

(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2004-518651

(P2004-518651A)

(43) 公表日 平成16年6月24日(2004.6.24)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 471/04

A61K 31/506

A61P 31/12

A61P 31/22

F I

C07D 471/04 105A

A61K 31/506

A61P 31/12

A61P 31/22

テーマコード (参考)

4C065

4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 194 頁)

(21) 出願番号 特願2002-549678 (P2002-549678)
 (86) (22) 出願日 平成13年11月26日 (2001.11.26)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年6月12日 (2003.6.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/044210
 (87) 国際公開番号 W02002/048147
 (87) 国際公開日 平成14年6月20日 (2002.6.20)
 (31) 優先権主張番号 60/255,763
 (32) 優先日 平成12年12月15日 (2000.12.15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/274,284
 (32) 優先日 平成13年3月8日 (2001.3.8)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/315,089
 (32) 優先日 平成13年8月27日 (2001.8.27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 397009934
 グラクソ グループ リミテッド
 GLAXO GROUP LIMITED
 イギリス ミドルセックス ユービー6
 Oエヌエヌ グリーンフォード パークレ
 ー アベニュー グラクソ ウェルカム
 ハウス (番地なし)
 Glaxo Wellcome Hous
 e, Berkeley Avenue G
 reenford, Middlesex
 UB6 ONN, Great Brita
 in
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔

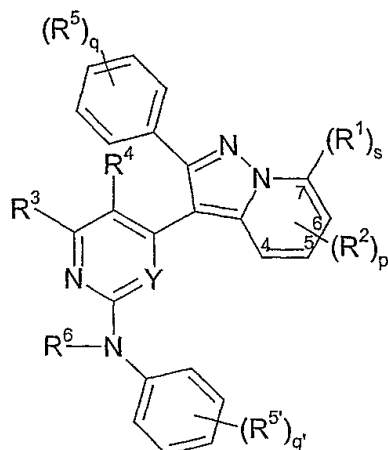
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 治療用化合物

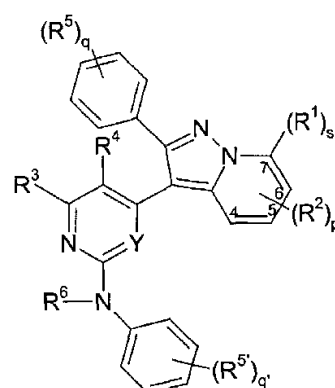
(57) 【要約】

本発明は式 (I) :

【化1】



I



(I)

[式中、全ての置換基は本明細書に定義したとおりである。]

