

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-510796

(P2016-510796A)

(43) 公表日 平成28年4月11日 (2016.4.11)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 498/18 (2006.01)	C 0 7 D 498/18	C S P
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	4 C 0 7 2
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 74 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2015-562211 (P2015-562211)	(71) 出願人	514080453
(86) (22) 出願日	平成26年3月14日 (2014.3.14)		オンコデザイン エス. ア.
(85) 翻訳文提出日	平成27年11月2日 (2015.11.2)		フランス, エフ-21076 ディジョン
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/055139		セデックス, ベ. ペ. 27 627, リ
(87) 国際公開番号	W02014/140299		ュ ジャン マゼン, 20
(87) 国際公開日	平成26年9月18日 (2014.9.18)	(74) 代理人	100088904
(31) 優先権主張番号	PCT/EP2013/066732		弁理士 庄司 隆
(32) 優先日	平成25年3月15日 (2013.3.15)	(74) 代理人	100124453
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 資延 由利子
(31) 優先権主張番号	1304714.7	(74) 代理人	100135208
(32) 優先日	平成25年3月15日 (2013.3.15)		弁理士 大杉 卓也
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(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 I P 2 キナーゼ阻害剤

(57) 【要約】

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。

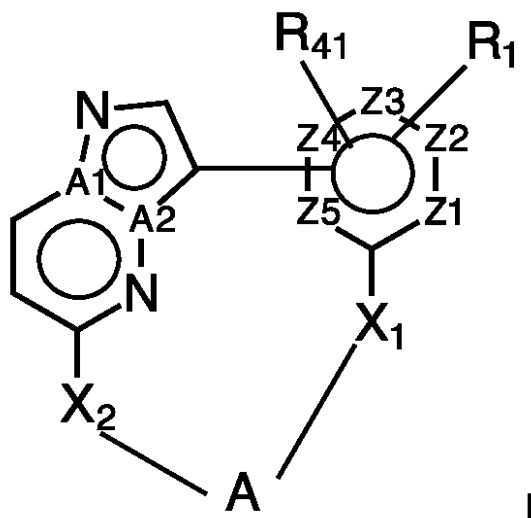
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

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:

【化 1】



10

20

(式中、

A₁及びA₂はC及びNから選択され、ここで、A₁がCである場合A₂はNであり、A₂がCである場合A₁はNであり、

R₁及びR₄₁は各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C₁~6アルキル、-O-C₁~6アルキル、-S-C₁~6アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C₃~6シクロアルキル、-Ar₇及び-Het₁から選択され、ここで、前記-C₁~6アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-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、

R₂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、-(C=O)-C₁~6アルキル、-(C=S)-C₁~6アルキル、-(C=O)-O-C₁~6アルキル、-(C=S)-O-C₁~6アルキル、-(C=O)-NR₂₇R₂₈、-(C=S)-NR₂₇R₂₈、-C₃~6シクロアルキル、-Het₃、-Ar₂、-(C=O)-Het₃、-(C=S)-Het₃、-(C=O)-Ar₂、-(C=S)-Ar₂、-(C=O)-C₃~6シクロアルキル、-(C=S)-C₃~6シクロアルキル、及び-SO₂-C₁~6アルキルから選択され、ここで、前記-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、-Het₃、-Ar₂、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

30

R₃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、-(C=O)-C₁~6アルキル、-(C=S)-C₁~6アルキル、-(C=O)-O-C₁~6アルキル、-(C=S)-O-C₁~6アルキル、-(C=O)-NR₂₉R₃₀、-(C=S)-NR₂₉R₃₀、-C₃~6シクロアルキル-Het₂、-Ar₃、-(C=O)-Het₂、-(C=S)-Het₂、-(C=O)-Ar₃、-(C=S)-Ar₃、-(C=O)-C₃~6シクロアルキル、-(C=S)-C₃~6シクロアルキル及び-SO₂-C₁~6アルキルから選択され、ここで、前記-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、-Het₂、-Ar₃、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

40

R₄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、-NR₁₇R₁₈、-C₃~6シクロアルキル、-Ar₈及び-Het₄から選択され、

R₅及びR₇は各々独立して、-H、-OH、-ハロ、-C₁~6アルキル、-O-C₁~6アルキル、-S-C₁~6アルキル、-Het₉、-Ar₁、-C₃~6シクロアルキル、-SO₂-Ar₁、-SO₂、-SO₂-C₁~6アルキル、-(C=O)、-(C=O)-C₁~6アルキル、-(C=S)、-(C=S)-C₁~6アルキル、-O-(C=O)-C₁~6アルキル、-O-(C=S)-C₁~6アルキル、-(C=O)-O-C₁~6アルキル、及び-(C=S)-O-C₁~6アルキルから選択され、ここで、前記-C₁~6アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-O-C₁~6ア

50

ルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-Ar_1$ 、 $-Het_9$ 、及び $-NR_{23}R_{24}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_6 は $-C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2$ 、 $-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(C=O)$ 、 $-(C=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-(C=O)-C_{2-6}$ アルケニル、 $-(C=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-(C=O)-Het_6$ 、 $-(C=O)-Ar_6$ 、 $-(C=O)-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(C=O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-(C=O)-NR_{31}-(C=O)-R_{32}$ 、 $-(C=S)$ 、 $-(C=S)-C_{1-6}$ アルキル、 $-(C=S)-C_{2-6}$ アルケニル、 $-(C=S)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-(C=S)-Het_6$ 、 $-(C=S)-Ar_6$ 、 $-(C=S)-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(C=S)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-(C=S)-NR_{31}-(C=S)-R_{32}$ 、 $-Het_6$ 、 $-Ar_6$ 、及び $-C_{3-6}$ シクロアルキルから選択され、

ここで、前記 $-C_{1-6}$ アルキルが各々独立して、 $=O$ 、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-Het_6$ 、 $-Ar_6$ 、 $-NR_{25}R_{26}$ 、 $-(C=O)-NR_{25}R_{26}$ 、 $-NR_{33}(C=O)-NR_{25}R_{26}$ 、 $-(C=S)-NR_{25}R_{26}$ 、及び $-NR_{33}(C=S)-NR_{25}R_{26}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

ここで、前記 $-C_{3-6}$ シクロアルキルが各々独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $=O$ 、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-Het_{12}$ 、 $-Ar_{11}$ 、及び $-NR_{53}R_{54}$ 、 $-(C=O)-NR_{53}R_{54}$ 、 $-NR_{55}(C=O)-NR_{53}R_{54}$ 、 $-(C=S)-NR_{53}R_{54}$ 、及び $-NR_{55}(C=S)-NR_{53}R_{54}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_8 は $-NR_{34}-(C=O)-R_{35}$ 、 $-NR_{34}-(C=S)-R_{35}$ 、 $-NR_{36}-(C=O)-NR_{34}R_{35}$ 、 $-NR_{36}-(C=S)-NR_{34}R_{35}$ 、 $-NR_{34}-(SO_2)-R_{35}$ 、 $-NR_{34}-(C=O)-O-R_{35}$ 、 $-NR_{34}-(C=S)-O-R_{35}$ 、 $-O-(C=O)-NR_{34}R_{35}$ 、及び $-O-(C=S)-NR_{34}R_{35}$ から選択され、

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_{25} 、 R_{26} 、 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 、 R_{39} 、 R_{40} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{50} 、 R_{53} 、 R_{54} 及び R_{55} は各々独立して、 $-H$ 、 $-H$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ 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、 $-Ar_5$ 及び $-Het_7$ から選択され、ここで、前記 $-C_{1-6}$ アルキルが各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-Het_7$ 、 $-Ar_5$ 及び $-NR_{51}R_{52}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_{51} 及び R_{52} は各々独立して、 $-H$ 、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ 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、 $-Ar_{10}$ 及び $-Het_{10}$ から選択され、

R_{42} は $-H$ 、 $-OH$ 、 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-NR_{46}R_{47}$ 、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-Ar_9$ 及び $-Het_8$ から選択され、

R_{43} は $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 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、前記 $-C_{1-6}$ アルキルが各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-Het_5$ 、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-Ar_4$ 、及び $-NR_{44}R_{45}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

A は $-(CH_2)_n-Y-(CH_2)_m-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=S)-$ 、 $-(C=N)-R_{49}-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-SO_2-NR_5-$ 、 $-(C=O)-NR_5-$ 、 $-(C=S)-NR_5-$ 、 $-NR_5-(C=O)-NR_7-$ 、 $-NR_5-(C=S)-NR_7-$ 、 $-NR_6-$ 、 $-NR_5-(C=O)-O-$ 、 $-NR_5-(C=S)-O-$ 、及び $-CHR_8-$ 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、 $-(C=O)-$ 、 $-NR_3-(C=O)-$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-NR_3-$ 、 $-NR_3-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-NR_3-(C=O)-NR_{48}-$ 、 $-NR_3-C_{1-6}$ アルキル、 $-NR_3-SO_2-$ 、 $-NR_3-(C=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-(C=O)-NR_3-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、及び $-C_{1-6}$ アルキル、 $-NR_3-C_{1-6}$ アルキルから選択され、ここで、前記 $-C_{1-6}$ アルキルが各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ 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 $-NR_{37}R_{38}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

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、 $-(C=O)-$ 、 $-NR_2-(C=O)-$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-NR_2-$ 、 $-NR_2-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-NR_2-(C=O)-NR_{50}-$ 、 $-NR_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-NR_2-SO_2-$ 、 $-NR_2-(C=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-(C=O)-NR_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、及び $-C_{1-6}$ アルキル、 $-NR_2-C_{1-6}$ アルキルから選択され、ここで、前記 $-C_{1-6}$ アルキルが各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ 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 $-NR_{39}R_{40}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

Yは直接結合、-CHR₄₂-、-O-、-S-、及び-NR₄₃-から選択され、

Ar₁、Ar₂、Ar₃、Ar₄、Ar₅、Ar₆、Ar₇、Ar₈、Ar₉、Ar₁₀及びAr₁₁は各々独立して、O、N及びSから選択される1又は2のヘテロ原子を任意に含む5員～10員の芳香族複素環であり、前記Ar₁、Ar₂、Ar₃、Ar₄、Ar₅、Ar₆、Ar₇、Ar₈、Ar₉、及びAr₁₀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、前記-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、Het₃、Het₄、Het₅、Het₆、Het₇、Het₈、Het₉、Het₁₀、及びHet₁₂は各々独立して、O、N及びSから選択される1～3のヘテロ原子を有する4員～10員の複素環であり、ここで、前記Het₁、Het₂、Het₃、Het₄、Het₅、Het₆、Het₇、Het₈、Het₉、Het₁₀、及びHet₁₂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、前記-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、

Z₁、Z₂、Z₃、Z₄及びZ₅は各々独立して、C及びNから選択され、

m及びnは各々独立して、1、2、3、又は4である)。

【請求項2】

A₁はCであり、A₂はNであり、

R₁及びR₄₁は各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C₁～₆アルキル、-O-C₁～₆アルキル、-S-C₁～₆アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C₃～₆シクロアルキル、-Ar₇及び-Het₁から選択され、ここで、前記-C₁～₆アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-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、

R₂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、-(C=O)-C₁～₆アルキル、-(C=S)-C₁～₆アルキル、-(C=O)-O-C₁～₆アルキル、-(C=S)-O-C₁～₆アルキル、-(C=O)-NR₂₇R₂₈、-(C=S)-NR₂₇R₂₈、-C₃～₆シクロアルキル、-Het₃、-Ar₂、-(C=O)-Het₃、-(C=S)-Het₃、-(C=O)-Ar₂、-(C=S)-Ar₂、-(C=O)-C₃～₆シクロアルキル、-(C=S)-C₃～₆シクロアルキル、及び-SO₂-C₁～₆アルキルから選択され、ここで、前記-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、-Het₃、-Ar₂、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、-O-C₁～₆アルキル、-S-C₁～₆アルキル、-(C=O)-C₁～₆アルキル、-(C=S)-C₁～₆アルキル、-(C=O)-O-C₁～₆アルキル、-(C=S)-O-C₁～₆アルキル、-(C=O)-NR₂₉R₃₀、-(C=S)-NR₂₉R₃₀、-C₃～₆シクロアルキル-Het₂、-Ar₃、-(C=O)-Het₂、-(C=S)-Het₂、-(C=O)-Ar₃、-(C=S)-Ar₃、-(C=O)-C₃～₆シクロアルキル、-(C=S)-C₃～₆シクロアルキル及び-SO₂-C₁～₆アルキルから選択され、ここで、前記-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、-Het₂、-Ar₃、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、-NR₁₇R₁₈、-C₃～₆シクロアルキル、-Ar₈及び-Het₄から選択され、

R₅及びR₇は各々独立して、-H、-OH、-ハロ、-C₁～₆アルキル、-O-C₁～₆アルキル、-S-C₁～₆アルキル、-Het₉、-Ar₁、-C₃～₆シクロアルキル、-SO₂-Ar₁、-SO₂、-SO₂-C₁～₆アルキル、-(C=O)、-(C=O)-C₁～₆アルキル、-(C=S)、-(C=S)-C₁～₆アルキル、-O-(C=O)-C₁～₆アルキル、-O-(C=S)-C₁～₆アルキル、-(C=O)-O-C₁～₆アルキル、及び-(C=S)-O-C₁～₆アルキルから選択され、ここで、前記-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、-Ar₁、-Het₉、及び-NR₂₃R₂₄から選択される1～3の置換基で任意に置換され、

R₆は-C₁～₆アルキル、-SO₂、-SO₂-C₁～₆アルキル、-SO₂-C₃～₆シクロアルキル、-(C=O)、-(C=O)-C₁～₆アルキル、-(C=O)-C₂～₆アルケニル、-(C=O)-O-C₁～₆アルキル、-(C=O)-Het₆、-(C=O)-Ar₆、-(C=O)-C₃～₆シクロアルキル、-(C=O)-NR₃₁R₃₂、-(C=O)-NR₃₁-(C=O)-R₃₂、-(C=S)、-(C=S)-C₁～₆アルキル、-(C=S)-C₂～₆アルケニル、-(C=S)-O-C₁～₆アルキル、-(C=S)-Het₆、-(C=S)-Ar₆、-(C=S)-C₃～₆シクロアルキル、-(C=S)-NR₃₁R₃₂、-(C=S)-NR₃₁

10

20

30

40

50

-(C=S)-R₃₂、-Het₆、-Ar₆、及び-C₃~₆シクロアルキルから選択され、

ここで、前記-C₁~₆アルキルが各々独立して、=O、-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、-NR₂₅R₂₆、-(C=O)-NR₂₅R₂₆、-NR₃₃(C=O)-NR₂₅R₂₆、-(C=S)-NR₂₅R₂₆、及び-NR₃₃(C=S)-NR₂₅R₂₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

ここで、前記-C₃~₆シクロアルキルが各々独立して、-C₁~₆アルキル、=O、-ハロ、-OH、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-Het₁₂、-Ar₁₁、及び-NR₅₃R₅₄、-(C=O)-NR₅₃R₅₄、-NR₅₅(C=O)-NR₅₃R₅₄、-(C=S)-NR₅₃R₅₄、及び-NR₅₅(C=S)-NR₅₃R₅₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₈は-NR₃₄-(C=O)-R₃₅、-NR₃₄-(C=S)-R₃₅、-NR₃₆-(C=O)-NR₃₄R₃₅、-NR₃₆-(C=S)-NR₃₄R₃₅、-NR₃₄-(SO₂)-R₃₅、-NR₃₄-(C=O)-O-R₃₅、-NR₃₄-(C=S)-O-R₃₅、-O-(C=O)-NR₃₄R₃₅、及び-O-(C=S)-NR₃₄R₃₅から選択され、

R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₆、R₂₇、R₂₈、R₂₉、R₃₀、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、R₃₆、R₃₇、R₃₈、R₃₉、R₄₀、R₄₄、R₄₅、R₄₆、R₄₇、R₄₈、R₄₉、R₅₀、R₅₃、R₅₄及びR₅₅は各々独立して、-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、-Ar₅及び-Het₇から選択され、ここで、前記-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、-Het₇、-Ar₅及び-NR₅₁R₅₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₅₁及びR₅₂は各々独立して、-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、-Ar₁₀及び-Het₁₀から選択され、

R₄₂は-H、-OH、-ハロ、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-NR₄₆R₄₇、-C₃~₆シクロアルキル、-Ar₉及び-Het₈から選択され、

R₄₃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、ここで、前記-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、-Het₅、-C₃~₆シクロアルキル-Ar₄、及び-NR₄₄R₄₅から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

Aは-(CH₂)_n-Y-(CH₂)_m-、-(C=O)-、-(C=S)-、-(C=N)-R₄₉-、-(SO₂)-、-SO₂-NR₅-、-(C=O)-NR₅-、-(C=S)-NR₅-、-NR₅-(C=O)-NR₇-、-NR₅-(C=S)-NR₇-、-NR₆-、-NR₅-(C=O)-O-、-NR₅-(C=S)-O-、及び-CHR₈-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-、-(C=O)-、-NR₃-(C=O)-、-C₁~₆アルキル-NR₃-、-NR₃-、-(C=O)-、-NR₃-(C=O)-NR₄₈-、-NR₃-C₁~₆アルキル-、-NR₃-SO₂-、-NR₃-(C=O)-C₁~₆アルキル-、-(C=O)-NR₃-C₁~₆アルキル-、-O-C₁~₆アルキル-O-C₁~₆アルキル-及び-C₁~₆アルキル-NR₃-C₁~₆アルキル-から選択され、ここで、前記-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-NR₃₇R₃₈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-、-(C=O)-、-NR₂-(C=O)-、-C₁~₆アルキル-NR₂-、-NR₂-、-(C=O)-、-NR₂-(C=O)-NR₅₀-、-NR₂-C₁~₆アルキル-、-NR₂-SO₂-、-NR₂-(C=O)-C₁~₆アルキル-、-(C=O)-NR₂-C₁~₆アルキル-、-O-C₁~₆アルキル-O-C₁~₆アルキル-及び-C₁~₆アルキル-NR₂-C₁~₆アルキル-から選択され、ここで、前記-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-NR₃₉R₄₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

Yは直接結合、-CHR₄₂-、-O-、-S-、及び-NR₄₃-から選択され、

Ar₁、Ar₂、Ar₃、Ar₄、Ar₅、Ar₆、Ar₇、Ar₈、Ar₉、Ar₁₀及びAr₁₁は各々独立して、O、N及びSから選択される1又は2のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族複素環であり、前記Ar₁、Ar₂、Ar₃、Ar₄、Ar₅、Ar₆、Ar₇、Ar₈、Ar₉、及びAr₁₀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、前記-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、

10

20

30

40

50

Het₁、Het₂、Het₃、Het₄、Het₅、Het₆、Het₇、Het₈、Het₉、Het₁₀、及びHet₁₂は各々独立して、O、N及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する4員~10員の複素環であり、ここで、前記Het₁、Het₂、Het₃、Het₄、Het₅、Het₆、Het₇、Het₈、Het₉、Het₁₀、及びHet₁₂が各々独立して、-ハロ、-OH、-C_{1~6}アルキル、-OC_{1~6}アルキル、-SC_{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、前記-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、

Z₁、Z₂、Z₃、Z₄及びZ₅は各々独立して、C及びNから選択され、

m及びnは各々独立して、1、2、3、又は4である、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。

10

【請求項3】

A₁はNであり、A₂はCであり、

R₁及びR₄₁は各々独立して、-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、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₇及び-Het₁から選択され、ここで、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-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、

R₂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、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、-(C=S)-C_{1~6}アルキル、-(C=O)-O-C_{1~6}アルキル、-(C=S)-O-C_{1~6}アルキル、-(C=O)-NR₂₇R₂₈、-(C=S)-NR₂₇R₂₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-Het₃、-Ar₂、-(C=O)-Het₃、-(C=S)-Het₃、-(C=O)-Ar₂、-(C=S)-Ar₂、-(C=O)-C_{3~6}シクロアルキル、-(C=S)-C_{3~6}シクロアルキル、及び-SO₂-C_{1~6}アルキルから選択され、ここで、前記-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、-Het₃、-Ar₂、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

20

R₃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、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、-(C=S)-C_{1~6}アルキル、-(C=O)-O-C_{1~6}アルキル、-(C=S)-O-C_{1~6}アルキル、-(C=O)-NR₂₉R₃₀、-(C=S)-NR₂₉R₃₀、-C_{3~6}シクロアルキル-Het₂、-Ar₃、-(C=O)-Het₂、-(C=S)-Het₂、-(C=O)-Ar₃、-(C=S)-Ar₃、-(C=O)-C_{3~6}シクロアルキル、-(C=S)-C_{3~6}シクロアルキル及び-SO₂-C_{1~6}アルキルから選択され、ここで、前記-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、-Het₂、-Ar₃、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

30

R₄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、-NR₁₇R₁₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₈及び-Het₄から選択され、

R₅及びR₇は各々独立して、-H、-OH、-ハロ、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-Het₉、-Ar₁、-C_{3~6}シクロアルキル、-SO₂-Ar₁、-SO₂、-SO₂-C_{1~6}アルキル、-(C=O)、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、-(C=S)、-(C=S)-C_{1~6}アルキル、-O-(C=O)-C_{1~6}アルキル、-O-(C=S)-C_{1~6}アルキル、-(C=O)-O-C_{1~6}アルキル、及び-(C=S)-O-C_{1~6}アルキルから選択され、ここで、前記-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、-Ar₁、-Het₉、及び-NR₂₃R₂₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

40

R₆は-C_{1~6}アルキル、-SO₂、-SO₂-C_{1~6}アルキル、-SO₂-C_{3~6}シクロアルキル、-(C=O)、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、-(C=O)-C_{2~6}アルケニル、-(C=O)-O-C_{1~6}アルキル、-(C=O)-Het₆、-(C=O)-Ar₆、-(C=O)-C_{3~6}シクロアルキル、-(C=O)-NR₃₁R₃₂、-(C=O)-NR₃₁-(C=O)-R₃₂、-(C=S)、-(C=S)-C_{1~6}アルキル、-(C=S)-C_{2~6}アルケニル、-(C=S)-O-C_{1~6}アルキル、-(C=S)-Het₆、-(C=S)-Ar₆、-(C=S)-C_{3~6}シクロアルキル、-(C=S)-NR₃₁R₃₂、-(C=S)-NR₃₁-(C=S)-R₃₂、-Het₆、-Ar₆、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、

ここで、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、=O、-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、-Ar₆、-NR₂₅R₂₆、-(C=O)-NR₂₅R₂₆、-NR₃₃(C=O)-NR₂₅R₂₆、-(C=S)-NR₂₅R₂₆、及び-NR₃₃(C=S)-NR₂₅R₂₆から選択される1~3の置換

50

基で任意に置換され、

ここで、前記-C₃₋₆シクロアルキルが各々独立して、-C₁₋₆アルキル、=O、-ハロ、-OH、-O-C₁₋₆アルキル、-S-C₁₋₆アルキル、-Het₁₂、-Ar₁₁、及び-NR₅₃R₅₄、-(C=O)-NR₅₃R₅₄、-NR₅₅(C=O)-NR₅₃R₅₄、-(C=S)-NR₅₃R₅₄、及び-NR₅₅(C=S)-NR₅₃R₅₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₈は-NR₃₄-(C=O)-R₃₅、-NR₃₄-(C=S)-R₃₅、-NR₃₆-(C=O)-NR₃₄R₃₅、-NR₃₆-(C=S)-NR₃₄R₃₅、-NR₃₄-(SO₂)-R₃₅、-NR₃₄-(C=O)-O-R₃₅、-NR₃₄-(C=S)-O-R₃₅、-O-(C=O)-NR₃₄R₃₅、及び-O-(C=S)-NR₃₄R₃₅から選択され、

R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₆、R₂₇、R₂₈、R₂₉、R₃₀、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、R₃₆、R₃₇、R₃₈、R₃₉、R₄₀、R₄₄、R₄₅、R₄₆、R₄₇、R₄₈、R₄₉、R₅₀、R₅₃、R₅₄及びR₅₅は各々独立して、-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、-Ar₅及び-Het₇から選択され、ここで、前記-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、-Het₇、-Ar₅及び-NR₅₁R₅₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₅₁及びR₅₂は各々独立して、-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、-Ar₁₀及び-Het₁₀から選択され、

R₄₂は-H、-OH、-ハロ、-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆アルキル、-S-C₁₋₆アルキル、-NR₄₆R₄₇、-C₃₋₆シクロアルキル、-Ar₉及び-Het₈から選択され、

R₄₃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、ここで、前記-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、-Het₅、-C₃₋₆シクロアルキル-Ar₄、及び-NR₄₄R₄₅から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

