼ関連疾患の診断、予防及び／又は治療に好適な本発明による化合物又は組成物の使用を提供する。

10

【0024】

最後に、本発明は、RIP2-キナーゼ関連疾患の予防及び／又は治療方法であって、本発明による化合物又は組成物を、それを必要とする被験体に投与することを含む、方法を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0025】

これより、本発明を更に説明する。以下の節では、本発明の種々の態様を更に詳細に規定する。そこで規定された各々の態様は、そうではないことが明確に示されていない限り、他の任意の態様（単数又は複数）と組み合わせてもよい。特に、好適又は有利であると示される任意の特徴を、好適又は有利であると示される他の任意の特徴（単数又は複数）と組み合わせてもよい。

20

【0026】

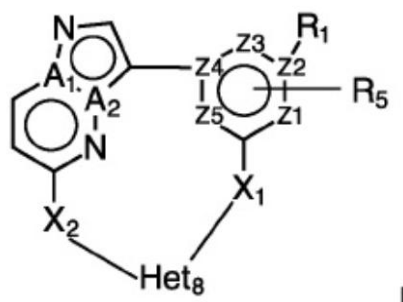
文脈上他に指示がない限り、アスタリスクは、示した一価又は二価のラジカルが、それが関係し、ラジカルが一部を形成する構造に連結する点を示すために本明細書中で使用される。

【0027】

上記で既に述べたように、第1の態様では、本発明は、式Iの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する：

【化5】

30



40

（式中、

R_1 は -H、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NR_9R_{10}$ 、 $-(C=O)-R_4$ 、 $-(C=S)-R_4$ 、 $-SO_2-R_4$ 、 $-CN$ 、 $-NR_9-SO_2-R_4$ 、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-O-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_1$ 、及び $-Het_1$ から選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、 $-OR_{35}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-S-C_1 \sim 6$ アルキルから選択される1～3の置換基で任意に置換され、ここで、 A_2 がNである場合、 R_1 及び R_5 は同時に-Hではなく、

R_5 は Z_1 又は Z_5 に結合し、-H、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NR_6R_7$ 、 $-(C=O)-R_8$ 、 $-(C=S)-R_8$ 、 $-SO_2-R_8$ 、 $-CN$ 、 $-NR_6-SO_2-R_8$ 、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-O-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_5$ 、及び $-Het_5$ から選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim$

50

$_6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、-NR₂₃R₂₄、-O-C₁₋₆アルキル、及び-S-C₁₋₆アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₂は-H、-ハロ、-OH、-C₁₋₆アルキル、及び-C₃₋₆シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C₁₋₆アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₃は-H、-ハロ、-OH、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₆シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C₁₋₆アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₄及びR₈が各々独立して、-ハロ、-OH、-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆アルキル、-S-C₁₋₆アルキル、-NR₁₇R₁₈、-C₃₋₆シクロアルキル、-O-C₃₋₆シクロアルキル、-Ar₄、及び-Het₄から選択され、

10

R₆、R₇、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、及びR₃₆が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆アルキル、-S-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₆シクロアルキル、-Ar₆、及び-Het₆から選択され、ここで、上記-C₁₋₆アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C₁₋₆アルキル、-S-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₆シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₇R₃₈から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₂₇及びR₂₈が各々独立して、-H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₆シクロアルキル、及び-Het₂から選択され、

R₃₇及びR₃₈が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆アルキル、-S-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₆シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択され、

20

X₁は-C₁₋₆アルキル-、-O-C₁₋₆アルキル-、-S-C₁₋₆アルキル-、-C₁₋₆アルキル-NR₃-C₁₋₆アルキル-、-NR₃-C₁₋₆アルキル-、-NR₃-、及び-O-から選択され、ここで、上記-C₁₋₆アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆アルキル、-S-C₁₋₆アルキル、-フェニル、及び-NR₃₃R₃₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

X₂は-C₁₋₆アルキル-、-O-C₁₋₆アルキル-、-S-C₁₋₆アルキル-、-C₁₋₆アルキル-NR₂-C₁₋₆アルキル-、-NR₂-C₁₋₆アルキル-、-NR₂-、及び-O-から選択され、ここで、上記-C₁₋₆アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆アルキル、-S-C₁₋₆アルキル、-フェニル、及び-NR₃₁R₃₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆アルキル、-S-C₁₋₆アルキル、及び-NR₁₉R₂₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで上記-C₁₋₆アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

30

Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆アルキル、-S-C₁₋₆アルキル、=O、-(C=O)-C₁₋₆アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、上記-C₁₋₆アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

40

Het₈はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、

ここで、上記Het₈は独立して、-ハロ、-OH、-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆アルキル、-S-C₁₋₆アルキル、=O、-(C=O)-C₁₋₆アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C₁₋₆アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

ここで、R₁が-Hである場合、Het₈の少なくとも1つのヘテロ原子はX₁に結合し、

Z₁、Z₂、Z₃、Z₄及びZ₅が各々独立して、C及びNから選択され、

A₁及びA₂が各々独立して、C及びNから選択される)。

【 0 0 2 8 】

特に断りのない限り、上記ラジカルのは全ては両方に解釈することができる。例えば、X₁

50

が $-\text{NR}_3-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-である場合、 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-は Het_8 に結合することができ、 $-\text{NR}_3$ -は $\text{Z}_1 \sim \text{Z}_5$ のアリール部分又はヘテロアリール部分に結合することができる。代替的に、この $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-は $\text{Z}_1 \sim \text{Z}_5$ のアリール部分又はヘテロアリール部分に結合することができ、 $-\text{NR}_3$ -は Het_8 に結合することができる。ラジカル「左部分」と称されるのは、例えば X_1 が $-\text{NR}_3-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-である場合、 $-\text{NR}_3$ -であり、「右部分」は $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-である。

【0029】

好ましくは、 X_1 は、 X_1 の可能な可変部 (values) の左部分 (即ち、特に $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキルからの $-\text{O}$ 、 $-\text{S}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキルからの $-\text{S}$ 、 $-\text{NR}_3-\text{C}_1 \sim 6$ アルキルからの $-\text{NR}_3$ 等) が $\text{Z}_1 \sim \text{Z}_5$ のアリール部分又はヘテロアリール部分に結合しているものである。代替的に、 X_1 は、 X_1 の可能な可変部の右部分 (即ち、特に $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、及び $-\text{NR}_3-\text{C}_1 \sim 6$ アルキルからの $(\text{C}_1 \sim 6$ アルキル)-等) が $\text{Z}_1 \sim \text{Z}_5$ のアリール部分又はヘテロアリール部分に結合しているものである。

【0030】

好ましくは、 X_2 は、 X_2 の可能な可変部の左部分 (即ち、特に $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキルからの $-\text{O}$ 、 $-\text{S}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキルからの $-\text{S}$ 、 $-\text{NR}_2-\text{C}_1 \sim 6$ アルキルからの $-\text{NR}_2$ 等) がピラゾロピリミジン部分に結合しているものである。代替的に、 X_2 は、 X_2 の可能な可変部の右部分 (即ち、特に $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、及び $-\text{NR}_2-\text{C}_1 \sim 6$ アルキルからの $(\text{C}_1 \sim 6$ アルキル)-等) がピラゾロピリミジン部分に結合しているものである。

【0031】

特に断りのない限り、同じ原理が本発明の全てのラジカルに当てはまる。

【0032】

本発明の化合物を説明する場合、使用される用語は、文脈上他に指示がない限り、以下の定義に従って解釈されるものとする。

【0033】

「アルキル」という用語は、それ自体が又は別の置換基の一部として、完全に飽和した炭化水素ラジカルを指す。概して、本発明のアルキル基は1個～6個の炭素原子を含む。アルキル基は線状であっても、又は分岐状であってもよく、本明細書中で示されるように置換されていてもよい。本明細書中で炭素原子の後に下付き文字が使用されている場合、下付き文字は指定の基が含有し得る炭素原子の数を指す。したがって、例えば $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルとは、1個～6個の炭素原子を有するアルキルを意味する。アルキル基の例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、ブチル及びその異性体 (例えば、*n*-ブチル、*i*-ブチル、及び*t*-ブチル)、ペンチル及びその異性体、ヘキシル及びその異性体が挙げられる。 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルは、1個～6個の炭素原子を有する線状、分岐状、又は環状のアルキル基全てを含み、そのためメチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、ブチル及びその異性体 (例えば、*n*-ブチル、*i*-ブチル、及び*t*-ブチル)、ペンチル及びその異性体、ヘキシル及びその異性体、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、並びにシクロヘキシルを含む。

【0034】

「任意に置換されたアルキル」という用語は、利用可能な任意の結合点で、1つ又は複数の置換基 (例えば1つ～3つの置換基、例えば1つ、2つ若しくは3つの置換基又は1つ若しくは2つの置換基) で任意に置換されたアルキル基を指す。かかる置換基の非限定的な例としては、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、一級アミド及び二級アミド、 $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロアリール、アリール等が挙げられる。

【0035】

「シクロアルキル」という用語は、それ自体が又は別の置換基の一部として、環状アルキル基、すなわち環状構造を有する一価の飽和又は不飽和ヒドロカルビル基である。シクロアルキルは、環状構造を有する完全に飽和した又は部分的に飽和した (1つ又は2つの二重結合を含有する) 炭化水素基を含む。シクロアルキル基は環中に3個以上の炭素原子を含んでいてもよく、概して、本発明によると、3個～6個の原子を含む。シクロアルキル基

の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられますが、これらに限定されない。

【0036】

定義されるアルキル基が二価である、すなわち、2つの他の基との結合に対して2つの単結合を有する場合、「アルキレン」基と称される。アルキレン基の非限定的な例としては、メチレン、エチレン、メチルメチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、エチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン、ペンタメチレン、及びヘキサメチレンが挙げられる。

【0037】

概して、本発明のアルキレン基は、それらのアルキル対応物と同じ数の炭素原子を含むのが好ましい。アルキレン又はシクロアルキレンのピラジカルが存在する場合、それが一部を形成する分子構造への結合(connectivity)は、共通の炭素原子又は異なる炭素原子を介したものであり得る。これを説明するのに、本発明のアスタリスクによる命名法(nomenclature)を適用すると、 C_3 アルキレン基は、例えば $^{\cdot}\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}^{\cdot}$ 、 $^{\cdot}\text{-CH(-CH}_2\text{CH}_3)\text{-}^{\cdot}$ 、又は $^{\cdot}\text{-CH}_2\text{CH(-CH}_3)\text{-}^{\cdot}$ であり得る。同様に、 C_3 シクロアルキレン基は、

【化6】



であり得る。

【0038】

「複素環」という用語は、本明細書中で使用される場合、それ自体が又は別の基の一部として、少なくとも1つの炭素原子含有環中に少なくとも1つのヘテロ原子を有する、非芳香族の完全に飽和した又は部分的に不飽和の環状基(例えば3員~6員の単環式環系、又は8員~10員の二環式環)を指す。ヘテロ原子を含有する複素環基の各々の環は、窒素原子、酸素原子、及び/又は硫黄原子から選択される1個、2個、3個、又は4個のヘテロ原子を有していてもよい。任意に置換された複素環(heterocyclic)とは、置換されたアルキルについて上記に定義されたものから選択される、1つ又は複数の置換基(例えば1つ~4つの置換基、又は例えば1つ、2つ、3つ、若しくは4つの置換基)を任意に有する複素環を指す。

【0039】

例示的な複素環基としては、ピペリジニル、アゼチジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソオキサゾリニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピペリジル、スクシンイミジル、3H-インドリル、イソインドリル、クロメニル、イソクロマニル、キサンテニル、2H-ピロリル、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、ピロリジニル、4H-キノリジニル、4aH-カルバゾリル、2-オキソピペラジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、2-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、ピラニル、ジヒドロ-2H-ピラニル、4H-ピラニル、3,4-ジヒドロ-2H-ピラニル、フタラジニル、オキセタニル、チエタニル、3-ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、2,5-ジオキソイミダゾリジニル(2,5-dioxoimidazolidinyl)、2,2,4-ピペリドニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル(2-oxopyrrolidinyl)、2-オキソアゼピニル、インドリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルスルホキシド、チオモルホリニルスルホン、1,3-ジオキサニル、1,4-オキサチアニル、1,4-ジチアニル、1,3,5-トリオキサニル、6H-1,2,5-チアジアニル、2H-1,5,2-ジチアニル、2H-オキソシニル、1H-ピロリジニル、テトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニル、N-ホルミルピペラジニル及びモルホリニル；特に、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ジオキサニル、ジオキサニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロピラニル及びテトラヒドロフラニル、

10

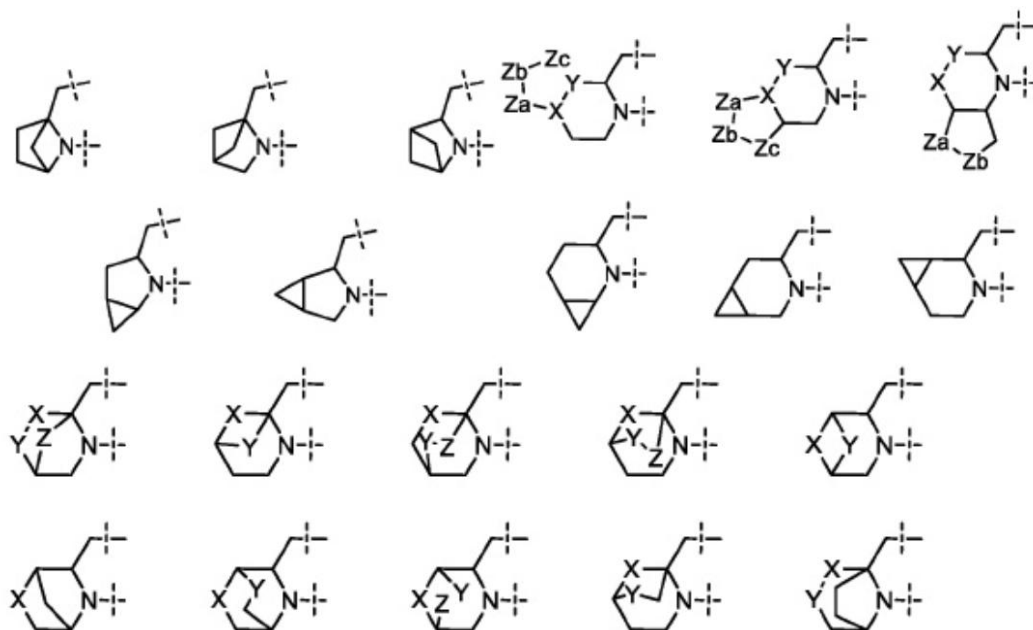
20

30

40

50

【化 7】



10

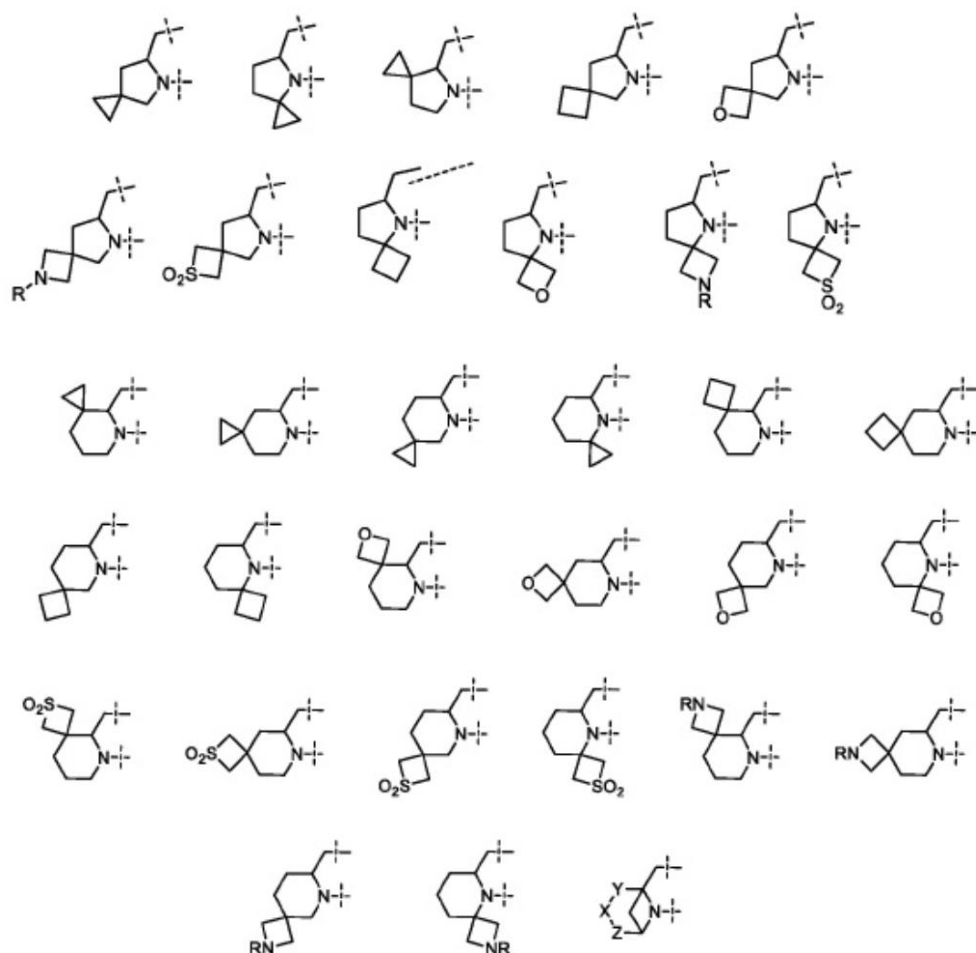
(ここでX、Y、Z、Za、Zb及びZcはC原子又はN、O及びSから選択される好適なヘテロ原子を表す)が挙げられる。