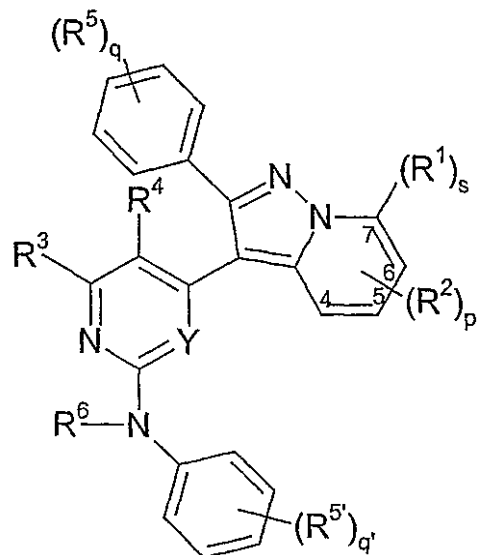
の化合物、それを含む医薬組成物、その製造方法及びそ

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



I

10

20

40

50

[式中、

s は、0 又は 1 であり；

p は、0、1、2 又は 3 であり；

R¹ 及び R² は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、- R^{1 0} シクロアルキル、- N R⁷ R⁸、Ay、- NHR^{1 0} Ay、- NR⁷ Ay、Het、- NHHet、- NHR^{1 0} Het、- R^{1 0} Ay、- R^{1 0} Het、- OR⁷、- OAy、- OHet、- OR^{1 0} Ay、- OR^{1 0} Het、- R^{1 0} OR⁹、- R^{1 0} NR⁷ R⁸、- R^{1 0} NR⁷ Ay、- R^{1 0} C(O) R⁹、- C(O) R⁹、- C(O) Ay、- C(O) Het、- CO₂ R⁹、- R^{1 0} CO₂ R⁹、- C(O) NR⁷ R⁸、- C(O) NR⁷ Ay、- C(O) NHR^{1 0} Het、- R^{1 0} C(O) NR⁹ R^{1 1}、- C(S) NR⁹ R^{1 1}、- R^{1 0} C(S) NR⁹ R^{1 1}、- R^{1 0} NHC(NH) NR⁹ R^{1 1}、- C(NH) NR⁷ R⁸、- C(NH) NR⁷ Ay、- R^{1 0} C(NH) NR⁹ R^{1 1}、- S(O)₂ NR⁷ R⁸、- S(O)₂ NR⁷ Ay、- R^{1 0} SO₂ NHCOR⁹、- R^{1 0} SO₂ NR⁹ R^{1 1}、- R^{1 0} SO₂ R⁹、- S(O)_n R⁹、シアノ、アジド及びニトロからなる群より選択される；か、又は、

2つの隣接する R² 基はそれらが結合している原子と一緒にあって、5 - 若しくは 6 - 員の、シクロアルキル又は 1 若しくは 2 個のヘテロ原子を含むヘテロ環式基を形成する；か、又は、

R² は C - 6 位であり、そして R¹ 及び R² はそれらが結合している原子と一緒にあって、5 - 若しくは 6 - 員の、シクロアルキル又は 1 若しくは 2 個のヘテロ原子を含むヘテロ環式基を形成し；

(ここで、s が 0 の場合には、p が 1、2 又は 3 で、そして少なくとも 1 つの R² が - N R⁷ R⁸、- NHR^{1 0} Ay、- NR⁷ Ay、- NHHet、及び - NHR^{1 0} Het からなる群より選択される。)；

各 R⁷ 及び R⁸ は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、- R^{1 0} シクロアルキル、- OR⁹、- R^{1 0} OR⁹、- NR⁹ R^{1 1}、- R^{1 0} NR⁹ R^{1 1}、- R^{1 0} C(O) R⁹、- C(O) R⁹、- CO₂ R⁹、- R^{1 0} CO₂ R⁹、- C(O) NR⁹ R^{1 1}、- R^{1 0} C(O) NR⁹ R^{1 1}、- C(S) NR⁹ R^{1 1}、- R^{1 0} C(S) NR⁹ R^{1 1}、- R^{1 0} NH

$C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NH SO_2R^9$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-R^{10}SO_2R^{10}$ 、 $-R^{10}NHCOR^9$ 、及び $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ からなる群より選択され；

各 R^9 及び R^{11} は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、H、アルキル、シクロアルキル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-R^{10}OH$ 、 $-R^{10}OR^{10}$ 、及び $-R^{10}NR^{10}R^{10}$ からなる群より選択され；

各 R^{10} は、同一か又は異なっており、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、及びアルキニルからなる群より選択され；

Ay はアリールであり；

Het は5 - 若しくは6 - 員ヘテロ環式又はヘテロアリール基であり；

n は0、1又は2であり；

Y はN又はCHであり；

R^3 及び R^4 は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、H、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、 $-OR^7$ 、 $-R^{10}OR^7$ 、 $-R^{10}O Ay$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $C(O) Ay$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-CO_2 Ay$ 、 $-SO_2NHR^9$ 、 Ay 、 $-O Ay$ 、 $-NR^7 Ay$ 、 $-R^{10}NR^7 Ay$ 、Het、 $-NHHet$ 、及び $-NHR^{10}Het$ からなる群より選択され；

R^6 は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-R^{10}NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-R^{10}CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NH SO_2R^9$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-R^{10}SO_2R^{10}$ 、 $-R^{10}NHCOR^9$ 、及び $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ からなる群より選択され；

q及びq'は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、0、1、2、3、4及び5からなる群より選択され；

各 R^5 及び $R^{5'}$ は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-NR^7R^8$ 、 Ay 、 $-NHR^{10} Ay$ 、 $-NR^7 Ay$ 、Het、 $-NHHet$ 、 $-NHR^{10} Het$ 、 $-OR^7$ 、 $-O Ay$ 、 $-O Het$ 、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-R^{10}NR^7 Ay$ 、 $-R^{10}C(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O) Ay$ 、 $-C(O) Het$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-R^{10}CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7 Ay$ 、 $-C(O)NHR^{10} Het$ 、 $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^7R^8$ 、 $-C(NH)NR^7 Ay$ 、 $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-S(O)_2NR^7 Ay$ 、 $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ 、 $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}SO_2R^9$ 、 $-S(O)_nR^9$ 、シアノ、アジド及びニトロからなる群より選択される；か、又は、