Aは-(CH₂)_n-Y-(CH₂)_m-、-(C=O)-、-(C=S)-、-(C=N)-R₄₉-、-(SO₂)-、-SO₂-NR₅-、-(C=O)-NR₅-、-(C=S)-NR₅-、-NR₅-(C=O)-NR₇-、-NR₅-(C=S)-NR₇-、-NR₆-、-NR₅-(C=O)-O-、-NR₅-(C=S)-O-、及び-CHR₈-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-、-(C=O)-、-NR₃-(C=O)-、-C₁₋₆アルキル-NR₃-、-NR₃-、-(C=O)-、-NR₃-(C=O)-NR₄₈-、-NR₃-C₁₋₆アルキル-、-NR₃-SO₂-、-NR₃-(C=O)-C₁₋₆アルキル-、-(C=O)-NR₃-C₁₋₆アルキル-、-O-C₁₋₆アルキル-O-C₁₋₆アルキル-及び-C₁₋₆アルキル-NR₃-C₁₋₆アルキル-から選択され、ここで、前記-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-NR₃₇R₃₈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-、-(C=O)-、-NR₂-(C=O)-、-C₁₋₆アルキル-NR₂-、-NR₂-、-(C=O)-、-NR₂-(C=O)-NR₅₀-、-NR₂-C₁₋₆アルキル-、-NR₂-SO₂-、-NR₂-(C=O)-C₁₋₆アルキル-、-(C=O)-NR₂-C₁₋₆アルキル-、-O-C₁₋₆アルキル-O-C₁₋₆アルキル-及び-C₁₋₆アルキル-NR₂-C₁₋₆アルキル-から選択され、ここで、前記-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-NR₃₉R₄₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、Yは直接結合、-CHR₄₂-、-O-、-S-、及び-NR₄₃-から選択され、

Ar₁、Ar₂、Ar₃、Ar₄、Ar₅、Ar₆、Ar₇、Ar₈、Ar₉、Ar₁₀及びAr₁₁は各々独立して、O、N及びSから選択される1又は2のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族複素環であり、前記Ar₁、Ar₂、Ar₃、Ar₄、Ar₅、Ar₆、Ar₇、Ar₈、Ar₉、及びAr₁₀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、前記-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、Het₃、Het₄、Het₅、Het₆、Het₇、Het₈、Het₉、Het₁₀、及びHet₁₂は各々独立して、O、N及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する4員~10員の複素環であり、ここで、前記Het₁、Het₂、Het₃、Het₄、Het₅、Het₆、Het₇、Het₈、Het₉、Het₁₀、及びHet₁₂が各々独立して、-ハロ、-OH、-C₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆アルキル、-SC₁₋₆アルキル、=O

10

20

30

40

50

、 $-(C=O)-C_1 \sim 6$ 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、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、
 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 及び Z_5 は各々独立して、C及びNから選択され、
 m 及び n は各々独立して、1、2、3、又は4である、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。

【請求項4】

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、 A_2 がCである場合 A_1 はNであり、

10

R_1 及び R_{41} は各々独立して、-H、-ハロ、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=O)-R_4$ 及び-CNから選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、 $-O-C_1 \sim 6$ 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及び $-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して-N $R_{13}R_{14}$ で任意に置換され、

R_3 は-H及び $-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して-N $R_{15}R_{16}$ で任意に置換され、

R_4 は $-NR_{17}R_{18}$ であり、

R_5 は-Hであり、

R_6 は $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=O)-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Het_6$ 、及び $-C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、

20

ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-Het_6$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

ここで、前記 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキルが各々独立して、 $-C_1 \sim 6$ 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_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} は各々独立して、-H、及び $-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、 R_{43} は-H、及び $-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

Aは $-(CH_2)_n-Y-(CH_2)_m-$ 、 $-NR_6-$ 、及び $-(C=O)-NR_5-$ から選択され、

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

30

X_2 は $-O-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- NR_2- から選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキル-が各々独立して $-C_1 \sim 6$ 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、

Yは $-NR_{43}-$ であり、

Het_6 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4員~10員の複素環であり、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 及び Z_5 は各々独立して、C及びNから選択され、

m 及び n は各々独立して、1、2、3、又は4である、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。

40

【請求項5】

A_1 はCであり、 A_2 はNであり、

R_1 及び R_{41} は各々独立して、-H、-ハロ、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=O)-R_4$ 及び-CNから選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、 $-O-C_1 \sim 6$ 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及び $-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して-N $R_{13}R_{14}$ で任意に置換され、

R_3 は-H及び $-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して-N $R_{15}R_{16}$ で任意に置換され、

R_4 は $-NR_{17}R_{18}$ であり、

50

R_5 は-Hであり、

R_6 は- $C_1 \sim 6$ アルキル、-(C=O)- $C_1 \sim 6$ アルキル、-(C=O)- $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、-Het₆、及び- $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、

ここで、前記- $C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、-O- $C_1 \sim 6$ アルキル、及び-Het₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

ここで、前記- $C_3 \sim 6$ シクロアルキルが各々独立して、- $C_1 \sim 6$ 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_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} は各々独立して、-H、及び- $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、 R_{43} は-H、及び- $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

Aは-(CH₂)_n-Y-(CH₂)_m-、-NR₆-、及び-(C=O)-NR₅-から選択され、

X_1 は-O- $C_1 \sim 6$ アルキル-、- $C_1 \sim 6$ アルキル-NR₃-、及び- $C_1 \sim 6$ アルキル-NR₃- $C_1 \sim 6$ アルキル-から選択され、ここで、前記- $C_1 \sim 6$ アルキル-が各々独立して- $C_1 \sim 6$ 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、

X_2 は-O- $C_1 \sim 6$ アルキル-、- $C_1 \sim 6$ アルキル-NR₂-から選択され、ここで、前記- $C_1 \sim 6$ アルキル-が各々独立して- $C_1 \sim 6$ 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、

Yは-NR₄₃-であり、

Het₆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4員~10員の複素環であり、

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

m 及び n は各々独立して、1、2、3、又は4である、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。

【請求項6】

A_1 はNであり、 A_2 はCであり、

R_1 及び R_{41} は各々独立して、-H、-ハロ、- $C_1 \sim 6$ アルキル、-(C=O)- R_4 及び-CNから選択され、ここで、前記- $C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、-O- $C_1 \sim 6$ 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及び- $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、ここで、前記- $C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して-N $R_{13}R_{14}$ で任意に置換され、

R_3 は-H及び- $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、ここで、前記- $C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して-N $R_{15}R_{16}$ で任意に置換され、

R_4 は-NR₁₇R₁₈であり、

R_5 は-Hであり、

R_6 は- $C_1 \sim 6$ アルキル、-(C=O)- $C_1 \sim 6$ アルキル、-(C=O)- $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、-Het₆、及び- $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、

ここで、前記- $C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、-O- $C_1 \sim 6$ アルキル、及び-Het₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

ここで、前記- $C_3 \sim 6$ シクロアルキルが各々独立して、- $C_1 \sim 6$ 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_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} は各々独立して、-H、及び- $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、 R_{43} は-H、及び- $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

Aは-(CH₂)_n-Y-(CH₂)_m-、-NR₆-、及び-(C=O)-NR₅-から選択され、

X_1 は-O- $C_1 \sim 6$ アルキル-、- $C_1 \sim 6$ アルキル-NR₃-、及び- $C_1 \sim 6$ アルキル-NR₃- $C_1 \sim 6$ アルキル-から選択され、ここで、前記- $C_1 \sim 6$ アルキル-が各々独立して- $C_1 \sim 6$ 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、

X_2 は-O- $C_1 \sim 6$ アルキル-、- $C_1 \sim 6$ アルキル-NR₂-から選択され、ここで、前記- $C_1 \sim 6$ アルキル-が各々独立して- $C_1 \sim 6$ 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、

Yは-NR₄₃-であり、

Het₆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4員~10員の複素環であり、

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

m及びnは各々独立して、1、2、3、又は4である、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。

【請求項7】

ピラゾロピリミジン部分又はイミダゾピリダジン部分が、式Iにおいて提供される番号付けに従って、Z₄位又はZ₅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、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請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

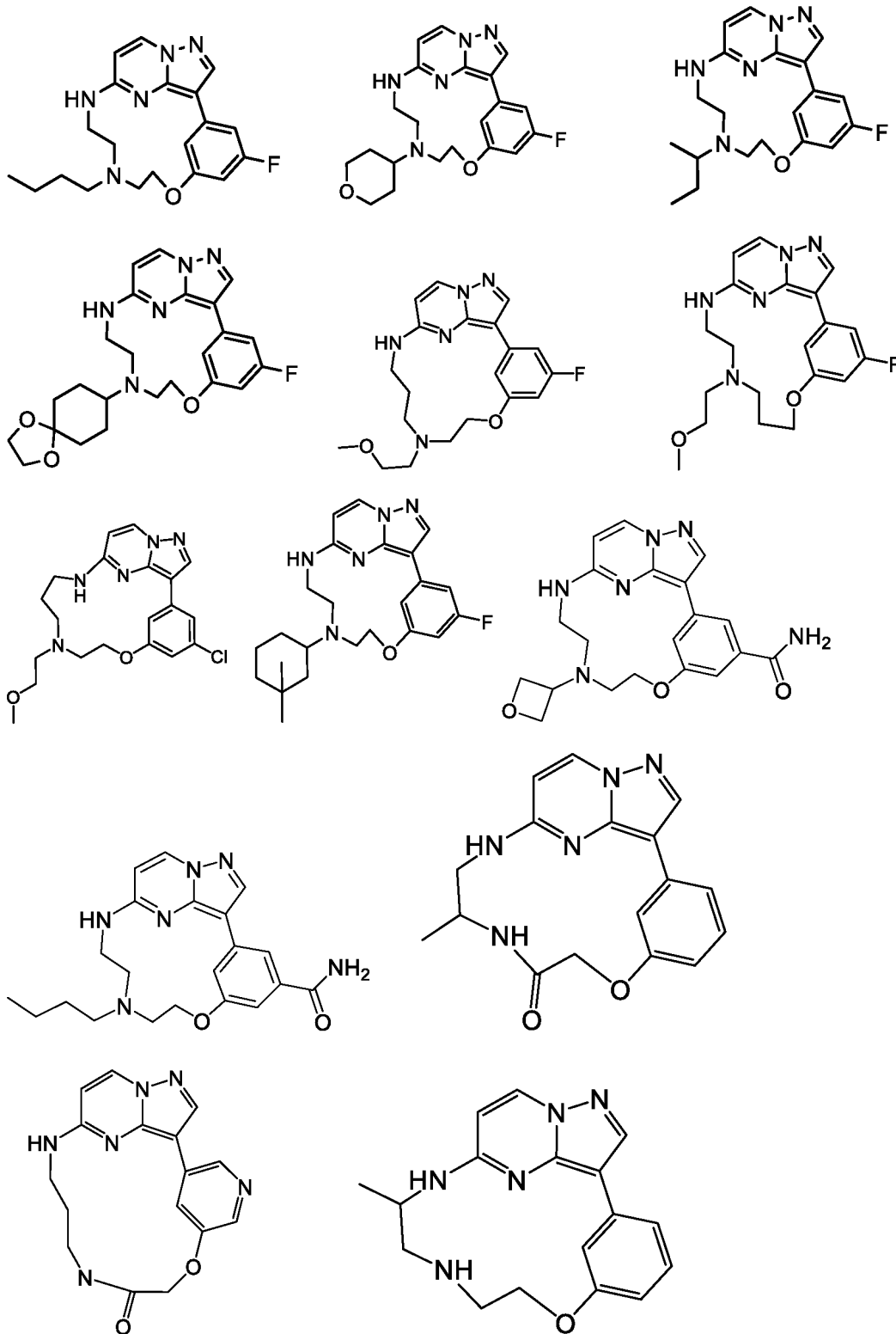
【請求項8】

R₁が、式Iにおいて提供される番号付けに従って、Z₁位、Z₂位又はZ₃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、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請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

下記：

【化 2】



を含む群から選択される化合物。

【請求項 10】

前記RIP2-キナーゼ関連疾患が炎症性障害、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、ベーチェット病、多発性硬化症及び／又はインスリン耐性2型糖尿病である、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請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 1】

請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物を含む、RIP2-キナーゼ関連疾患の予防及び／又は治療における使用のための医薬組成物。

【請求項 1 2】

キナーゼ又はRIP2キナーゼの活性を阻害するのに好適な、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項11に記載の組成物の使用。

【請求項 1 3】

RIP2-キナーゼ関連疾患の診断、予防及び／又は治療のための、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項11に記載の組成物の使用。

【請求項 1 4】

RIP2-キナーゼ関連疾患の予防及び／又は治療方法であって、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物又は請求項11に記載の組成物を、それを必要とする被検体に投与することを含む、方法。

【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活性化に關与する他のキナーゼ（TAK1、IKK / γ / β ）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

10

20

30

40

50

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。

【 0 0 0 5 】

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。

10

【 0 0 0 6 】

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関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関係の中心となる。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）。いくつかの臨床症例が、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。

20

30

【 0 0 0 7 】

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される組成物は、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。

40

【 先行技術文献 】

【 非特許文献 】

【 0 0 0 8 】

【 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 】 Nature Reviews 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 】 Microbes and Infection (2009) 11, 912-918

50

- 【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 10】Hum.Mol. Genet. (2005) 14, 1245-1250
 【非特許文献 11】Journalof Clinical Immunology (2009) 29, 78-89
 【非特許文献 12】DiagnosticPathology (2009) 4, 23
 【非特許文献 13】Genes Dev. (2010) 1, 2666-77
 【非特許文献 14】The Oncologist (2013) 18: e3-e5
 【非特許文献 15】J Biol Chem. (2005) 15, 14981-14988

【発明の概要】

10

【0009】

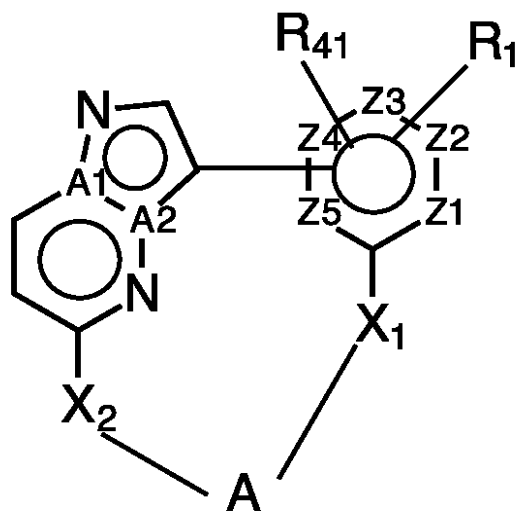
本発明者らは、驚くべきことに、本明細書に記載する大環状化合物が、RIP2キナーゼ阻害剤として作用し、したがって、RIP2-キナーゼ関連疾患の診断、予防及び / 又は治療において非常に有用であることを見出した。

【0010】

第1の目的では、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、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：

20

【化1】



30

(式中、

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、 A_2 がCである場合 A_1 はNであり、

R_1 及び R_{41} は各々独立して、-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、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C₃₋₆シクロアルキル、-Ar₇及び-Het₁から選択され、ここで、前記-C₁₋₆アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-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、

40

R_2 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、-(C=O)- C_{1-6} アルキル、-(C=S)- C_{1-6} アルキル、-(C=O)-O- C_{1-6} アルキル、-(C=S)-O- C_{1-6} アルキル、-(C=O)-NR₂₇R₂₈、-(C=S)-NR₂₇R₂₈、-C₃₋₆シクロアルキル、-Het₃、-Ar₂、-(C=O)-Het₃、-(C=S)-Het₃、-(C=O)-Ar₂、-(C=S)-Ar₂、-(C=O)-C₃₋₆シクロアルキル、-(C=S)-C₃₋₆シクロアルキル、及び-SO₂- C_{1-6} アルキルから選択され、ここで、前記-C₁₋₆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、-Het₃、-Ar₂、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

50

R₃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、-(C=O)-C₁~₆アルキル、-(C=S)-C₁~₆アルキル、-(C=O)-O-C₁~₆アルキル、-(C=S)-O-C₁~₆アルキル、-(C=O)-NR₂₉R₃₀、-(C=S)-NR₂₉R₃₀、-C₃~₆シクロアルキル-Het₂、-Ar₃、-(C=O)-Het₂、-(C=S)-Het₂、-(C=O)-Ar₃、-(C=S)-Ar₃、-(C=O)-C₃~₆シクロアルキル、-(C=S)-C₃~₆シクロアルキル及び-SO₂-C₁~₆アルキルから選択され、ここで、前記-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、-Het₂、-Ar₃、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、-NR₁₇R₁₈、-C₃~₆シクロアルキル、-Ar₈及び-Het₄から選択され、

R₅及びR₇は各々独立して、-H、-OH、-ハロ、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-Het₉、-Ar₁、-C₃~₆シクロアルキル、-SO₂-Ar₁、-SO₂、-SO₂-C₁~₆アルキル、-(C=O)、-(C=O)-C₁~₆アルキル、-(C=S)、-(C=S)-C₁~₆アルキル、-O-(C=O)-C₁~₆アルキル、-O-(C=S)-C₁~₆アルキル、-(C=O)-O-C₁~₆アルキル、及び-(C=S)-O-C₁~₆アルキルから選択され、ここで、前記-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、-Ar₁、-Het₉、及び-NR₂₃R₂₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₆は-C₁~₆アルキル、-SO₂、-SO₂-C₁~₆アルキル、-SO₂-C₃~₆シクロアルキル、-(C=O)、-(C=O)-C₁~₆アルキル、-(C=O)-C₂~₆アルケニル、-(C=O)-O-C₁~₆アルキル、-(C=O)-Het₆、-(C=O)-Ar₆、-(C=O)-C₃~₆シクロアルキル、-(C=O)-NR₃₁R₃₂、-(C=O)-NR₃₁-(C=O)-R₃₂、-(C=S)、-(C=S)-C₁~₆アルキル、-(C=S)-C₂~₆アルケニル、-(C=S)-O-C₁~₆アルキル、-(C=S)-Het₆、-(C=S)-Ar₆、-(C=S)-C₃~₆シクロアルキル、-(C=S)-NR₃₁R₃₂、-(C=S)-NR₃₁-(C=S)-R₃₂、-Het₆、-Ar₆、及び-C₃~₆シクロアルキルから選択され、

ここで、前記-C₁~₆アルキルが各々独立して、=O、-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、-NR₂₅R₂₆、-(C=O)-NR₂₅R₂₆、-NR₃₃(C=O)-NR₂₅R₂₆、-(C=S)-NR₂₅R₂₆、及び-NR₃₃(C=S)-NR₂₅R₂₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

ここで、前記-C₃~₆シクロアルキルが各々独立して、-C₁~₆アルキル、=O、-ハロ、-OH、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-Het₁₂、-Ar₁₁、及び-NR₅₃R₅₄、-(C=O)-NR₅₃R₅₄、-NR₅₅(C=O)-NR₅₃R₅₄、-(C=S)-NR₅₃R₅₄、及び-NR₅₅(C=S)-NR₅₃R₅₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₈は-NR₃₄-(C=O)-R₃₅、-NR₃₄-(C=S)-R₃₅、-NR₃₆-(C=O)-NR₃₄R₃₅、-NR₃₆-(C=S)-NR₃₄R₃₅、-NR₃₄-(SO₂)-R₃₅、-NR₃₄-(C=O)-O-R₃₅、-NR₃₄-(C=S)-O-R₃₅、-O-(C=O)-NR₃₄R₃₅、及び-O-(C=S)-NR₃₄R₃₅から選択され、

R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₆、R₂₇、R₂₈、R₂₉、R₃₀、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、R₃₆、R₃₇、R₃₈、R₃₉、R₄₀、R₄₄、R₄₅、R₄₆、R₄₇、R₄₈、R₄₉、R₅₀、R₅₃、R₅₄及びR₅₅は各々独立して、-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、-Ar₅及び-Het₇から選択され、ここで、前記-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、-Het₇、-Ar₅及び-NR₅₁R₅₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₅₁及びR₅₂は各々独立して、-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、-Ar₁₀及び-Het₁₀から選択され、

R₄₂は-H、-OH、-ハロ、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-NR₄₆R₄₇、-C₃~₆シクロアルキル、-Ar₉及び-Het₈から選択され、

R₄₃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、ここで、前記-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、-Het₅、-C₃~₆シクロアルキル-Ar₄、及び-NR₄₄R₄₅から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

Aは-(CH₂)_n-Y-(CH₂)_m-、-(C=O)-、-(C=S)-、-(C=N)-R₄₉-、-(SO₂)-、-SO₂-NR₅-、-(C=O)-NR₅-、-(C=S)-NR₅-、-NR₅-(C=O)-NR₇-、-NR₅-(C=S)-NR₇-、-NR₆-、-NR₅-(C=O)-O-、-NR₅

10

20

30

40

50

-(C=S)-O-、及び-CHR₈-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-、-(C=O)-、-NR₃-(C=O)-、
-C₁~₆アルキル-NR₃-、-NR₃-、-(C=O)-、-NR₃-(C=O)-NR₄₈-、-NR₃-C₁~₆アルキル-、-N
R₃-SO₂-、-NR₃-(C=O)-C₁~₆アルキル-、-(C=O)-NR₃-C₁~₆アルキル-、-O-C₁~₆アルキル-
O-C₁~₆アルキル-及び-C₁~₆アルキル-NR₃-C₁~₆アルキル-から選択され、ここで、前記-
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-C
1~6アルキル、-フェニル、及び-NR₃₇R₃₈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-、-(C=O)-、-NR₂-(C=O)-
、-C₁~₆アルキル-NR₂-、-NR₂-、-(C=O)-、-NR₂-(C=O)-NR₅₀-、-NR₂-C₁~₆アルキル-、-N
R₂-SO₂-、-NR₂-(C=O)-C₁~₆アルキル-、-(C=O)-NR₂-C₁~₆アルキル-、-O-C₁~₆アルキル-
O-C₁~₆アルキル-及び-C₁~₆アルキル-NR₂-C₁~₆アルキル-から選択され、ここで、前記-
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-C
1~6アルキル、-フェニル及び-NR₃₉R₄₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、
Yは直接結合、-CHR₄₂-、-O-、-S-、及び-NR₄₃-から選択され、

Ar₁、Ar₂、Ar₃、Ar₄、Ar₅、Ar₆、Ar₇、Ar₈、Ar₉、Ar₁₀及びAr₁₁は各々独立して、O、N及
びSから選択される1又は2のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族複素環であり、前
記Ar₁、Ar₂、Ar₃、Ar₄、Ar₅、Ar₆、Ar₇、Ar₈、Ar₉、及びAr₁₀が各々独立して、-ハロ、-O
H、-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、前記-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、Het₃、Het₄、Het₅、Het₆、Het₇、Het₈、Het₉、Het₁₀、及びHet₁₂は各々独立
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4員~10員の複素環であり、こ
こで、前記Het₁、Het₂、Het₃、Het₄、Het₅、Het₆、Het₇、Het₈、Het₉、Het₁₀、及びHet₁₂
が各々独立して、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-OC₁~₆アルキル、-SC₁~₆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、前記-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、

Z₁、Z₂、Z₃、Z₄及びZ₅は各々独立して、C及びNから選択され、

m及びnは各々独立して、1、2、3、又は4である)。

【0011】

第1の実施の形態では、本発明は、

A₁はCであり、A₂はNであり、

R₁及びR₄₁は各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁
~6アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C₃~₆シ
クロアルキル、-Ar₇及び-Het₁から選択され、ここで、前記-C₁~₆アルキルが各々独立し
て、-ハロ、-OH、-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、

R₂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、-(C=O)-C
1~6アルキル、-(C=S)-C₁~₆アルキル、-(C=O)-O-C₁~₆アルキル、-(C=S)-O-C₁~₆アルキ
ル、-(C=O)-NR₂₇R₂₈、-(C=S)-NR₂₇R₂₈、-C₃~₆シクロアルキル、-Het₃、-Ar₂、-(C=O)-He
t₃、-(C=S)-Het₃、-(C=O)-Ar₂、-(C=S)-Ar₂、-(C=O)-C₃~₆シクロアルキル、-(C=S)-C₃~
6シクロアルキル、及び-SO₂-C₁~₆アルキルから選択され、ここで、前記-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、-Het₃、-Ar₂、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、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-(C=O)-C
1~6アルキル、-(C=S)-C₁~₆アルキル、-(C=O)-O-C₁~₆アルキル、-(C=S)-O-C₁~₆アルキ
ル、-(C=O)-NR₂₉R₃₀、-(C=S)-NR₂₉R₃₀、-C₃~₆シクロアルキル-Het₂、-Ar₃、-(C=O)-Het₂
、-(C=S)-Het₂、-(C=O)-Ar₃、-(C=S)-Ar₃、-(C=O)-C₃~₆シクロアルキル、-(C=S)-C₃~
6シクロアルキル及び-SO₂-C₁~₆アルキルから選択され、ここで、前記-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

10

20

30

40

50

、-Het₂、-Ar₃、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、-NR₁₇R₁₈、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₈及び-Het₄から選択され、