20

【0040】

8員～10員の複素環基はスピロ基もまた含むことが意図され、スピロ基は、例えば、シクロヘキサン環及びシクロペンタン環からなるスピロ化合物である、スピロ[4.5]デカン等の、1つの原子を介して両方の環が結合している二環式化合物であり、更に好適な8員～10員の複素環基を本明細書において以下に示す：

【化 8】



10

20

(式中、RはHet₁～Het₇のいずれか1つに対して規定される、上記群から選択される置換基を表す)。

【0041】

30

「アリール」という用語は、本明細書中で使用される場合、5～10の原子を有する、多価不飽和の芳香族ヒドロカルビル基を指す。アリールはまた、本明細書に列挙された炭素環系の部分的に水素化された誘導体を含むことが意図される。アリールの非限定的な例には、フェニル、ビフェニルイル、ビフェニルエニル、5-テトラリニル又は6-テトラリニル、1-アズレニル、2-アズレニル、3-アズレニル、4-アズレニル、5-アズレニル、6-アズレニル、7-アズレニル、又は8-アズレニル、1-ナフチル又は2-ナフチル、1-インデニル、2-インデニル、又は3-インデニル、1-アントリル、2-アントリル、又は9-アントリル、1-アセナフチレニル、2-アセナフチレニル、3-アセナフチレニル、4-アセナフチレニル、又は5-アセナフチレニル、3-アセナフチレニル、4-アセナフチレニル、又は5-アセナフチレニル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリル、又は10-フェナントリル、1-ペンタレニル又は2-ペンタレニル、1-フルオレニル、2-フルオレニル、3-フルオレニル、又は4-フルオレニル、4-インダニル又は5-インダニル、5-テトラヒドロナフチル、6-テトラヒドロナフチル、7-テトラヒドロナフチル、又は8-テトラヒドロナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、1,4-ジヒドロナフチル、ジベンゾ[a,d]シクロヘプテニル、及び1-ピレニル、2-ピレニル、3-ピレニル、4-ピレニル、又は5-ピレニル、特にフェニルが含まれる。

40

【0042】

アリール環は、1つ又は複数の置換基によって任意に置換されてもよい。「任意に置換されたアリール」とは、置換アルキルについて上記で定義されるものから選択される、利用可能な任意の結合点に1つ又は複数の置換基(例えば1つ～5つの置換基、例えば1つ、2

50

つ、3つ、又は4つの置換基)を任意に有するアリールを指す。

【0043】

アリール基の炭素原子がヘテロ原子によって置き換えられた場合、得られる環は、本明細書中ではヘテロアリール環と称される。

【0044】

「ヘテロアリール」という用語は、本明細書で使用される場合、それ自身が又は別の基の一部として、1つ又は複数の炭素原子が酸素原子、窒素原子又は硫黄原子で置き換えられ得る5~10炭素原子の芳香環を指すが、これに限定されない。かかるヘテロアリールの非限定的な例としては、ピロリル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、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、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、オキサトリアゾリル、チアトリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサジニル、ジオキシニル、チアジニル、トリアジニル、イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾリル、チエノ[3,2-b]フラニル、チエノ[3,2-b]チオフェニル、チエノ[2,3-d][1,3]チアゾリル、チエノ[2,3-d]イミダゾリル、テトラゾ[1,5-a]ピリジニル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、1,3-ベンズオキサゾリル、1,2-ベンズイソオキサゾリル、2,1-ベンズイソオキサゾリル、1,3-ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、2,1-ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、1,2,3-ベンズオキサジアゾリル、2,1,3-ベンズオキサジアゾリル、1,2,3-ベンゾチアジアゾリル、2,1,3-ベンゾチアジアゾリル、チエノピリジニル、プリニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、6-オキソ-ピリダジン-1(6H)-イル、2-オキソピリジン-1(2H)-イル、6-オキソ-ピリダジン-1(6H)-イル、2-オキソピリジン-1(2H)-イル、1,3-ベンゾジオキソリル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、7-アザインドリル、6-アザインドリル、5-アザインドリル、4-アザインドリルが挙げられる。

【0045】

「任意に置換されたヘテロアリール」とは、置換されたアルキルについて上記で定義されるものから選択される、1つ又は複数の置換基(例えば1つ~4つの置換基、例えば1つ、2つ、3つ、又は4つの置換基)を任意に有するヘテロアリールを指す。

【0046】

「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、基又は基の一部として、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨード、及びそれらの任意の好適な同位体の総称である。

【0047】

本発明において使用される場合、「置換される」という用語は常に、この表現で「置換される」を使用して指定される原子上の1つ又は複数の水素が、指定の群から選択される基に置き換えられることを指すと意図されるが、ただし指定の原子の通常の原子価を超過せず、その置換により化学的に安定した化合物、すなわち反応混合物からの有用な純度での単離、並びに治療剤及び/又は診断剤への配合に耐えられる十分に強固な化合物が生じることを条件とする。

【0048】

基が任意に置換され得る場合、かかる基は、1回又は複数回、好ましくは1回、2回又は3回置換され得る。置換基は、置換アルキルについて上記で定義されるものから選択され得る。

【0049】

本明細書中で使用される場合、「で各々が任意に置換されたアルキル、アリール、又はシクロアルキル」又は「で任意に置換されたアルキル、アリール、又はシクロアルキル」等の用語は、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、及び任意に置換されたシクロアルキルを指す。

【0050】

より一般的には、以上のことから、本発明の化合物が、幾何異性体、配座異性体、E/Z

異性体、立体化学異性体（すなわち、鏡像異性体及びジアステレオ異性体）、及び本発明の化合物中に存在する環の異なる位置の同じ置換基の存在に対応する異性体を含むが、これらに限定されない種々の異性体及び／又は互変異性体の形態で存在し得ることは当業者には明らかであろう。全てのかかる考え得る異性体、互変異性体、及びそれらの混合物は、本発明の範囲内に含まれる。

【0051】

さらに、本発明は、式(1)の化合物と同一であるが、実際には、1つ又は複数の原子が天然に最も一般的に見られる原子質量又は原子番号とは異なる原子質量又は原子番号を有する原子で置き換えられた、同位体標識された化合物及び塩を含む。式(1)の化合物に組み込まれ得る同位体の例として、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{14}C 、 ^{15}O 及び ^{18}F 等の水素、炭素、窒素、フッ素の同位体が挙げられる。かかる同位体標識された式(1)の化合物は、薬物及び／又は基質の組織分布アッセイに有用である。例えば、 ^{11}C 及び ^{18}F 同位体はPET（ポジトロン放射断層撮影法）において特に有用である。PETは前臨床状況及び臨床状況において従来のなやり方で適用することができる診断ツール又は治療経過観察ツールとして有用である。PETは生体分布を含む化合物のPK決定にも適用されている。同位体標識された式(1)の化合物は、一般的に、容易に入手可能な同位体標識されていない試薬を同位体標識された試薬で置換することによって、以下に開示される手順を実施することにより調製され得る。

10

【0052】

本発明において使用される場合、「本発明の化合物」という用語又は同様の用語は常に、一般式Iの化合物及びその任意のサブグループを含むと意図される。この用語はまた、表1に示される化合物、その誘導体、N-オキシド、塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、ラセミ混合物、互変異性体、光学異性体、類似体、プロドラッグ、エステル、及び代謝産物、並びにそれらの四級化窒素類似体を指す。上記化合物のN-オキシド体は、1つ又は幾つかの窒素原子が酸化され、いわゆるN-オキシドとなっている化合物を含むと意図される。

20

【0053】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、数量を特定していない単数形（singular forms "a", "an", and "the"）は文脈上他に明白に規定されない限り、複数の指示対象を含む。一例としては、「化合物」とは、1つの化合物又は2つ以上の化合物を意味する。

30

【0054】

上記の用語及び本明細書中で使用される他の用語は、当業者に十分理解されている。

【0055】

好ましくは、式Iの化合物は以下のように規定される：

A_1 及び A_2 はC及びNから選択され、ここで、 A_1 がCである場合、 A_2 はNであり、ここで、 A_2 がCである場合、 A_1 はNであるが、 A_2 がNである場合、 R_1 及び R_5 は同時に-Hではない。

【0056】

より好ましくは、 A_1 はNであり、 A_2 はCである。代替的に、 A_2 はNであり、 A_1 はCであるが、 A_2 がNである場合、 R_1 及び R_5 は同時に-Hではない。

40

【0057】

好ましくは、 R_1 は-H、-ハロ、-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-NR_9R_{10}$ 、 $-(C=O)-R_4$ 、 $-(C=S)-R_4$ 、 $-SO_2-R_4$ 、 $-CN$ 、 $-NR_9-SO_2-R_4$ 、 $-C_3-6$ シクロアルキル、 $-O-C_3-6$ シクロアルキル、 $-Ar_1$ 、及び-Het₁から選択され、ここで、上記 $-C_{1-6}$ アルキルが各々独立して、-ハロ、 $-OR_{35}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、及び $-S-C_{1-6}$ アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換される。

【0058】

より好ましくは、 R_1 は-F、-Cl、-CN、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-C_{1-6}$ アルキルが各々独立して、1~3の-Me、-ハロ、-OH、-H、-シクロプロピル、-シクロブチルで任意に置換され、-シクロアルキルは独立して-Me、-ハ

50

口、-OH、-Hで任意に置換される。

【0059】

好ましくは、 R_5 は Z_1 又は Z_5 に結合し、-H、-ハロ、-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-NR_6R_7$ 、 $-(C=O)-R_8$ 、 $-(C=S)-R_8$ 、 $-SO_2-R_8$ 、-CN、 $-NR_6-SO_2-R_8$ 、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-Ar_5$ 、及び $-Het_5$ から選択され、ここで、上記 $-C_{1-6}$ アルキルが各々独立して、-ハロ、 $-OR_{36}$ 、 $-NR_{23}R_{24}$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、及び $-S-C_{1-6}$ アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換される。

【0060】

より好ましくは、 R_5 は-F、-Cl、-CN、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{3-4}$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-C_{1-3}$ アルキルが各々独立して、1~3の-Me、-ハロ、-OH、-Hで任意に置換され、ここで、上記 $-C_{3-4}$ シクロアルキルが各々独立して、1~3の-Me、-ハロ、-OH、-Hで任意に置換される。

10

【0061】

好ましくは、 R_2 は-H、-ハロ、-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-C_{1-6}$ アルキルが各々独立して、-ハロ、 $-OR_{27}$ 、及び $-NR_{13}R_{14}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換される。

【0062】

より好ましくは、 R_2 は-H、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{3-4}$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-C_{1-3}$ アルキルが各々独立して、1~3の-H、-Me、-ハロ、-OH、 $-NR_{13}R_{14}$ で任意に置換され、ここで、上記 $-C_{3-4}$ シクロアルキルが各々独立して、1~3の-H、-Me、-ハロ、-OH、 $-NR_{13}R_{14}$ で任意に置換される。

20

【0063】

好ましくは、 R_3 は-H、-ハロ、-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-C_{1-6}$ アルキルが各々独立して、-ハロ、 $-OR_{28}$ 、及び $-NR_{15}R_{16}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換される。

【0064】

より好ましくは、 R_3 は C_{1-3} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-C_{1-3}$ アルキルが各々独立して、1~3の-H、-Me、-ハロ、-OH、 $-NR_{15}R_{16}$ で任意に置換され、ここで、上記 $-C_{3-4}$ シクロアルキルが各々独立して、1~3の-H、-Me、-ハロ、-OH、 $-NR_{15}R_{16}$ で任意に置換される。

30

【0065】

好ましくは、 R_4 及び R_8 が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-Ar_4$ 、及び $-Het_4$ から選択される。

【0066】

より好ましくは、 R_4 は $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C_{3-4}$ シクロアルキル、 $-O-C_{3-4}$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 C_{1-3} アルキルが各々独立して、1~3の-H、-Me、-ハロ、-OH、 $-NR_{17}R_{18}$ で任意に置換され、ここで、上記 $-C_{3-4}$ シクロアルキルが各々独立して、1~3の-H、-Me、-ハロ、-OH、 $-NR_{17}R_{18}$ で任意に置換される。

40

【0067】

より好ましくは、 R_8 は $-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C_{3-4}$ シクロアルキル、 $-O-C_{3-4}$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-C_{1-3}$ アルキルが各々独立して、1~3の-H、-Me、-ハロ、-OH、 $-NR_{17}R_{18}$ で任意に置換され、ここで、上記 $-C_{3-4}$ シクロアルキルが各々独立して、1~3の-H、-Me、-ハロ、-OH、 $-NR_{17}R_{18}$ で任意に置換される。

【0068】

好ましくは、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、及び R_{36} が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアル

50

キル、 $-\text{Ar}_6$ 、及び $-\text{Het}_6$ から選択され、ここで、上記 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、 $-\text{ハ}$ 口、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-\text{Het}_6$ 、 $-\text{Ar}_6$ 、及び $-\text{NR}_{35}\text{R}_{36}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換される。

【0069】

好ましくは、 R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び $-\text{Het}_2$ から選択される。

【0070】

より好ましくは、 R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_1 \sim 3$ アルキル、 $-\text{C}_3 \sim 4$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-\text{C}_1 \sim 3$ アルキルが各々独立して、1~3の $-\text{H}$ 、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{ハ}$ 口で任意に置換され、上記 $-\text{C}_3 \sim 4$ シクロアルキルが各々独立して、1~3の $-\text{H}$ 、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{ハ}$ 口で任意に置換される。

10

【0071】

好ましくは、 R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{ハ}$ 口、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-\text{Ar}_7$ 、及び $-\text{Het}_7$ から選択される。

【0072】

より好ましくは、 R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_1 \sim 3$ アルキル、又は $-\text{C}_3 \sim 4$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-\text{C}_1 \sim 3$ アルキルが各々独立して、1~3の $-\text{H}$ 、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{ハ}$ 口で任意に置換され、上記 $-\text{C}_3 \sim 4$ シクロアルキルが各々独立して、1~3の $-\text{H}$ 、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{ハ}$ 口、 $-\text{OH}$ で任意に置換される。

20

【0073】

好ましくは、 X_1 は $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、 $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、 $-\text{S}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル- $\text{NR}_3-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、 $-\text{NR}_3-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、 $-\text{NR}_3-$ 、 $-\text{O}-$ から選択され、ここで、上記 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-が各々独立して、 $-\text{ハ}$ 口、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{フェニル}$ 、及び $-\text{NR}_{33}\text{R}_{34}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換される。

【0074】

より好ましくは、 X_1 は $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 3$ アルキル、 $-\text{NR}_3-\text{C}_1 \sim 3$ アルキル-から選択され、ここで、上記 $-\text{C}_1 \sim 3$ アルキルが各々独立して、1~3の $-\text{H}$ 、 $-\text{ハ}$ 口、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{C}_1 \sim 3$ アルキル、 $-\text{C}$ で任意に置換され、又はシクロプロピル、シクロブチル又はオキセタンを形成するよう置換され、ここで、上記シクロプロピル、シクロブチル又はオキセタンが各々独立して、1~3の $-\text{H}$ 、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{ハ}$ 口、 $-\text{OH}$ で任意に置換される。

30

【0075】

好ましくは、 X_2 は $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、 $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、 $-\text{S}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル- $\text{NR}_2-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、 $-\text{NR}_2-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、 $-\text{NR}_2-$ 、 $-\text{O}-$ から選択され、ここで、上記 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-が各々独立して、 $-\text{ハ}$ 口、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{フェニル}$ 、及び $-\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換される。