2つの隣接する R^5 又は $R^{5'}$ 基はそれらが結合している原子と一緒にあって、5 - 若しくは6 - 員の、シクロアルキル、アリール、1若しくは2個のヘテロ原子を含むヘテロ環式基又は1若しくは2個のヘテロ原子を含むヘテロアリール基を形成する。]

の化合物、並びにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び生理学的に機能的な誘導体(physiologically functional derivatives)。

【請求項2】

s が1である請求項1記載の化合物。

【請求項3】

p が0又は1である請求項1又は2記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 4】

R^1 が、ハロ、アルキル、シクロアルキル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-NR^7R^8$ 、 Ay 、 $-NHR^{10}Ay$ 、 $-NR^7Ay$ 、 Het 、 $-NHHet$ 、 $-NHR^{10}Het$ 、 $-OR^7$ 、 $-O Ay$ 、 $-OHet$ 、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-S(O)_nR^9$ 、シアノ、アジド及びニトロからなる群より選択される請求項 1～3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 が、ハロ、アルキル、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7Ay$ 、 Het 、 $-NHHet$ 、 $-NHR^{10}Het$ 、 $-OR^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 及び $-S(O)_nR^9$ からなる群より選択される請求項 1～3 のいずれか 1 項記載の化合物。 10

【請求項 6】

各 R^2 は、同一か又は異なっており、独立して、ハロ、アルキル、 $-OR^7$ 、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $C(O)Het$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 Ay 、 $-O Ay$ 、 $-NR^7Ay$ 、 $-NHR^{10}Ay$ 、 $-C(O)NR^7Ay$ 、 Het 、 $-C(O)NHR^{10}Het$ 、 $-NHHet$ 、 $-NHR^{10}Het$ 、 $-S(O)_nR^9$ 、シアノ、アジド及びニトロからなる群より選択される請求項 1～5 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 7】

各 R^2 が、同一か又は異なっており、独立して、ハロ、アルキル、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7Ay$ 、 $-NHHet$ 及び $-C(O)NR^7R^8$ からなる群より選択される請求項 1～5 のいずれか 1 項記載の化合物。 20

【請求項 8】

Y が N である請求項 1～7 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 9】

Y が CH である請求項 1～7 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 10】

R^3 及び R^4 が、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、H、ハロ、アルキル、 $-OR^7$ 、 $-R^{10}OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-CO_2R^7$ 及び Ay からなる群より選択される請求項 1～9 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 11】

R^3 及び R^4 がそれぞれ H である請求項 1～9 のいずれか 1 項記載の化合物。 30

【請求項 12】

q が、0、1 及び 2 からなる群より選択される請求項 1～11 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 13】

q' が、0、1、2 及び 3 からなる群より選択される請求項 1～12 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 14】

q が 1 である請求項 1～13 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 15】

各 R^5 及び $R^{5'}$ 、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、 $-OR^7$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 Ay 、 $-O Ay$ 、 $-NR^7Ay$ 、 $-NHR^{10}Ay$ 、 $-C(O)NR^7Ay$ 、 Het 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、シアノ、ニトロ及びアジドからなる群より選択される請求項 1～14 のいずれか 1 項記載の化合物。 40

【請求項 16】

各 R^5 及び $R^{5'}$ が、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、ハロ、アルキル、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、シアノ、ニトロ及びアジドからなる群より選択される請求項 1～14 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 17】

R^6 が、H、アルキル、シクロアルキル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-C(O)R^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 及び $-R^{10}SO_2NHCO_2R^9$ からなる群より選択される請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 18】

R^6 が H である請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 19】

3 - (2 - アニリノ - 4 - ピリミジニル) - N - シクロペンチル - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - アミン；

N - シクロペンチル - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [2 - (3, 4, 5 - トリメトキシアニリノ) - 4 - ピリミジニル] ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - アミン； 10

N - シクロペンチル - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [2 - (4 - メトキシアニリノ) - 4 - ピリミジニル] ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - アミン；

N - シクロペンチル - 3 - [2 - (4 - フルオロアニリノ) - 4 - ピリミジニル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - アミン；

[3 - (4 - [7 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - 2 - ピリミジニル} アミノ) フェニル] (フェニル) メタノン；