R₅及びR₇は各々独立して、-H、-OH、-ハロ、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-Het₉、-Ar₁、-C_{3~6}シクロアルキル、-SO₂-Ar₁、-SO₂、-SO₂-C_{1~6}アルキル、-(C=O)、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、-(C=S)、-(C=S)-C_{1~6}アルキル、-O-(C=O)-C_{1~6}アルキル、-O-(C=S)-C_{1~6}アルキル、-(C=O)-O-C_{1~6}アルキル、及び-(C=S)-O-C_{1~6}アルキルから選択され、ここで、前記-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、-Ar₁、-Het₉、及び-NR₂₃R₂₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

10

R₆は-C_{1~6}アルキル、-SO₂、-SO₂-C_{1~6}アルキル、-SO₂-C_{3~6}シクロアルキル、-(C=O)、-(C=O)-C_{1~6}アルキル、-(C=O)-C_{2~6}アルケニル、-(C=O)-O-C_{1~6}アルキル、-(C=O)-Het₆、-(C=O)-Ar₆、-(C=O)-C_{3~6}シクロアルキル、-(C=O)-NR₃₁R₃₂、-(C=O)-NR₃₁-(C=O)-R₃₂、-(C=S)、-(C=S)-C_{1~6}アルキル、-(C=S)-C_{2~6}アルケニル、-(C=S)-O-C_{1~6}アルキル、-(C=S)-Het₆、-(C=S)-Ar₆、-(C=S)-C_{3~6}シクロアルキル、-(C=S)-NR₃₁R₃₂、-(C=S)-NR₃₁-(C=S)-R₃₂、-Het₆、-Ar₆、及び-C_{3~6}シクロアルキルから選択され、

ここで、前記-C_{1~6}アルキルが各々独立して、=O、-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、-Ar₆、-NR₂₅R₂₆、-(C=O)-NR₂₅R₂₆、-NR₃₃(C=O)-NR₂₅R₂₆、-(C=S)-NR₂₅R₂₆、及び-NR₃₃(C=S)-NR₂₅R₂₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

20

ここで、前記-C_{3~6}シクロアルキルが各々独立して、-C_{1~6}アルキル、=O、-ハロ、-OH、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-Het₁₂、-Ar₁₁、及び-NR₅₃R₅₄、-(C=O)-NR₅₃R₅₄、-NR₅₅(C=O)-NR₅₃R₅₄、-(C=S)-NR₅₃R₅₄、及び-NR₅₅(C=S)-NR₅₃R₅₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R₈は-NR₃₄-(C=O)-R₃₅、-NR₃₄-(C=S)-R₃₅、-NR₃₆-(C=O)-NR₃₄R₃₅、-NR₃₆-(C=S)-NR₃₄R₃₅、-NR₃₄-(SO₂)-R₃₅、-NR₃₄-(C=O)-O-R₃₅、-NR₃₄-(C=S)-O-R₃₅、-O-(C=O)-NR₃₄R₃₅、及び-O-(C=S)-NR₃₄R₃₅から選択され、

R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₆、R₂₇、R₂₈、R₂₉、R₃₀、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、R₃₆、R₃₇、R₃₈、R₃₉、R₄₀、R₄₄、R₄₅、R₄₆、R₄₇、R₄₈、R₄₉、R₅₀、R₅₃、R₅₄及びR₅₅は各々独立して、-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、-Ar₅及び-Het₇から選択され、ここで、前記-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、-Het₇、-Ar₅及び-NR₅₁R₅₂から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

30

R₅₁及びR₅₂は各々独立して、-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、-Ar₁₀及び-Het₁₀から選択され、

R₄₂は-H、-OH、-ハロ、-C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、-S-C_{1~6}アルキル、-NR₄₆R₄₇、-C_{3~6}シクロアルキル、-Ar₉及び-Het₈から選択され、

R₄₃は-H-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、前記-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、-Het₅、-C_{3~6}シクロアルキル-Ar₄、及び-NR₄₄R₄₅から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

40

Aは-(CH₂)_n-Y-(CH₂)_m-、-(C=O)-、-(C=S)-、-(C=N)-R₄₉-、-(SO₂)-、-SO₂-NR₅-、-(C=O)-NR₅-、-(C=S)-NR₅-、-NR₅-(C=O)-NR₇-、-NR₅-(C=S)-NR₇-、-NR₆-、-NR₅-(C=O)-O-、-NR₅-(C=S)-O-、及び-CHR₈-から選択され、

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=O)-、-NR₃-(C=O)-、-C_{1~6}アルキル-NR₃-、-NR₃-、-(C=O)-、-NR₃-(C=O)-NR₄₈-、-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-NR₃-SO₂-、-NR₃-(C=O)-C_{1~6}アルキル-、-(C=O)-NR₃-C_{1~6}アルキル-、-O-C_{1~6}アルキル-O-C_{1~6}アルキル-及び-C_{1~6}アルキル-NR₃-C_{1~6}アルキル-から選択され、ここで、前記-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

50

$1 \sim 6$ アルキル、-フェニル、及び-NR₃₇R₃₈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-、-(C=O)-、-NR₂-(C=O)-、-C₁~₆アルキル-NR₂-、-NR₂-、-(C=O)-、-NR₂-(C=O)-NR₅₀-、-NR₂-C₁~₆アルキル-、-NR₂-SO₂-、-NR₂-(C=O)-C₁~₆アルキル-、-(C=O)-NR₂-C₁~₆アルキル-、-O-C₁~₆アルキル-O-C₁~₆アルキル-及び-C₁~₆アルキル-NR₂-C₁~₆アルキル-から選択され、ここで、前記-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-NR₃₉R₄₀から選択される1~3の置換基で任意に置換され、Yは直接結合、-CHR₄₂-、-O-、-S-、及び-NR₄₃-から選択され、

Ar₁、Ar₂、Ar₃、Ar₄、Ar₅、Ar₆、Ar₇、Ar₈、Ar₉、Ar₁₀及びAr₁₁は各々独立して、O、N及びSから選択される1又は2のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族複素環であり、前記Ar₁、Ar₂、Ar₃、Ar₄、Ar₅、Ar₆、Ar₇、Ar₈、Ar₉、及びAr₁₀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、前記-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、Het₃、Het₄、Het₅、Het₆、Het₇、Het₈、Het₉、Het₁₀、及びHet₁₂は各々独立して、O、N及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する4員~10員の複素環であり、ここで、前記Het₁、Het₂、Het₃、Het₄、Het₅、Het₆、Het₇、Het₈、Het₉、Het₁₀、及びHet₁₂が各々独立して、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-OC₁~₆アルキル、-SC₁~₆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、前記-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、

Z₁、Z₂、Z₃、Z₄及びZ₅は各々独立して、C及びNから選択され、

m及びnは各々独立して、1、2、3、又は4である、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。

【0012】

更なる実施の形態では、本発明は、

A₁はNであり、A₂はCであり、

R₁及びR₄₁は各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C₁~₆アルキル、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C₃~₆シクロアルキル、-Ar₇及び-Het₁から選択され、ここで、前記-C₁~₆アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-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、

R₂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、-(C=O)-C₁~₆アルキル、-(C=S)-C₁~₆アルキル、-(C=O)-O-C₁~₆アルキル、-(C=S)-O-C₁~₆アルキル、-(C=O)-NR₂₇R₂₈、-(C=S)-NR₂₇R₂₈、-C₃~₆シクロアルキル、-Het₃、-Ar₂、-(C=O)-Het₃、-(C=S)-Het₃、-(C=O)-Ar₂、-(C=S)-Ar₂、-(C=O)-C₃~₆シクロアルキル、-(C=S)-C₃~₆シクロアルキル、及び-SO₂-C₁~₆アルキルから選択され、ここで、前記-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、-Het₃、-Ar₂、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、-O-C₁~₆アルキル、-S-C₁~₆アルキル、-(C=O)-C₁~₆アルキル、-(C=S)-C₁~₆アルキル、-(C=O)-O-C₁~₆アルキル、-(C=S)-O-C₁~₆アルキル、-(C=O)-NR₂₉R₃₀、-(C=S)-NR₂₉R₃₀、-C₃~₆シクロアルキル-Het₂、-Ar₃、-(C=O)-Het₂、-(C=S)-Het₂、-(C=O)-Ar₃、-(C=S)-Ar₃、-(C=O)-C₃~₆シクロアルキル、-(C=S)-C₃~₆シクロアルキル及び-SO₂-C₁~₆アルキルから選択され、ここで、前記-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、-Het₂、-Ar₃、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、-NR₁₇R₁₈、-C₃~₆シクロアルキル、-Ar₈及び-Het₄から選択され、

10

20

30

40

50

R_5 及び R_7 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-ハロ$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-Het_9$ 、 $-Ar_1$ 、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-SO_2-Ar_1$ 、 $-SO_2$ 、 $-SO_2-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=O)$ 、 $-(C=O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=S)$ 、 $-(C=S)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-(C=O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-(C=S)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=O)-O-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-(C=S)-O-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ 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、 $-Ar_1$ 、 $-Het_9$ 、及び $-NR_{23}R_{24}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_6 は $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-SO_2$ 、 $-SO_2-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-SO_2-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-(C=O)$ 、 $-(C=O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=O)-C_2 \sim 6$ アルケニル、 $-(C=O)-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=O)-Het_6$ 、 $-(C=O)-Ar_6$ 、 $-(C=O)-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-(C=O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-(C=O)-NR_{31}-(C=O)-R_{32}$ 、 $-(C=S)$ 、 $-(C=S)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=S)-C_2 \sim 6$ アルケニル、 $-(C=S)-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=S)-Het_6$ 、 $-(C=S)-Ar_6$ 、 $-(C=S)-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-(C=S)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-(C=S)-NR_{31}-(C=S)-R_{32}$ 、 $-Het_6$ 、 $-Ar_6$ 、及び $-C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、

ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、 $=O$ 、 $-ハロ$ 、 $-OH$ 、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Het_6$ 、 $-Ar_6$ 、 $-NR_{25}R_{26}$ 、 $-(C=O)-NR_{25}R_{26}$ 、 $-NR_{33}(C=O)-NR_{25}R_{26}$ 、 $-(C=S)-NR_{25}R_{26}$ 、及び $-NR_{33}(C=S)-NR_{25}R_{26}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

ここで、前記 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキルが各々独立して、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $=O$ 、 $-ハロ$ 、 $-OH$ 、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-Het_{12}$ 、 $-Ar_{11}$ 、及び $-NR_{53}R_{54}$ 、 $-(C=O)-NR_{53}R_{54}$ 、 $-NR_{55}(C=O)-NR_{53}R_{54}$ 、 $-(C=S)-NR_{53}R_{54}$ 、及び $-NR_{55}(C=S)-NR_{53}R_{54}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_8 は $-NR_{34}-(C=O)-R_{35}$ 、 $-NR_{34}-(C=S)-R_{35}$ 、 $-NR_{36}-(C=O)-NR_{34}R_{35}$ 、 $-NR_{36}-(C=S)-NR_{34}R_{35}$ 、 $-NR_{34}-(SO_2)-R_{35}$ 、 $-NR_{34}-(C=O)-O-R_{35}$ 、 $-NR_{34}-(C=S)-O-R_{35}$ 、 $-O-(C=O)-NR_{34}R_{35}$ 、及び $-O-(C=S)-NR_{34}R_{35}$ から選択され、

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_{25} 、 R_{26} 、 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 、 R_{39} 、 R_{40} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{50} 、 R_{53} 、 R_{54} 及び R_{55} は各々独立して、 $-H$ 、 $-ハロ$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-C_1 \sim 6$ 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、 $-Ar_5$ 及び $-Het_7$ から選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ 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、 $-Het_7$ 、 $-Ar_5$ 及び $-NR_{51}R_{52}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_{51} 及び R_{52} は各々独立して、 $-H$ 、 $-ハロ$ 、 $-OH$ 、 $-C_1 \sim 6$ 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、 $-Ar_{10}$ 及び $-Het_{10}$ から選択され、

R_{42} は $-H$ 、 $-OH$ 、 $-ハロ$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NR_{46}R_{47}$ 、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_9$ 及び $-Het_8$ から選択され、

R_{43} は $-H-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ 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、 $-Het_5$ 、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_4$ 、及び $-NR_{44}R_{45}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

A は $-(CH_2)_n-Y-(CH_2)_m-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=S)-$ 、 $-(C=N)-R_{49}-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-SO_2-NR_5-$ 、 $-(C=O)-NR_5-$ 、 $-(C=S)-NR_5-$ 、 $-NR_5-(C=O)-NR_7-$ 、 $-NR_5-(C=S)-NR_7-$ 、 $-NR_6-$ 、 $-NR_5-(C=O)-O-$ 、 $-NR_5-(C=S)-O-$ 、及び $-CHR_8-$ 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-、 $-(C=O)-$ 、 $-NR_3-(C=O)-$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- NR_3- 、 $-NR_3-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-NR_3-(C=O)-NR_{48}-$ 、 $-NR_3-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-NR_3-SO_2-$ 、 $-NR_3-(C=O)-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-(C=O)-NR_3-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル- $O-C_1 \sim 6$ アルキル-及び $-C_1 \sim 6$ アルキル- $NR_3-C_1 \sim 6$ アルキル-から選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ 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 $-NR_{37}R_{38}$ 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-、 $-(C=O)-$ 、 $-NR_2-(C=O)-$

、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- NR_2 -、 $-NR_2$ -、 $-(C=O)$ -、 $-NR_2-(C=O)-NR_{50}$ -、 $-NR_2-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-NR_2-SO_2$ -、 $-NR_2-(C=O)-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-(C=O)-NR_2-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル- $O-C_1 \sim 6$ アルキル-及び $-C_1 \sim 6$ アルキル- $NR_2-C_1 \sim 6$ アルキル-から選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキル-が各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C_1 \sim 6$ 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 $-NR_{39}R_{40}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、 Y は直接結合、 $-CHR_{42}$ -、 $-O$ -、 $-S$ -、及び $-NR_{43}$ -から選択され、

Ar_1 、 Ar_2 、 Ar_3 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、 Ar_7 、 Ar_8 、 Ar_9 、 Ar_{10} 及び Ar_{11} は各々独立して、 O 、 N 及び S から選択される1又は2のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族複素環であり、前記 Ar_1 、 Ar_2 、 Ar_3 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、 Ar_7 、 Ar_8 、 Ar_9 、及び Ar_{10} が各々独立して、 $-H$ 、 $-O$ 、 $-H$ 、 $-C_1 \sim 6$ 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、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、1~3の $-H$ で任意に置換され、

10

Het_1 、 Het_2 、 Het_3 、 Het_4 、 Het_5 、 Het_6 、 Het_7 、 Het_8 、 Het_9 、 Het_{10} 、及び Het_{12} は各々独立して、 O 、 N 及び S から選択される1~3のヘテロ原子を有する4員~10員の複素環であり、ここで、前記 Het_1 、 Het_2 、 Het_3 、 Het_4 、 Het_5 、 Het_6 、 Het_7 、 Het_8 、 Het_9 、 Het_{10} 、及び Het_{12} が各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-SC_1 \sim 6$ 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、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、1~3の $-H$ で任意に置換され、

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

m 及び n は各々独立して、1、2、3、又は4である、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。

20

【0013】

更なる実施の形態では、本発明は、

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、 A_2 が C である場合 A_1 は N であり、

R_1 及び R_{41} は各々独立して、 $-H$ 、 $-H$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=O)-R_4$ 及び $-CN$ から選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、 $-O-C_1 \sim 6$ 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、

30

R_2 は $-H$ 及び $-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して $-NR_{13}R_{14}$ で任意に置換され、

R_3 は $-H$ 及び $-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して $-NR_{15}R_{16}$ で任意に置換され、

R_4 は $-NR_{17}R_{18}$ であり、

R_5 は $-H$ であり、

R_6 は $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=O)-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Het_6$ 、及び $-C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、

ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-Het_6$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

40

ここで、前記 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキルが各々独立して、 $-C_1 \sim 6$ 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_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} は各々独立して、 $-H$ 、及び $-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、 R_{43} は $-H$ 、及び $-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

A は $-(CH_2)_n-Y-(CH_2)_m-$ 、 $-NR_6-$ 、及び $-(C=O)-NR_5-$ から選択され、

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

X_2 は $-O-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- NR_2 -から選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキル-が各々独立して $-C_1 \sim 6$ 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、

50

Yは-NR₄₃-であり、

Het₆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4員～10員の複素環であり、

Z₁、Z₂、Z₃、Z₄及びZ₅は各々独立して、C及びNから選択され、

m及びnは各々独立して、1、2、3、又は4である、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。

【0014】

更なる実施の形態では、本発明は、

A₁はCであり、A₂はNであり、

R₁及びR₄₁は各々独立して、-H、-ハロ、-C₁₋₆アルキル、-(C=O)-R₄及び-CNから選択され、ここで、前記-C₁₋₆アルキルが各々独立して、-O-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及び-C₁₋₆アルキルから選択され、ここで、前記-C₁₋₆アルキルが各々独立して-NR₁₃R₁₄で任意に置換され、

R₃は-H及び-C₁₋₆アルキルから選択され、ここで、前記-C₁₋₆アルキルが各々独立して-NR₁₅R₁₆と任意に置換され、

R₄は-NR₁₇R₁₈であり、

R₅は-Hであり、

R₆は-C₁₋₆アルキル、-(C=O)-C₁₋₆アルキル、-(C=O)-C₃₋₆シクロアルキル、-Het₆、及び-C₃₋₆シクロアルキルから選択され、

10

20

ここで、前記-C₁₋₆アルキルが各々独立して、-O-C₁₋₆アルキル、及び-Het₆から選択される1～3の置換基で任意に置換され、

ここで、前記-C₃₋₆シクロアルキルが各々独立して、-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、

R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈は各々独立して、-H、及び-C₁₋₆アルキルから選択され、R₄₃は-H、及び-C₁₋₆アルキルから選択され、

Aは-(CH₂)_n-Y-(CH₂)_m-、-NR₆-、及び-(C=O)-NR₅-から選択され、

X₁は-O-C₁₋₆アルキル-、-C₁₋₆アルキル-NR₃-、及び-C₁₋₆アルキル-NR₃-C₁₋₆アルキル-から選択され、ここで、前記-C₁₋₆アルキル-が各々独立して-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、

30

X₂は-O-C₁₋₆アルキル-、-C₁₋₆アルキル-NR₂-から選択され、ここで、前記-C₁₋₆アルキル-が各々独立して-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、

Yは-NR₄₃-であり、

Het₆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4員～10員の複素環であり、

Z₁、Z₂、Z₃、Z₄及びZ₅は各々独立して、C及びNから選択され、

m及びnは各々独立して、1、2、3、又は4である、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。

40

【0015】

更なる実施の形態では、本発明は、

A₁はNであり、A₂はCであり、

R₁及びR₄₁は各々独立して、-H、-ハロ、-C₁₋₆アルキル、-(C=O)-R₄及び-CNから選択され、ここで、前記-C₁₋₆アルキルが各々独立して、-O-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及び-C₁₋₆アルキルから選択され、ここで、前記-C₁₋₆アルキルが各々独立して-NR₁₃R₁₄で任意に置換され、

R₃は-H及び-C₁₋₆アルキルから選択され、ここで、前記-C₁₋₆アルキルが各々独立して-NR₁₅R₁₆で任意に置換され、

50

R_4 は $-NR_{17}R_{18}$ であり、

R_5 は $-H$ であり、

R_6 は $-C_{1-6}$ アルキル、 $-(C=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-(C=O)-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-Het_6$ 、及び $-C_{3-6}$ シクロアルキルから選択され、

ここで、前記 $-C_{1-6}$ アルキルが各々独立して、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、及び $-Het_6$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

ここで、前記 $-C_{3-6}$ シクロアルキルが各々独立して、 $-C_{1-6}$ 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_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} は各々独立して、 $-H$ 、及び $-C_{1-6}$ アルキルから選択され、

R_{43} は $-H$ 、及び $-C_{1-6}$ アルキルから選択され、

A は $-(CH_2)_n-Y-(CH_2)_m-$ 、及び $-NR_6-$ 、 $-(C=O)-NR_5-$ から選択され、

X_1 は $-O-C_{1-6}$ アルキル-、 $-C_{1-6}$ アルキル- NR_3- 、及び $-C_{1-6}$ アルキル- NR_3-C_{1-6} アルキル- から選択され、ここで、前記 $-C_{1-6}$ アルキル- が各々独立して $-C_{1-6}$ 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、

X_2 は $-O-C_{1-6}$ アルキル-、 $-C_{1-6}$ アルキル- NR_2- から選択され、ここで、前記 $-C_{1-6}$ アルキル- が各々独立して $-C_{1-6}$ 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、

Y は $-NR_{43}-$ であり、

Het_6 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4員~10員の複素環であり、

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

m 及び n は各々独立して、1、2、3、又は4である、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。

【0016】

更なる態様では、本発明は、ピラゾロピリミジン部分又はイミダゾピリダジン部分が、式Iにおいて提供される番号付けに従って、 Z_4 位又は Z_5 位においてアリアル部分又はヘテロアリアル部分に結合されている、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を提供する。

【0017】

また更なる態様では、本発明は、 R_1 が、式Iにおいて提供される番号付けに従って、 Z_1 位、 Z_2 位又は Z_3 位においてアリアル部分又はヘテロアリアル部分に結合されている、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を提供する。

【0018】

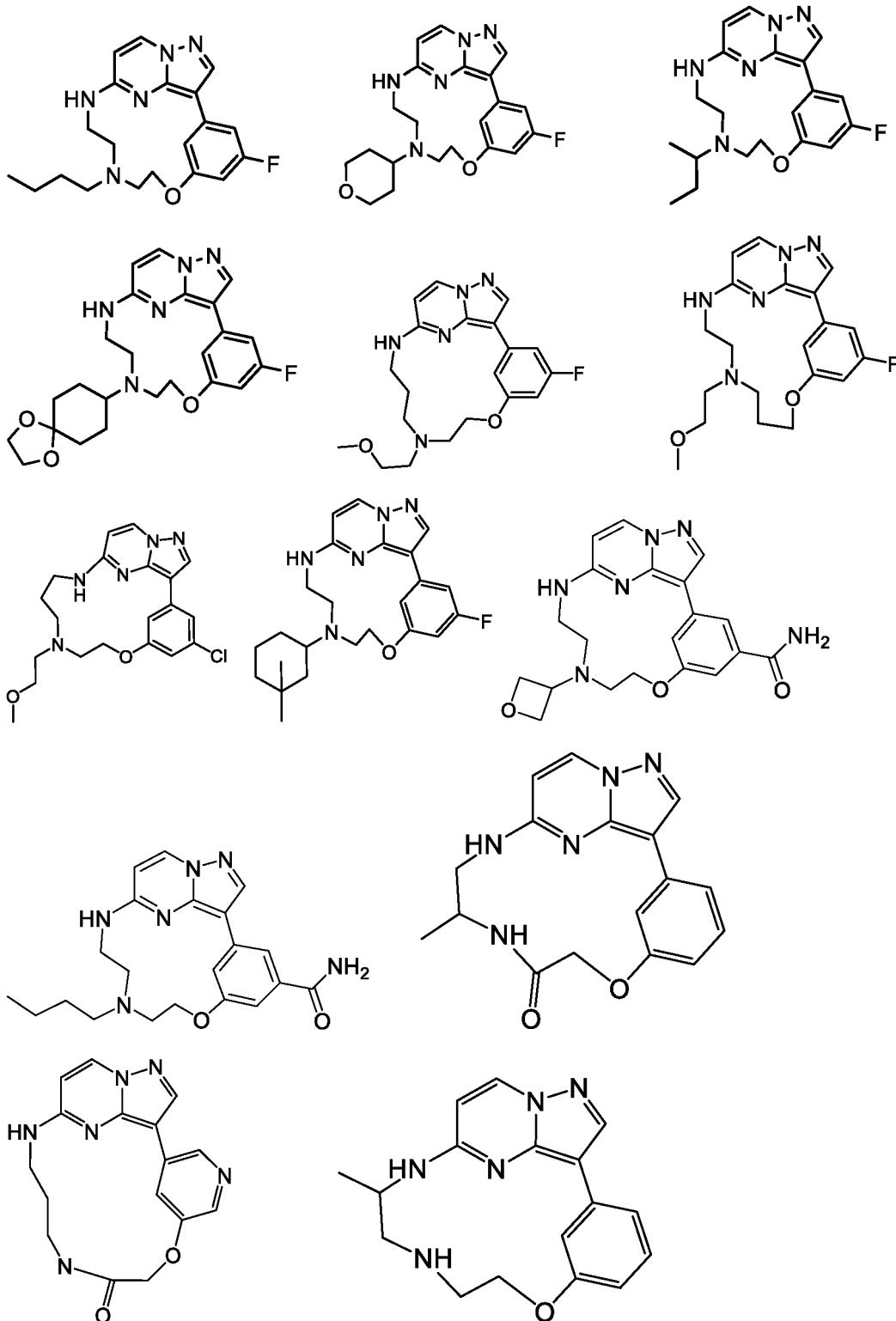
また更なる態様では、本発明は、下記：

10

20

30

【化 2】



を含む群 (list) から選択される化合物を提供する。

【0019】

特定の実施の形態では、RIP2-キナーゼ関連疾患は炎症性障害、より具体的には、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型糖尿病である。