【0076】

より好ましくは、 X_2 は $-\text{O}-\text{C}_1$ アルキル-、 $-\text{NR}_2-\text{C}_1$ アルキルから選択され、ここで、上記 $-\text{C}_1$ アルキルが各々独立して、1~2の $-\text{H}$ 、 $-\text{ハ}$ 口、 $-\text{Me}$ で任意に置換され、又はシクロプロピル、シクロブチル、オキセタンを形成するよう二置換され、ここで、上記シクロプロピル、シクロブチル又はオキセタンが各々独立して、1~3の $-\text{H}$ 、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{ハ}$ 口、 $-\text{OH}$ で任意に置換される。

40

【0077】

好ましくは、 Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、 O 、 N 、及び S から選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記 Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、 $-\text{ハ}$ 口、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキルは各々独立して、1~3の $-\text{ハ}$ 口で任意に置換される。

50

【0078】

より好ましくは、 Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、任意の5員又は6員の芳香族環から選択される。

【0079】

好ましくは、 Het_1 、 Het_2 、 Het_4 、 Het_5 、 Het_6 、及び Het_7 が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記 Het_1 、 Het_2 、 Het_4 、 Het_5 、 Het_6 、及び Het_7 が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $=O$ 、 $-(C=O)-C_{1-6}$ アルキル、及び $-NR_{21}R_{22}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、上記の $-C_{1-6}$ アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換される。

10

【0080】

より好ましくは、 Het_1 、 Het_2 、 Het_4 、 Het_5 、 Het_6 、及び Het_7 が各々独立して、任意の5員又は6員の飽和又は不飽和複素環から選択される。

【0081】

好ましくは、 Het_8 はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、

ここで、上記 Het_8 は独立して、-H、-ハロ、-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $=O$ 、 $-(C=O)-C_{1-6}$ アルキル、及び $-NR_{21}R_{22}$ から選択される1~6の置換基で任意に置換され、上記 $-C_{1-6}$ アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

20

ここで、 R_1 が-Hである場合、 Het_8 の少なくとも1つのヘテロ原子は X_1 に結合する。

【0082】

より好ましくは、 Het_8 はピロリジン又はピペリジンから選択され、独立して、-H、-ハロ、-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $=O$ 、 $-(C=O)-C_{1-6}$ アルキル、及び $-NR_{21}R_{22}$ から選択される1~6の置換基で任意に置換され、ここで、上記 $-C_{1-6}$ アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換される。

【0083】

好ましくは、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 が各々独立して、C及びNから選択される。

【0084】

より好ましくは、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 は各々Cである。

30

【0085】

特定の実施形態では、本発明は、以下の1つ又は複数を適用する、式Iの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する：

R_1 は-H、-ハロ、-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-NR_9R_{10}$ 、 $-(C=O)-R_4$ 、 $-(C=S)-R_4$ 、 $-SO_2-R_4$ 、 $-CN$ 、 $-NR_9-SO_2-R_4$ 、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-Ar_1$ 、及び $-Het_1$ から選択され、ここで、上記 $-C_{1-6}$ アルキルが各々独立して、-ハロ、 $-OR_{35}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、及び $-S-C_{1-6}$ アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、 A_2 はNである場合、 R_1 及び R_5 は同時に-Hではなく、

40

R_5 は Z_1 又は Z_5 に結合し、-H、-ハロ、-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-NR_6R_7$ 、 $-(C=O)-R_8$ 、 $-(C=S)-R_8$ 、 $-SO_2-R_8$ 、 $-CN$ 、 $-NR_6-SO_2-R_8$ 、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-Ar_5$ 、及び $-Het_5$ から選択され、ここで、上記 $-C_{1-6}$ アルキルが各々独立して、-ハロ、 $-OR_{36}$ 、 $-NR_{23}R_{24}$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、及び $-S-C_{1-6}$ アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_2 は-H、-ハロ、-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、及び $-C_{3-6}$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-C_{1-6}$ アルキルが各々独立して、-ハロ、 $-OR_{27}$ 、及び $-NR_{13}R_{14}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_3 は-H、-ハロ、-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-C_{1-6}$ アルキルが各々独立して、-ハロ、 $-OR_{28}$ 、及び $-NR_{15}R_{16}$ から選択される1~3の置

50

換基で任意に置換され、

R_4 及び R_8 が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-O-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_4$ 、及び $-Het_4$ から選択され、

R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、及び R_{36} が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_6$ 、及び $-Het_6$ から選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Het_6$ 、 $-Ar_6$ 、及び $-NR_{37}R_{38}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

10

R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、-H、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び $-Het_2$ から選択され、

R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_7$ 、及び $-Het_7$ から選択され、

X_1 は $-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $NR_3-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-NR_3-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-NR_3$ -、及び $-O$ - から選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキル- が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、-フェニル、及び $-NR_{33}R_{34}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

X_2 は $-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $NR_2-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-NR_2-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-NR_2$ -、及び $-O$ - から選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキル- が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、-フェニル、及び $-NR_{31}R_{32}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

20

Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記 Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-N R_{19}R_{20}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het_1 、 Het_2 、 Het_4 、 Het_5 、 Het_6 、及び Het_7 が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記 Het_1 、 Het_2 、 Het_4 、 Het_5 、 Het_6 、及び Het_7 が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、=O、 $-(C=O)-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-NR_{21}R_{22}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

30

Het_8 はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、

ここで、上記 Het_8 が独立して、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、=O、 $-(C=O)-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-NR_{21}R_{22}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

ここで、 R_1 が-Hである場合、 Het_8 の少なくとも1つのヘテロ原子は X_1 に結合し、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 が各々独立して、C及びNから選択され、

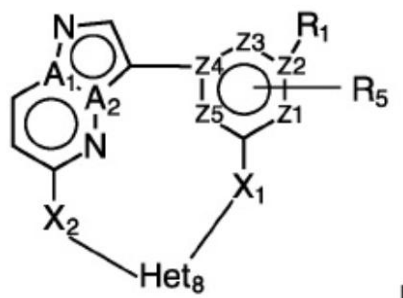
40

A_1 及び A_2 が各々独立して、C及びNから選択される。

【 0 0 8 6 】

更なる実施形態では、本発明は式Iの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する：

【化 9】



10

(式中、

R_1 は -H、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NR_9R_{10}$ 、 $-(C=O)-R_4$ 、 $-(C=S)-R_4$ 、 $-SO_2-R_4$ 、 $-CN$ 、 $-NR_9-SO_2-R_4$ 、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-O-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_1$ 、及び $-Het_1$ から選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、 $-OR_{35}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-S-C_1 \sim 6$ アルキルから選択される 1~3 の置換基で任意に置換され、

R_5 は Z_1 又は Z_5 に結合し、-H、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NR_6R_7$ 、 $-(C=O)-R_8$ 、 $-(C=S)-R_8$ 、 $-SO_2-R_8$ 、 $-CN$ 、 $-NR_6-SO_2-R_8$ 、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-O-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_5$ 、及び $-Het_5$ から選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、 $-OR_{36}$ 、 $-NR_{23}R_{24}$ 、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-S-C_1 \sim 6$ アルキルから選択される 1~3 の置換基で任意に置換され、

20

R_2 は -H、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、 $-OR_{27}$ 、及び $-NR_{13}R_{14}$ から選択される 1~3 の置換基で任意に置換され、

R_3 は -H、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、 $-OR_{28}$ 、及び $-NR_{15}R_{16}$ から選択される 1~3 の置換基で任意に置換され、

R_4 及び R_8 が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-O-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_4$ 、及び $-Het_4$ から選択され、

30

R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、及び R_{36} が各々独立して、-H、-ハロ、 $=O$ 、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_6$ 、及び $-Het_6$ から選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Het_6$ 、 $-Ar_6$ 、及び $-NR_{37}R_{38}$ から選択される 1~3 の置換基で任意に置換され、

R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、-H、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び $-Het_2$ から選択され、

R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_7$ 、及び $-Het_7$ から選択され、

40

X_1 は $-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $-NR_3-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-NR_3-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-NR_3$ -、及び $-O$ - から選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキル- が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、-フェニル、及び $-NR_{33}R_{34}$ から選択される 1~3 の置換基で任意に置換され、

X_2 は $-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $-NR_2-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-NR_2-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-NR_2$ -、及び $-O$ - から選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキル- が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、-フェニル、及び $-NR_{31}R_{32}$ から選択される 1~3 の置換基で任意に置換され、

Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、O、N、及び S から選択される 1~3 のヘテロ

50

原子を任意に含む5員～10員の芳香族環であり、上記Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1～6}アルキル、-O-C_{1～6}アルキル、-S-C_{1～6}アルキル、及び-NR₁₉R₂₀から選択される1～3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1～6}アルキルが各々独立して、1～3の-ハロで任意に置換され、

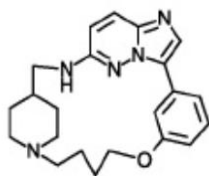
Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1～3のヘテロ原子を有する3員～10員の複素環であり、ここで、上記Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1～6}アルキル、-O-C_{1～6}アルキル、-S-C_{1～6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1～6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1～3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1～6}アルキルが各々独立して、1～3の-ハロで任意に置換され、

10

Het₈はO、N、及びSから選択される1～3のヘテロ原子を有する3員～10員の複素環であり、ここで、上記Het₈が独立して、-ハロ、-OH、-C_{1～6}アルキル、-O-C_{1～6}アルキル、-S-C_{1～6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1～6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1～3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1～6}アルキルが各々独立して、1～3の-ハロで任意に置換され、

ここで、R₁が-Hである場合、Het₈の少なくとも1つのヘテロ原子はX₁に結合し、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、及びZ₅が各々独立して、C及びNから選択され、A₁及びA₂が各々独立して、C及びNから選択される)が、ただし上記化合物は、
【化10】

20



ではない。

【0087】

特に、本明細書で使用されるX₁及びX₂はビラジカルを表し、それらが結合しているラジカルと共に大環状ピラゾロピリミジン化合物を形成する。上記ビラジカルは、大環状ピラゾロピリミジン中の両方向のいずれかに存在し得るが、下記の方法に存在することが好ましい。

30

式Iに関して、

X₁は*-C_{1～6}アルキル-、*-O-C_{1～6}アルキル-、*-S-C_{1～6}アルキル-、*-C_{1～6}アルキル-NR₃-C_{1～6}アルキル-、*-NR₃-C_{1～6}アルキル-、*-NR₃-、*-O-を含む群から選択され、*ここで、上記ビラジカルが好ましくは*を介してアリール部分又はヘテロアリール部分に結合し、

X₂は*-C_{1～6}アルキル-、*-O-C_{1～6}アルキル-、*-S-C_{1～6}アルキル-、*-C_{1～6}アルキル-NR₂-C_{1～6}アルキル-、*-NR₂-C_{1～6}アルキル-、*-NR₂-、*-O-を含む群から選択され、*ここで、上記ビラジカルは好ましくは*を介してピラゾロピリミジン部分に結合する。

【0088】

40

また更なる実施形態では、本発明は式Iの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する(式中、

R₁は-H、-ハロ、-OH、-C_{1～6}アルキル、-O-C_{1～6}アルキル、-S-C_{1～6}アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C_{3～6}シクロアルキル、-O-C_{3～6}シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁から選択され、ここで、上記-C_{1～6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、-NR₁₁R₁₂、-O-C_{1～6}アルキル、及び-S-C_{1～6}アルキルから選択される1～3の置換基で任意に置換され、ここで、A₂がNである場合、R₁及びR₅は同時に-Hではなく、

R₅はZ₁又はZ₅に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C_{1～6}アルキル、-O-C_{1～6}アルキル、-S-C_{1～6}

50

アルキル、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_8$ 、 $-(\text{C}=\text{S})-\text{R}_8$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}_8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_6-\text{SO}_2-\text{R}_8$ 、 $-\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-\text{O}-\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-\text{Ar}_5$ 、及び $-\text{Het}_5$ から選択され、ここで、上記 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{OR}_{36}$ 、 $-\text{NR}_{23}\text{R}_{24}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、及び $-\text{S}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_2 は $-\text{H}$ 、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、及び $-\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、ここで上記 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{OR}_{27}$ 、及び $-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_3 は $-\text{H}$ 、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、及び $-\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{OR}_{28}$ 、及び $-\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_4 及び R_8 が各々独立して、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$ 、 $-\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-\text{O}-\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-\text{Ar}_4$ 、及び $-\text{Het}_4$ から選択され、

R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、及び R_{36} が各々独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{ハロ}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-\text{Ar}_6$ 、及び $-\text{Het}_6$ から選択され、ここで、上記 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-\text{Het}_6$ 、 $-\text{Ar}_6$ 、及び $-\text{NR}_{37}\text{R}_{38}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び $-\text{Het}_2$ から選択され、

R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-\text{Ar}_7$ 、及び $-\text{Het}_7$ から選択され、

X_1 は $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、 $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、 $-\text{S}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル- $\text{NR}_3-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、 $-\text{NR}_3-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、及び $-\text{NR}_3-$ から選択され、

X_2 は $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、及び $-\text{NR}_2-\text{CH}_2-$ から選択され、

Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、 O 、 N 、及び S から選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記 Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、及び $-\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、1~3の $-\text{ハロ}$ で任意に置換され、

Het_1 、 Het_2 、 Het_4 、 Het_5 、 Het_6 、及び Het_7 が各々独立して、 O 、 N 、及び S から選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記 Het_1 、 Het_2 、 Het_4 、 Het_5 、 Het_6 、及び Het_7 が各々独立して、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $=\text{O}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、及び $-\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、1~3の $-\text{ハロ}$ で任意に置換され、

Het_8 は O 、 N 、及び S から選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、

ここで、上記 Het_8 は独立して、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $=\text{O}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、及び $-\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで上記 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、1~3の $-\text{ハロ}$ で任意に置換され、

ここで、 R_1 が $-\text{H}$ である場合、 Het_8 の少なくとも1つのヘテロ原子は X_1 に結合し、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 が各々独立して、 C 及び N から選択され、

A_1 及び A_2 が各々独立して、 C 及び N から選択される)。

【0089】

別の実施形態では、本発明は、式Iの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する(式中、

R_1 は $-\text{H}$ 、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$

10

20

30

40

50

、 $-(C=O)-R_4$ 、 $-(C=S)-R_4$ 、 $-SO_2-R_4$ 、 $-CN$ 、 $-NR_9-SO_2-R_4$ 、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-O-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_1$ 、及び $-Het_1$ から選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、 $-H$ 口、 $-OR_{35}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-S-C_1 \sim 6$ アルキルから選択される1～3の置換基で任意に置換され、ここで、 A_2 がNである場合、 R_1 及び R_5 は同時に $-H$ ではなく、

R_5 は Z_1 又は Z_5 に結合し、 $-H$ 、 $-H$ 口、 $-OH$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NR_6R_7$ 、 $-(C=O)-R_8$ 、 $-(C=S)-R_8$ 、 $-SO_2-R_8$ 、 $-CN$ 、 $-NR_6-SO_2-R_8$ 、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-O-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_5$ 、及び $-Het_5$ から選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、 $-H$ 口、 $-OR_{36}$ 、 $-NR_{23}R_{24}$ 、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-S-C_1 \sim 6$ アルキルから選択される1～3の置換基で任意に置換され、

10

R_2 は $-H$ 、 $-H$ 口、 $-OH$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、 $-H$ 口、 $-OR_{27}$ 、及び $-NR_{13}R_{14}$ から選択される1～3の置換基で任意に置換され、

R_3 は $-H$ 、 $-H$ 口、 $-OH$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、 $-H$ 口、 $-OR_{28}$ 、及び $-NR_{15}R_{16}$ から選択される1～3の置換基で任意に置換され、

R_4 及び R_8 が各々独立して、 $-H$ 口、 $-OH$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-O-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_4$ 、及び $-Het_4$ から選択され、

R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{37} 、及び R_{38} が各々独立して、 $-H$ 、 $-H$ 口、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_6$ 、及び $-Het_6$ から選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、 $-H$ 口、 $-OH$ 、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Het_6$ 、 $-Ar_6$ 、及び $-NR_{35}R_{36}$ から選択される1～3の置換基で任意に置換され、

20

R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、 $-H$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び $-Het_2$ から選択され、

R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、 $-H$ 、 $-H$ 口、 $-OH$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_7$ 、及び $-Het_7$ から選択され、