N - [3 - (2 - アニリノ - 4 - ピリミジニル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル] - N - シクロペンチルアミン； 20

3 - (2 - アニリノ - 4 - ピリミジニル) - 5 - クロロ - N - シクロペンチル - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - アミン；

N - {4 - [5 - クロロ - 7 - (エチルスルファニル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - 2 - ピリミジニル} - N - フェニルアミン；

N - シクロペンチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - [2 - (3 - ニトロアニリノ) - 4 - ピリミジニル] ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - アミン；

[3 - (4 - [7 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - 2 - ピリミジニル} アミノ) フェニル] メタノール； 30

N^1 - {4 - [7 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - 2 - ピリミジニル} - 1, 3 - ベンゼンジアミン； 及び、

3 - [2 - (3 - アジドアニリノ) - 4 - ピリミジニル] - N - シクロペンチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - アミン；

からなる群より選択される化合物、並びにその薬学的に許容される塩、溶媒和物及び生理学的に機能的な誘導体。

【請求項 20】

請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 21】

薬学的に許容される担体又は希釈剤をさらに含む請求項 20 記載の医薬組成物。 40

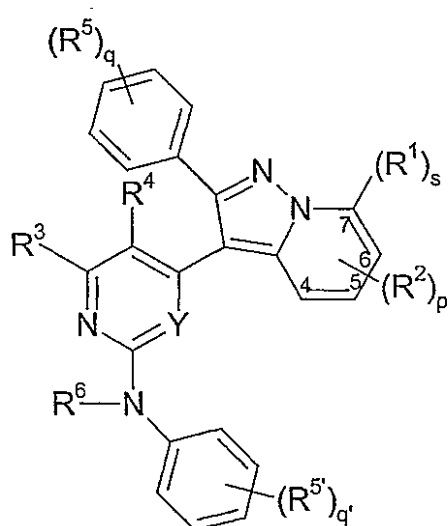
【請求項 22】

アシクロビル (aciclovir) 及びバラシクロビル (valaciclovir) からなる群より選択される抗ウイルス剤をさらに含む請求項 20 記載の医薬組成物。

【請求項 23】

動物のヘルペスウイルス感染を予防又は治療する方法であって、式 (I)：

【化 2】



I

10

[式中、

s は、0 又は 1 であり；

p は、0、1、2 又は 3 であり；

R¹ 及び R² は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、ハロ、アルキル、アルケ
 ニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、- R¹⁰ シクロアルキル、- N
 R⁷ R⁸、Ay、- NHR¹⁰ Ay、- NR⁷ Ay、Het、- NHHet、- NHR¹⁰
 Het、- R¹⁰ Ay、- R¹⁰ Het、- OR⁷、- OAy、- OHet、- OR¹⁰
 Ay、- OR¹⁰ Het、- R¹⁰ OR⁹、- R¹⁰ NR⁷ R⁸、- R¹⁰ NR⁷ Ay
 、- R¹⁰ C(O) R⁹、- C(O) R⁹、- C(O) Ay、- C(O) Het、- CO
 2 R⁹、- R¹⁰ CO₂ R⁹、- C(O) NR⁷ R⁸、- C(O) NR⁷ Ay、- C(O)
) NHR¹⁰ Het、- R¹⁰ C(O) NR⁹ R¹¹、- C(S) NR⁹ R¹¹、- R¹⁰
 C(S) NR⁹ R¹¹、- R¹⁰ NHC(NH) NR⁹ R¹¹、- C(NH) NR⁷ R⁸
 8、- C(NH) NR⁷ Ay、- R¹⁰ C(NH) NR⁹ R¹¹、- S(O)₂ NR⁷ R⁸
 8、- S(O)₂ NR⁷ Ay、- R¹⁰ SO₂ NHCOR⁹、- R¹⁰ SO₂ NR⁹ R¹¹
 1、- R¹⁰ SO₂ R⁹、- S(O)_n R⁹、シアノ、アジド及びニトロからなる群より
 選択される；か、又は、

20

30

2つの隣接する R² 基はそれらが結合している原子と一緒にあって、5 - 若しくは 6 - 員
 の、シクロアルキル又は 1 若しくは 2 個のヘテロ原子を含むヘテロ環式基を形成する；か
 、又は、

R² は C - 6 位であり、そして R¹ 及び R² はそれらが結合している原子と一緒にあって
 、5 - 若しくは 6 - 員の、シクロアルキル又は 1 若しくは 2 個のヘテロ原子を含むヘテロ
 環式基を形成し；