【0020】

本発明は、本発明による化合物を含む、RIP2-キナーゼ関連疾患の予防及び / 又は治療

10

20

30

40

50

における使用のための医薬組成物を更に提供する。

【 0 0 2 1 】

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 0 2 2 】

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検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 】

【 0 0 2 3 】

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。

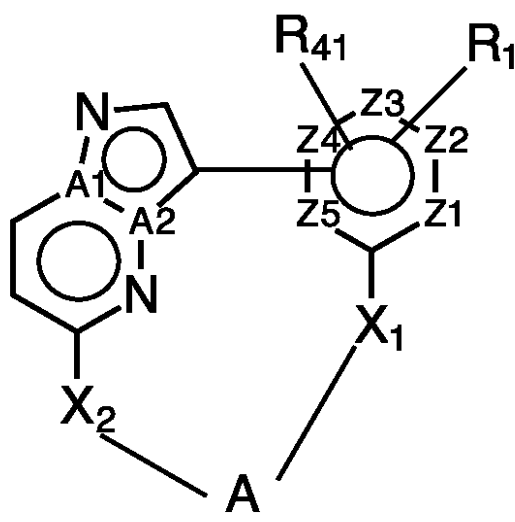
【 0 0 2 4 】

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。

【 0 0 2 5 】

上記で既に述べたように、第1の態様では、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、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 3 】



（式中、

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、 A_2 がCである場合 A_1 はNであり、

R_1 及び R_{41} は各々独立して、-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、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C₃₋₆シクロアルキル、-Ar₇ 及び -Het₁ から選択され、ここで、前記-C₁₋₆アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-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、

R_2 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、-(C=O)-C

$1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=S)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=O)-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=S)-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=O)-NR_{27}R_{28}$ 、 $-(C=S)-NR_{27}R_{28}$ 、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Het_3$ 、 $-Ar_2$ 、 $-(C=O)-Het_3$ 、 $-(C=S)-Het_3$ 、 $-(C=O)-Ar_2$ 、 $-(C=S)-Ar_2$ 、 $-(C=O)-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-(C=S)-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び $-SO_2-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-Het_3$ 、 $-Ar_2$ 、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、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=S)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=O)-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=S)-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=O)-NR_{29}R_{30}$ 、 $-(C=S)-NR_{29}R_{30}$ 、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Het_2$ 、 $-Ar_3$ 、 $-(C=O)-Het_2$ 、 $-(C=S)-Het_2$ 、 $-(C=O)-Ar_3$ 、 $-(C=S)-Ar_3$ 、 $-(C=O)-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-(C=S)-C_3 \sim 6$ シクロアルキル及び $-SO_2-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ 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、 $-Het_2$ 、 $-Ar_3$ 、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 は独立して、 $-H$ 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、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_8$ 及び $-Het_4$ から選択され、

R_5 及び R_7 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-H$ 口、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-Het_9$ 、 $-Ar_1$ 、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-SO_2-Ar_1$ 、 $-SO_2$ 、 $-SO_2-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=O)$ 、 $-(C=O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=S)$ 、 $-(C=S)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-(C=O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-(C=S)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=O)-O-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-(C=S)-O-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ 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、 $-Ar_1$ 、 $-Het_9$ 、及び $-NR_{23}R_{24}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_6 は $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-SO_2$ 、 $-SO_2-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-SO_2-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-(C=O)$ 、 $-(C=O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=O)-C_2 \sim 6$ アルケニル、 $-(C=O)-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=O)-Het_6$ 、 $-(C=O)-Ar_6$ 、 $-(C=O)-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-(C=O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-(C=O)-NR_{31}-(C=O)-R_{32}$ 、 $-(C=S)$ 、 $-(C=S)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=S)-C_2 \sim 6$ アルケニル、 $-(C=S)-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=S)-Het_6$ 、 $-(C=S)-Ar_6$ 、 $-(C=S)-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-(C=S)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-(C=S)-NR_{31}-(C=S)-R_{32}$ 、 $-Het_6$ 、 $-Ar_6$ 、及び $-C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、

ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、 $=O$ 、 $-H$ 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、 $-Het_6$ 、 $-Ar_6$ 、 $-NR_{25}R_{26}$ 、 $-(C=O)-NR_{25}R_{26}$ 、 $-NR_{33}(C=O)-NR_{25}R_{26}$ 、 $-(C=S)-NR_{25}R_{26}$ 、及び $-NR_{33}(C=S)-NR_{25}R_{26}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

ここで、前記 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキルが各々独立して、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $=O$ 、 $-H$ 口、 $-OH$ 、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-Het_{12}$ 、 $-Ar_{11}$ 、及び $-NR_{53}R_{54}$ 、 $-(C=O)-NR_{53}R_{54}$ 、 $-NR_{55}(C=O)-NR_{53}R_{54}$ 、 $-(C=S)-NR_{53}R_{54}$ 、及び $-NR_{55}(C=S)-NR_{53}R_{54}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_8 は $-NR_{34}-(C=O)-R_{35}$ 、 $-NR_{34}-(C=S)-R_{35}$ 、 $-NR_{36}-(C=O)-NR_{34}R_{35}$ 、 $-NR_{36}-(C=S)-NR_{34}R_{35}$ 、 $-NR_{34}-(SO_2)-R_{35}$ 、 $-NR_{34}-(C=O)-O-R_{35}$ 、 $-NR_{34}-(C=S)-O-R_{35}$ 、 $-O-(C=O)-NR_{34}R_{35}$ 、及び $-O-(C=S)-NR_{34}R_{35}$ から選択され、

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_{25} 、 R_{26} 、 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 、 R_{39} 、 R_{40} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{50} 、 R_{53} 、 R_{54} 及び R_{55} は各々独立して、 $-H$ 、 $-H$ 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、 $-Ar_5$ 及び $-Het_7$ から選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ 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、 $-Het_7$ 、 $-Ar_5$ 及び $-NR_{51}R_{52}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_{51} 及び R_{52} は各々独立して、 $-H$ 、 $-H$ 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、 $-Ar_{10}$ 及び $-Het_{10}$ から選択され、

R_{42} は $-H$ 、 $-OH$ 、 $-H$ 口、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NR_{46}R_{47}$ 、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_9$ 及び $-Het_8$ から選択され、

10

20

30

40

50

R_{43} は $-H-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-Het_5$ 、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル- Ar_4 、及び $-NR_{44}R_{45}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

A は $-(CH_2)_n-Y-(CH_2)_m-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=S)-$ 、 $-(C=N)-R_{49}-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-SO_2-NR_5-$ 、 $-(C=O)-NR_5-$ 、 $-(C=S)-NR_5-$ 、 $-NR_5-(C=O)-NR_7-$ 、 $-NR_5-(C=S)-NR_7-$ 、 $-NR_6-$ 、 $-NR_5-(C=O)-O-$ 、 $-NR_5-(C=S)-O-$ 、及び $-CHR_8-$ 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-、 $-(C=O)-$ 、 $-NR_3-(C=O)-$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- NR_3- 、 $-NR_3-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-NR_3-(C=O)-NR_{48}-$ 、 $-NR_3-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-NR_3-SO_2-$ 、 $-NR_3-(C=O)-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-(C=O)-NR_3-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル- $O-C_1 \sim 6$ アルキル-及び $-C_1 \sim 6$ アルキル- $NR_3-C_1 \sim 6$ アルキル-から選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキル-が各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C_1 \sim 6$ 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 $-NR_{37}R_{38}$ 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-、 $-(C=O)-$ 、 $-NR_2-(C=O)-$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- NR_2- 、 $-NR_2-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-NR_2-(C=O)-NR_{50}-$ 、 $-NR_2-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-NR_2-SO_2-$ 、 $-NR_2-(C=O)-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-(C=O)-NR_2-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル- $O-C_1 \sim 6$ アルキル-及び $-C_1 \sim 6$ アルキル- $NR_2-C_1 \sim 6$ アルキル-から選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキル-が各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C_1 \sim 6$ 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 $-NR_{39}R_{40}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、
 Y は直接結合、 $-CHR_{42}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、及び $-NR_{43}-$ から選択され、

Ar_1 、 Ar_2 、 Ar_3 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、 Ar_7 、 Ar_8 、 Ar_9 、 Ar_{10} 及び Ar_{11} は各々独立して、 O 、 N 及び S から選択される1又は2のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族複素環であり、前記 Ar_1 、 Ar_2 、 Ar_3 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、 Ar_7 、 Ar_8 、 Ar_9 、及び Ar_{10} が各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C_1 \sim 6$ 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、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、1~3の $-H$ で任意に置換され、

Het_1 、 Het_2 、 Het_3 、 Het_4 、 Het_5 、 Het_6 、 Het_7 、 Het_8 、 Het_9 、 Het_{10} 、及び Het_{12} は各々独立して、 O 、 N 及び S から選択される1~3のヘテロ原子を有する4員~10員の複素環であり、ここで、前記 Het_1 、 Het_2 、 Het_3 、 Het_4 、 Het_5 、 Het_6 、 Het_7 、 Het_8 、 Het_9 、 Het_{10} 、及び Het_{12} が各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-SC_1 \sim 6$ 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、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、1~3の $-H$ で任意に置換され、

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

m 及び n は各々独立して、1、2、3、又は4である)。

【0026】

特に断りのない限り、上記ラジカルのはたは両方に解釈することができる。例えば、 A が $-(C=O)-NR_5-$ である場合、この $-(C=O)-$ は X_2 に結合し、 $-NR_5-$ は X_1 に結合することができる。代替的に、この $-(C=O)-$ は X_1 に結合し、 $-NR_5-$ は X_1 (X_2 の錯誤) に結合することができる。例えば、 A が $-(C=O)-NR_5-$ である場合、ラジカルのは「左部分」と称されるのは、 $-(C=O)-$ であり、「右部分」は、 $-NR_5-$ である。

【0027】

好ましくは、 A は、 A の可能な可変部 (values) の左部分 (即ち、特に、 $-(C=N)-R_{49}$ からの $-(C=N)-$ 、 $-(C=O)-NR_5$ からの $-(C=O)-$ 、 $-(C=S)-NR_5$ からの $-(C=S)-$ 、 $-SO_2-NR_5$ からの $-SO_2$ 等) が X_1 に結合しているものである。代替的に、 A は、 A の可能な可変部の右部分 (即ち、特に、 $-(C=N)R_{49}$ からの $(R_{49})-$ 、 $-(C=O)-NR_5$ からの $(NR_5)-$ 、 $-(C=S)-NR_5$ からの $-NR_5$ 、 $-SO_2-NR_5$ からの $-NR_5$ 等) が X_1 に結合しているものである。

【0028】

好ましくは、 X_1 は、 X_1 の可能な可変部の左部分 (即ち、特に、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキルからの $-O-$ 、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキルからの $-S-$ 、 $-NR_3-(C=O)$ 及び $-NR_3-C_1 \sim 6$ アルキルからの $-NR_3$ 、 $-SO_2-N$

10

20

30

40

50

R₃からの-SO₂等)が、Z₁-Z₅アリール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、X₁は、X₁の可能な可変部の右部分(即ち、特に、-O-C₁₋₆アルキル、-S-C₁₋₆アルキル及び-NR₃-C₁₋₆アルキルからの(C₁₋₆アルキル)-、-NR₃-(C=O)からの-(C=O)、-SO₂-NR₃からの(NR₃)-等)が、Z₁-Z₅アリール又はヘテロアリール部分に結合しているものである。

【0029】

好ましくは、X₂は、X₂の可能な可変部の左部分(即ち、特に、-O-C₁₋₆アルキルからの-O、-S-C₁₋₆アルキルからの-S、-(C=O)-NR₂からの-(C=O)、-NR₂-C₁₋₆アルキルからの-NR₂、-SO₂-NR₂からの-SO₂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、X₂は、X₂の可能な可変部の右部分(即ち、特に、-O-C₁₋₆アルキル、-S-C₁₋₆アルキル及び-NR₂-C₁₋₆アルキルからの(C₁₋₆アルキル)-、-(C=O)-NR₂及び-SO₂-NR₂からの(NR₂)-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。

10

【0030】

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。

【0031】

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。

【0032】

「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C₁₋₆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。C₁₋₆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、シクロペンチル、並びにシクロヘキシルを含む。

20

30

【0033】

「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、-ハロ、-OH、一級アミド及び二級アミド、-O-C₁₋₆アルキル、-S-C₁₋₆アルキル、ヘテロアリール、アリール等が挙げられる。

【0034】

「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。

40

【0035】

本明細書で言及するシクロアルキルはまた、置換シクロアルキル基を含み、このような基を1回又は複数回及び好ましくは1回、2回又は3回置換することができる。置換基を-C₁₋₆アルキル及び置換アルキルにおいて上記で定義したものから選択することができる。

【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

50

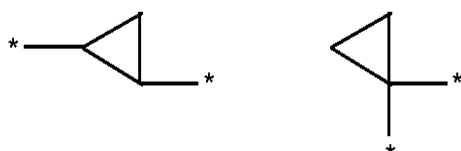
結合を有する場合、「アルキレン」基と称される。アルキレン基の非限定的な例としては、メチレン、エチレン、メチルメチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、エチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン、ペンタメチレン、及びヘキサメチレンが挙げられる。

【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ビ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、C₃アルキレン基は、例えば^{*}-CH₂CH₂CH₂-^{*}、^{*}-CH(-CH₂CH₃)-^{*}、又は^{*}-CH₂CH(-CH₃)-^{*}であり得る。同様に、C₃シクロアルキレン基は、

10

【化4】



であり得る。

【0038】

20

「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、置換されたアリールについて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、ペリリジニル、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、ペリリジル、スクシンイミジル、3H-インドリル、イソインドリニル、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-オキソアゼビニル、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-ジチアジニル、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が挙げられる。

30

40

【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

50

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る。

【0041】

「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-アセナフテニル、4-アセナフテニル、又は5-アセナフテニル、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。

10

20

【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-ベンゾジオキシリル、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。

30

40

【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

50

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アルを指す。

【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romo、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

10

【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、アリアル、又はシクロアルキル」又は「で任意に置換されたアルキル、アリアル、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アル、及び任意に置換されたシクロアルキルを指す。

20

【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。

30

40

【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1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つ又はいくつかの窒素原子がいわゆるN-オキシドに酸化されている化合物を含むと意図される。

【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

50

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。

【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】

特定の実施形態では、本発明は、以下の1又は複数を適用する、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：

A₁及びA₂はC及びNから選択され、ここで、A₁がCである場合A₂はNであり、A₂がCである場合A₁はNであり、

10

R₁及びR₄₁は各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆アルキル、-S-C₁₋₆アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C₃₋₆シクロアルキル、-Ar₇及び-Het₁から選択され、ここで、前記-C₁₋₆アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-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、

R₂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、-(C=O)-C₁₋₆アルキル、-(C=S)-C₁₋₆アルキル、-(C=O)-O-C₁₋₆アルキル、-(C=S)-O-C₁₋₆アルキル、-(C=O)-NR₂₇R₂₈、-(C=S)-NR₂₇R₂₈、-C₃₋₆シクロアルキル、-Het₃、-Ar₂、-(C=O)-Het₃、-(C=S)-Het₃、-(C=O)-Ar₂、-(C=S)-Ar₂、-(C=O)-C₃₋₆シクロアルキル、-(C=S)-C₃₋₆シクロアルキル、及び-SO₂-C₁₋₆アルキルから選択され、ここで、前記-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、-Het₃、-Ar₂、及び-NR₁₃R₁₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

20

R₃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、-(C=O)-C₁₋₆アルキル、-(C=S)-C₁₋₆アルキル、-(C=O)-O-C₁₋₆アルキル、-(C=S)-O-C₁₋₆アルキル、-(C=O)-NR₂₉R₃₀、-(C=S)-NR₂₉R₃₀、-C₃₋₆シクロアルキル-Het₂、-Ar₃、-(C=O)-Het₂、-(C=S)-Het₂、-(C=O)-Ar₃、-(C=S)-Ar₃、-(C=O)-C₃₋₆シクロアルキル、-(C=S)-C₃₋₆シクロアルキル及び-SO₂-C₁₋₆アルキルから選択され、ここで、前記-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、-Het₂、-Ar₃、及び-NR₁₅R₁₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

30

R₄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、-NR₁₇R₁₈、-C₃₋₆シクロアルキル、-Ar₈及び-Het₄から選択され、

R₅及びR₇は各々独立して、-H、-OH、-ハロ、-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆アルキル、-S-C₁₋₆アルキル、-Het₉、-Ar₁、-C₃₋₆シクロアルキル、-SO₂-Ar₁、-SO₂、-SO₂-C₁₋₆アルキル、-(C=O)、-(C=O)-C₁₋₆アルキル、-(C=S)、-(C=S)-C₁₋₆アルキル、-O-(C=O)-C₁₋₆アルキル、-O-(C=S)-C₁₋₆アルキル、-(C=O)-O-C₁₋₆アルキル、及び-(C=S)-O-C₁₋₆アルキルから選択され、ここで、前記-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、-Ar₁、-Het₉、及び-NR₂₃R₂₄から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

40

R₆は-C₁₋₆アルキル、-SO₂、-SO₂-C₁₋₆アルキル、-SO₂-C₃₋₆シクロアルキル、-(C=O)、-(C=O)-C₁₋₆アルキル、-(C=O)-C₂₋₆アルケニル、-(C=O)-O-C₁₋₆アルキル、-(C=O)-Het₆、-(C=O)-Ar₆、-(C=O)-C₃₋₆シクロアルキル、-(C=O)-NR₃₁R₃₂、-(C=O)-NR₃₁-(C=O)-R₃₂、-(C=S)、-(C=S)-C₁₋₆アルキル、-(C=S)-C₂₋₆アルケニル、-(C=S)-O-C₁₋₆アルキル、-(C=S)-Het₆、-(C=S)-Ar₆、-(C=S)-C₃₋₆シクロアルキル、-(C=S)-NR₃₁R₃₂、-(C=S)-NR₃₁-(C=S)-R₃₂、-Het₆、-Ar₆、及び-C₃₋₆シクロアルキルから選択され、

ここで、前記-C₁₋₆アルキルが各々独立して、=O、-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、-NR₂₅R₂₆、-(C=O)-NR₂₅R₂₆、-NR₃₃(C=O)-NR₂₅R₂₆、-(C=S)-NR₂₅R₂₆、及び-NR₃₃(C=S)-NR₂₅R₂₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

ここで、前記-C₃₋₆シクロアルキルが各々独立して、-C₁₋₆アルキル、=O、-ハロ、-OH

50

、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-S-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-Het_{12}$ 、 $-Ar_{11}$ 、及び $-NR_{53}R_{54}$ 、 $-(C=O)-NR_{53}R_{54}$ 、 $-NR_{55}(C=O)-NR_{53}R_{54}$ 、 $-(C=S)-NR_{53}R_{54}$ 、及び $-NR_{55}(C=S)-NR_{53}R_{54}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_8 は $-NR_{34}-(C=O)-R_{35}$ 、 $-NR_{34}-(C=S)-R_{35}$ 、 $-NR_{36}-(C=O)-NR_{34}R_{35}$ 、 $-NR_{36}-(C=S)-NR_{34}R_{35}$ 、 $-NR_{34}-(SO_2)-R_{35}$ 、 $-NR_{34}-(C=O)-O-R_{35}$ 、 $-NR_{34}-(C=S)-O-R_{35}$ 、 $-O-(C=O)-NR_{34}R_{35}$ 、及び $-O-(C=S)-NR_{34}R_{35}$ から選択され、

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_{25} 、 R_{26} 、 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 、 R_{39} 、 R_{40} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{50} 、 R_{53} 、 R_{54} 及び R_{55} は各々独立して、 $-H$ 、 $-ハロ$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-C_{1\sim6}$ 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、 $-Ar_5$ 及び $-Het_7$ から選択され、ここで、前記 $-C_{1\sim6}$ 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、 $-Het_7$ 、 $-Ar_5$ 及び $-NR_{51}R_{52}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_{51} 及び R_{52} は各々独立して、 $-H$ 、 $-ハロ$ 、 $-OH$ 、 $-C_{1\sim6}$ 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、 $-Ar_{10}$ 及び $-Het_{10}$ から選択され、

R_{42} は $-H$ 、 $-OH$ 、 $-ハロ$ 、 $-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-S-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-NR_{46}R_{47}$ 、 $-C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $-Ar_9$ 及び $-Het_8$ から選択され、

R_{43} は $-H-C_{1\sim6}$ アルキル、及び $-C_{3\sim6}$ シクロアルキルから選択され、ここで、前記 $-C_{1\sim6}$ 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、 $-Het_5$ 、 $-C_{3\sim6}$ シクロアルキル- Ar_4 、及び $-NR_{44}R_{45}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

A は $-(CH_2)_n-Y-(CH_2)_m-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=S)-$ 、 $-(C=N)-R_{49}-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-SO_2-NR_5-$ 、 $-(C=O)-NR_5-$ 、 $-(C=S)-NR_5-$ 、 $-NR_5-(C=O)-NR_7-$ 、 $-NR_5-(C=S)-NR_7-$ 、 $-NR_6-$ 、 $-NR_5-(C=O)-O-$ 、 $-NR_5-(C=S)-O-$ 、及び $-CHR_8-$ 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-、 $-(C=O)-$ 、 $-NR_3-(C=O)-$ 、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- NR_3- 、 $-NR_3-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-NR_3-(C=O)-NR_{48}-$ 、 $-NR_3-C_{1\sim6}$ アルキル-、 $-NR_3-SO_2-$ 、 $-NR_3-(C=O)-C_{1\sim6}$ アルキル-、 $-(C=O)-NR_3-C_{1\sim6}$ アルキル-、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキル- $O-C_{1\sim6}$ アルキル-及び $-C_{1\sim6}$ アルキル- $NR_3-C_{1\sim6}$ アルキル-から選択され、ここで、前記 $-C_{1\sim6}$ 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 $-NR_{37}R_{38}$ 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-、 $-(C=O)-$ 、 $-NR_2-(C=O)-$ 、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- NR_2- 、 $-NR_2-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-NR_2-(C=O)-NR_{50}-$ 、 $-NR_2-C_{1\sim6}$ アルキル-、 $-NR_2-SO_2-$ 、 $-NR_2-(C=O)-C_{1\sim6}$ アルキル-、 $-(C=O)-NR_2-C_{1\sim6}$ アルキル-、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキル- $O-C_{1\sim6}$ アルキル-及び $-C_{1\sim6}$ アルキル- $NR_2-C_{1\sim6}$ アルキル-から選択され、ここで、前記 $-C_{1\sim6}$ 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 $-NR_{39}R_{40}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、 Y は直接結合、 $-CHR_{42}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、及び $-NR_{43}-$ から選択され、

Ar_1 、 Ar_2 、 Ar_3 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、 Ar_7 、 Ar_8 、 Ar_9 、 Ar_{10} 及び Ar_{11} は各々独立して、 O 、 N 及び S から選択される1又は2のヘテロ原子を任意に含む5員~10員の芳香族複素環であり、前記 Ar_1 、 Ar_2 、 Ar_3 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、 Ar_7 、 Ar_8 、 Ar_9 、及び Ar_{10} 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、前記 $-C_{1\sim6}$ 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_3 、 Het_4 、 Het_5 、 Het_6 、 Het_7 、 Het_8 、 Het_9 、 Het_{10} 、及び Het_{12} は各々独立して、 O 、 N 及び S から選択される1~3のヘテロ原子を有する4員~10員の複素環であり、ここで、前記 Het_1 、 Het_2 、 Het_3 、 Het_4 、 Het_5 、 Het_6 、 Het_7 、 Het_8 、 Het_9 、 Het_{10} 、及び Het_{12} が各々独立して、 $-ハロ$ 、 $-OH$ 、 $-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-OC_{1\sim6}$ アルキル、 $-SC_{1\sim6}$ 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、前記 $-C_{1\sim6}$ アルキルが各々独立して、1~3の $-ハロ$ で任意に置換され、

10

20

30

40

50

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 及び Z_5 は各々独立して、C及びNから選択され、
 m 及び n は各々独立して、1、2、3、又は4である。

【0056】

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Iに関して：

X_1 は $^{\bullet}\text{-C}_1\text{~}_6$ アルキル-、 $^{\bullet}\text{-O-C}_1\text{~}_6$ アルキル-、 $^{\bullet}\text{-S-C}_1\text{~}_6$ アルキル-、 $^{\bullet}\text{-(C=O)-}$ 、 $^{\bullet}\text{-NR}_3\text{-(C=O)-}$ 、 $^{\bullet}\text{-C}_1\text{~}_6$ アルキル- $\text{NR}_3\text{-}$ 、 $^{\bullet}\text{-NR}_3\text{-}$ 、 $^{\bullet}\text{-(C=O)-}$ 、 $^{\bullet}\text{-NR}_3\text{-(C=O)-NR}_{48}\text{-}$ 、 $^{\bullet}\text{-NR}_3\text{-C}_1\text{~}_6$ アルキル-、 $^{\bullet}\text{-NR}_3\text{-SO}_2\text{-}$ 、 $^{\bullet}\text{-NR}_3\text{-(C=O)-C}_1\text{~}_6$ アルキル-、 $^{\bullet}\text{-(C=O)-NR}_3\text{-C}_1\text{~}_6$ アルキル-、 $^{\bullet}\text{-O-C}_1\text{~}_6$ アルキル- $\text{O-C}_1\text{~}_6$ アルキル-、及び $^{\bullet}\text{-C}_1\text{~}_6$ アルキル- $\text{NR}_3\text{-C}_1\text{~}_6$ アルキル-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 $^{\bullet}$ を介してアリール又ヘテロアリール部分に結合し、