X_1 は $-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $NR_3-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-NR_3-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-NR_3$ -、及び $-O$ -から選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキル-が各々独立して、 $-H$ 口、 $-OH$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-フェニル$ 、及び $-NR_{33}R_{34}$ から選択される1～3の置換基で任意に置換され、

30

X_2 は $-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $NR_2-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-NR_2-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-NR_2$ -、及び $-O$ -から選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキル-が各々独立して、 $-H$ 口、 $-OH$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-フェニル$ 及び $-NR_{31}R_{32}$ から選択される1～3の置換基で任意に置換され、

Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、 O 、 N 、及び S から選択される1～3のヘテロ原子を任意に含む5員～10員の芳香族環であり、上記 Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、 $-H$ 口、 $-OH$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-N$ $R_{19}R_{20}$ から選択される1～3の置換基で任意に置換され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、1～3の $-H$ 口で任意に置換され、

40

Het_1 、 Het_2 、 Het_4 、 Het_5 、 Het_6 、及び Het_7 が各々独立して、 O 、 N 、及び S から選択される1～3のヘテロ原子を有する3員～10員の複素環であり、ここで、上記 Het_1 、 Het_2 、 Het_4 、 Het_5 、 Het_6 、及び Het_7 が各々独立して、 $-H$ 口、 $-OH$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $=O$ 、 $-(C=O)-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-NR_{21}R_{22}$ から選択される1～3の置換基で任意に置換され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、1～3の $-H$ 口で任意に置換され、

Het_8 は O 、 N 、及び S から選択される1～3のヘテロ原子を有する二価の3員～10員の複素環であり、

50

ここで、上記ヘテロ原子の少なくとも1つは X_1 に結合し、

ここで、上記 Het_8 は独立して、-ハロ、-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $=O$ 、 $-(C=O)-C_{1-6}$ アルキル、及び $-NR_{21}R_{22}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記 $-C_{1-6}$ アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

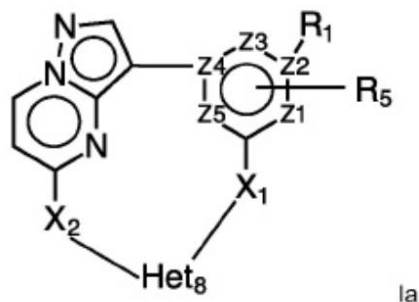
Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 が各々独立して、C及びNから選択され、

A_1 及び A_2 が各々独立して、C及びNから選択される)。

【0090】

更なる特定の実施形態では、本発明は、式1aの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する：

【化11】



1a

(式中、

R_1 は-H、-ハロ、-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-NR_9R_{10}$ 、 $-(C=O)-R_4$ 、 $-(C=S)-R_4$ 、 $-SO_2-R_4$ 、-CN、 $-NR_9-SO_2-R_4$ 、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-Ar_1$ 、及び $-Het_1$ から選択され、ここで、上記 $-C_{1-6}$ アルキルが各々独立して、-ハロ、 $-OR_{35}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、及び $-S-C_{1-6}$ アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_5 は Z_1 又は Z_5 に結合し、-H、-ハロ、-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-NR_6R_7$ 、 $-(C=O)-R_8$ 、 $-(C=S)-R_8$ 、 $-SO_2-R_8$ 、-CN、 $-NR_6-SO_2-R_8$ 、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-Ar_5$ 、及び $-Het_5$ から選択され、ここで、上記 $-C_{1-6}$ アルキルが各々独立して、-ハロ、 $-OR_{36}$ 、 $-NR_{23}R_{24}$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、及び $-S-C_{1-6}$ アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_2 は-H、-ハロ、-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、及び $-C_{3-6}$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-C_{1-6}$ アルキルが各々独立して、-ハロ、 $-OR_{27}$ 、及び $-NR_{13}R_{14}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_3 は-H、-ハロ、-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、及び $-C_{3-6}$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-C_{1-6}$ アルキルが各々独立して、-ハロ、 $-OR_{28}$ 、及び $-NR_{15}R_{16}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_4 及び R_8 が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-O-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-Ar_4$ 、及び $-Het_4$ から選択され、

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、及び R_{36} が各々独立して、-H、-ハロ、 $=O$ 、-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-Ar_6$ 、及び $-Het_6$ から選択され、ここで、上記 $-C_{1-6}$ アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-Het_6$ 、 $-Ar_6$ 、及び $-NR_{35}R_{36}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、-H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、及び $-Het_2$ から選択され、

R_{35} 及び R_{36} が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_7$ 、及び $-Het_7$ から選択され、

X_1 は $-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $NR_3-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-NR_3-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-NR_3$ -、及び $-O$ - から選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキル- が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、-フェニル、及び $-NR_{33}R_{34}$ から選択される 1~3 の置換基で任意に置換され、

X_2 は $-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $NR_3-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-NR_2-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-NR_2$ -、及び $-O$ - から選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキル- が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、-フェニル、及び $-NR_{31}R_{32}$ から選択される 1~3 の置換基で任意に置換され、

Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、O、N、及び S から選択される 1~3 のヘテロ原子を任意に含む 5員~10員の芳香族環であり、上記 Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-NR_{19}R_{20}$ から選択される 1~3 の置換基で任意に置換され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキル が各々独立して、1~3 の-ハロで任意に置換され、

Het_1 、 Het_2 、 Het_4 、 Het_5 、 Het_6 、及び Het_7 が各々独立して、O、N、及び S から選択される 1~3 のヘテロ原子を有する 3員~10員の複素環であり、ここで、上記 Het_1 、 Het_2 、 Het_4 、 Het_5 、 Het_6 、及び Het_7 が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $=O$ 、 $-(C=O)-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-NR_{21}R_{22}$ から選択される 1~3 の置換基で任意に置換され、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキル が各々独立して、1~3 の-ハロで任意に置換され、

Het_8 は O、N、及び S から選択される 1~3 のヘテロ原子を有する 3員~10員の複素環であり、

ここで、上記 Het_8 は独立して、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $=O$ 、 $-(C=O)-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-NR_{21}R_{22}$ から選択される 1~3 の置換基で任意に置換され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキル が各々独立して、1~3 の-ハロで任意に置換され、

ここで、 R_1 が-Hである場合、 Het_8 の少なくとも 1つのヘテロ原子は X_1 に結合し、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 が各々独立して、C 及び N から選択される)。

【0091】

好ましくは、式 Ia の化合物は以下のように規定される：

好ましくは、 R_1 は-H、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NR_9R_{10}$ 、 $-(C=O)-R_4$ 、 $-(C=S)-R_4$ 、 $-SO_2-R_4$ 、 $-CN$ 、 $-NR_9-SO_2-R_4$ 、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-O-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_1$ 、及び $-Het_1$ から選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキル が各々独立して、-ハロ、 $-OR_{35}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-S-C_1 \sim 6$ アルキル から選択される 1~3 の置換基で任意に置換される。

【0092】

より好ましくは、 R_1 は-F、-Cl、-CN、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキル が各々独立して、1~3 の-Me、-ハロ、-OH、-H、-シクロプロピル、-シクロブチルで任意に置換され、シクロアルキルは独立して-Me、-ハロ、-OH、-Hで任意に置換される。

【0093】

好ましくは、 R_5 は Z_1 又は Z_5 に結合し、-H、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NR_6R_7$ 、 $-(C=O)-R_8$ 、 $-(C=S)-R_8$ 、 $-SO_2-R_8$ 、 $-CN$ 、 $-NR_6-SO_2-R_8$ 、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-O-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_5$ 、及び $-Het_5$ から選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキル が各々独立して、-ハロ、 $-OR_{36}$ 、 $-NR_{23}R_{24}$ 、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-S-C_1 \sim 6$ アルキル から選択される 1~3 の置換基で任意に置換される。

【0094】

より好ましくは、 R_5 は-F、-Cl、-CN、 $-C_1 \sim 3$ アルキル、 $-C_3 \sim 4$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 3$ アルキル が各々独立して、1~3 の-Me、-ハロ、-OH、-Hで任意に置換され、ここで、上記 $C_3 \sim 4$ シクロアルキル が各々独立して、1~3 の-Me、-ハロ、-OH

10

20

30

40

50

、-Hで任意に置換される。

【 0 0 9 5 】

好ましくは、 R_2 は-H、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、 $-OR_{27}$ 、及び $-NR_{13}R_{14}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換される。

【 0 0 9 6 】

より好ましくは、 R_2 は-H、 $-C_1 \sim 3$ アルキル、 $-C_3 \sim 4$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 3$ アルキルが各々独立して、1~3の-H、-Me、-ハロ、-OH、 $-NR_{13}R_{14}$ で任意に置換され、ここで、上記 $-C_3 \sim 4$ シクロアルキルが各々独立して、1~3の-H、-Me、-ハロ、-OH、 $-NR_{13}R_{14}$ で任意に置換される。

10

【 0 0 9 7 】

好ましくは、 R_3 は-H、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、 $-OR_{28}$ 、及び $-NR_{15}R_{16}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換される。

【 0 0 9 8 】

より好ましくは、 R_3 は $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 3$ アルキルが各々独立して、1~3の-H、-Me、-ハロ、-OH、 $-NR_{15}R_{16}$ で任意に置換され、ここで、上記 $-C_3 \sim 4$ シクロアルキルが各々独立して、1~3の-H、-Me、-ハロ、-OH、 $-NR_{15}R_{16}$ で任意に置換される。

【 0 0 9 9 】

20

好ましくは、 R_4 及び R_8 が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-O-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_4$ 、及び $-Het_4$ から選択される。

【 0 1 0 0 】

より好ましくは、 R_4 は $-C_1 \sim 3$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 3$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C_3 \sim 4$ シクロアルキル、 $-O-C_3 \sim 4$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 3$ アルキルが各々独立して、1~3の-H、-Me、-ハロ、-OH、 $-NR_{17}R_{18}$ で任意に置換される。ここで、上記 $-C_3 \sim 4$ シクロアルキルが各々独立して、1~3の-H、-Me、-ハロ、-OH、 $-NR_{17}R_{18}$ で任意に置換される。

【 0 1 0 1 】

30

より好ましくは、 R_8 は $-C_1 \sim 3$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 3$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C_3 \sim 4$ シクロアルキル、 $-O-C_3 \sim 4$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 3$ アルキルが各々独立して、1~3の-H、-Me、-ハロ、-OH、 $-NR_{17}R_{18}$ で任意に置換され、ここで、上記 $-C_3 \sim 4$ シクロアルキルが各々独立して、1~3の-H、-Me、-ハロ、-OH、 $-NR_{17}R_{18}$ で任意に置換される。

【 0 1 0 2 】

好ましくは、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、及び R_{36} が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_6$ 、及び $-Het_6$ から選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Het_6$ 、 $-Ar_6$ 、及び $-NR_{35}R_{36}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換される。

40

【 0 1 0 3 】

好ましくは、 R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、-H、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び $-Het_2$ から選択される。

【 0 1 0 4 】

より好ましくは、 R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、-H、 $-C_1 \sim 3$ アルキル、又は $-C_3 \sim 4$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 3$ アルキルが各々独立して、1~3の-H、-Me、-ハロで任意に置換され、上記 $-C_3 \sim 4$ シクロアルキルが各々独立して、1~3の-H、-Me、-ハロで任意に置換される。

50

【 0 1 0 5 】

好ましくは、 R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_7$ 、及び $-Het_7$ から選択される。

【 0 1 0 6 】

より好ましくは、 R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、-H、 $-C_1 \sim 3$ アルキル、又は $-C_3 \sim 4$ シクロアルキルから選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 3$ アルキルが各々独立して、1～3の-H、-Me、-ハロで任意に置換され、上記 $-C_3 \sim 4$ シクロアルキルが各々独立して、1～3の-H、-Me、-ハロ、-OHで任意に置換される。

【 0 1 0 7 】

好ましくは、 X_1 は $-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $NR_3-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-NR_3-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-NR_3$ -、 $-O$ -から選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、-フェニル、及び $-NR_{33}R_{34}$ から選択される1～3の置換基で任意に置換される。

【 0 1 0 8 】

より好ましくは、 X_1 は $-O-C_1 \sim 3$ アルキル、 $-NR_3-C_1 \sim 3$ アルキル-から選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 3$ アルキルが各々独立して、1～3の-H、-ハロ、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-C_1 \sim 3$ アルキル、 $-C$ で任意に置換され、又はシクロプロピル、シクロブチル又はオキセタンを形成するよう置換され、ここで、上記シクロプロピル、シクロブチル又はオキセタンが各々独立して、1～3の-H、-Me、-ハロ、-OHで任意に置換される。

【 0 1 0 9 】

好ましくは、 X_2 は $-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- $NR_2-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-NR_2-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-NR_2$ -、 $-O$ -から選択され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、-フェニル、及び $-NR_{31}R_{32}$ から選択される1～3の置換基で任意に置換される。

【 0 1 1 0 】

より好ましくは、 X_2 は $-O-C_1$ アルキル-、 $-NR_2-C_1$ アルキルから選択され、ここで、上記 $-C_1$ アルキルが各々独立して、1～2の-H、-ハロ、-Meで任意に置換され、又はシクロプロピル、シクロブチル、オキセタンを形成するよう二置換され、ここで、上記シクロプロピル、シクロブチル又はオキセタンが各々独立して、1～3の-H、-Me、-ハロ、-OHで任意に置換される。

【 0 1 1 1 】

好ましくは、 Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、O、N、及びSから選択される1～3のヘテロ原子を任意に含む5員～10員の芳香族環であり、上記 Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NR_{19}R_{20}$ から選択される1～3の置換基で任意に置換され、ここで、上記 $-C_1 \sim 6$ アルキルは各々独立して、1～3の-ハロで任意に置換される。

【 0 1 1 2 】

より好ましくは、 Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、任意の5員又は6員の芳香族環から選択される。

【 0 1 1 3 】

好ましくは、 Het_1 、 Het_2 、 Het_4 、 Het_5 、 Het_6 、及び Het_7 が各々独立して、O、N、及びSから選択される1～3のヘテロ原子を有する3員～10員の複素環であり、ここで、上記 Het_1 、 Het_2 、 Het_4 、 Het_5 、 Het_6 、及び Het_7 が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $=O$ 、 $-(C=O)-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-NR_{21}R_{22}$ から選択される1～3の置換基で任意に置換され、上記の $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、1～3の-ハロで任意に置換される。

【 0 1 1 4 】

より好ましくは、Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、任意の5員又は6員の飽和又は不飽和複素環から選択される。

【0115】

好ましくは、Het₈はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、

ここで、上記Het₈は独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~6の置換基で任意に置換され、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

ここで、R₁が-Hである場合、Het₈の少なくとも1つのヘテロ原子はX₁に結合する。

【0116】

より好ましくは、Het₈はピペリジン又はピロリジンから選択され、独立して、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、=O、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~6の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換される。

【0117】

好ましくは、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、及びZ₅が各々独立して、C及びNから選択される。

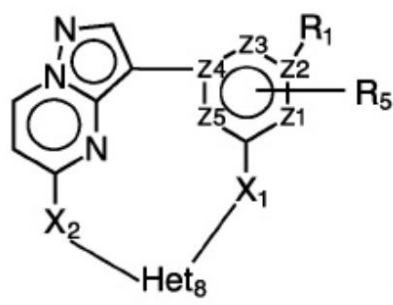
【0118】

より好ましくは、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、及びZ₅は各々Cである。

【0119】

更なる特定の実施形態では、本発明は、以下の1つ又は複数を適用する、式Iaの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する：

【化12】



Ia

(式中、

R₁は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、-NR₁₁R₁₂、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₅はZ₁又はZ₅に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₆R₇、-(C=O)-R₈、-(C=S)-R₈、-SO₂-R₈、-CN、-NR₆-SO₂-R₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-O-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₅、及び-Het₅から選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、-NR₂₃R₂₄、-O-C_{1~6}アルキル、及び-S-C_{1~6}アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₂は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₃は-H、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_4 及び R_8 が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-S-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $-O-C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $-Ar_4$ 、及び $-Het_4$ から選択され、

R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{37} 、及び R_{38} が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、 $-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-S-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $-Ar_6$ 、及び $-Het_6$ から選択され、ここで、上記 $-C_{1\sim6}$ アルキル が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-S-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $-Het_6$ 、 $-Ar_6$ 、及び $-NR_{35}R_{36}$ から選択される 1~3 の置換基で任意に置換され、

R_{27} 及び R_{28} が各々独立して、-H、 $-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-C_{3\sim6}$ シクロアルキル、及び $-Het_2$ から選択され、

10

R_{37} 及び R_{38} が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、 $-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-S-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $-Ar_7$ 、及び $-Het_7$ から選択され、