各 R⁷ 及び R⁸ は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、H、アルキル、シクロ
 アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、- R¹⁰ シクロアルキル、- OR⁹、- R¹⁰
 0 OR⁹、- NR⁹ R¹¹、- R¹⁰ NR⁹ R¹¹、- R¹⁰ C(O) R⁹、- C(O)
 R⁹、- CO₂ R⁹、- R¹⁰ CO₂ R⁹、- C(O) NR⁹ R¹¹、- R¹⁰ C(O)
 NR⁹ R¹¹、- C(S) NR⁹ R¹¹、- R¹⁰ C(S) NR⁹ R¹¹、- R¹⁰ NH
 C(NH) NR⁹ R¹¹、- R¹⁰ C(NH) NR⁹ R¹¹、- C(NH) NR⁹ R¹¹
 、- SO₂ NR⁹ R¹¹、- R¹⁰ SO₂ NR⁹ R¹¹、- R¹⁰ NH SO₂ R⁹、- S
 O₂ R¹⁰、- R¹⁰ SO₂ R¹⁰、- R¹⁰ NHCOR⁹、及び - R¹⁰ SO₂ NHC
 OR⁹ からなる群より選択され；

40

各 R⁹ 及び R¹¹ は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、H、アルキル、シク
 ロアルキル、- R¹⁰ シクロアルキル、- R¹⁰ OH、- R¹⁰ OR¹⁰、及び - R¹⁰
 NR¹⁰ R¹⁰ からなる群より選択され；

50

各 R^{10} は、同一か又は異なっており、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、及びアルキニルからなる群より選択され；

Ay はアリアルであり；

Het は 5 - 若しくは 6 - 員ヘテロ環式又はヘテロアリアル基であり；

n は 0、1 又は 2 であり；

Y は N 又は CH であり；

R^3 及び R^4 は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、H、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、 $-OR^7$ 、 $-R^{10}OR^7$ 、 $-R^{10}O Ay$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $C(O)Ay$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-CO_2Ay$ 、 $-SO_2NHR^9$ 、Ay、 $-O Ay$ 、 $-NR^7Ay$ 、 $-R^{10}NR^7Ay$ 、Het、 $-NHHet$ 、及び $-NHR^{10}Het$ からなる群より選択され；

R^6 は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-R^{10}NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-R^{10}CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NH SO_2R^9$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-R^{10}SO_2R^{10}$ 、 $-R^{10}NH COR^9$ 、及び $-R^{10}SO_2NH COR^9$ からなる群より選択され；

q 及び q' は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、0、1、2、3、4 及び 5 からなる群より選択され；

各 R^5 及び $R^{5'}$ は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-NR^7R^8$ 、Ay、 $-NHR^{10}Ay$ 、 $-NR^7Ay$ 、Het、 $-NHHet$ 、 $-NHR^{10}Het$ 、 $-OR^7$ 、 $-O Ay$ 、 $-OHet$ 、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-R^{10}NR^7Ay$ 、 $-R^{10}C(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)Ay$ 、 $-C(O)Het$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-R^{10}CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7Ay$ 、 $-C(O)NHR^{10}Het$ 、 $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^7R^8$ 、 $-C(NH)NR^7Ay$ 、 $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-S(O)_2NR^7Ay$ 、 $-R^{10}SO_2NH COR^9$ 、 $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}SO_2R^9$ 、 $-S(O)_nR^9$ 、シアノ、アジド及びニトロからなる群より選択される；か、又は、

2つの隣接する R^5 又は $R^{5'}$ 基はそれらが結合している原子と一緒にあって、5 - 若しくは 6 - 員の、シクロアルキル、アリアル、1 若しくは 2 個のヘテロ原子を含むヘテロ環式基又は 1 若しくは 2 個のヘテロ原子を含むヘテロアリアル基を形成する。]

の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体 (physiologically functional derivatives) の治療上有効な量を該動物に投与することを含む前記方法。