X_2 は $^{\bullet}\text{-C}_1\text{~}_6$ アルキル-、 $^{\bullet}\text{-O-C}_1\text{~}_6$ アルキル-、 $^{\bullet}\text{-S-C}_1\text{~}_6$ アルキル-、 $^{\bullet}\text{-(C=O)-}$ 、 $^{\bullet}\text{-NR}_2\text{-(C=O)-}$ 、 $^{\bullet}\text{-C}_1\text{~}_6$ アルキル- $\text{NR}_2\text{-}$ 、 $^{\bullet}\text{-NR}_2\text{-}$ 、 $^{\bullet}\text{-(C=O)-}$ 、 $^{\bullet}\text{-NR}_2\text{-(C=O)-NR}_{50}\text{-}$ 、 $^{\bullet}\text{-NR}_2\text{-C}_1\text{~}_6$ アルキル-、 $^{\bullet}\text{-NR}_2\text{-SO}_2\text{-}$ 、 $^{\bullet}\text{-NR}_2\text{-(C=O)-C}_1\text{~}_6$ アルキル-、 $^{\bullet}\text{-(C=O)-NR}_2\text{-C}_1\text{~}_6$ アルキル-、 $^{\bullet}\text{-O-C}_1\text{~}_6$ アルキル- $\text{O-C}_1\text{~}_6$ アルキル-、及び $^{\bullet}\text{-C}_1\text{~}_6$ アルキル- $\text{NR}_2\text{-C}_1\text{~}_6$ アルキル-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 $^{\bullet}$ を介してピラゾロピリミジン部分に結合する。

【0057】

好ましい実施形態では、本発明は、

A_1 はCであり、 A_2 はNであり、

R_1 及び R_{41} は各々独立して、-H、-ハロ、-OH、 $-\text{C}_1\text{~}_6$ アルキル、 $-\text{O-C}_1\text{~}_6$ アルキル、 $-\text{S-C}_1\text{~}_6$ アルキル、 $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ 、 $-(\text{C=O})\text{-R}_4$ 、 $-(\text{C=S})\text{-R}_4$ 、 $-\text{SO}_2\text{-R}_4$ 、-CN、 $-\text{NR}_9\text{-SO}_2\text{-R}_4$ 、 $-\text{C}_3\text{~}_6$ シクロアルキル、 $-\text{Ar}_7$ 及び $-\text{Het}_1$ から選択され、ここで、前記 $-\text{C}_1\text{~}_6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、 $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-\text{O-C}_1\text{~}_6$ アルキル、及び $-\text{S-C}_1\text{~}_6$ 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、 $-\text{C}_1\text{~}_6$ アルキル、 $-\text{O-C}_1\text{~}_6$ アルキル、 $-\text{S-C}_1\text{~}_6$ アルキル、 $-(\text{C=O})\text{-C}_1\text{~}_6$ アルキル、 $-(\text{C=S})\text{-C}_1\text{~}_6$ アルキル、 $-(\text{C=O})\text{-O-C}_1\text{~}_6$ アルキル、 $-(\text{C=S})\text{-O-C}_1\text{~}_6$ アルキル、 $-(\text{C=O})\text{-NR}_{27}\text{R}_{28}$ 、 $-(\text{C=S})\text{-NR}_{27}\text{R}_{28}$ 、 $-\text{C}_3\text{~}_6$ シクロアルキル、 $-\text{Het}_3$ 、 $-\text{Ar}_2$ 、 $-(\text{C=O})\text{-Het}_3$ 、 $-(\text{C=S})\text{-Het}_3$ 、 $-(\text{C=O})\text{-Ar}_2$ 、 $-(\text{C=S})\text{-Ar}_2$ 、 $-(\text{C=O})\text{-C}_3\text{~}_6$ シクロアルキル、 $-(\text{C=S})\text{-C}_3\text{~}_6$ シクロアルキル、及び $-\text{SO}_2\text{-C}_1\text{~}_6$ アルキルから選択され、ここで、前記 $-\text{C}_1\text{~}_6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、 $-\text{O-C}_1\text{~}_6$ アルキル、 $-\text{S-C}_1\text{~}_6$ アルキル、 $-\text{Het}_3$ 、 $-\text{Ar}_2$ 、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-H、-ハロ、-OH、 $-\text{C}_1\text{~}_6$ アルキル、 $-\text{O-C}_1\text{~}_6$ アルキル、 $-\text{S-C}_1\text{~}_6$ アルキル、 $-(\text{C=O})\text{-C}_1\text{~}_6$ アルキル、 $-(\text{C=S})\text{-C}_1\text{~}_6$ アルキル、 $-(\text{C=O})\text{-O-C}_1\text{~}_6$ アルキル、 $-(\text{C=S})\text{-O-C}_1\text{~}_6$ アルキル、 $-(\text{C=O})\text{-NR}_{29}\text{R}_{30}$ 、 $-(\text{C=S})\text{-NR}_{29}\text{R}_{30}$ 、 $-\text{C}_3\text{~}_6$ シクロアルキル- Het_2 、 $-\text{Ar}_3$ 、 $-(\text{C=O})\text{-Het}_2$ 、 $-(\text{C=S})\text{-Het}_2$ 、 $-(\text{C=O})\text{-Ar}_3$ 、 $-(\text{C=S})\text{-Ar}_3$ 、 $-(\text{C=O})\text{-C}_3\text{~}_6$ シクロアルキル、 $-(\text{C=S})\text{-C}_3\text{~}_6$ シクロアルキル及び $-\text{SO}_2\text{-C}_1\text{~}_6$ アルキルから選択され、ここで、前記 $-\text{C}_1\text{~}_6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、 $-\text{O-C}_1\text{~}_6$ アルキル、 $-\text{S-C}_1\text{~}_6$ アルキル、 $-\text{C}_3\text{~}_6$ シクロアルキル、 $-\text{Het}_2$ 、 $-\text{Ar}_3$ 、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 は独立して、-ハロ、-OH、 $-\text{C}_1\text{~}_6$ アルキル、 $-\text{O-C}_1\text{~}_6$ アルキル、 $-\text{S-C}_1\text{~}_6$ アルキル、 $-\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$ 、 $-\text{C}_3\text{~}_6$ シクロアルキル、 $-\text{Ar}_8$ 及び $-\text{Het}_4$ から選択され、

R_5 及び R_7 は各々独立して、-H、-OH、-ハロ、 $-\text{C}_1\text{~}_6$ アルキル、 $-\text{O-C}_1\text{~}_6$ アルキル、 $-\text{S-C}_1\text{~}_6$ アルキル、 $-\text{Het}_9$ 、 $-\text{Ar}_1$ 、 $-\text{C}_3\text{~}_6$ シクロアルキル、 $-\text{SO}_2\text{-Ar}_1$ 、 $-\text{SO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{-C}_1\text{~}_6$ アルキル、 $-(\text{C=O})$ 、 $-(\text{C=O})\text{-C}_1\text{~}_6$ アルキル、 $-(\text{C=S})$ 、 $-(\text{C=S})\text{-C}_1\text{~}_6$ アルキル、 $-\text{O-(C=O)-C}_1\text{~}_6$ アルキル、 $-\text{O-(C=S)-C}_1\text{~}_6$ アルキル、 $-(\text{C=O})\text{-O-C}_1\text{~}_6$ アルキル、及び $-(\text{C=S})\text{-O-C}_1\text{~}_6$ アルキルから選択され、ここで、前記 $-\text{C}_1\text{~}_6$ アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、 $-\text{O-C}_1\text{~}_6$ アルキル、 $-\text{S-C}_1\text{~}_6$ アルキル、 $-\text{C}_3\text{~}_6$ シクロアルキル、 $-\text{Ar}_1$ 、 $-\text{Het}_9$ 、及び $-\text{NR}_{23}\text{R}_{24}$ から選

択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_6 は $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{SO}_2$ 、 $-\text{SO}_2-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{SO}_2-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-(\text{C}=\text{O})$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(\text{C}=\text{O})-C_2 \sim 6$ アルケニル、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{Het}_6$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{Ar}_6$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_{31}-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_{32}$ 、 $-(\text{C}=\text{S})$ 、 $-(\text{C}=\text{S})-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(\text{C}=\text{S})-C_2 \sim 6$ アルケニル、 $-(\text{C}=\text{S})-\text{O}-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(\text{C}=\text{S})-\text{Het}_6$ 、 $-(\text{C}=\text{S})-\text{Ar}_6$ 、 $-(\text{C}=\text{S})-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-(\text{C}=\text{S})-\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ 、 $-(\text{C}=\text{S})-\text{NR}_{31}-(\text{C}=\text{S})-\text{R}_{32}$ 、 $-\text{Het}_6$ 、 $-\text{Ar}_6$ 、及び $-C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、

ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、 $=\text{O}$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{S}-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-\text{Het}_6$ 、 $-\text{Ar}_6$ 、 $-\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$ 、 $-\text{NR}_{33}(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$ 、 $-(\text{C}=\text{S})-\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$ 、及び $-\text{NR}_{33}(\text{C}=\text{S})-\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

10

ここで、前記 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキルが各々独立して、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $=\text{O}$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{S}-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{Het}_{12}$ 、 $-\text{Ar}_{11}$ 、及び $-\text{NR}_{53}\text{R}_{54}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_{53}\text{R}_{54}$ 、 $-\text{NR}_{55}(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_{53}\text{R}_{54}$ 、 $-(\text{C}=\text{S})-\text{NR}_{53}\text{R}_{54}$ 、及び $-\text{NR}_{55}(\text{C}=\text{S})-\text{NR}_{53}\text{R}_{54}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

R_8 は $-\text{NR}_{34}-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_{35}$ 、 $-\text{NR}_{34}-(\text{C}=\text{S})-\text{R}_{35}$ 、 $-\text{NR}_{36}-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_{34}\text{R}_{35}$ 、 $-\text{NR}_{36}-(\text{C}=\text{S})-\text{NR}_{34}\text{R}_{35}$ 、 $-\text{NR}_{34}-(\text{SO}_2)-\text{R}_{35}$ 、 $-\text{NR}_{34}-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}_{35}$ 、 $-\text{NR}_{34}-(\text{C}=\text{S})-\text{O}-\text{R}_{35}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_{34}\text{R}_{35}$ 、及び $-\text{O}-(\text{C}=\text{S})-\text{NR}_{34}\text{R}_{35}$ から選択され、

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_{25} 、 R_{26} 、 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 、 R_{39} 、 R_{40} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{50} 、 R_{53} 、 R_{54} 及び R_{55} は各々独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{H}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{O}-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{S}-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-\text{Ar}_5$ 及び $-\text{Het}_7$ から選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{S}-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-\text{Het}_7$ 、 $-\text{Ar}_5$ 及び $-\text{NR}_{51}\text{R}_{52}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

20

R_{51} 及び R_{52} は各々独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{O}-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{S}-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-\text{Ar}_{10}$ 及び $-\text{Het}_{10}$ から選択され、

R_{42} は $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{H}$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{O}-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{S}-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{NR}_{46}\text{R}_{47}$ 、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-\text{Ar}_9$ 及び $-\text{Het}_8$ から選択され、

R_{43} は $-\text{H}-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{S}-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{Het}_5$ 、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-\text{Ar}_4$ 、及び $-\text{NR}_{44}\text{R}_{45}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

30

A は $-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-(\text{C}=\text{S})-$ 、 $-(\text{C}=\text{N})-\text{R}_{49}-$ 、 $-(\text{SO}_2)-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}_5-$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_5-$ 、 $-(\text{C}=\text{S})-\text{NR}_5-$ 、 $-\text{NR}_5-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_7-$ 、 $-\text{NR}_5-(\text{C}=\text{S})-\text{NR}_7-$ 、 $-\text{NR}_6-$ 、 $-\text{NR}_5-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}_5-(\text{C}=\text{S})-\text{O}-$ 、及び $-\text{CHR}_8-$ から選択され、

X_1 は $-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-\text{O}-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-\text{S}-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}_3-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- NR_3- 、 $-\text{NR}_3-$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}_3-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_{48}-$ 、 $-\text{NR}_3-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-\text{NR}_3-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}_3-(\text{C}=\text{O})-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_3-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-\text{O}-C_1 \sim 6$ アルキル- $\text{O}-C_1 \sim 6$ アルキル-及び $-C_1 \sim 6$ アルキル- $\text{NR}_3-C_1 \sim 6$ アルキル-から選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキル-が各々独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{O}-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{S}-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{フェニル}$ 、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、

40

X_2 は $-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-\text{O}-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-\text{S}-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}_2-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- NR_2- 、 $-\text{NR}_2-$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}_2-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_{50}-$ 、 $-\text{NR}_2-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-\text{NR}_2-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}_2-(\text{C}=\text{O})-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_2-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-\text{O}-C_1 \sim 6$ アルキル- $\text{O}-C_1 \sim 6$ アルキル-及び $-C_1 \sim 6$ アルキル- $\text{NR}_2-C_1 \sim 6$ アルキル-から選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキル-が各々独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{O}-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{S}-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-\text{フェニル}$ 及び $-\text{NR}_{39}\text{R}_{40}$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

Y は直接結合、 $-\text{CHR}_{42}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、及び $-\text{NR}_{43}-$ から選択され、

50

Ar₁、Ar₂、Ar₃、Ar₄、Ar₅、Ar₆、Ar₇、Ar₈、Ar₉、Ar₁₀及びAr₁₁は各々独立して、O、N及びSから選択される1又は2のヘテロ原子を任意に含む5員～10員の芳香族複素環であり、前記Ar₁、Ar₂、Ar₃、Ar₄、Ar₅、Ar₆、Ar₇、Ar₈、Ar₉、及びAr₁₀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、前記-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、Het₃、Het₄、Het₅、Het₆、Het₇、Het₈、Het₉、Het₁₀、及びHet₁₂は各々独立して、O、N及びSから選択される1～3のヘテロ原子を有する4員～10員の複素環であり、ここで、前記Het₁、Het₂、Het₃、Het₄、Het₅、Het₆、Het₇、Het₈、Het₉、Het₁₀、及びHet₁₂が各々独立して、-ハロ、-OH、-C₁～₆アルキル、-OC₁～₆アルキル、-SC₁～₆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、前記-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、

Z₁、Z₂、Z₃、Z₄及びZ₅は各々独立して、C及びNから選択され、

m及びnは各々独立して、1、2、3、又は4である、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。

【0058】

更なる実施形態では、本発明は、

A₁はNであり、A₂はCであり、

R₁及びR₄₁は各々独立して、-H、-ハロ、-OH、-C₁～₆アルキル、-O-C₁～₆アルキル、-S-C₁～₆アルキル、-NR₉R₁₀、-(C=O)-R₄、-(C=S)-R₄、-SO₂-R₄、-CN、-NR₉-SO₂-R₄、-C₃～₆シクロアルキル、-Ar₇及び-Het₁から選択され、ここで、前記-C₁～₆アルキルが各々独立して、-ハロ、-OH、-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、

R₂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、-(C=O)-C₁～₆アルキル、-(C=S)-C₁～₆アルキル、-(C=O)-O-C₁～₆アルキル、-(C=S)-O-C₁～₆アルキル、-(C=O)-NR₂₇R₂₈、-(C=S)-NR₂₇R₂₈、-C₃～₆シクロアルキル、-Het₃、-Ar₂、-(C=O)-Het₃、-(C=S)-Het₃、-(C=O)-Ar₂、-(C=S)-Ar₂、-(C=O)-C₃～₆シクロアルキル、-(C=S)-C₃～₆シクロアルキル、及び-SO₂-C₁～₆アルキルから選択され、ここで、前記-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、-Het₃、-Ar₂、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、-O-C₁～₆アルキル、-S-C₁～₆アルキル、-(C=O)-C₁～₆アルキル、-(C=S)-C₁～₆アルキル、-(C=O)-O-C₁～₆アルキル、-(C=S)-O-C₁～₆アルキル、-(C=O)-NR₂₉R₃₀、-(C=S)-NR₂₉R₃₀、-C₃～₆シクロアルキル-Het₂、-Ar₃、-(C=O)-Het₂、-(C=S)-Het₂、-(C=O)-Ar₃、-(C=S)-Ar₃、-(C=O)-C₃～₆シクロアルキル、-(C=S)-C₃～₆シクロアルキル及び-SO₂-C₁～₆アルキルから選択され、ここで、前記-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、-Het₂、-Ar₃、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、-NR₁₇R₁₈、-C₃～₆シクロアルキル、-Ar₈及び-Het₄から選択され、

R₅及びR₇は各々独立して、-H、-OH、-ハロ、-C₁～₆アルキル、-O-C₁～₆アルキル、-S-C₁～₆アルキル、-Het₉、-Ar₁、-C₃～₆シクロアルキル、-SO₂-Ar₁、-SO₂、-SO₂-C₁～₆アルキル、-(C=O)、-(C=O)-C₁～₆アルキル、-(C=S)、-(C=S)-C₁～₆アルキル、-O-(C=O)-C₁～₆アルキル、-O-(C=S)-C₁～₆アルキル、-(C=O)-O-C₁～₆アルキル、及び-(C=S)-O-C₁～₆アルキルから選択され、ここで、前記-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、-Ar₁、-Het₉、及び-NR₂₃R₂₄から選択される1～3の置換基で任意に置換され、

R₆は-C₁～₆アルキル、-SO₂、-SO₂-C₁～₆アルキル、-SO₂-C₃～₆シクロアルキル、-(C=O)、-(C=O)-C₁～₆アルキル、-(C=O)-C₂～₆アルケニル、-(C=O)-O-C₁～₆アルキル、-(C=O)-Het

10

20

30

40

50

6、 $-(C=O)-Ar_6$ 、 $-(C=O)-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-(C=O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-(C=O)-NR_{31}-(C=O)-R_{32}$ 、 $-(C=S)$ 、 $-(C=S)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=S)-C_2 \sim 6$ アルケニル、 $-(C=S)-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=S)-Het_6$ 、 $-(C=S)-Ar_6$ 、 $-(C=S)-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-(C=S)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-(C=S)-NR_{31}-(C=S)-R_{32}$ 、 $-Het_6$ 、 $-Ar_6$ 、及び $-C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、

ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、 $=O$ 、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Het_6$ 、 $-Ar_6$ 、 $-NR_{25}R_{26}$ 、 $-(C=O)-NR_{25}R_{26}$ 、 $-NR_{33}(C=O)-NR_{25}R_{26}$ 、 $-(C=S)-NR_{25}R_{26}$ 、及び $-NR_{33}(C=S)-NR_{25}R_{26}$ から選択される1～3の置換基で任意に置換され、

ここで、前記 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキルが各々独立して、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $=O$ 、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-Het_{12}$ 、 $-Ar_{11}$ 、及び $-NR_{53}R_{54}$ 、 $-(C=O)-NR_{53}R_{54}$ 、 $-NR_{55}(C=O)-NR_{53}R_{54}$ 、 $-(C=S)-NR_{53}R_{54}$ 、及び $-NR_{55}(C=S)-NR_{53}R_{54}$ から選択される1～3の置換基で任意に置換され、

R_8 は $-NR_{34}-(C=O)-R_{35}$ 、 $-NR_{34}-(C=S)-R_{35}$ 、 $-NR_{36}-(C=O)-NR_{34}R_{35}$ 、 $-NR_{36}-(C=S)-NR_{34}R_{35}$ 、 $-NR_{34}-(SO_2)-R_{35}$ 、 $-NR_{34}-(C=O)-O-R_{35}$ 、 $-NR_{34}-(C=S)-O-R_{35}$ 、 $-O-(C=O)-NR_{34}R_{35}$ 、及び $-O-(C=S)-NR_{34}R_{35}$ から選択され、

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_{25} 、 R_{26} 、 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 、 R_{39} 、 R_{40} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{50} 、 R_{53} 、 R_{54} 及び R_{55} は各々独立して、 $-H$ 、 $-H$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-C_1 \sim 6$ 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、 $-Ar_5$ 及び $-Het_7$ から選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Het_7$ 、 $-Ar_5$ 及び $-NR_{51}R_{52}$ から選択される1～3の置換基で任意に置換され、

R_{51} 及び R_{52} は各々独立して、 $-H$ 、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C_1 \sim 6$ 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、 $-Ar_{10}$ 及び $-Het_{10}$ から選択され、

R_{42} は $-H$ 、 $-OH$ 、 $-H$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NR_{46}R_{47}$ 、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_9$ 及び $-Het_8$ から選択され、

R_{43} は $-H-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-Het_5$ 、 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Ar_4$ 、及び $-NR_{44}R_{45}$ から選択される1～3の置換基で任意に置換され、

A は $-(CH_2)_n-Y-(CH_2)_m-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=S)-$ 、 $-(C=N)-R_{49}-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-SO_2-NR_5-$ 、 $-(C=O)-NR_5-$ 、 $-(C=S)-NR_5-$ 、 $-NR_5-(C=O)-NR_7-$ 、 $-NR_5-(C=S)-NR_7-$ 、 $-NR_6-$ 、 $-NR_5-(C=O)-O-$ 、 $-NR_5-(C=S)-O-$ 、及び $-CHR_8-$ 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、 $-(C=O)-$ 、 $-NR_3-(C=O)-$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- NR_3- 、 $-NR_3-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-NR_3-(C=O)-NR_{48}-$ 、 $-NR_3-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NR_3-SO_2-$ 、 $-NR_3-(C=O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=O)-NR_3-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル-及び $-C_1 \sim 6$ アルキル- $NR_3-C_1 \sim 6$ アルキル-から選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキル-が各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C_1 \sim 6$ 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 $-NR_{37}R_{38}$ 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、 $-(C=O)-$ 、 $-NR_2-(C=O)-$ 、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- NR_2- 、 $-NR_2-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-NR_2-(C=O)-NR_{50}-$ 、 $-NR_2-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NR_2-SO_2-$ 、 $-NR_2-(C=O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=O)-NR_2-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル-及び $-C_1 \sim 6$ アルキル- $NR_2-C_1 \sim 6$ アルキル-から選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキル-が各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C_1 \sim 6$ 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 $-NR_{39}R_{40}$ から選択される1～3の置換基で任意に置換され、 Y は直接結合、 $-CHR_{42}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、及び $-NR_{43}-$ から選択され、

Ar_1 、 Ar_2 、 Ar_3 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、 Ar_7 、 Ar_8 、 Ar_9 、 Ar_{10} 及び Ar_{11} は各々独立して、 O 、 N 及び S から選択される1又は2のヘテロ原子を任意に含む5員～10員の芳香族複素環であり、前記 Ar_1 、 Ar_2 、 Ar_3 、 Ar_4 、 Ar_5 、 Ar_6 、 Ar_7 、 Ar_8 、 Ar_9 、及び Ar_{10} が各々独立して、 $-H$ 、 $-O$

10

20

30

40

50

H、 $-C_1 \sim 6$ 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、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Het₁、Het₂、Het₃、Het₄、Het₅、Het₆、Het₇、Het₈、Het₉、Het₁₀、及びHet₁₂は各々独立して、O、N及びSから選択される1~3のヘテロ原子を有する4員~10員の複素環であり、ここで、前記Het₁、Het₂、Het₃、Het₄、Het₅、Het₆、Het₇、Het₈、Het₉、Het₁₀、及びHet₁₂が各々独立して、-ハロ、-OH、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-SC_1 \sim 6$ 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、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、1~3の-ハロで任意に置換され、

Z₁、Z₂、Z₃、Z₄及びZ₅は各々独立して、C及びNから選択され、

m及びnは各々独立して、1、2、3、又は4である、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。

10

【0059】

更なる実施形態では、本発明は、A₁及びA₂はC及びNから選択され、ここで、A₁がCである場合A₂はNであり、A₂がCである場合A₁はNであり、

R₁及びR₄₁は各々独立して、-H、-ハロ、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=O)-R_4$ 及び-CNから選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、 $-O-C_1 \sim 6$ 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

R₂は-H及び $-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して-NR₁₃R₁₄で任意に置換され、

R₃は-H及び $-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して-NR₁₅R₁₆で任意に置換され、

R₄は $-NR_{17}R_{18}$ であり、

R₅は-Hであり、

R₆は $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=O)-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、-Het₆、及び $-C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、

ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、及び-Het₆から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

30

ここで、前記 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキルが各々独立して、 $-C_1 \sim 6$ 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、

R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈は各々独立して、-H、及び $-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、R₄₃は-H、及び $-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