X_1 は $-C_{1\sim6}$ アルキル-、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキル-、 $-S-C_{1\sim6}$ アルキル-、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $NR_3-C_{1\sim6}$ アルキル-、 $-NR_3-C_{1\sim6}$ アルキル-、 $-NR_3$ -、及び $-O$ - から選択され、ここで、上記 $-C_{1\sim6}$ アルキル- が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-S-C_{1\sim6}$ アルキル、-フェニル、及び $-NR_{33}R_{34}$ から選択される 1~3 の置換基で任意に置換され、

X_2 は $-C_{1\sim6}$ アルキル-、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキル-、 $-S-C_{1\sim6}$ アルキル-、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- $NR_3-C_{1\sim6}$ アルキル-、 $-NR_2-C_{1\sim6}$ アルキル-、 $-NR_2$ -、及び $-O$ - から選択され、ここで、上記 $-C_{1\sim6}$ アルキル- が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-S-C_{1\sim6}$ アルキル、-フェニル、及び $-NR_{31}R_{32}$ から選択される 1~3 の置換基で任意に置換され、

20

Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、O、N、及び S から選択される 1~3 のヘテロ原子を任意に含む 5員~10員の芳香族環であり、上記 Ar_1 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、及び Ar_7 が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-S-C_{1\sim6}$ アルキル、及び $-NR_{19}R_{20}$ から選択される 1~3 の置換基で任意に置換され、ここで、上記 $-C_{1\sim6}$ アルキル が各々独立して、1~3 の-ハロで任意に置換され、

Het_1 、 Het_2 、 Het_4 、 Het_5 、 Het_6 、及び Het_7 が各々独立して、O、N、及び S から選択される 1~3 のヘテロ原子を有する 3員~10員の複素環であり、ここで、上記 Het_1 、 Het_2 、 Het_4 、 Het_5 、 Het_6 、及び Het_7 が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-S-C_{1\sim6}$ アルキル、=O、 $-(C=O)-C_{1\sim6}$ アルキル、及び $-NR_{21}R_{22}$ から選択される 1~3 の置換基で任意に置換され、上記 $-C_{1\sim6}$ アルキル が各々独立して、1~3 の-ハロで任意に置換され、

30

Het_8 は O、N、及び S から選択される 1~3 のヘテロ原子を有する 3員~10員の複素環であり、ここで、上記 Het_8 は独立して、-ハロ、-OH、 $-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-S-C_{1\sim6}$ アルキル、=O、 $-(C=O)-C_{1\sim6}$ アルキル、及び $-NR_{21}R_{22}$ から選択される 1~3 の置換基で任意に置換され、ここで、上記 $-C_{1\sim6}$ アルキル が各々独立して、1~3 の-ハロで任意に置換され、

ここで、 R_1 が H である場合、 Het_8 の少なくとも 1 つのヘテロ原子は X_1 に結合し、

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、及び Z_5 が各々独立して、C 及び N から選択される)。

【 0 1 2 0 】

40

特に、本明細書で使用される X_1 及び X_2 はビラジカルを表し、それらが結合しているラジカルと共に大環状ピラゾロピリミジン化合物を形成する。上記ビラジカルは、大環状ピラゾロピリミジン中の両方向のいずれかに存在し得るが、下記の方法に存在することが好ましい。

式 Ia に関して、

X_1 は $^{\bullet}-C_{1\sim6}$ アルキル-、 $^{\bullet}-O-C_{1\sim6}$ アルキル-、 $^{\bullet}-S-C_{1\sim6}$ アルキル-、 $^{\bullet}-C_{1\sim6}$ アルキル- $NR_3-C_{1\sim6}$ アルキル-、 $^{\bullet}-NR_3-C_{1\sim6}$ アルキル-、 $^{\bullet}-NR_3$ -、 $^{\bullet}-O$ - を含む群から選択され、ここで、上記ビラジカルが好ましくは $^{\bullet}$ を介してアリール部分又はヘテロアリール部分に結合し、

X_2 は $^{\bullet}-C_{1\sim6}$ アルキル-、 $^{\bullet}-O-C_{1\sim6}$ アルキル-、 $^{\bullet}-S-C_{1\sim6}$ アルキル-、 $^{\bullet}-C_{1\sim6}$ アルキル-

50

NR₂-C₁~₆アルキル-、*-NR₂-C₁~₆アルキル-、*-NR₂-、*-O-を含む群から選択され、*ここで、上記ピラジカルは好ましくは*を介してピラゾロピリミジン部分に結合する。

【 0 1 2 1 】

更なる別の実施形態では、本発明は、式1aの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する（式中、

R₁は-H、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C₃~₆シクロアルキル、-O-C₃~₆シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁から選択され、ここで、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、-NR₁₁R₁₂、-O-C₁~₆アルキル、及び-S-C₁~₆アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

10

R₅はZ₁又はZ₅に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-NR₆R₇、-(C=O)-R₈、-(C=S)-R₈、-SO₂-R₈、-CN、-NR₆-SO₂-R₈、-C₃~₆シクロアルキル、-O-C₃~₆シクロアルキル、-Ar₅、及び-Het₅から選択され、ここで、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、-NR₂₃R₂₄、-O-C₁~₆アルキル、及び-S-C₁~₆アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₂は-H、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-C₃~₆シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₃は-H、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-C₃~₆シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

20

R₄及びR₈が各々独立して、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-NR₁₇R₁₈、-C₃~₆シクロアルキル、-O-C₃~₆シクロアルキル、-Ar₄、及び-Het₄から選択され、

R₆、R₇、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、及びR₃₆が各々独立して、-H、-ハロ、=O、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-C₃~₆シクロアルキル、-Ar₆、及び-Het₆から選択され、ここで、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-C₃~₆シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₇R₃₈から

30

選択される1~3の置換基で任意に置換され、
R₂₇及びR₂₈が各々独立して、-H、-C₁~₆アルキル、-C₃~₆シクロアルキル、及び-Het₂から選択され、

R₃₇及びR₃₈が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-C₃~₆シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択され、

X₁は-C₁~₆アルキル-、-O-C₁~₆アルキル-、-S-C₁~₆アルキル-、-C₁~₆アルキル-NR₃-C₁~₆アルキル-、-NR₃-C₁~₆アルキル-、及び-NR₃-から選択され、

X₂は-O-CH₂-、-S-CH₂-、及び-NR₂-CH₂-から選択され、

Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、及び-NR₁₉R₂₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

40

Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、ここで、上記Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、=O、-(C=O)-C₁~₆アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₈はO、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する3員~10員の複素環であり、

50

ここで、上記Het₈は独立して、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、=O、-(C=O)-C₁~₆アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、R₁で-Hである場合、Het₈の少なくとも1つのヘテロ原子はX₁と結合し、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、及びZ₅が各々独立して、C及びNから選択される)。

【 0 1 2 2 】

また更なる実施形態では、本発明は、式Iaの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する(式中、

R₁は-H、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-NR₉R₁₀、
、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C₃~₆シクロアルキル、-O-C₃~₆シクロアルキル、-Ar₁、及び-Het₁から選択され、ここで、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₅、-NR₁₁R₁₂、-O-C₁~₆アルキル、及び-S-C₁~₆アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₅はZ₁又はZ₅に結合し、-H、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-NR₆R₇、-(C=O)-R₈、-(C=S)-R₈、-SO₂-R₈、-CN、-NR₆-SO₂-R₈、-C₃~₆シクロアルキル、-O-C₃~₆シクロアルキル、-Ar₅、及び-Het₅から選択され、ここで、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₃₆、-NR₂₃R₂₄、-O-C₁~₆アルキル、及び-S-C₁~₆アルキルから選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₂は-H、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、及び-C₃~₆シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₇、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₃は-H、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、及び-C₃~₆シクロアルキルから選択され、ここで、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、-ハロ、-OR₂₈、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₄及びR₈が各々独立して、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-NR₁₇R₁₈、-C₃~₆シクロアルキル、-O-C₃~₆シクロアルキル、-Ar₄、及び-Het₄から選択され、

R₆、R₇、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₉、R₃₀、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₇、及びR₃₈が各々独立して、-H、-ハロ、=O、
-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-C₃~₆シクロアルキル、-Ar₆、及び-Het₆から選択され、ここで、上記-C₁~₆アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、
-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-C₃~₆シクロアルキル、-Het₆、-Ar₆、及び-NR₃₅R₃₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₂₇及びR₂₈が各々独立して、-H、-C₁~₆アルキル、-C₃~₆シクロアルキル、及び-Het₂から選択され、

R₃₇及びR₃₈が各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-C₃~₆シクロアルキル、-Ar₇、及び-Het₇から選択され、

X₁は-C₁~₆アルキル-、-O-C₁~₆アルキル-、-S-C₁~₆アルキル-、-C₁~₆アルキル-NR₃-C₁~₆アルキル-、-NR₃-C₁~₆アルキル-、-NR₃-、及び-O-から選択され、ここで、上記-C₁~₆アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-フェニル、及び-NR₃₃R₃₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

X₂は-C₁~₆アルキル-、-O-C₁~₆アルキル-、-S-C₁~₆アルキル-、-C₁~₆アルキル-NR₃-C₁~₆アルキル-、-NR₂-C₁~₆アルキル-、-NR₂-、及び-O-から選択され、ここで、上記-C₁~₆アルキル-が各々独立して、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-フェニル、及び-NR₃₁R₃₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1~3のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族環であり、上記Ar₁、Ar₄、Ar₅、Ar₆、及びAr₇が各々独立して、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、及び-NR₁₉R₂₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C₁~₆アルキルが各

10

20

30

40

50

々独立して、1～3の-ハ口で任意に置換され、

Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、O、N、及びSから選択される1～3のヘテロ原子を有する3員～10員の複素環であり、ここで、上記Het₁、Het₂、Het₄、Het₅、Het₆、及びHet₇が各々独立して、-ハ口、-OH、-C₁～₆アルキル、-O-C₁～₆アルキル、-S-C₁～₆アルキル、=O、-(C=O)-C₁～₆アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1～3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C₁～₆アルキルが各々独立して、1～3の-ハ口で任意に置換され、

Het₈はO、N、及びSから選択される1～3のヘテロ原子を有する二価の3員～10員の複素環であり、

ここで、上記ヘテロ原子の少なくとも1つはX₁に結合し、

10

ここで、上記Het₈は独立して、-ハ口、-OH、-C₁～₆アルキル、-O-C₁～₆アルキル、-S-C₁～₆アルキル、=O、-(C=O)-C₁～₆アルキル、及び-NR₂₁R₂₂から選択される1～3の置換基で任意に置換され、ここで、上記-C₁～₆アルキルが各々独立して、1～3の-ハ口で任意に置換され、

Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、及びZ₅が各々独立して、C及びNから選択される)。

【0123】

また更なる実施形態では、本発明は、式Iaの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する(式中、

R₁は-ハ口、-C₁～₆アルキル、及び-CNから選択され、

20

R₅はZ₁に結合し、-H、-ハ口、-C₁～₆アルキル、及び-C₃～₆シクロアルキルから選択され、

R₂は-H、-C₁～₆アルキル、及び-C₃～₆シクロアルキルから選択され、

X₁は-O-C₁～₆アルキル、及び-NR₃-C₁～₆アルキル-から選択され、

X₂は-NR₂-C₁～₆アルキルであり、

Het₈は3員～10員の含窒素複素環であり、

Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、及びZ₅は各々Cである)。

【0124】

また更なる実施形態では、本発明は、式Iaの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する(式中、

30

R₁及びR₅はともに-Hであり、

R₂は-H、-C₁～₆アルキル、及び-C₃～₆シクロアルキルから選択され、

X₁は-O-C₁～₆アルキル、及び-NR₃-C₁～₆アルキル-から選択され、

X₂は-NR₂-C₁～₆アルキルであり、

Het₈は3員～10員の含窒素複素環であり、ここで、上記ヘテロ原子の少なくとも1つはX₁に結合し、

Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、及びZ₅は各々Cである)。

【0125】

また更なる実施形態では、本発明は、式Iaの化合物又はその立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体、若しくは溶媒和物を提供する(式中、

40

R₁は-H及び-ハ口から選択され、

R₅はZ₁に結合し、-H及び-ハ口から選択され、

R₂は-H及び-C₁～₆アルキルから選択され、

X₁は-O-C₁～₆アルキルであり、

X₂は-NR₂-C₁～₆アルキルであり、

Het₈は5員～6員の含窒素複素環であり、ここで、R₁が-Hである場合、上記ヘテロ原子の少なくとも1つはX₁に結合し、

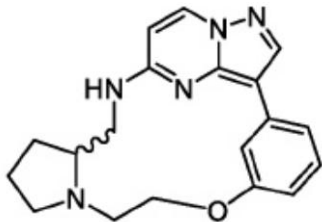
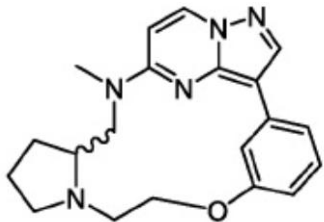
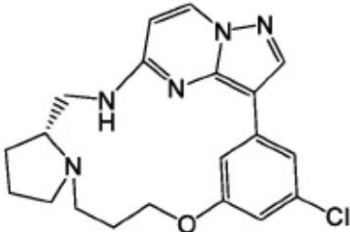
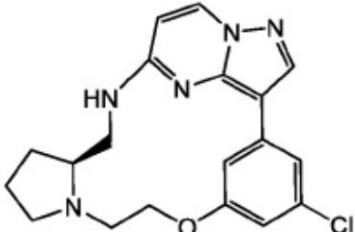
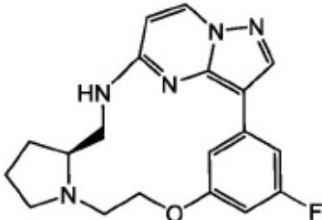
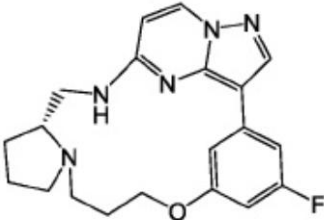
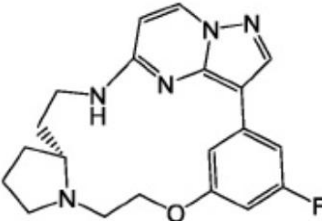
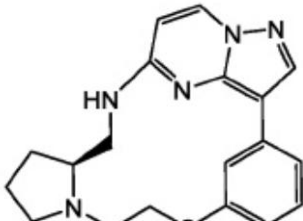
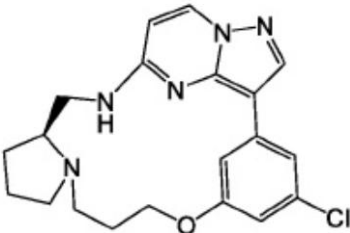
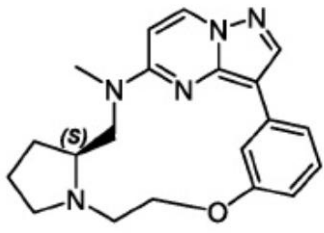
Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、及びZ₅は各々Cである)。

50

【 0 1 2 6 】

特定の実施形態では、本発明は、下記：

【化 1 3 - 1 】

 <p>Compound O1, Example O1</p>	 <p>Compound O2, Example O2</p>
 <p>Compound O3, Example O3</p>	 <p>Compound O4, Example O4</p>
 <p>Compound O5, Example O5</p>	 <p>Compound O6, Example O6</p>
 <p>Compound O7, Example O7</p>	 <p>Compound O8, Example O8</p>
 <p>Compound O9, Example O9</p>	 <p>Compound O10, Example O10</p>