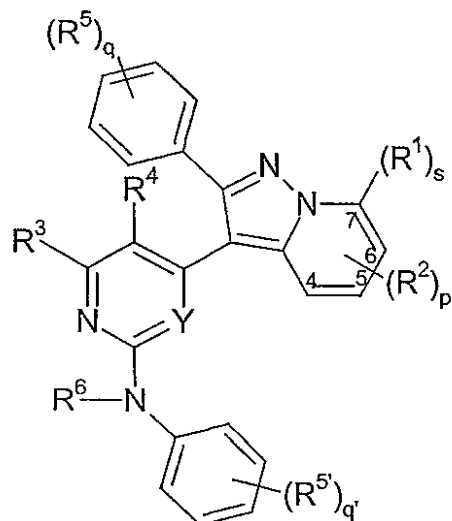
【請求項 24】

前記ヘルペスウイルス感染が、単純ヘルペスウイルス 1 型、単純ヘルペスウイルス 2 型、サイトメガロウイルス、エプスタイン・バーウイルス (Epstein Barr Virus)、带状疱疹ウイルス、ヒトヘルペスウイルス 6 型、ヒトヘルペスウイルス 7 型及びヒトヘルペスウイルス 8 型からなる群より選択される請求項 23 記載の方法。

【請求項 25】

動物のヘルペスウイルス感染に関連する症状若しくは疾患を予防又は治療する方法であって、式 (I)：

【化 3】



I

10

[式中、

s は、0 又は 1 であり；

p は、0、1、2 又は 3 であり；

R¹ 及び R² は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、ハロ、アルキル、アルケ
 ニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、- R^{1 0} シクロアルキル、- N
 R⁷ R⁸、Ay、- NHR^{1 0} Ay、- NR⁷ Ay、Het、- NHHet、- NHR^{1 0}
 Het、- R^{1 0} Ay、- R^{1 0} Het、- OR⁷、- OAy、- OHet、- OR^{1 0}
 Ay、- OR^{1 0} Het、- R^{1 0} OR⁹、- R^{1 0} NR⁷ R⁸、- R^{1 0} NR⁷ Ay
 、- R^{1 0} C(O) R⁹、- C(O) R⁹、- C(O) Ay、- C(O) Het、- CO
 2 R⁹、- R^{1 0} CO₂ R⁹、- C(O) NR⁷ R⁸、- C(O) NR⁷ Ay、- C(O)
) NHR^{1 0} Het、- R^{1 0} C(O) NR⁹ R^{1 1}、- C(S) NR⁹ R^{1 1}、- R^{1 0}
 C(S) NR⁹ R^{1 1}、- R^{1 0} NHC(NH) NR⁹ R^{1 1}、- C(NH) NR⁷ R⁸
 8、- C(NH) NR⁷ Ay、- R^{1 0} C(NH) NR⁹ R^{1 1}、- S(O)₂ NR⁷ R⁸
 8、- S(O)₂ NR⁷ Ay、- R^{1 0} SO₂ NHCOR⁹、- R^{1 0} SO₂ NR⁹ R^{1 1}
 1、- R^{1 0} SO₂ R⁹、- S(O)_n R⁹、シアノ、アジド及びニトロからなる群より
 選択される；か、又は、

20

30

2つの隣接する R² 基はそれらが結合している原子と一緒にあって、5 - 若しくは 6 - 員
 の、シクロアルキル又は 1 若しくは 2 個のヘテロ原子を含むヘテロ環式基を形成する；か
 、又は、

R² は C - 6 位であり、そして R¹ 及び R² はそれらが結合している原子と一緒にあって
 、5 - 若しくは 6 - 員の、シクロアルキル又は 1 若しくは 2 個のヘテロ原子を含むヘテロ
 環式基を形成し；

各 R⁷ 及び R⁸ は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、H、アルキル、シクロ
 アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、- R^{1 0} シクロアルキル、- OR⁹、- R^{1 0}
 0 OR⁹、- NR⁹ R^{1 1}、- R^{1 0} NR⁹ R^{1 1}、- R^{1 0} C(O) R⁹、- C(O)
 R⁹、- CO₂ R⁹、- R^{1 0} CO₂ R⁹、- C(O) NR⁹ R^{1 1}、- R^{1 0} C(O)
 NR⁹ R^{1 1}、- C(S) NR⁹ R^{1 1}、- R^{1 0} C(S) NR⁹ R^{1 1}、- R^{1 0} NH
 C(NH) NR⁹ R^{1 1}、- R^{1 0} C(NH) NR⁹ R^{1 1}、- C(NH) NR⁹ R^{1 1}
 、- SO₂ NR⁹ R^{1 1}、- R^{1 0} SO₂ NR⁹ R^{1 1}、- R^{1 0} NH SO₂ R⁹、- S
 O₂ R^{1 0}、- R^{1 0} SO₂ R^{1 0}、- R^{1 0} NHCOR⁹、及び - R^{1 0} SO₂ NHC
 OR⁹ からなる群より選択され；