Aは $-(CH_2)_n-Y-(CH_2)_m-$ 、 $-NR_6-$ 、及び $-(C=O)-NR_5-$ から選択され、

X₁は $-O-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-C_1 \sim 6$ アルキル-NR₃-、及び $-C_1 \sim 6$ アルキル-NR₃- $-C_1 \sim 6$ アルキル-から選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキル-が各々独立して $-C_1 \sim 6$ 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、

X₂は $-O-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-C_1 \sim 6$ アルキル-NR₂-から選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキル-が各々独立して $-C_1 \sim 6$ 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、

40

Yは $-NR_{43}-$ であり、

Het₆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4員~10員の複素環であり、Z₁、Z₂、Z₃、Z₄及びZ₅は各々独立して、C及びNから選択され、

m及びnは各々独立して、1、2、3、又は4である、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。

【0060】

更なる実施形態では、本発明は、

A₁はCであり、A₂はNであり、

50

R_1 及び R_{41} は各々独立して、-H、-ハロ、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=O)-R_4$ 及び -CN から選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、 $-O-C_1 \sim 6$ 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及び $-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して-N $R_{13}R_{14}$ で任意に置換され、

R_3 は-H及び $-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して-N $R_{15}R_{16}$ で任意に置換され、

R_4 は $-NR_{17}R_{18}$ であり、

R_5 は-Hであり、

R_6 は $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=O)-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Het_6$ 、及び $-C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、

10

ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-Het_6$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

ここで、前記 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキルが各々独立して、 $-C_1 \sim 6$ 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_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} は各々独立して、-H、及び $-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

R_{43} は-H、及び $-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

A は $-(CH_2)_n-Y-(CH_2)_m-$ 、 $-NR_6-$ 、及び $-(C=O)-NR_5-$ から選択され、

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

X_2 は $-O-C_1 \sim 6$ アルキル-、 $-C_1 \sim 6$ アルキル- NR_2- から選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキル- が各々独立して $-C_1 \sim 6$ 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、

Y は $-NR_{43}-$ であり、

Het_6 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4員~10員の複素環であり、

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

m 及び n は各々独立して、1、2、3、又は4である、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。

30

【0061】

更なる実施形態では、本発明は、

A_1 はNであり、 A_2 はCであり、

R_1 及び R_{41} は各々独立して、-H、-ハロ、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=O)-R_4$ 及び -CN から選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、 $-O-C_1 \sim 6$ 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及び $-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して-N $R_{13}R_{14}$ で任意に置換され、

R_3 は-H及び $-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して-N $R_{15}R_{16}$ で任意に置換され、

40

R_4 は $-NR_{17}R_{18}$ であり、

R_5 は-Hであり、

R_6 は $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=O)-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(C=O)-C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-Het_6$ 、及び $-C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、

ここで、前記 $-C_1 \sim 6$ アルキルが各々独立して、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-Het_6$ から選択される1~3の置換基で任意に置換され、

ここで、前記 $-C_3 \sim 6$ シクロアルキルが各々独立して、 $-C_1 \sim 6$ 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_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} は各々独立して、-H、及び $-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

R_{43} は-H、及び $-C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

50

Aは $-(CH_2)_n-Y-(CH_2)_m-$ 、 $-NR_6-$ 、及び $-(C=O)-NR_5-$ から選択され、

X_1 は $-O-C_{1\sim6}$ アルキル-、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- NR_3- 、及び $-C_{1\sim6}$ アルキル- $NR_3-C_{1\sim6}$ アルキル-から選択され、ここで、前記 $-C_{1\sim6}$ アルキル-が各々独立して $-C_{1\sim6}$ 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、

X_2 は $-O-C_{1\sim6}$ アルキル-、 $-C_{1\sim6}$ アルキル- NR_2- から選択され、ここで、前記 $-C_{1\sim6}$ アルキル-が各々独立して $-C_{1\sim6}$ 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、

Yは $-NR_{43}-$ であり、

Het₆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4員~10員の複素環であり、

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

m及びnは各々独立して、1、2、3、又は4である、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。

10

【0062】

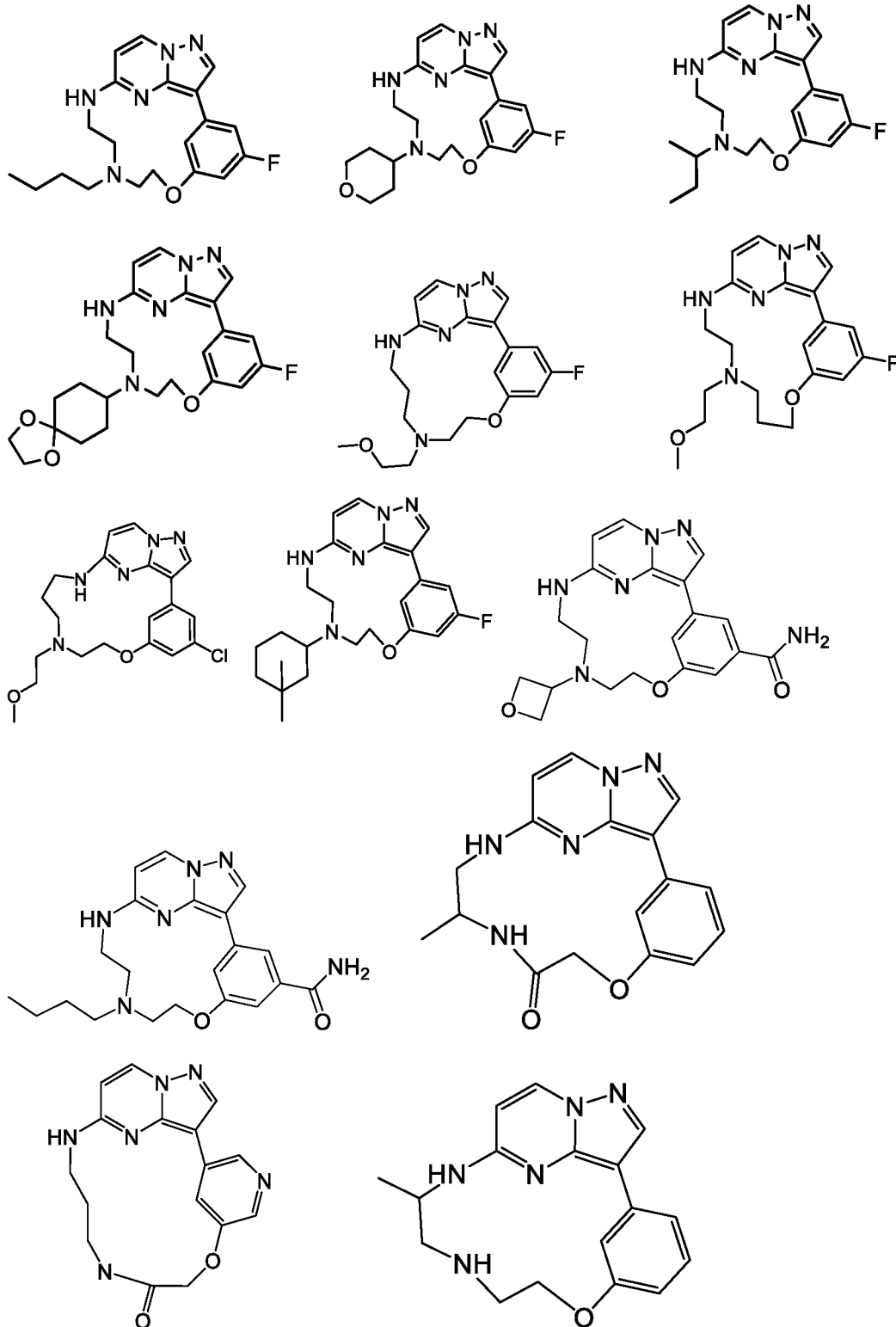
特に本発明による化合物では、ピラゾロピリミジン部分又はイミダゾピリダジン部分が、式Iにおいて提供される番号付けに従って、 Z_4 位又は Z_5 位においてアリアル部分又はヘテロアリアル部分に結合されている。さらに本発明による化合物の R_1 は、式Iにおいて提供される番号付けに従って、 Z_1 位、 Z_2 位又は Z_3 位においてアリアル部分又はヘテロアリアル部分に結合されているのが好ましい。

【0063】

20

また更なる態様では、本発明は、下記:

【化 5】



を含む群から選択される化合物を提供する。

【0064】

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いく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。

【0065】

治療の方法

10

20

30

40

50

式(1)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、プラウ症候群、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。

【0066】

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いく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/又はいく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

【0067】

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。

【0068】

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

【0069】

「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つ又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。

【0070】

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若しくは無機の酸若しく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。

30

【0071】

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、ヘキサン酸塩、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

40

50

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 (sulfate salt ethanolate) 及び硫酸塩が挙げられる。

10

【0072】

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。

【0073】

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。

20

【0074】

かかる調製物のいく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、例えばリポ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、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン若しくは γ -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て配合する興味深い方法が、欧州特許第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。

30

40

50

【0075】

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。

【0076】

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。

【0077】

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。

10

【0078】

「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。

【0079】

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。

20

【0080】

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、並びに糖類及びそれらの誘導体である。

30

【0081】

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

【0082】

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、ビン、サチュット、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 mg又は400mg含有している。

【0083】

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

50

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 kg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 kg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

20

30

40

50

【0084】

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。

【0085】

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。

【0086】

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。

【0087】

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。

【0088】

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。

10

【0089】

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。

【0090】

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。

【実施例】

【0091】

20

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いく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。

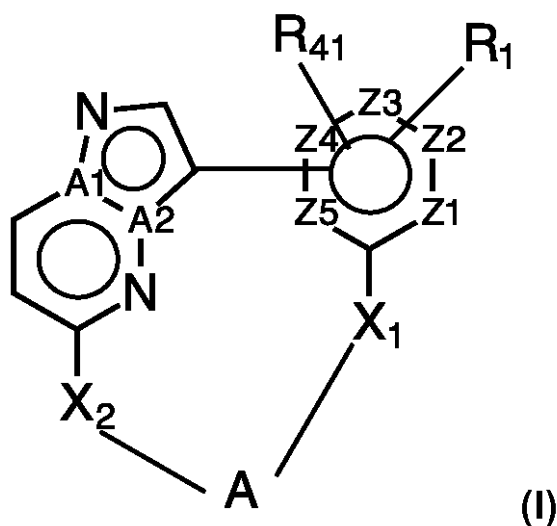
【0092】

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、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：

【化6】

30



40

【0093】

該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。

50

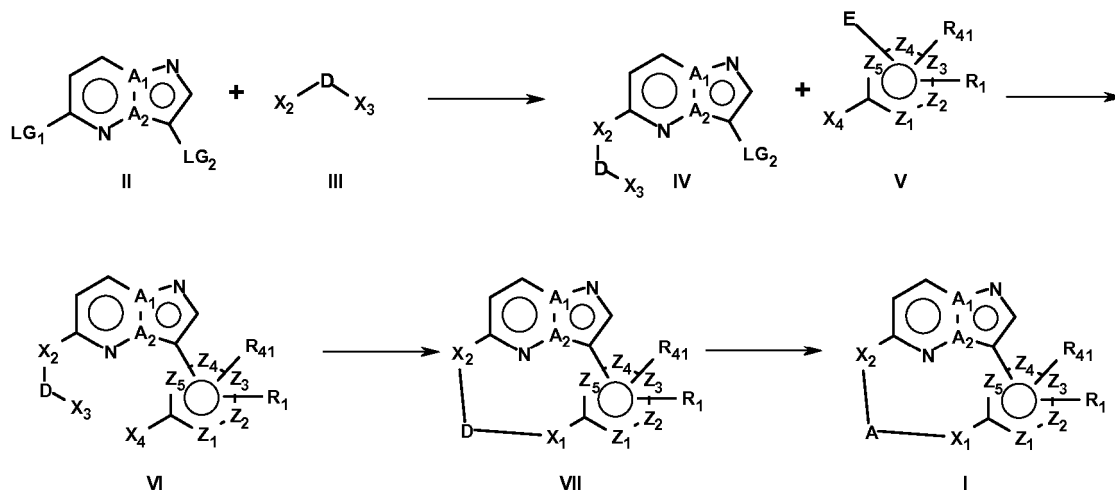
【 0 0 9 4 】

通常、式(II)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(III)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(III)の化合物との反応によって式(IV)の化合物へと変換され、これをその後式(V)の(ヘテロ-)アリアルと反応させて式(VI)の化合物を形成する。その後、式(VI)の化合物を、所望の場合は環化して式(VII)の化合物を形成する前に任意に脱保護することができる。式(VII)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。

【 0 0 9 5 】

スキーム1

【 化 7 】



10

20

【 0 0 9 6 】

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、

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-)アリア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し、

30

Dは、A等の官能基、又は更なる反応及び/又は脱保護に際して式Iに定義されるA等の官能基を生成する保護官能基を表す。

【 0 0 9 7 】

式(II)の化合物と式(III)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、例えばジイソプロピル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(III)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。

【 0 0 9 8 】

式(III)の化合物を、様々な選択的な保護工程及び脱保護工程により得ることができる。

40

【 0 0 9 9 】

式(IV)の化合物を、任意に、還流下等で高温にてテトラヒドロフラン等の溶媒中において、例えばトリエチルアミン及び4-(ジメチルアミノ)ピリジンを使用する塩基性条件において、例えばtert-ブトキシカルボニル無水物を用いる処理により、従来方式でtert-ブトキシカルボニルアミノ基等の好適な保護基を用いて保護することができる。

【 0 1 0 0 】

得られた化合物(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

50

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-)アリー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。

【0101】

得られた式(VI)の化合物を任意に処理して、任意の所望の保護基、例えば親遊離ヒドロキシ基(parentfree hydroxy group)へと変換され得るtert-ブチルジメチルシリル基等のシリルエーテル基を除去することができる。かかる脱保護を、例えば室温にてテトラヒドロフラン中でフッ化テトラブチルアンモニウムを使用する従来方式で生じさせることができる。また、得られた式(VI)の化合物を任意に処理して、任意の所望の保護基を除去することもでき、例えばベンジル基を室温等の温度にてメタノール等の溶媒中で水素ガス及び活性炭上のパラジウム(10%)を使用する従来方式で除去することができる。式(VI)の化合物を任意に処理して、任意の所望の保護基を除去することができ、例えばtert-ブチルオキシカルボニルアミノ基を親遊離アミノ基へと変換することができる。例えば、かかる脱保護は、例えば室温にてメタノール等の溶媒中で例えば4N塩化アセチル溶液を使用する酸性条件下での処理により、従来方式で生じさせることができる。

10

【0102】

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。

20

【0103】

得られた式(VII)の化合物を、任意に処理して、任意の所望の保護基を除去することもでき、例えばtert-ブチルオキシカルボニルアミノ基を親遊離アミノ基へと変換することができる。かかる脱保護は、例えば、室温にてメタノール中で、例えば4N塩酸溶液を使用する酸性条件下で処理することによる従来方式で生じさせることができる。

【0104】

脱保護化合物を任意に処理して、式(I)のアミド化合物を形成させることができる。反応は、室温でのテトラヒドロフラン等の溶媒中での、塩化アシル及びトリエチルアミン等の塩基による処理によって有利に行うことができる。反応はまた、例えば、室温で、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中のO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(HBTU)及びジイソプロピルエチルアミンを用いることにより行うこともできる。

30

【0105】

化合物B19、B21、B76、F81、F82、F83、F84、F86、F87、F88、F89、F91及びF92は、スキーム1に記載する合成に従って調製することができる。

【0106】

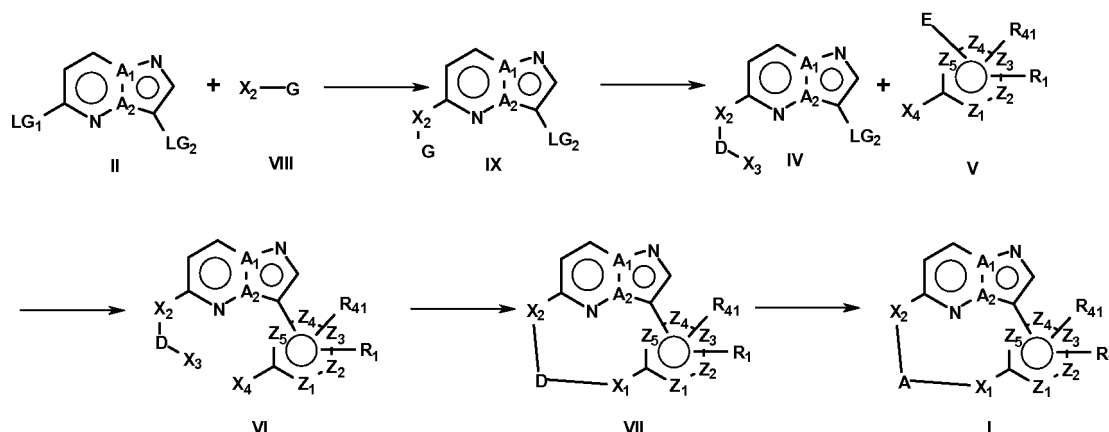
また、式(I)の化合物を以下の一般スキーム2に示されるように調製することができ、ここでは、式(II)のピラゾロ[1,5-a]ピリミジン又はイミダゾ[2,1-f]ピリダジンが式(VIII)の化合物との反応により式(IX)の化合物へと変換される。式(IX)の化合物を、任意に式(IV)の化合物へと変換することができ、式(IV)の化合物をその後式(V)の(ヘテロ-)アリールと反応させて式(VI)の化合物を形成させることができる。その後、式(VI)の化合物を、所望であれば、環化して式(VII)の化合物を形成する前に任意に脱保護することができる。式(VII)の化合物を、任意に一般式(I)の化合物へと変換することができる。

40

【0107】

スキーム2

【化 8】



10

【 0 1 0 8 】

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、

Eは（ヘテロ - ）アリール基及びスカフールド間に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し、

Gは更なる反応及び / 又は脱保護に際してD等の官能基を生成する好適な官能基又は保護官能基を表し、

20

Dは更なる反応及び / 又は脱保護に際して、式Iに定義されるA等の官能基を生成するA等の官能基又は保護官能基を表す。

【 0 1 0 9 】

式(II)の化合物と式(VIII)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。例えば、上記反応は、例えば室温にて、例えば水素化ナトリウム等の適切な塩基を含むテトラヒドロキシフラン等の有機溶媒中で、式(I)の化合物を式(VIII)の化合物で処理することによる置換によって作用され得る。

【 0 1 1 0 】

式(VIII)の化合物は、商業的に取得可能であるか、又は様々な選択的保護工程及び選択的脱保護工程により得ることができる。

30

【 0 1 1 1 】

式(IX)の化合物を、例えば、室温にてメタノール中の4N塩酸溶液等の酸性条件を使用して脱保護することができる。

【 0 1 1 2 】

式(IX)の化合物を、例えば還元的アミノ化を使用することにより式(IV)の化合物へと変換することができる。上記反応は、例えば室温にて、ジクロロメタン等の溶媒中でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤及びトリエチルアミン等の塩基の存在下において式(IX)の化合物をアルデヒド(aldehyde)で処理することにより作用され得る。

【 0 1 1 3 】

40

式(IV)の(with)化合物と式(V)の（ヘテロ - ）アリール化合物との反応を、有利には、例えば80 の高温で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)及び第三リン酸カリウムを使用する鈴木条件下で生じさせる。

【 0 1 1 4 】

得られた式(VI)の化合物を任意に処理して、任意の所望の保護基を除去することができ、例えば、tert-ブチルジメチルシリル基等のシリルエーテル基を親遊離ヒドロキシ基に変換することができる。かかる脱保護は、例えば室温にてテトラヒドロフラン中で、例えば酢酸を使用して生じさせることができる。式(VI)の化合物を任意に処理して、任意の所望の保護基を除去することができ、例えば、tert-ブチルオキシカルボニルアミノ基を親

50

遊離アミノ基に変換することができる。例えば、かかる脱保護は、例えば室温にてメタノール等の溶媒中で、例えば4N塩化アセチル溶液を使用する酸性条件下での処理により、従来方式で生じさせることができる。

【0115】

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、上記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ができる。

【0116】

有利には、90 等の高温にてN,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中で炭酸セシウム等の塩基を使用するウィリアムソン条件下で、式(VII)の化合物の環化を生じさせることができる。式(VII)の化合物の環化に使用され得る他の条件 (conditions) は、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、例えば室温にて、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HBTU) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミンを用いる処理によるものであってもよい。

10

【0117】

得られた式(VII)の化合物を、任意に処理して式(I)の化合物を形成することができる。

【0118】

化合物B74は、スキーム2に記載する合成に従って調製することができる。

【0119】

式(I)の化合物はまた、以下の一般スキーム3に示されるように調製することができ、この場合、式(II)のピラゾロ[1,5-a]ピリミジン又はイミダゾ[2,1-f]ピリダジンを、式(VIII)の化合物と反応させることにより、式(IX)の化合物に変換する。式(IX)の化合物は式(V)の(ヘテロ-)アリアルと任意に反応させ、式(X)の化合物を形成させることができる。式(X)の化合物を式(XI)の化合物に変換することができる。次いで、式(XI)の化合物を、所望の場合環化の前に任意に脱保護し、式(VII)の化合物を形成することができる。式(VII)の化合物を一般式(I)の化合物に任意に変換することができる。

20

【0120】

以下のスキーム3において：

LG₁及びLG₂は、各々独立して適切な脱離基又は官能基を表し、

X₄及びX₅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で定義されるX₁を生成する非保護官能基又は保護官能基を表し、

30

Eは(ヘテロ-)アリアル基及びスキャフォールド間の直接結合を形成するために使用されることができる適切な官能基を表し、

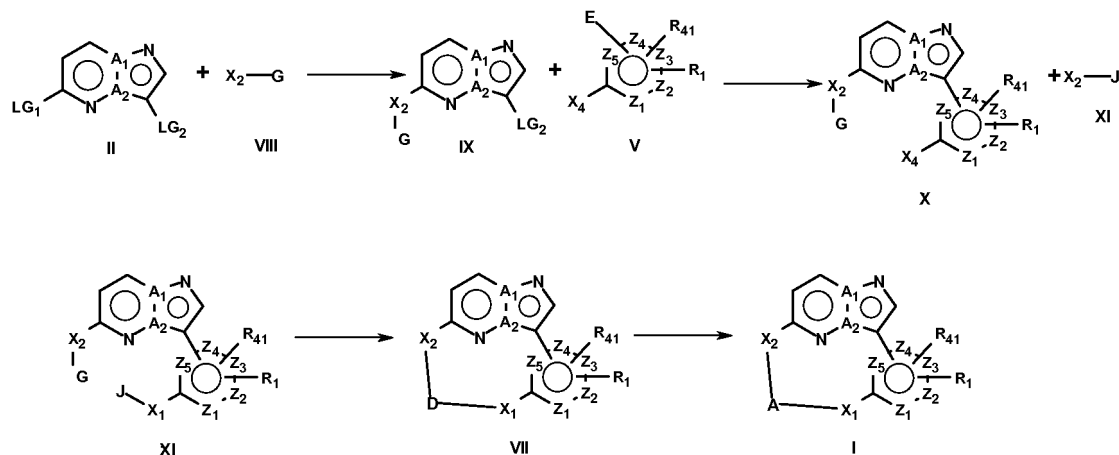
G及びJは、更なる反応及び/又は脱保護に際してD等の官能基を生成する官能基又は保護官能基を表し、

DはA等の官能基又は更なる反応及び/又は脱保護に際して式Iに定義されるA等の官能基を生成する保護官能基を表す。

【0121】

スキーム3

【化 9】



10

【 0 1 2 2 】

式(II)の化合物と式(VIII)の化合物との上記反応において、脱離基 LG_1 及び LG_2 は有利には、塩素基又は臭素基等のハロ基である。反応は、高温で、例えば、還流させながら、例えば、ジイソプロピルエチルアミン等の適切な塩基とともに、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(VIII)の化合物で処理することによる置換によって、行うことができる。

20

【 0 1 2 3 】

式(VIII)及び式(XI)の化合物は、市販のものを得るか、又は様々な選択的保護及び脱保護工程を介して得るかのいずれかが可能である。

【 0 1 2 4 】

得られる式(IX)の化合物は、例えば、還流させながら等の高温で、テトラヒドロフラン等の溶媒中にて、例えば、トリエチルアミン及び4-(ジメチルアミノ)ピリジンを用いて塩基性条件にて、tert-ブチルオキシカルボニル無水物で処理することによって、従来の様式にてtert-ブチルオキシカルボニルアミノ基等の好適な保護基で任意に保護することができる。

【 0 1 2 5 】

得られる化合物(IX)と式(V)の(ヘテロ-)アリアル化合物との反応は、例えば、高温、例えば、80 °Cで、1,4-ジオキサン/水等の溶媒混合物中のテトラキス(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を介して有利にもたらされる。