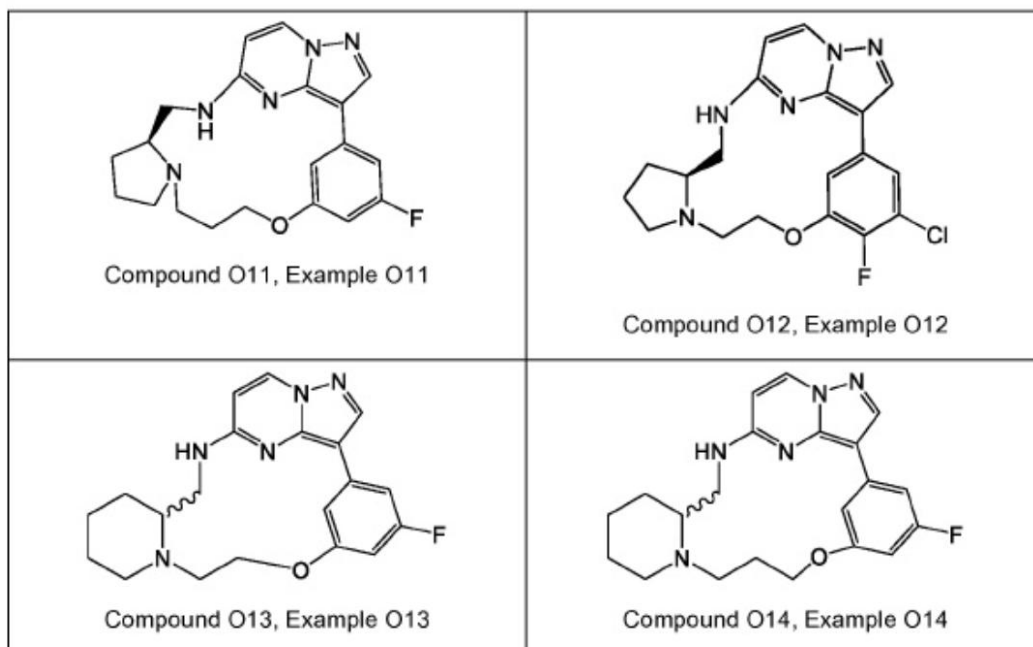
10

20

30

40

【化 1 3 - 2】



10

を含む群から選択される化合物を提供する。

20

【0 1 2 7】

特に本発明による化合物において、 R_5 は式I又は式Iaにおいて提供される番号付けに従って Z_1 位においてアリール部分又はヘテロアリール部分に結合されている。

【0 1 2 8】

さらに、本発明は、S鏡像異性体である本発明による化合物を提供する。

【0 1 2 9】

本発明の化合物は、以下の実施例において提供する反応スキームに従って調製することができるが、当業者であれば、これらは単に本発明を例証するものであり、本発明の化合物は、有機化学の当業者によって一般に使用されている幾つかの標準的合成プロセスのいずれかによって調製することができることを認識するであろう。

30

【0 1 3 0】

本発明は、本発明による化合物を含む医薬組成物を更に提供する。

【0 1 3 1】

更なる態様では、本発明は、医薬として使用するための本発明による化合物又は組成物を提供する。

【0 1 3 2】

特定の実施の形態では、本発明は、RIP2-キナーゼ関連疾患の診断、予防及び/又は治療における使用のための本発明による化合物又は組成物を提供する。上記RIP2-キナーゼ関連疾患は、特に炎症性障害であってよく、特にクローン病、腸疾患、サルコイドーシス、乾癬、関節リウマチ、喘息、潰瘍性大腸炎、狼瘡、ぶどう膜炎、ブラウ症候群、肉芽種性炎症、特にベーチェット病、多発性硬化症、及びインスリン耐性2型糖尿病を含む群から選択され得る。

40

【0 1 3 3】

さらに本発明は、キナーゼ、特にRIP2キナーゼの活性を阻害するのに又はRIP2-キナーゼ関連疾患の診断、予防及び/又は治療に好適な本発明による化合物又は組成物の使用を提供する。

【0 1 3 4】

最後に、本発明は、RIP2-キナーゼ関連疾患の予防及び/又は治療方法であって、本発明による化合物又は組成物を、それを必要とする被験体に投与することを含む、方法を提供する。

50

【0135】

治療の方法

式(1)又は(1a)の化合物、その立体異性体、互変異性体、ラセミ体、代謝産物、プロドラッグ若しくはプレドラッグ、塩、水和物、N-オキシド体又は溶媒和物は、RIP2キナーゼ活性の阻害剤であり、したがって、炎症性障害、特に、クローン病、腸疾患、サルコイドーシス、乾癬、関節リウマチ、喘息、潰瘍性大腸炎、狼瘡、ぶどう膜炎、ブラウ症候群、肉芽種性炎症、特にベーチェット病、多発性硬化症及びインスリン耐性2型糖尿病の診断、予防及び/又は治療において使用することができると思われる。

【0136】

本明細書において使用される「炎症性障害」又は「炎症性疾患」という用語は、例えば、サルコイドーシス、関節リウマチ、炎症性腸疾患、移植拒絶、大腸炎、胃炎及び回腸炎を含む幾つかの急性及び慢性病態の病因につながり、又は病因を生じる免疫系の異常活性化を特徴とする障害又は疾患を指すことができる。炎症性疾患には、組織損傷、細胞傷害、抗原、感染症及び/又は幾つかの未知の原因に対する応答の状態を含むことができる。炎症の症状は、細胞浸潤及び組織腫張を含み得るが、それらに限定されない。

10

【0137】

本発明では、下記のRIP2の阻害アッセイにおいて、キナーゼ活性を10 μ M未満、好ましくは1 μ M未満、最も好ましくは100 nM未満のIC₅₀値で阻害する式Iの化合物又はその任意のサブグループが特に選好される。

【0138】

上記阻害はin vitro及び/又はin vivoで達成することができ、in vivoで達成される場合に、好ましくは上記に定義されるように選択的に達成される。

20

【0139】

「RIP2キナーゼ媒介性病態」又は「RIP2キナーゼ媒介性疾患」という用語は、本明細書中で使用される場合、RIP2キナーゼ及び/又はそれらの突然変異体が関与することが知られる任意の疾患又は他の有害な病態を意味する。「RIP2キナーゼ媒介性病態」又は「RIP2キナーゼ媒介性疾患」という用語は、RIP2キナーゼ阻害剤を用いた治療によって緩和される疾患又は病態も意味する。したがって、本発明の別の実施形態は、RIP2キナーゼが関与することが知られる1つ若しくは複数の疾患を治療すること、又はその重症度を軽減することに関する。

30

【0140】

薬学的使用については、本発明の化合物は、遊離酸若しくは遊離塩基として、及び/又は薬学的に許容可能な酸付加塩及び/又は塩基付加塩(例えば非毒性の有機又は無機の酸又は塩基を用いて得られる)の形態で、水和物、溶媒和物、及び/又は複合体の形態で、及び/又はエステルのようなプロドラッグ若しくはプレドラッグの(of)形態で使用してもよい。「溶媒和物」という用語は、本明細書中で使用される場合、特に指定しない限りは、本発明の化合物により形成され得る、適切な無機溶媒(例えば水和物)、又はアルコール、ケトン、エステル等(これらに限定されない)のような有機溶媒との任意の組合せを含む。そのような塩、水和物、溶媒和物等、及びそれらの調製は当業者には明らかであり、例えば米国特許第6,372,778号、米国特許第6,369,086号、米国特許第6,369,087号、及び米国特許第6,372,733号に記載された塩、水和物、溶媒和物等を参照する。

40

【0141】

本発明による化合物の薬学的に許容可能な塩、すなわち水溶性、脂溶性、又は分散性の産物の形態としては、例えば無機若しくは有機の酸若しくは塩基から形成される、従来の非毒性塩又は第四級アンモニウム塩が挙げられる。かかる酸付加塩の例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、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、ニグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マ

50

レイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩 (pamoate)、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩及びウンデカン酸塩が挙げられる。塩基付加塩としては、アンモニウム塩、ナトリウム塩及びカリウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N-メチル-D-グルカミンのような有機塩基との塩並びにアルギニン、リジンのようなアミノ酸との塩等が挙げられる。さらに、塩基性窒素含有基は、低級ハロゲン化アルキル、例えば塩化、臭化、及びヨウ化メチル、エチル、プロピル、及びブチル；硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、硫酸ジブチル、及び硫酸ジアミルのような硫酸ジアルキル；長鎖ハロゲン化物、例えば塩化、臭化、及びヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチル、及びステアリル；臭化ベンジル及び臭化フェネチルのようなハロゲン化アルキル等のような作用物質を用いて四級化することができる。他の薬学的に許容可能な塩としては、硫酸塩エタノール付加物 (sulfatesalt ethanolate) 及び硫酸塩が挙げられる。

10

【0142】

概して、薬学的使用については、本発明の化合物は、少なくとも1つの本発明の化合物と、少なくとも1つの薬学的に許容可能な担体、希釈剤、又は賦形剤、及び/又はアジュバントと、任意に1つ又は複数の更なる薬学的に活性な化合物とを含む医薬調製物又は医薬組成物として配合することができる。

【0143】

20

非限定的な例によると、そのような配合物は、経口投与、非経口投与（例えば静脈内注射、筋肉内注射若しくは皮下注射又は静脈内注入）、吸入、皮膚パッチ、インプラント、坐薬による投与等に適した形態であってもよい。そのような適切な投与形態（投与の様式に応じて固体、半固体、又は液体であってもよい）、並びにその製造に使用される方法、並びに担体、希釈剤、及び賦形剤は、当業者には明らかである。例えば米国特許第6,372,778号、米国特許第6,369,086号、米国特許第6,369,087号、米国特許第6,372,733号、及び Remington's Pharmaceutical Sciencesの最新版のような標準的なハンドブックも参照する。

【0144】

かかる調製物の幾つかの好ましいが非限定的な例としては、錠剤、ピル、散剤、ロゼンジ剤、分包剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤、エアロゾル剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、軟ゼラチンカプセル剤及び硬ゼラチンカプセル剤、坐薬、点眼剤、無菌注射溶液、並びにボーラス投与用及び/又は連続投与用の無菌包装散剤（通常使用前に再構成する）が挙げられ、これらは、それ自身そのような配合物に適している担体、賦形剤及び希釈剤、例えばラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカントガム、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、セルロース、（滅菌）水、メチルセルロース、メチルヒドロキシ安息香酸塩及びプロピルヒドロキシ安息香酸塩、タルク、ステアリン酸マグネシウム、食用油、植物油、並びに鉱物油、又はこれらの適切な混合物とともに配合してもよい。配合物は、任意に他の薬学的に活性な物質（本発明の化合物との相乗効果をもたらしても、又はもたらさなくてもよい）と、医薬配合物において一般的に用いられる他の物質、例えば滑沢剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、分散剤、崩壊剤、増量剤、充填剤、保存剤、甘味剤、香味剤、流動調節剤、放出剤等とを含有することができる。組成物はまた、例えばリボソーム又は天然ゲル若しくは合成ポリマーをベースとする親水性ポリマーマトリクスを用いて、それに含有される活性化合物（複数の場合もある）の急速な、持続した又は遅延した放出を提供するように配合してもよい。本発明による医薬組成物の化合物の溶解性及び/又は安定性を増強するために、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン若しくは α -シクロデキストリン又はそれらの誘導体を用いることに利点があり得る。化合物をシクロデキストリン又はその誘導体と組み合わせる興味深い方法が

30

40

50

、欧州特許出願公開第721,331号に記載されている。特に、本発明は、有効量の本発明による化合物を薬学的に許容可能なシクロデキストリンとともに含む医薬組成物を包含する。

【0145】

さらに、アルコール等の共溶媒によって本化合物の溶解性及び／又は安定性を向上させることができる。水性組成物の調製において、本発明の化合物の塩を添加することが、それらの水溶性が増加することから、より適しているとされる。

【0146】

局部投与については、化合物は噴霧剤、軟膏、若しくは経皮パッチの形態、又は局所投与、経皮投与、及び／又は皮内投与に好適な別の形態で有利に使用することができる。

10

【0147】

より具体的には、本発明の化合物及び1つ又は複数の薬学的に許容可能な水溶性のポリマーの固体分散体からなる、治療的有效量の粒子を含む医薬配合物に本組成物を配合することができる。

【0148】

「固体分散体」という用語は、1つの成分が幾らか均一に他の成分（単数又は複数）中に分散している、少なくとも2つの成分を含む固体状態（液体又は気体状態に対して）の系と定義される。成分の上記分散体が、系が完全に化学的及び物理的に均一若しくは均質になるか、又は熱力学的に規定された1つの相からなるような場合には、そのような固体分散体は、「固溶体」と呼ばれる。系中の成分は通常投与された生物に対して容易に生物学的に利用可能であることから、固溶体は好ましい物理的系である。

20

【0149】

化合物をナノ粒子形態に配合し、1000 nm未満の有効平均粒径を維持するのに十分な量の表面改質剤をその表面上に吸着させることが更に好都合であり得る。適切な表面改質剤は好ましくは、既知の有機及び無機の医薬賦形剤から選択することができる。そのような賦形剤としては、種々のポリマー、低分子量オリゴマー、天然産物及び界面活性剤が挙げられる。好ましい表面改質剤としては非イオン性及び陰イオン性の界面活性剤が挙げられる。

【0150】

本発明による化合物を配合する更に別の興味深い方法は、化合物を親水性のポリマーに取り込ませ、この混合物を多くの小さいビーズ上にコート皮膜として塗布する医薬組成物に関連している。これにより、好都合に製造することができ、経口投与用の医薬剤形を調製するのに適している生体内利用性が良好な組成物が得られる。ビーズのコアとして用いるのに適した材料は多様であり、薬学的に許容可能であり、適切な寸法と堅さとを有していることを条件とする。そのような材料の例としては、ポリマー、無機物質、有機物質、及び糖類、並びにそれらの誘導体である。

30

【0151】

調製物は、それ自体既知の方法で調製してもよく、通常少なくとも1つの本発明による化合物を、1つ又は複数の薬学的に許容可能な担体、及び必要に応じて他の薬学的に活性な化合物と、必要であれば無菌状態で混合することを伴う。ここでも米国特許第6,372,778号、米国特許第6,369,086号、米国特許第6,369,087号、米国特許第6,372,733号、上述された更なる従来技術、及びRemington's Pharmaceutical Sciencesの最新版のような標準的なハンドブックを参照する。

40

【0152】

本発明の医薬調製物は、単位剤形であることが好ましく、例えば任意に製品情報及び／又は使用に関する指示を含む1つ又は複数の紙片の付いた、箱、プリスター、バイアル、ピン、サチット、アンプル又は他のいずれかの適切な単回投与若しくは複数回投与用のホルダー若しくは容器（適切なラベルを付けてもよい）の中に適切に入れることができる。一般的にそのような単位剤形は、少なくとも1つの本発明の化合物を、1単位用量当たり1mg～1000 mg、通常5 mg～500 mg、例えば約10 mg、25mg、50 mg、100 mg、200 mg、300

50

mg又は400mg含有している。

【0153】

化合物は、主に使用される具体的な調製物、及び治療又は予防対象の病態に応じて、経口経路、経直腸経路、経眼経路、経皮経路、皮下経路、静脈内経路、筋肉内経路又は鼻腔内経路を含む様々な経路によって投与することができるが、通常、経口投与及び静脈内投与が好ましい。少なくとも1つの本発明の化合物は、一般的に「有効量」投与されるが、その意味は、適切な投与を行った場合、投与された個体において所望の治療効果又は予防効果を達成するのに十分な式の化合物又は任意のそのサブグループの任意の量を意味する。通常予防又は治療対象の病態及び投与経路によって、このような有効量は、通常、1日につき患者の体重1キログラム当たり、0.01mg～1000 mgであり、より多くの場合0.1 mg～500 mg、例えば1 mg～250mg、例えば、1日につき患者の体重1キログラム当たり、約5 mg、10 mg、20 mg、50 mg、100 mg、150 mg、200 mg又は250 mgであり、毎日1回の服用で、1回若しくは複数回の服用に分けて、又は例えば点滴を用いて本質的に連続的に投与することができる。投与量（複数の場合もある）、投与経路及び更なる治療レジメンは、患者の年齢、性別及び全身状態、並びに治療対象の疾患／症状の性質及び重症度等の因子に応じて、治療を行う臨床医によって決定することができる。ここでも米国特許第6,372,778号、米国特許第6,369,086号、米国特許第6,369,087号、米国特許第6,372,733号、上述された更なる従来技術、及びRemington's Pharmaceutical Sciencesの最新版のような標準的なハンドブックを参照する。

10

【0154】

本発明の方法に従って、上記医薬組成物は治療中の異なる時間に別々に、又は分けて若しくは単一の混合形態で同時に投与することができる。本発明はそれ故、同時又は交互に全てのそのような治療計画を包含すると理解されるべきであり、「投与する」という用語はそれに従って解釈されるべきである。

20

【0155】

経口投与形態については、本発明の組成物は、賦形剤、安定剤又は不活性希釈剤のような適切な添加剤と混合し、通例の方法によって、錠剤、コート錠剤、硬カプセル、水溶液、アルコール溶液又は油性溶液のような適切な投与形態にすることができる。適切な不活性担体の例としては、アラビアガム、マグネシア、炭酸マグネシウム、リン酸カリウム、ラクトース、グルコース、又はデンプン、特にコーンスターチが挙げられる。この場合、調製は乾燥又は湿った顆粒の両方で行うことができる。適切な油性の賦形剤又は溶媒は、ひまわり油又はタラ肝油のような植物油又は動物油である。水溶液又はアルコール溶液に適した溶媒は水、エタノール、糖液、又はそれらの混合物である。ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールは、他の投与形態のための更なる補助剤としても有用である。即時型放出錠剤に関しては、これらの組成物は、微結晶セルロース、リン酸二カルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウム及びラクトース、及び／又は当該技術分野で知られている他の賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、希釈剤及び滑沢剤を含有してもよい。

30

【0156】

経鼻エアロゾル又は吸入によって投与される場合は、これらの組成物は、医薬配合の分野において既知の技法に従って調製することができ、ベンジルアルコール又は他の適切な保存剤、生体内利用性を増強させる吸収促進剤、フッ化炭素類、及び／又は当該技術分野で知られている他の可溶化剤若しくは分散剤を用いて生理食塩水溶液として調製することができる。エアロゾル又は噴霧剤の形態の投与に適切な医薬配合物は、例えば、薬学的に許容可能な溶媒、例えばエタノール若しくは水又はそのような溶媒の混合液中における本発明の化合物又はそれらの生理学的に許容可能な塩の溶液、懸濁液又は乳濁液である。必要に応じて、配合物はまた、界面活性剤、乳化剤、安定剤、及び噴射剤のような他の医薬補助剤を更に含有することができる。

40

【0157】

皮下投与に際しては、本発明による化合物を、必要に応じて、溶解剤、乳化剤、又は更

50

なる補助剤のような、それに通常使用される物質とともに溶液、懸濁液、又は乳濁液にする。本発明の化合物をまた、凍結乾燥することもでき、得られる凍結乾燥物は、例えば注射調製物又は注入調製物の生産に用いることができる。適切な溶媒は、例えば、水、生理的食塩水溶液、若しくはアルコール、例えば、エタノール、プロパノール、グリセロール、更にグルコース若しくはマンニトール溶液のような糖液、又はその代わりに、言及した種々の溶媒の混合物である。注射溶液又は懸濁液は、マンニトール、1,3-ブタンジオール、水、リンガー液又は等張塩化ナトリウム溶液のような適切な非毒性、非経口的に許容可能な希釈剤若しくは溶媒を用いて、又は合成モノグリセリド若しくはジグリセリドを含む無菌の無刺激性固定油及びオレイン酸を含む脂肪酸のような適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を用いて既知の当該技術分野に従って配合することができる。

10

【0158】

坐薬の形態で経直腸投与を行う場合、これらの配合物は、本発明による化合物を、常温では固体であるが、直腸腔で液化及び／又は溶解し薬物を放出する、ココアバター、合成グリセリドエステル、又はポリエチレングリコールのような適切な無刺激性の賦形剤と混合することにより調製することができる。

【0159】

好ましい実施形態では、本発明の化合物及び組成物は、経口的に又は非経口的に使用される。

【0160】

本発明をここで、以下の合成実施例及び生物学的実施例を用いて説明するが、これらは本発明の範囲を何ら限定するものではない。

20

【実施例】

【0161】

A. 化合物合成及び物理化学的特性

本発明の化合物は、有機化合物の分野の当業者に一般的に使用される幾つかの標準的な合成プロセスのいずれかによって調製され得る。化合物は、通常、商業的に入手可能か、又は当業者に自明の標準的手段によって調製されたいずれかの出発材料から調製される。

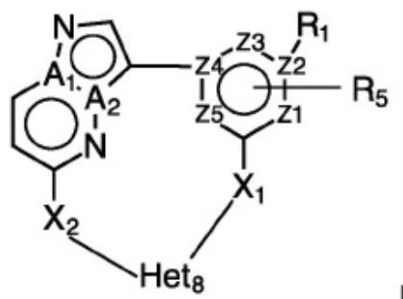
【0162】

一般スキーム：

本明細書において上記したように、本発明は概して、RIP2-キナーゼ関連疾患の診断、予防及び／又は治療における使用のための式Iによる化合物を提供する：

30

【化14】

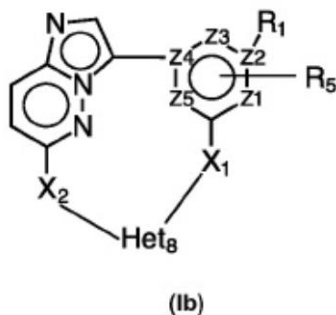
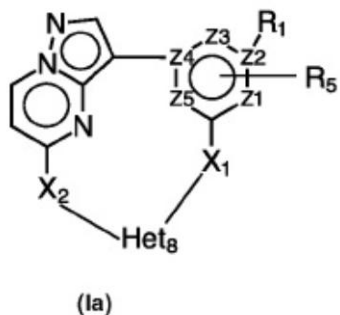


40

【0163】

上記化合物を調製するのに好適な一般反応スキームに関して、これら化合物はそれぞれ式Ia又は式Ibによって表すことができ、式Ia又は式Ibについての一般反応スキームは本明細書中以下にみることができる。

【化15】



10

【0164】

通常、式(I)の化合物を下記スキーム1において示されるように調製することができ、ここで、式(II)のピラゾロ[1,5-a]ピリミジン又はイミダゾ[2,1-f]ピリダジンは、式(VII)の化合物との反応によって式(VIII)の化合物へと変換される。式(VIII)の化合物は、式(IV)の化合物へと任意に変換することができ、これをその後式(V)の(ヘテロ-)アリールと反応させて式(VI)の化合物を形成する。式(VI)の化合物を、任意に一般式(I)の化合物へと変換させることができる。

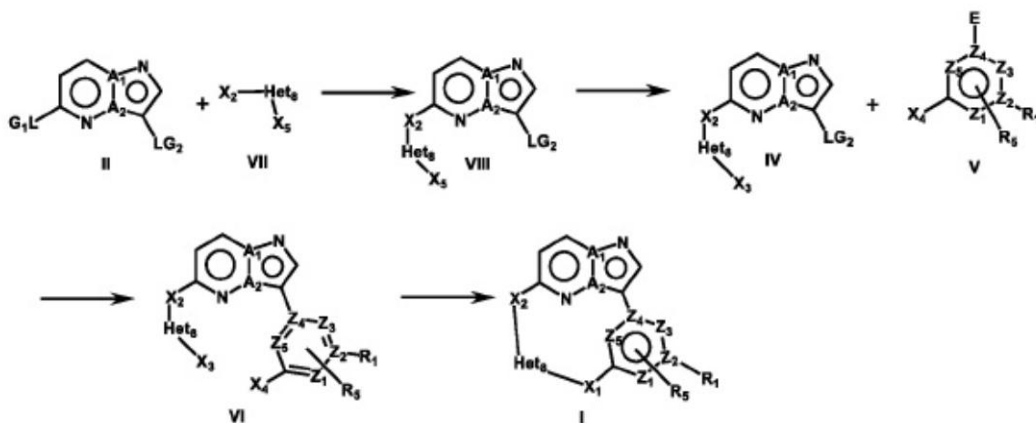
【0165】

スキーム1

【化16】

20

Scheme 1



30

【0166】

上記スキームにおいて、
 LG₁及びLG₂は各々独立して、好適な脱離基又は官能基を表し、
 X₅は官能基X₃に変換され、
 X₃及びX₄はそれらが結合している官能部分と共に、反応して(脱保護後に)共に式Iに定義されるX₁を生じる非保護官能基又は保護官能基を表し、
 Eは(ヘテロ-)アリール基及びスキファールド間の直接結合を形成するために使用され得る好適な官能基を表す。

40

【0167】

式(II)の化合物と式(VII)の化合物との上記反応において、脱離基LG₁及びLG₂は、有利には塩素基又は臭素基等のハロ基である。上記反応を、例えば還流下の高温にて、例えばトリエチルアミン等の適切な塩基を含むアセトニトリル等の有機溶媒中で、例えば式(II)の化合物を式(VII)の化合物で処理することによる置換によって生じさせることができる。

【0168】

50

式(VII)の化合物は、当業者に明らかな標準的な手段による種々の選択的反応工程によって得ることができる。

【0169】

式(VIII)の化合物を、好適な保護リンカー基又は脱保護リンカー基との反応により式(IV)の化合物に変換することができる。

【0170】

化合物(IV)と、式(V)の(ヘテロ-)アリアル化合物との反応を、有利には、例えば還流下の高温にて1,4-ジオキサン/水等の溶媒混合物中で、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル(Xphos)及び第三リン酸カリウムを使用する鈴木条件下でボロン酸E又は(ヘテロ-)アリアル化合物のボロン酸エステルE誘導体のカップリングにより生じさせる。

10

【0171】

例えば、式(VI)の化合物の環化を、例えば90 等の高温にて2-メチル-1,4-ジオキサン及びトルエン等の溶媒混合物中でジイソプロピルアゾジカルボキシレート及びトリフェニルホスフィンを使用する光延条件下で生じさせることができる。

【0172】

例えば還流下の高温にて、ジクロロメタン等の溶媒中、ピリジン等の塩基の存在下で、ヒドロキシル基と例えば塩化チオニルとを反応させることによって、遊離ヒドロキシル基を塩化物等の脱離基へと変換することもできる。

20

【0173】

式(VI)の化合物の環化は、90 等の高温にて、例えばN,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中において炭酸セシウム等の基剤を用いるウィリアムソン条件下において有利に作用し、式(I)の化合物の形成を生じることができる。

【0174】

得られた式(I)の化合物を任意に処理して、アルキル基等の置換基を導入する。

【0175】

化合物01、02、03、04、05、06、07、08、09、010、011、012、013、及び014はスキーム1に記載の合成に従い調製することができる。

【0176】

30

実験パート

実施例に記載の化合物を得る際に、他に明記しない限り、以下の実験プロトコルに従った。

【0177】

他に明記しない限り、反応混合物を室温にて磁石により攪拌した。溶液を「乾燥」させる場合、一般に硫酸ナトリウム又は硫酸マグネシウム等の乾燥剤上にて乾燥させた。混合物、溶液、及び抽出物を「濃縮」する場合、通例、減圧下においてロータリーエバポレーターで濃縮した。

【0178】

逆相高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により精製された一部の化合物に使用された方法を以下に記載する(HPLC法Aを用いた化合物の手法に示す)。必要な場合、これらの方法を当業者が若干調整し、より最適な分離の結果を得ることができる。

40

【0179】

HPLC法A

粗製生成物をGilson UNIPPOINTソフトウェアにより操作されるGilson半分取HPLCシステムを用いて、逆相HPLCにより精製した。

【0180】

精製は、Phenomenex Lunaカラム(100 mm長×21.2 mm内径; 5 µm粒子)で室温、20.0 mL/分の一定流速にて行われた。勾配溶離は32%(25 mM NH₄HCO₃水溶液)/68%(アセトニトリル-メタノール1:1) 4%(25 mM NH₄HCO₃水溶液)/96%(アセトニトリル-メタ

50

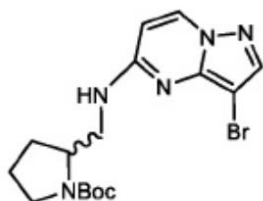
ノール1:1)にて20分間行われた。UV検出器は226nmに設定されたが、これは化合物に対して観察された最大吸光度の波長に対応した。

【0181】

実施例01

実施例01を一般スキーム1に従い調製した。

【化17】



10

【0182】

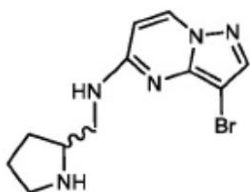
工程A

3-ブromo-5-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(2.32 g、9.998 mmol、1.0当量)、tert-ブチル 2-(アミノメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(2.0 g、9.98mmol、1.0当量)及びトリエチルアミン(2.26 ml、12.97 mmol、1.3当量)をMeCN(30 ml)に懸濁させた。反応混合物を80℃にて5時間加熱した。完了すると、TLCプレートによりモニタリングし、溶媒を蒸発させた。残渣をEtOAcに溶解させ、1 N HCl水溶液、1N NaHCO₃水溶液を用いて洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮乾固させた。粗製物を以下の溶離液：ヘプタン：EtOAc 100:0 75:25の早いものから50:50の遅いものを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。表題化合物を3.32gの固体として得た(84%の収率)。

20

MH⁺ : 396.1/398.1

【化18】



30

【0183】

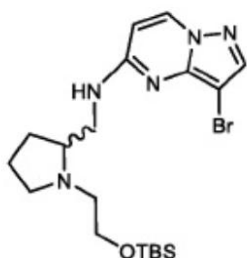
工程B

工程A由来の表題化合物をHCl 4MのMeOH溶液25 ml中において室温にて18時間撹拌した。完了すると、LCMSによりモニタリングし、固体を濾去し、少量のMeOHを用いて洗浄し、帯黄色固体の第1の画分を得た(1.6 g)。母液を濃縮し、帯褐色固体の第2の画分を得た(1.5 g)。表題化合物を3.1 g(110%)得た。

MH⁺ : 296.1/298.1

40

【化19】



50

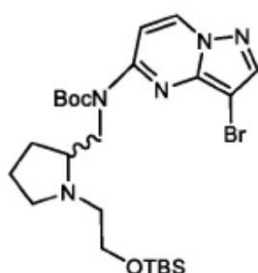
【 0 1 8 4 】

工程C

工程B由来の表題化合物 (2.6 g、7.82mmol、1.0当量)、(2-ブロモエトキシ) (tert-ブチル) ジメチルシラン (2.02 ml、9.38 mmol、1.2当量) 及び炭酸カリウム (3.24 g、2 3.46 mmol、3.0当量) をCH₃CNに懸濁させ、90 °にて1時間加熱した。次いで、更に1.2当量の (2-ブロモエトキシ) (tert-ブチル) ジメチルシランを添加し、反応混合物を90 °にて1時間撹拌した。完了すると、TLCプレートによりモニタリングし、反応混合物を濃縮した。残渣をEtOAcに溶解し、水を用いて2回及びブラインを用いて洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。粗製物を以下の溶離液: DCM:MeOH 99:1 90:1を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物の画分を回収し、濃縮して 10

MH⁺: 454.3/456.3

【 化 2 0 】



【 0 1 8 5 】

工程D

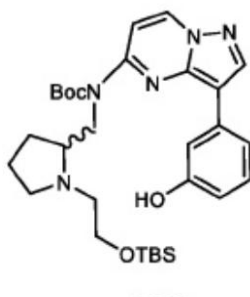
工程C由来の表題化合物 (2.2 g、4.84mmol、1.0当量)、Boc無水物 (1.16 g、5.32 mmol、1.1当量) 及びDMAP (0.029 g、0.24mmol、0.05当量) をTHF (14 ml) に溶解し、室温にて1時間撹拌した後、65 °にて1時間撹拌した。更にBoc無水物を添加し、反応物を65 °にて更に1時間撹拌した。完了すると、TLCプレートによりモニタリングし、反応混合物を濃縮した。

【 0 1 8 6 】

粗製物を以下の溶離液: ヘプタン:EtOAc 100:0 50:50の早いものを用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、2.1 gの表題化合物を得た (78 %の収率)。

MH⁺: 606.2/608.3

【 化 2 1 】



【 0 1 8 7 】

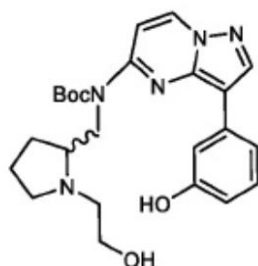
工程E

工程D由来の表題化合物 (2.1 g、3.79mmol、1.0当量) と、(3-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (0.68 g、4.93 mmol、1.3当量) と、XPhos (0.072 g、0.15mmol、0.04当量) と、リン酸カリウム (2.41 g、11.35 mmol、3.0当量) との混合物をジオキサン/水 3:1 (12 ml) に溶解させ、N₂を用いて脱気した。テトラキスパラジウム (0.093 g、0.08 mmol、0.02当量) を撹拌混合物に添加し、これをN₂雰囲気下において85 °にて3時間加熱した。 50

完了すると、TLCプレートによりモニタリングし、反応混合物を、EtOAcを用いて希釈した。層を分離し、有機層を水及びブラインを用いて洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、濃縮乾固した。粗製物を以下の溶離液：DCM:MeOH 100:0 97.5:2.5を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を回収し、濃縮乾固し、1.98 gの表題化合物を得た（92 %の収率）。

MH⁺ : 568.4

【化 2 2】



10

【 0 1 8 8 】

工程F

工程E由来の表題化合物（1.98 g、3.49mmol、1.0当量）をTHF（10 ml）に溶解させた後、TBAF 1MのTHF溶液（3.84 ml、1.1当量）を添加した。反応混合物を室温にて2時間搅拌した。