30

【 0 1 2 6 】

得られる式(X)の化合物と式(XI)の化合物との反応は、還流させながら等の高温で、アセトニトリル等の溶媒中の炭酸カリウム等の塩基を使用する、ウィリアムソン条件下で有利にもたらすことができる。この反応はまた、例えば、90 °C等の高温で、テトラヒドロフラン等の溶媒中の、アゾジカルボン酸ジイソプロピル及びトリフェニルホスフィンを用いる、光延条件下でも、もたらすことができる。

40

【 0 1 2 7 】

得られる式(XI)の化合物は、任意に処理することにより任意の所望の保護基を除去することができ、例えば、tert-ブチルオキシカルボニルアミノ基は親遊離アミノ基へと変換することができ、例えば、エステル基は親遊離カルボン酸基へと変換することができる。かかる脱保護は、例えば、高温、例えば、60 °Cで、アセトニトリル(acetonitrile)等の溶媒中の6N塩酸水溶液を用いて、又は、例えば、室温で、ジクロロメタン等の溶媒中のトリフルオロ酢酸等の酸を用いて、例えば、酸性条件下で処理することによって従来の様式にもたらすことができる。

50

【 0 1 2 8 】

式(XI)の化合物の環化は、例えば、室温で、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中のO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(HBTU)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミンでの処理によって、例えば、もたらすことができる。

【 0 1 2 9 】

得られた式(VII)の化合物を、任意に処理して式(I)の化合物を形成することができる。

【 0 1 3 0 】

化合物B36、B48、F105、F106及びF108は、スキーム3に記載される合成に従って調製することができる。

10

【 0 1 3 1 】

上記の一般プロセスは、国際公開第2013/045653号及び国際公開第2013/046029号に記載の特定のプロセスによって例証されている。

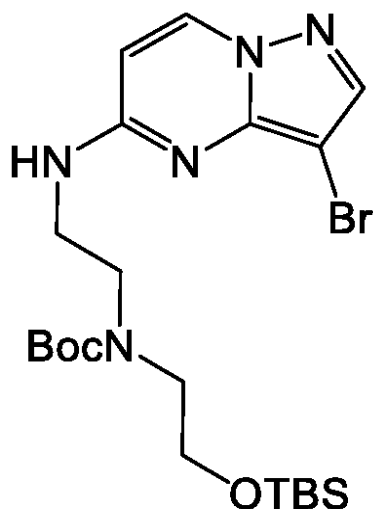
【 0 1 3 2 】

中間体F78の調製

中間体F78を一般スキーム1に従って調製する。

【 化 1 0 】

20



30

【 0 1 3 3 】

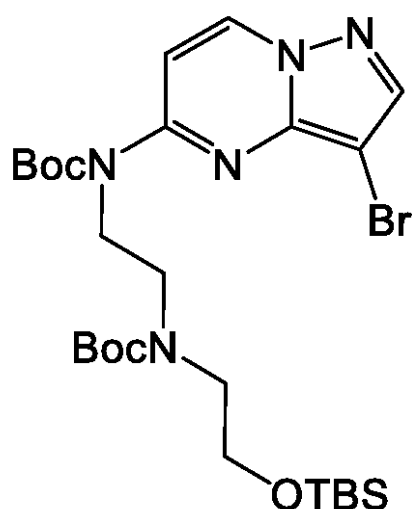
工程A

3-プロモ-5-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(14.0 g、60.22 mmol、1当量)、リンカー(国際公開第2013/045653号、中間体21の調製に記載の合成)(21.1 g、66.24mmol、1.1当量)及びDIPEA(13.67 ml、78.29 mmol、1.3当量)のアセトニトリル(180 ml)溶液を70/80、18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、反応混合物を濃縮した。残渣をEtOAcに溶解し、水で2回及び塩水で1回洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO4)、濾過し、濃縮した。粗製生成物を、溶離液として勾配がヘプタン:EtOAc 100:0 80:20の早いもの 60:40の遅いものを用いたフラッシュクロマトグラフィーにより更に精製した。生成物画分を収集及び濃縮し、23.6 gの褐色固体(76%の収量)を得た。

40

MH+: 514.2/516.2

【化 1 1】



10

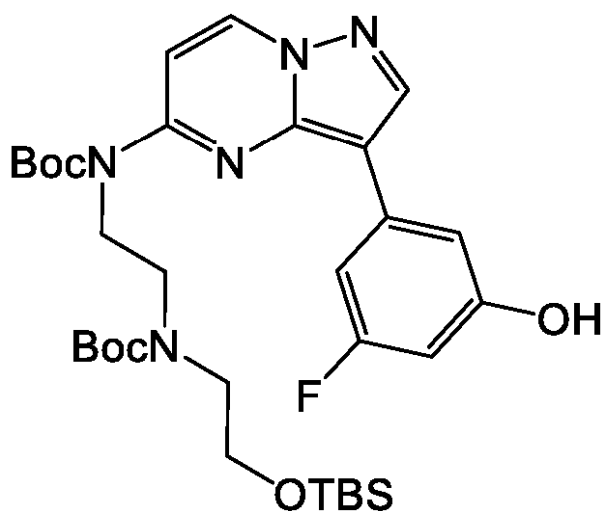
【 0 1 3 4】

工程B

工程A由来の表題化合物、Boc無水物（15.01g、68.8 mmol、1.5当量）及びDMAP（0.28 g、2.29 mmol、0.05当量）をTHF（137 ml）に溶解し、混合物を65℃で4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、反応混合物を濃縮した。粗製生成物を、溶離液として勾配がヘプタン：EtOAc 100:0 → 50:50の早い、6カラムボリュームを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより更に精製した。生成物画分を収集及び濃縮し、27.0 gの褐色油（96 %の収量）を得た。

20

【化 1 2】



30

40

【 0 1 3 5】

工程C

工程B由来の表題化合物、(3-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)ボロン酸（1.78 g、11.39 mmol、1.0当量）、XPhos（0.32 g、0.68 mmol、0.06当量）及びリン酸カルシウム（7.2 g、33.92 mmol、3.0当量）の混合物をジオキサン / 水3:1に溶解し、N₂で脱気した。次いで、テトラキスパラジウム（0.39 g、0.34 mmol、0.03当量）を撈拌溶液に添加した。得られた反応混合物をN₂雰囲気下において80℃で6時間撈拌した。完了するために、更なる量のボロン酸（1.0当量）、テトラキスパラジウム（0.03当量）及びXPhos（0.06当量）を添加した。反応混合物を更に18時間、90℃で撈拌した。

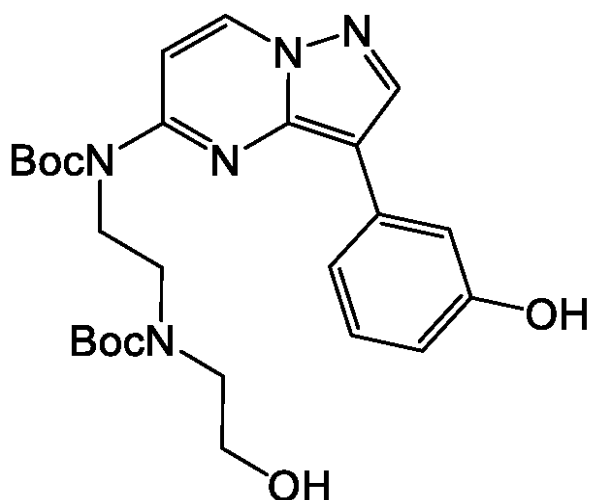
【 0 1 3 6】

50

混合物をEtOAcで希釈し、各層を分離した。有機層を水で2回、塩水で1回洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、濃縮した。粗製生成物を、溶離液として勾配がヘプタン：EtOAc 100:0 60:40を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより更に精製した。生成物画分を収集及び濃縮し、7.2 gの固体（98 %の収量）を得た。

MH⁺ : 546.3

【化 1 3】



10

20

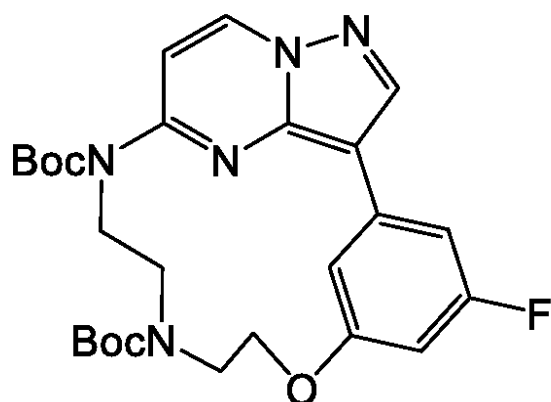
【 0 1 3 7】

工程D

工程C由来の表題化合物のTHF（33 ml）溶液に、TBAF 1MのTHF（14.5 ml、14.5 mmol）溶液を添加した。反応混合物を室温にて18時間撹拌した後、溶媒を濃縮乾固させた。残渣を酢酸エチルに溶解し、水で3回及び塩水で1回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー（n-Hp:EA 0:20 30:70）により更に精製し、白色固体として表題化合物（5.0 g、84 %の収量）を得た。

MH⁺ : 432.2

【化 1 4】



40

【 0 1 3 8】

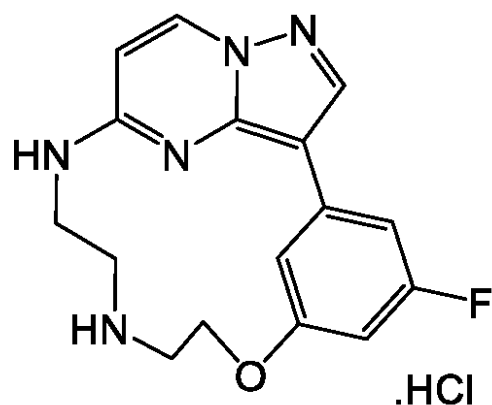
工程E

90 のトリフェニルホスフィン（7.66 g、29.22 mmol）のトルエン（44 ml）撹拌溶液に工程D由来の表題化合物（5.0 g、9.74 mmol）の2-MeTHF（11.6 ml）溶液とDIAD（5.79 ml、29.22 mmol）のトルエン（11.6 ml）溶液とを同時に5時間にわたり添加した。得られた混合物を更に90 で30分間撹拌した。反応混合物を濃縮乾固し、精製することなく次の工程に直接使用した。

50

MH+ : 514.3

【化 1 5】



10

【 0 1 3 9 】

工程F

工程E由来の表題化合物 (9.8 g、19.08 mmol) に4MのHClのMeOH溶液 (57 ml) を添加した。得られた混合物を室温にて18時間攪拌した後、40℃で8時間攪拌した。室温にて、白色スラリーを濾去し、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。固体を真空下において乾燥させ、白色固体として表題化合物 (2工程にわたり3.0 g、88 %の収量) を得た。

20

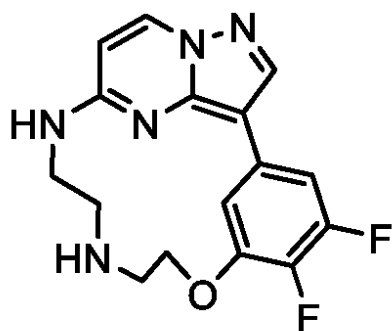
融点 : 300℃ 超、分解

MH+ : 314.10

【 0 1 4 0 】

中間体F79の調製

【化 1 6】



30

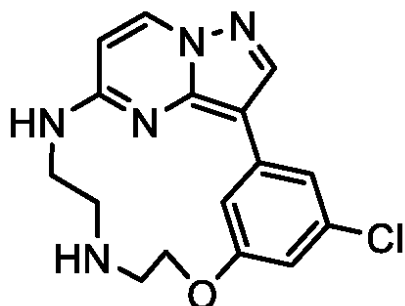
は一般スキーム1及び国際公開第2013/045653号に記載される実施例17を得るための手順に従って調製する。

【 0 1 4 1 】

中間体F80の調製

40

【化 1 7】



10

は一般スキーム1及び国際公開第2013/045653号に記載される実施例17を得るための手順に従って調製する。

【 0 1 4 2】

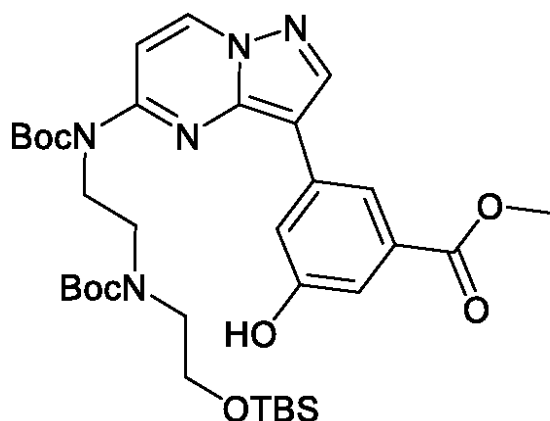
実施例F81～F89は一般スキーム1及び国際公開第2013/045653号に記載される実施例6を得るための手順に従って調製した。

【 0 1 4 3】

中間体F90の調製

中間体F90を一般スキーム1に従って調製する。

【化 1 8】



20

30

【 0 1 4 4】

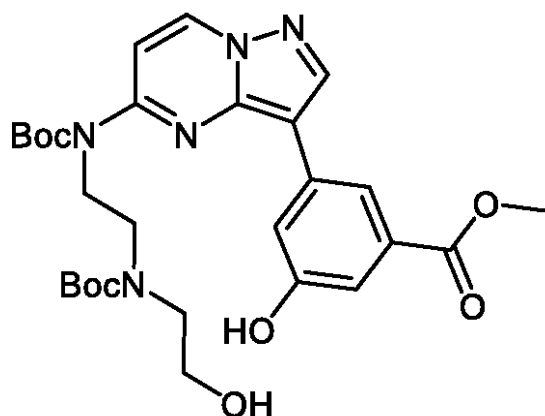
工程A

ジオキサン及び水（3:1）の混合物（148 ml）をフラスコに入れ、窒素ガスを気泡通気させることにより脱気させた。次いで、実施例F78の工程B由来の表題化合物（15 g、24.4 mmol、1.0当量）、ボロン酸エステル（8.82 g、31.73 mmol、1.3当量）、テトラキスパラジウム（0.568 g、0.49 mmol、0.02当量）、XPhos（0.93 g、1.95 mmol、0.08当量）及びリン酸カリウム（25.9 g、5.0当量）を添加し、懸濁液を窒素下において85℃で15時間撹拌した。完了すると、LCMSによりモニタリングし、ジオキサンを除去し、水を添加し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下において濃縮した。生成物を溶離液としてヘプタン：酢酸エチルの混合物（0 % 33 %の酢酸エチル）を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を収集し、溶媒を蒸発乾固させた。表題化合物（13.43 g、80.2 %の収量）を固体として得た。

40

MH⁺ : 586.1

【化 19】



10

【 0 1 4 5 】

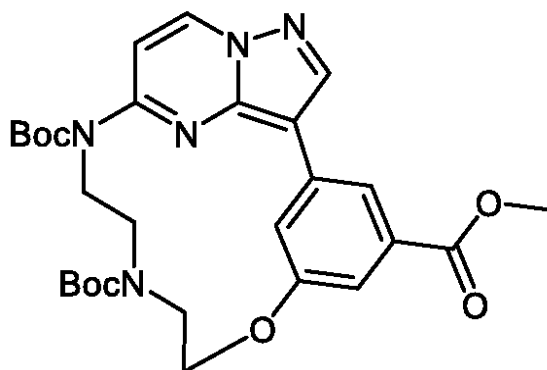
工程B

工程C由来の表題化合物及び1M TBAF (21.54ml、1当量) のTHF (59 ml) 溶液を室温にて1時間撹拌した。完了すると、LCMSによりモニタリングし、溶媒を減圧下において除去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、水(3回)及び塩水で洗浄した。有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。生成物を次の反応工程でそのまま使用した。

20

MH+ : 572.0

【化 20】



30

【 0 1 4 6 】

工程C

反応は2つのバッチで平行して行われた。

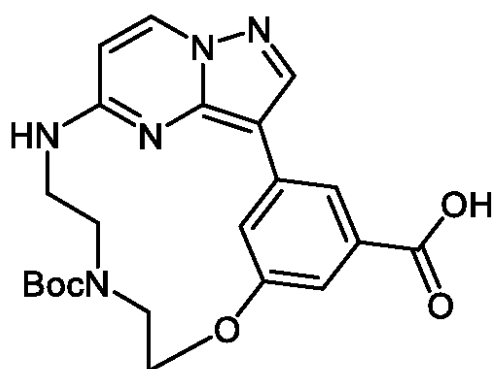
【 0 1 4 7 】

工程D由来の表題化合物 (8.95 g、15.65 mmol) の2-メチルTHF (20 ml/mmol) 溶液及びDIAD (9.31 ml、46.95 mmol、3.0当量) のトルエン (同容量) 溶液を同時にトリフェニルホスフィン (12.31 g、46.95 mmol、3.0当量) のトルエン (75 ml/mmolの出発材料A) 溶液に90 °Cで3時間添加した。その後、反応混合物を30分間加熱した。完了すると、LCMSによりモニタリングし、溶剤を蒸発させ、生成物を、溶離液としてジクロロメタン：メタノール (0 % : 10 %のメタノール) を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を収集し、溶剤を蒸発乾固させ、7.7 g、88 %の収量の予想化合物に導いた。

40

MH+ : 554.0

【化 2 1】



10

【 0 1 4 8 】

工程D

工程E由来の表題化合物（1.5 g、2.71mmol、1.0当量）及び水酸化リチウム水和物（0.34 g、8.13 mmol、3.0当量）をTHF/MeOH/H₂O（2:2:1）（25 ml）に懸濁させた。混合物を50℃で15時間撹拌した。完了すると、LCMSによりモニタリングし、溶媒を除去した。水を添加し、HCl 1Mを添加し、溶液をpH 6に酸性化した。得られた固体を濾過し、メタノールで洗浄した後、高真空にて乾燥させた（615 mg）。

【 0 1 4 9 】

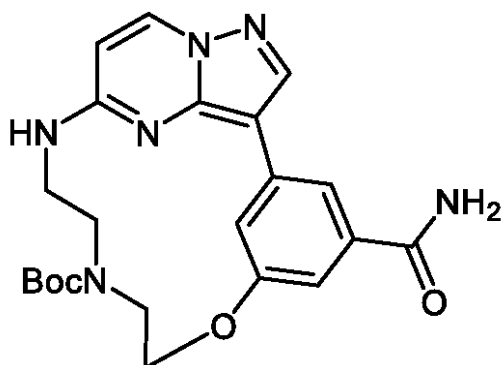
20

水性層の生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下において濃縮した。生成物を、溶離液としてDCM:MeOH（0 % 100 %のメタノール）の混合物及び次いでジクロロメタン：メタノール（0 % 10 %のメタノール）を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。表題化合物を白色固体（917 mg、77 %の収量）として得た。

MH⁺ : 440.0

【化 2 2】

30



【 0 1 5 0 】

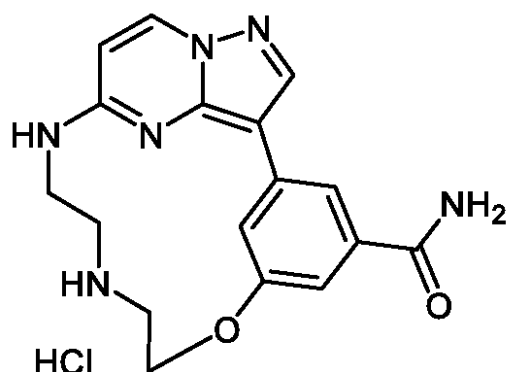
工程E

40

HBTU（0.637 g、1.68 mmol、1.2当量）を工程F由来の表題化合物（0.615 mg、1.40mmol、1.0当量）、塩化アンモニウム（0.08 g、1.40 mmol、1.10当量）及びDIPEA（0.595 ml、3.50 mmol、2.5当量のDMF（4 ml）溶液に添加した。混合物を室温にて19時間撹拌した。完了すると、LCMSによりモニタリングし、反応物を酢酸エチルで希釈し、NaHCO₃飽和溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下において濃縮した。生成物を、溶離液としてヘプタン：酢酸エチル（0 % 100 %の酢酸エチル）の混合物を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を収集し、溶媒を蒸発乾固させ、固体として表題化合物を導いた（507 mg、82 %）。

MH⁺ : 439.0

【化 2 3】



10

【 0 1 5 1】

工程F

工程G由来の表題化合物（507 mg、1.16mmol、1.0当量）を4 M HClのジオキサン（3.5 ml）溶液に室温にて3時間撹拌した。完了すると、LCMSによりモニタリングし、溶媒を除去した。エチルエーテルを添加し、形成された固体を濾去（filtered off）し、真空下で乾燥させ、白色固体として表題化合物（372 mg、85 %）を導いた。

MH⁺ : 339.0

20

HPLC保持時間 : 0.197分

融点 :

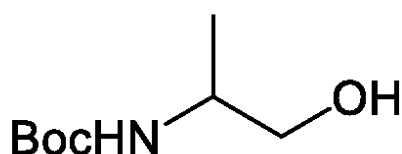
【 0 1 5 2】

実施例F91又はF92を一般スキーム1及び国際公開第2013/045653号に記載される実施例6を得るための手順に従って調製した。

【 0 1 5 3】

中間体F104の調製

【化 2 4】



30

工程A

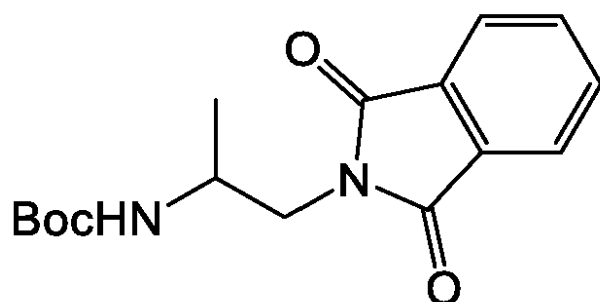
Boc無水物（15.98 g、73.23 mmol、1.1当量）を2-アミノプロパン-1-オール（5.0 g、6.57 mmol、1.0当量）のCH₂Cl₂（200 ml）溶液に添加した。混合物を室温にて1時間撹拌した。完了すると、TLCプレートによりモニタリングし、生成物を、溶離液としてヘプタン：酢酸エチル（0 % 50 %の酢酸エチル）の混合物を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を収集し、溶媒を蒸発乾固させ、10.89 gの表題化合物（93 %の収量）を導いた。

40

MH⁺ : 198.1 (M+H+Na)

【 0 1 5 4】

【化 2 5】



10

工程B

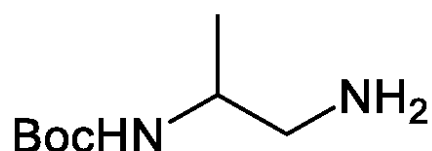
工程A由来の表題化合物（10.89 g、62.13mmol、1.0当量）及びフタルイミド（13.71 g、93.2 mmol、1.5当量）を無水THF（167 ml）に溶解した。反応物を脱気し、トリフェニルホスフィン（24.44 g、93.2 mmol、1.5当量）を添加した。反応物をN₂雰囲気下において0℃に冷却した。DIAD（18.84 g、93.19 mmol、1.5当量）を20 mlのTHFで希釈し、滴加した（発熱性）。添加が完了すると、反応物を室温に達するようにさせ、90分間撹拌した。完了すると、LCMSによりモニタリングし、溶媒を除去し、アセトニトリルを添加し、完了するまで溶液を加熱した後冷却した。このように形成された固体を濾過し、真空下において乾燥させ、7.68 gの第1の画分を導いた。

20

【0 1 5 5】

母液の生成物を、溶離液としてヘプタン：酢酸エチル（0 % 50 %の酢酸エチル）の混合物を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を収集し、溶媒を蒸発乾固させ、7.892 gの固体として表題化合物を導いた。DIADに対して同じ不純物質を含有する。

【化 2 6】



30

【0 1 5 6】

工程C

工程B由来の表題化合物（9.0 g、29.57mmol、1.0当量）及びヒドラジン水和物（2.76 ml、88.71 mmol、3.0当量）のエタノール（89 ml）溶液を70℃で4時間撹拌した。完了すると、LCMSによりモニタリングし、反応混合物を室温に冷却した。得られた懸濁液を濾過し、形成された白色固体を除去した。次いで、濾液を蒸発させ、残渣を酢酸エチルに溶解し、NaOH 1M及び塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮し、無色油として表題化合物を得て、これを次の合成工程にそのまま使用した。