20

【 0 1 8 9 】

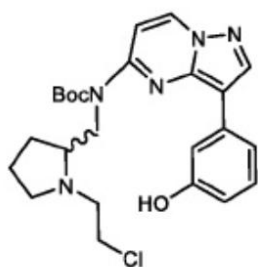
TLC：SM Aを含む。室温にて更に1時間搅拌した。完了すると、LCMSによりモニタリングし、溶剤を蒸発させ、残渣をEtOAcに溶解させ、飽和NaHCO₃水溶液を用いて3回洗浄した。有機層を乾燥し（MgSO₄）、濾過し、濃縮乾固させた。

【 0 1 9 0 】

粗製物を以下の溶離液：DCM:MeOH 100:0 97:3 93:7を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、1.1 gの表題化合物を得た（69 %の収率）。

MH⁺ : 454.3

【化 2 3】



30

【 0 1 9 1 】

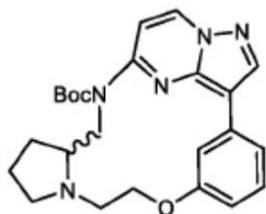
工程G

予備乾燥させたフラスコにおいて、工程F由来の表題化合物（0.62 g、1.37mmol、1.0当量）及びピリジン（0.335 ml、4.11 mmol、3.0当量）の無水DCM（6 ml）の搅拌溶液に0、N₂雰囲気下において塩化チオニル（0.3 ml、4.11 mmol、3.0当量）を添加した。添加後、反応物を0 にて30分間搅拌した後、室温、N₂雰囲気下において2時間搅拌した。反応混合物を濃縮し、トルエン / DCM混合物を用いて2回、トルエンを用いて1回同時蒸発させ、橙色 / 褐色固体を得た。粗製物をそのまま次の工程に使用した。

40

MH⁺ : 436.2

【化 2 4】



【 0 1 9 2】

10

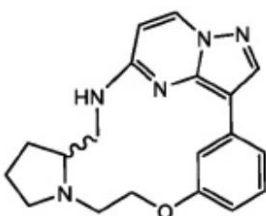
工程H

90 の炭酸セシウム (2.23 g、6.85mmol、5.0当量) のDMF (103 ml ; 75 ml/mmol、工程Gの表題化合物から算出) の攪拌懸濁液に、工程G由来の表題化合物 (1.37 mmol) の34mlのDMF (25 ml/mmol) 溶液を2時間にわたり滴加した。次いで、反応物を90 にて1時間攪拌した。完了すると、LCMSによりモニタリングし、DMFを真空下において除去した。残渣をDCM (乳濁液) で希釈し、水を用いて1回洗浄した。有機層を濃縮乾固した。粗製物を以下の溶離液：ヘプタン:EtOAc 100:0 60:40を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、350 mgの表題化合物を得た (2工程にわたり58 %の収率)。

MH+ : 436.2

【化 2 5】

20



【 0 1 9 3】

工程I

工程H由来の表題化合物 (350 mg、0.8mmol、1.0当量) をHCl 4MのMeOH (5 ml) 溶液において室温にて77時間攪拌した。完了すると、LCMSによりモニタリングし、白色固体を濾去し、MeOHを用いて洗浄し、真空下において45 にて乾燥させ、第1の画分を得た。母液を濃縮し、EtOHを用いて同時蒸発させた。同時蒸発中に、白色固体を粉砕し、これを回収し、MeOH及びエーテルを用いて洗浄し、真空下において45 にて乾燥させ、第2の画分を得た。画分を混和し、246 mgの白色固体を得た (91 %の収率)。

30

MH+ : 366.1

融点 300 超

HPLC保持時間 : 0.443分間

【 0 1 9 4】

実施例03~09及び011~014を一般スキーム1及び実施例01に記載の手法に従い調製した。

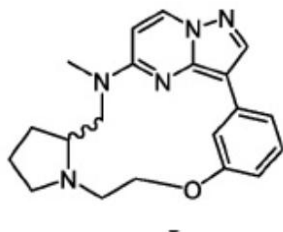
40

【 0 1 9 5】

実施例02

実施例02を一般スキーム1に従い調製した。

【化 2 6】



【 0 1 9 6】

工程A

10

予備乾燥させたフラスコにおいて、実施例01由来の表題化合物（82 mg、0.22mmol、1.0当量）を1mlの無水DMFに溶解させた。水素化ナトリウム60 %（50 mg、2.2 mmol、10.0当量）を添加した。反応混合物を室温にて30分間撹拌し（溶液）、次いで、ヨウ化メチル（16 μ l、0.25 mmol、1.15当量）を添加した。反応混合物を室温にて1時間撹拌した。LCMSのモニタリングは予想した生成物とジメチル化生成物との混合物を示した。反応混合物を、水を用いてクエンチした。生成物をDCM:MeOH 9:1を用いて2回抽出した。有機層を乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、濃縮した。粗製物をDCM:MeOH 100:0 96:4のフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。得られた油をDIPE及びDCMを用いて滴定し（titrated）、2回濃縮し、25 mgの表題化合物を得た（32 %の収率）。

MH+ : 350.2

20

保持時間 : 2.154分間

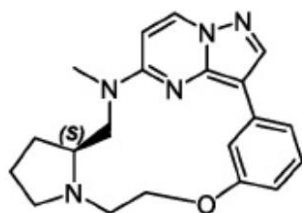
融点 : 91.2

【 0 1 9 7】

実施例010

実施例010を一般スキーム1に従い、より正確には実施例02の調製と同様の手法に従い調製した。

【化 2 7】



30

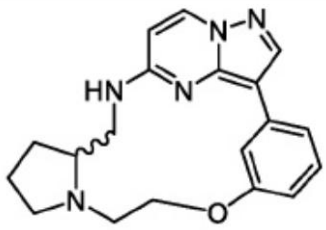
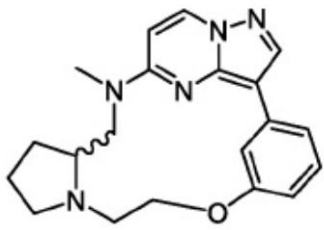
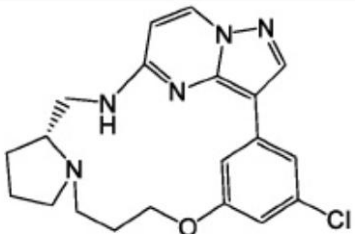
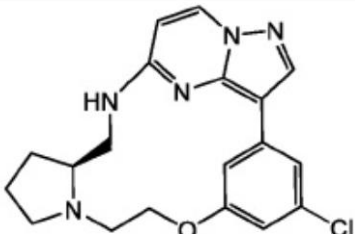
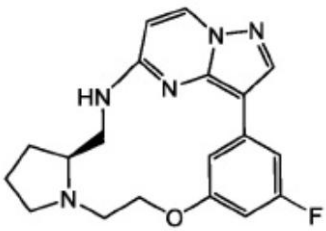
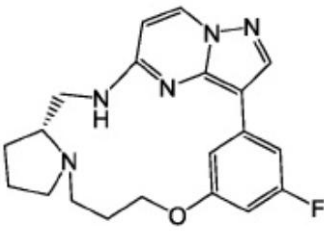
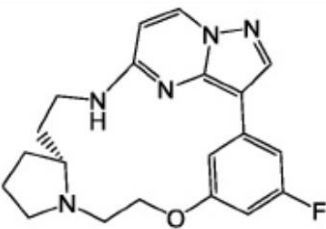
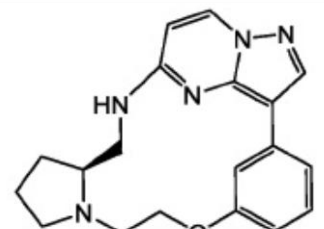
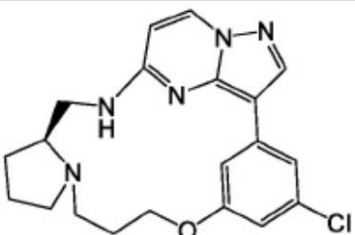
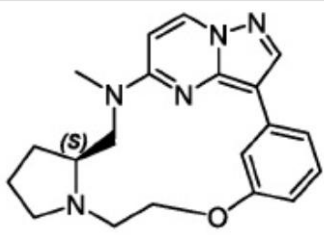
MH+ : 350.2

保持時間 : 1.912分間

融点 : 198.5

【 0 1 9 8】

【表 1 - 1】

 <p>Compound O1, Example O1</p>	 <p>Compound O2, Example O2</p>
 <p>Compound O3, Example O3</p>	 <p>Compound O4, Example O4</p>
 <p>Compound O5, Example O5</p>	 <p>Compound O6, Example O6</p>
 <p>Compound O7, Example O7</p>	 <p>Compound O8, Example O8</p>
 <p>Compound O9, Example O9</p>	 <p>Compound O10, Example O10</p>

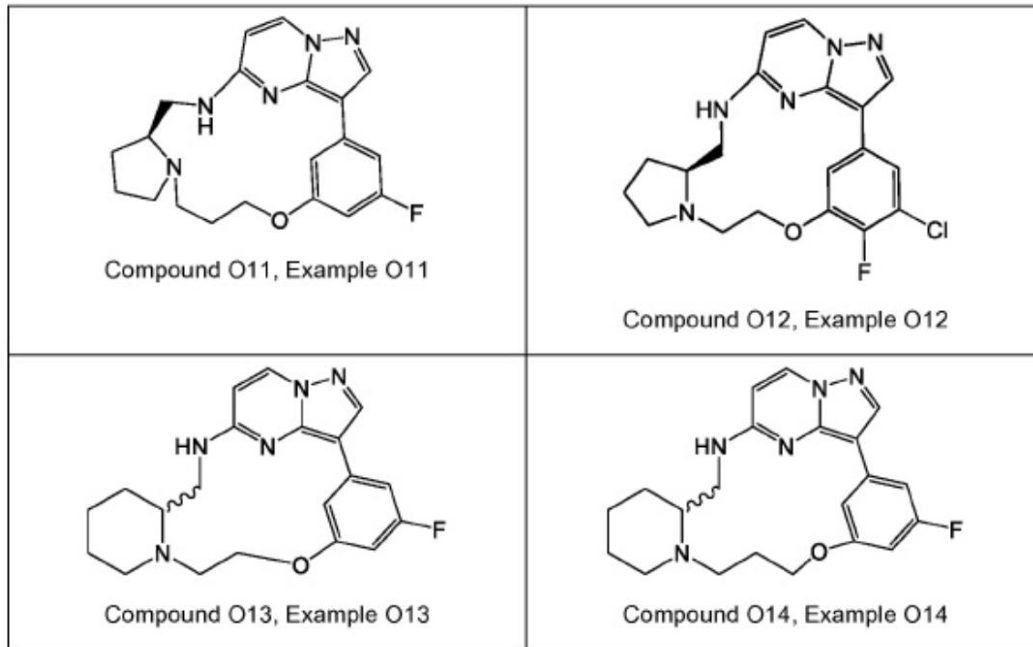
10

20

30

40

【表 1 - 2】



10

20

【 0 1 9 9 】

化合物を国際公開第2013/045653号及び国際公開第2013/046029号に記載される分析方法と分析結果とに従って同定した。

【 0 2 0 0 】

表2：融点

【表 2】

化合物番号 融点 (°C)

COMPOUND N°	MELTING POINT (°C)
O1	>300
O2	91.2
O3	186.4
O4	>300
O5	241
O6	>300
O7	> 300
O8	> 300
O9	>300
O10	198.5
O11	>300
O12	273.8
O13	298.4
O14	>300

30

40

【 0 2 0 1 】

50

表3：LCMSデータ

【表3】

化合物番号	質量(MH) ⁺ ピーク	保持時間 (分)	LCMS法
COMPOUND NUMBER	MASS (MH) ⁺ PEAK	RETENTION TIME (min)	LCMS METHOD
O1	336.2	2.044	2
O2	350.2	2.154	2
O3	384.0	2.232	2
O4	369.9	2.188	2
O5	354.1	1.966	2
O6	368.0	2.041	2
O7	368.0	1.998	2
O8	336.1	1.841	2
O9	384.1	2.22	2
O10	350.2	1.912	2
O11	368.1	2.052	2
O12	388.0	2.212	2
O13	368.0	2.055	2
O14	382.2	2.247	2

【0202】

RIP2キナーゼの阻害を、in vitroでのペプチドベースのキナーゼアッセイにてRIP2組換えタンパク質を用いて評価した。

【0203】

B. キナーゼ活性アッセイ

RIP2キナーゼの阻害を、in vitroでのペプチドベースのキナーゼアッセイにてRIP2組換えタンパク質を用いて評価した。

【0204】

プロトコル

放射測定プロテインキナーゼアッセイ (³³PanQinase (商標) Activity Assay) を、キナーゼ活性を測定するために用いる。全てのアッセイは、50 μlの反応体積でPerkin Elmerからの96ウェルFlashPlates (商標) 中で行う。反応混液を以下の順序で4工程にてピペットで入れる：

10 μlの非放射性ATP溶液 (H₂O中)

25 μlのアッセイバッファー / [-³³P]-ATP混合物

5 μlの10 %DMSO中の試験サンプル

10 μlの酵素 / 基質混合物

【0205】

RIP2についてのアッセイは、70 mMのHEPES-NaOH (pH7.5)、3mMのMgCl₂、3 mMのMnCl₂、3 μMのオルトバナジン酸ナトリウム、1.2 mMのDTT、50 μg/mlのPEG20000、ATP (3.0 μM)、[-³³P]-ATP (1ウェルあたりおよそ5 × 10⁵ cpm)、プロテインキナーゼRIP2 (15.7 nM) 及び基質 (RBER-Chktide) (2.0 μg/50 μl) を含有する。

【0206】

反応混液を30 °Cで60分間インキュベートした。反応を50 μlの2体積%のH₃PO₄を用いて止め、プレートを吸引し、200 μlの0.9重量 / 体積%のNaClを用いて2回洗浄した。³³Piの取り込み (「cpm」の計数) を、マイクロプレートシンチレーションカウンターを用いて判定した。

【0207】

化合物

化合物をDMSO中に10 mMとなるように溶解する。必要である場合、溶液を超音波破碎バス (bath sonicator) 中で超音波処理する。

【0208】

表4は、上記キナーゼアッセイを用いて得られた、2つの濃度 (1 μ M及び0.1 μ M) の本発明による化合物のpIC₅₀値 (values) 及び%残存活性値を提供する。

【0209】

表4. RIP2生化学親和性

【表4】

化合物番号	RIP2について のIC ₅₀	1 μ Mでの %残存RIP2活性	0.1 μ Mでの %残存RIP2活性
Compound N°	IC ₅₀ for RIP2	%Remaining RIP2 activity at 1 μ M	%Remaining RIP2 activity at 0,1 μ M
O1	+++	**	**
O2	+++	ND	ND
O3	+++	**	**
O4	+++	**	**
O5	+++	**	**
O6	+++	**	**
O7	+++	**	**
O8	+++	**	**
O9	+++	**	**
O10	+++	**	**
O11	+++	**	**
O12	+++	**	**
O13	+++	**	**
O14	+++	ND	ND

+はIC₅₀ > 1 μ Mを示し、++は100 nM ~ 1 μ MのIC₅₀を示し、+++はIC₅₀ < 100 nMを示す。

*は%残存キナーゼ活性が50 %を上回ることを示し、**は%残存キナーゼ活性が50%を下回ることを示す。

ND=判定せず

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
			A 6 1 P	3/10	

- (72)発明者 ホフラック, ジャン
ベルギー, ベー - 2 3 9 0 ウェストマール, ローデ - クライスラーン 3 2
- (72)発明者 ブロム, ペトラ
ベルギー, ベー - 9 0 7 0 デステルベークン, ダムヴァレイストラート 4 9
- (72)発明者 ベンドリッター, パスカル
フランス, エフ - 2 1 8 5 0 エステ . アポリネール, 1 8 リュ マリエ ドゥ ブルゴーニュ

審査官 伊佐地 公美

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 1 3 / 0 0 1 3 1 0 (W O , A 1)
特表 2 0 1 3 - 5 3 0 1 4 2 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 3 / 0 4 5 6 5 3 (W O , A 1)
特表 2 0 1 0 - 5 0 9 2 4 2 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 3 / 0 2 5 9 5 8 (W O , A 1)
TIGNO-ARANJUEZ, J. T. et al., The Journal of Biological Chemistry, 2 0 1 4 年 9 月 1 日, Vol. 289, No. 43, pp. 29651-29664

- (58)調査した分野(Int.Cl., D B 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)