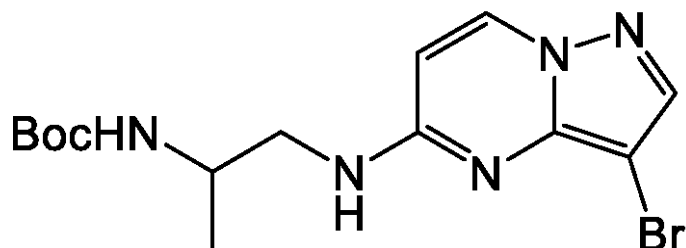
40

【0 1 5 7】

実施例F105

実施例F105を一般スキーム3に従って調製した。

【化 2 7】



10

【 0 1 5 8】

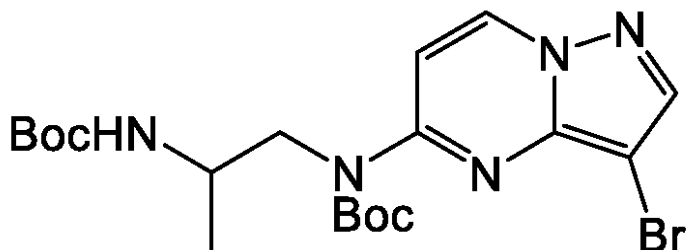
工程A

3-ブromo-5-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(3.0 g、12.9 mmol、1.0当量)、中間体F104(4.49 g、25.8 mmol、2.0当量)及びDIPEA(4.61 ml、27.09 mmol、2.1当量)のアセトニトリル(39 ml)溶液を15時間還流した。完了すると、LCMSによりモニタリングし、溶媒を除去した。酢酸エチルを添加し、水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下において濃縮した。生成物を、溶離液として、ヘプタン：酢酸エチル(0 % 66 %の酢酸エチル)の混合物を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を収集し、溶媒を蒸発乾固させ、4.04 gの固体として表題化合物(84.5 %の収量)を導いた。

20

MH⁺ : 370.1/372.1

【化 2 8】



30

【 0 1 5 9】

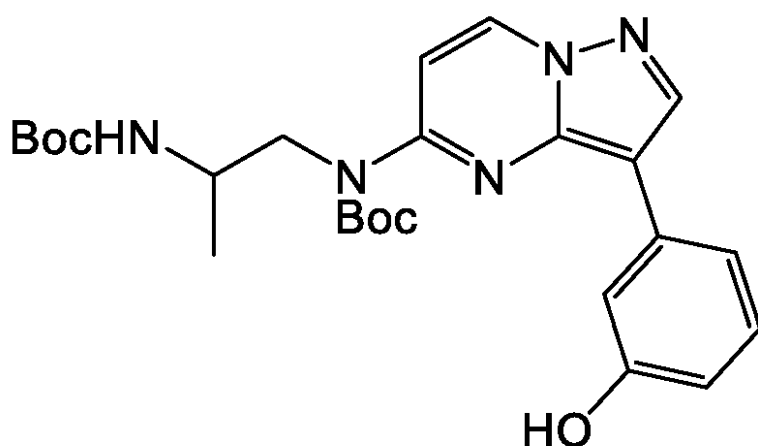
工程B

Boc無水物(2.59 g、11.86 mmol、1.1当量)を工程A由来の表題化合物(3.99 g、10.78 mmol、1.0当量)、トリエチルアミン(1.79 ml、12.94 mmol、1.2当量)及びDMAP(66 mg、0.54 mmol、0.05当量)のTHF(32 ml)の混合物を添加した。溶液を150分間還流した。完了すると、LCMSによりモニタリングし、溶媒を除去した。水を添加し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下において濃縮した。生成物を、溶離液として、ヘプタン：酢酸エチル(5 % 40 %の酢酸エチル)の混合物を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。精製画分を収集し、溶媒を蒸発乾固し、4.63 gの表題化合物(91 %の収量)を導いた。

40

MH⁺ : 492.1/494.1

【化 2 9】



10

【 0 1 6 0】

工程C

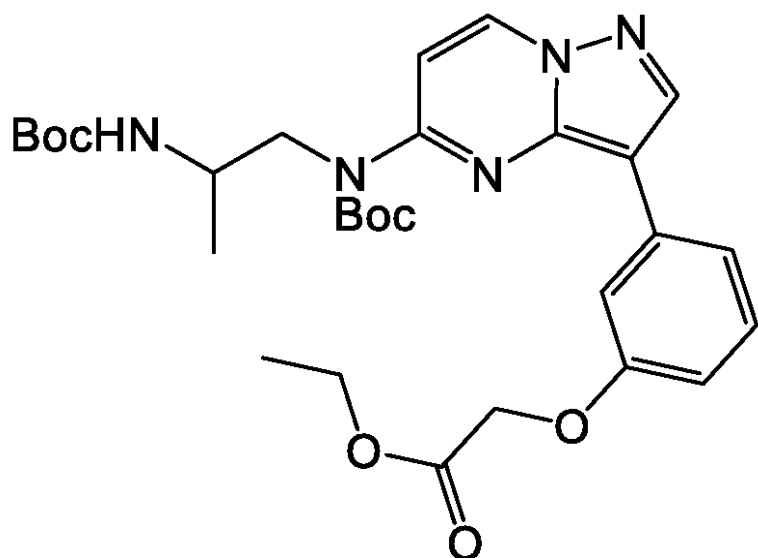
ジオキサン及び水 (3:1) (126 ml) の混合物をフラスコに入れ、窒素ガスを気泡通気させることにより脱気した。次いで、工程B由来の表題化合物 (4.63 g、9.84mmol、1.0当量)、3-ヒドロキシフェニルボロン酸 (1.76 g、12.79 mmol、1.3当量)、テトラキスパラジウム (228 mg、0.197 mmol、0.02当量)、XPhos (377 mg、0.79 mmol、0.08当量) 及びリン酸カリウム (0.223 g、49.2 mmol、5.0当量) を添加し、懸濁液を窒素下において85 で3時間撹拌した。完了すると、LCMSによりモニタリングし、ジオキサンを除去した。水を添加し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下において濃縮した。生成物を、溶離液としてジクロロメタン：メタノール (100:0 20:1) の混合物を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を収集し、溶媒を蒸発乾固し、4.39 gの表題化合物 (92 %の収量) を導いた。一部OPPH3を含有する。

20

MH⁺ : 484.3

【化 3 0】

30



40

【 0 1 6 1】

工程D

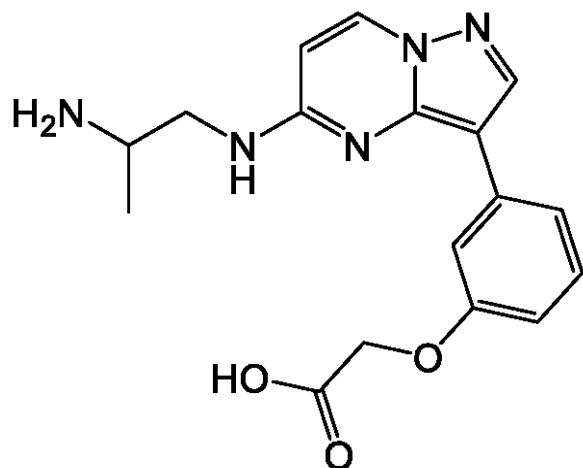
工程C由来の表題化合物 (1.5 g、3.1 mmol、1.0当量)、2-ブロモ酢酸エチル (514μl、4.65 mmol、1.5当量)、炭酸カリウム (857 mg、6.2 mmol、2.0当量) 及びヨウ化カリ

50

ウム (27 mg、0.16 mmol、0.05当量) を80 °Cで2時間DMF (9.3 ml) 中で加熱した。完了すると、LCMSによりモニタリングし、水を添加し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下において濃縮した。生成物を、溶離液として、ヘプタン：酢酸エチル (5 % : 33 %の酢酸エチル) の混合物を用いたシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を収集し、溶媒を濃縮乾固し、1.31 gの表題化合物 (74 %の収量) を導いた。

MH⁺ : 592.3

【化 3 1】



10

20

【 0 1 6 2 】

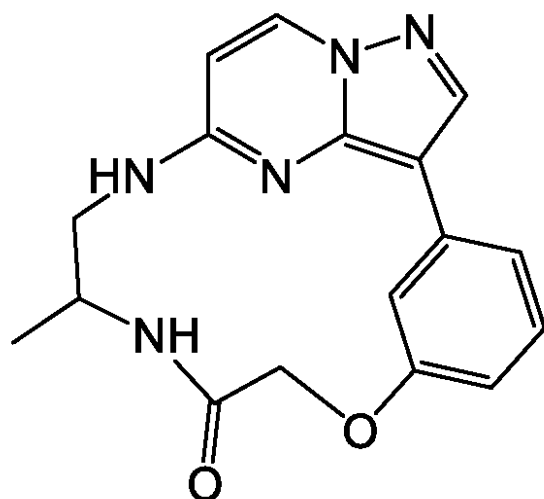
工程E

工程D由来の表題化合物 (1.31 g、2.29mmol、1.0当量) のTHF (12ml/mmol) の溶液 (6.87 ml) にHCl 6M (12 ml/mmol) を添加した。混合物を密封チューブにおいて60 °Cで3時間撹拌した。完了すると、LCMSによりモニタリングし、溶媒を除去した。トルエン/THF (1:1) を添加し、蒸発させた。次いで、トルエンを添加し、蒸発させ、最後にエタノールを添加し、蒸発させた。粗製物を真空下で乾燥させ、次の反応工程にそのまま使用した。

MH⁺ : 342.2

30

【化 3 2】



40

【 0 1 6 3 】

工程F

工程E由来の表題化合物 (2.02 mmol) 及びDIPEA (1.72 ml、10.1 mmol、5.0当量) のDMF (60 ml) 懸濁液を室温で3時間、HATU (2.3 g、6.06 mmol、3.0当量) 及びDIPEA (5.15 ml、30.3 mmol、15.0当量) のDMF (40 ml) の溶液に滴加した。完了すると、LCMSにより

50

モニタリングし、アンモニア7Nのメタノール溶液を添加し、30分間攪拌した。溶媒を除去し、生成物を溶離液としてジクロロメタン：メタノール（100:0～20:1）の混合物を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を収集し、溶媒を蒸発乾固させた。生成純粋物をアセトニトリルで析出し、真空下で乾燥させ、463 mgの淡色固体（71 %の収量）を導いた。

MH⁺ : 324.2

保持時間 : 2.107分

融点 : 300 超

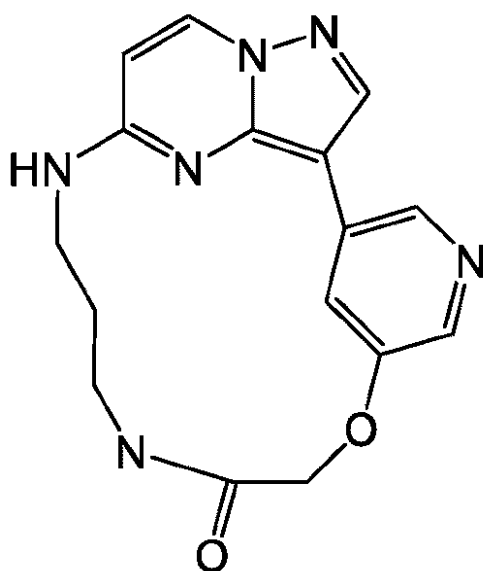
【 0 1 6 4 】

実施例F106

10

実施例F106を一般スキーム3及びより正確には実施例F105と同様の方法に従って調製した。

【 化 3 3 】



20

収量 : 5 mg、2.9 %

30

MH⁺ : 325.2

保持時間 : 1.343分

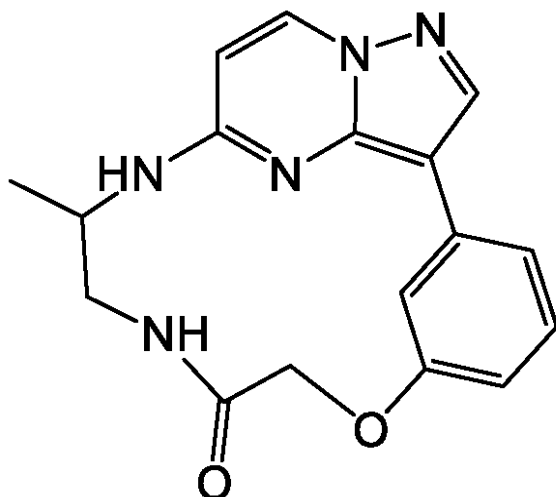
融点 : 不検出

【 0 1 6 5 】

中間体F107の調製

中間体F107を一般スキーム3に従って調製した。

【化 3 4】



10

【 0 1 6 6】

表題化合物を実施例F129と同様の方法に従って調製した。

MH⁺ : 324.2

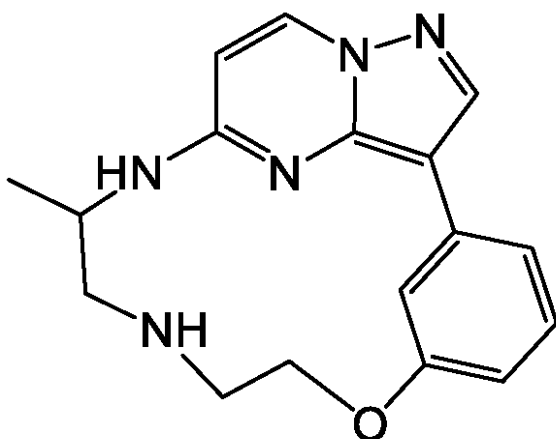
【 0 1 6 7】

実施例F108

20

実施例F108を一般スキーム3に従って調製した。

【化 3 5】



30

【 0 1 6 8】

工程A

中間体F107 (163 mg、0.5 mmol、1.0当量) をジメチルスルフィドボラン2MのTHF (0.38 ml、5.0 mmol、10.0当量) 及びTHF (1.5 ml) 溶液に溶解し、気体を発生させた。反応混合物を32時間室温にて攪拌し、完了すると、LCMSによりモニタリングし、反応混合物を2N HClでクエンチし、100 °Cで1時間加熱した (THFを蒸発させた)。生成物をDCMで2回及びDCM:MeOH 9:1で1回抽出した。混合有機層を濃縮した。粗製物をDCM:MeOH 98:2 95:5の混合物の遅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た。化合物を更に分取HPLCにより精製し、47 mgの表題化合物 (30 %の収量) を導いた。

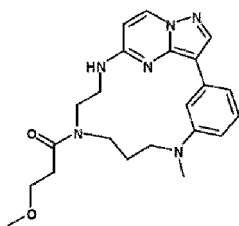
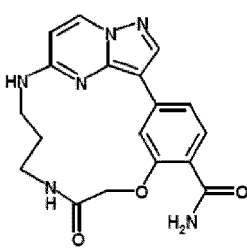
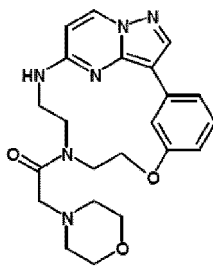
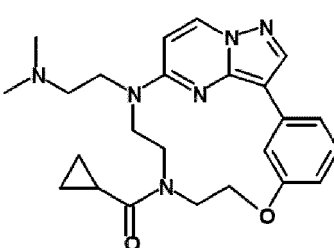
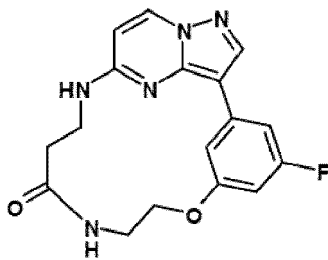
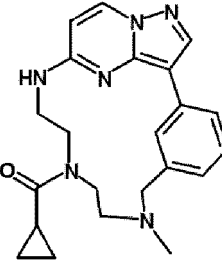
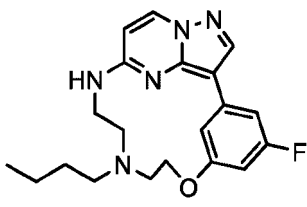
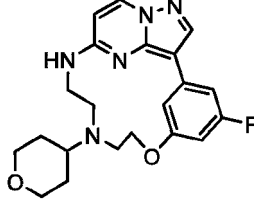
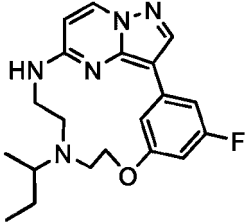
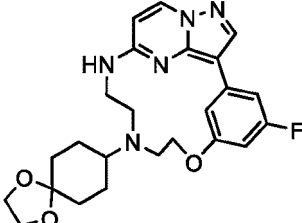
40

MH⁺ : 310.2

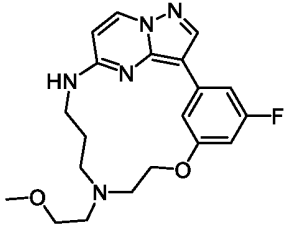
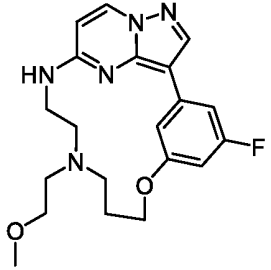
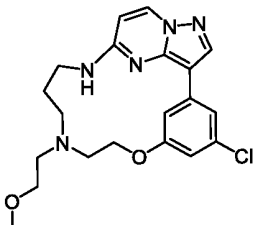
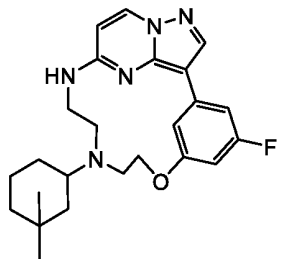
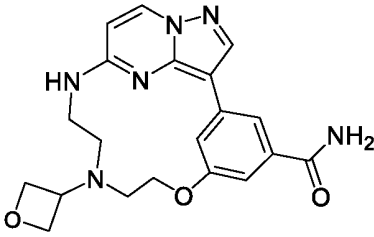
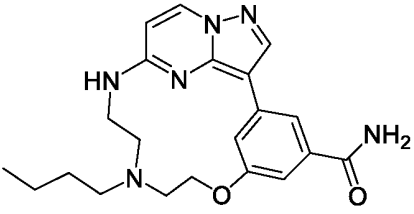
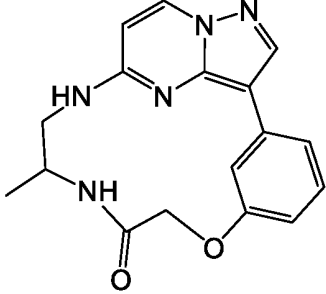
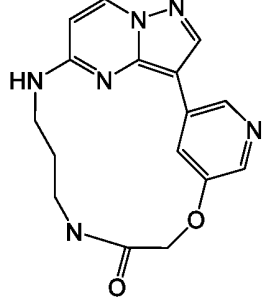
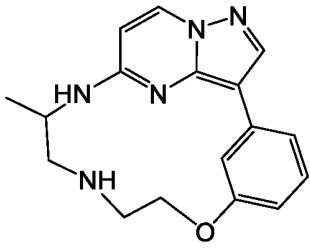
保持時間 : 1.952

【 0 1 6 9】

【表 1 - 1】

		10
Compound B19, Example B16	Compound B21, example B61	
		20
Compound B36, Example B23	Compound B48, Example B35	
		30
Compound B74, Example B63	Compound B76, Example B65	
		40
Compound F81, Example F81	Compound F82, Example F82	
		
Compound F83, Example F83	Compound F84, Example F84	

【表 1 - 2】

 <p>Compound F86, Example F86</p>	 <p>Compound F87, Example F87</p>	10
 <p>Compound F88, Example F88</p>	 <p>Compound F89, Example F89</p>	20
 <p>Compound F91, Example F91</p>	 <p>Compound F92, Example F92</p>	
 <p>Compound F105, Example F105</p>	 <p>Compound F106, Example F106</p>	30
 <p>Compound F108, Example F108</p>		40

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 1 7 1 】

表 2 : 融点

【 表 2 】

COMPOUND N°	融点 (°C) MELTING POINT (°C)
F81	370.2
F82	398.4
F83	370.4
F84	454.3
F86	386.2
F87	386.2
F88	402.1
F89	423.3
F91	395.2
F92	395.2
F105	324.2
F106	325.2
F108	310.2

10

20

30

【 0 1 7 2 】

表 3 : LCMSデータ

40

【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
F81	370.2	2.549	2
F82	398.4	2.297	2
F83	370.4	2.385	2
F84	454.3	2.410	2
F86	386.2	2.083	2
F87	386.2	2.131	2
F88	402.1	2.252	2
F89	423.3	2.942	2
F91	395.2	1.789	2
F92	395.2	1.633	2
F105	324.2	2.107	2
F106	325.2	1.343	2
F108	310.2	1.952	2

10

20

30

【 0 1 7 3 】

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。

【 0 1 7 4 】

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。

40

【 0 1 7 5 】

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) ActivityAssay) 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

50

【 0 1 7 6 】

RIP2についてのアッセイは、70 mMのHEPES-NaOH (pH7.5)、3 mMのMgCl₂、3 mMのMnCl₂、3 μMのオルトパ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 (1 5.7 nM) 及び基質 (RBER-Chktide) (2.0 μg/50 μl) を含有する。

【 0 1 7 7 】

反応混液を30℃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。

10

【 0 1 7 8 】

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。

【 0 1 7 9 】

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 μM及び0.1 μM) 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。

【 0 1 8 0 】

表4

【 表 4 】

20

1 μMでの%残存RIP2活性 0.1 μMでの%残存RIP2活性

Compound N° 化合物番号	IC ₅₀ for RIP2 RIP2についてのIC50	%Remaining RIP2 activity at 1 μM	%Remaining RIP2 activity at 0,1 μM
B19		**	**
B21	+++	**	**
B36	+++	**	**
B48	+++	**	**
B74	++	**	**
B76	++	**	*
F81	+++	**	**
F82	+++	**	**
F83	+++	**	**
F84	++	**	**
F86	+++	**	**
F87	+++	**	**
F88	+++	**	**
F89	++	**	**
F91	+++	**	**
F92	+++	**	**
F105	++	**	*
F106	++	ND	ND
F108	++	ND	ND

30

40

50

+は $IC_{50} > 1 \mu M$ を示し、++は $100 \text{ nM} \sim 1 \mu M$ の IC_{50} を示し、+++は $IC_{50} < 100 \text{ nM}$ 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

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/055139

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/5025 A61K31/519 A61K31/5377 C07D471/22 C07D487/18
 C07D487/22 C07D498/18 C07D498/22 C07D513/18 C07D515/18
 A61P29/00 A61P11/06 A61P1/00 A61P19/02 A61P17/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K C07D

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, PASCAL, SCISEARCH, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2013/046029 A1 (IPSEN PHARMA SAS [FR]; ONCODESIGN S A [FR]) 4 April 2013 (2013-04-04) cited in the application	12
A,P	the whole document	1-11,13, 14
X,P	WO 2013/045653 A1 (ONCODESIGN S A [FR]; BLOM PETRA MARCELLA FRANCOISE [BE]; HOFLACK JAN M) 4 April 2013 (2013-04-04) cited in the application	1-8, 11-14
A,P	the whole document, in particular compounds 4-6, 13, 21, 25, 28, 33 in table 1	9,10
	----- -/--	

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

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 April 2014

Date of mailing of the international search report

09/05/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Albrecht, Silke

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/055139

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2004 089182 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 25 March 2004 (2004-03-25) paragraph [0004] - paragraph [0005] paragraph [0053] -----	1-14
A	WO 2013/025958 A1 (GLAXO GROUP LTD [GB]; BURY MICHAEL JONATHAN [US]; CASILLAS LINDA N [US] 21 February 2013 (2013-02-21) the whole document -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/055139

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013046029	A1	04-04-2013	NONE
WO 2013045653	A1	04-04-2013	NONE
JP 2004089182	A	25-03-2004	NONE
WO 2013025958	A1	21-02-2013	AU 2012296411 A1 06-03-2014
		CA 2845630 A1 21-02-2013	
		CO 6880068 A2 28-02-2014	
		TW 201321377 A 01-06-2013	
		WO 2013025958 A1 21-02-2013	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)		A 6 1 P 29/00	1 0 1	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)		A 6 1 P 19/02		
A 6 1 P 17/02 (2006.01)		A 6 1 P 11/06		
A 6 1 P 27/02 (2006.01)		A 6 1 P 17/02		
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 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 3/10		
A 6 1 K 31/529 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 1	
		A 6 1 K 31/529		

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72)発明者 ブロム , ペトラ , マルセラ , フランソワーズ
 ベルギー , ベー - 9 0 7 0 デステルベージェン , ダムヴァレイストラート 4 9 , アスクレピア
 メドケム ソリューションズ ベーフェーベアー
 (72)発明者 ホフラック , ジャン , マリー , シリール , ジョセフ
 ベルギー , ベー - 2 3 9 0 ウェストマル , ローデ - クライスラーン 3 2 , ファームオブシス
 ベーフェーベアー
 (72)発明者 ベンドリッター , パスカル , アンドレ , ルネ
 フランス , エフ - 2 1 8 5 0 エステ . アポリネール , リュ マリエ ドゥ ブルゴーニュ , 1 8
 F ターム (参考) 4C072 AA03 AA06 BB03 BB06 CC05 CC11 DD07 EE09 FF04 GG06
 GG07 GG09 HH05 UU01
 4C086 AA01 AA02 AA03 CB22 MA01 MA04 NA14 NA15 ZA01 ZA33
 ZA62 ZA68 ZA89 ZA96 ZB11 ZB15 ZB26