40

各 R⁹ 及び R^{1 1} は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、H、アルキル、シク
 ロアルキル、- R^{1 0} シクロアルキル、- R^{1 0} OH、- R^{1 0} OR^{1 0}、及び - R^{1 0}
 NR^{1 0} R^{1 0} からなる群より選択され；

50

各 R^{10} は、同一か又は異なっており、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、及びアルキニルからなる群より選択され；

Ay はアリールであり；

Het は 5 - 若しくは 6 - 員ヘテロ環式又はヘテロアリール基であり；

n は 0、1 又は 2 であり；

Y は N 又は CH であり；

R^3 及び R^4 は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、H、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、 $-OR^7$ 、 $-R^{10}OR^7$ 、 $-R^{10}OAY$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $C(O)AY$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-CO_2AY$ 、 $-SO_2NHR^9$ 、AY、 $-OAY$ 、 $-NR^7AY$ 、 $-R^{10}NR^7AY$ 、Het、 $-NHHet$ 、及び $-NHR^{10}Het$ からなる群より選択され；

R^6 は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-R^{10}NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-R^{10}CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NH SO_2R^9$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-R^{10}SO_2R^{10}$ 、 $-R^{10}NHCOR^9$ 、及び $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ からなる群より選択され；

q 及び q' は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、0、1、2、3、4 及び 5 からなる群より選択され；

各 R^5 及び $R^{5'}$ は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-NR^7R^8$ 、AY、 $-NHR^{10}AY$ 、 $-NR^7AY$ 、Het、 $-NHHet$ 、 $-NHR^{10}Het$ 、 $-OR^7$ 、 $-OAY$ 、 $-OHet$ 、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-R^{10}NR^7AY$ 、 $-R^{10}C(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)AY$ 、 $-C(O)Het$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-R^{10}CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7AY$ 、 $-C(O)NHR^{10}Het$ 、 $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^7R^8$ 、 $-C(NH)NR^7AY$ 、 $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-S(O)_2NR^7AY$ 、 $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ 、 $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}SO_2R^9$ 、 $-S(O)_nR^9$ 、シアノ、アジド及びニトロからなる群より選択される；か、又は、

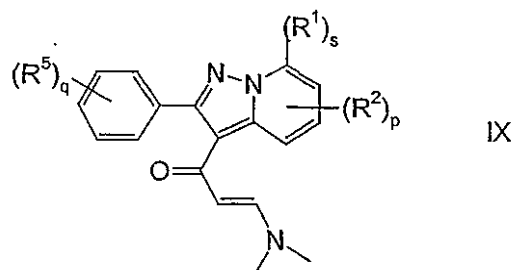
2つの隣接する R^5 又は $R^{5'}$ 基はそれらが結合している原子と一緒にあって、5 - 若しくは 6 - 員の、シクロアルキル、アリール、1 若しくは 2 個のヘテロ原子を含むヘテロ環式基又は 1 若しくは 2 個のヘテロ原子を含むヘテロアリール基を形成する。]

の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体の治療上有効な量を該動物に投与することを含む前記方法。

【請求項 26】

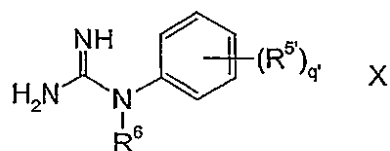
Y が N であり、 R^3 が H であり、そして R^4 が H である請求項 1 記載の化合物の製造方法であって、式 (IX)：

【化 4】



の化合物と、式 (X) :

【化 5】



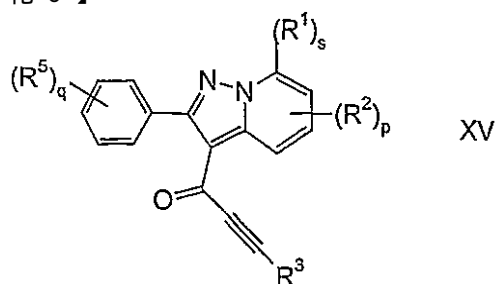
の化合物とを反応させることを含む前記方法。

【請求項 27】

10

Y が N であり； R^3 が H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、 $-R^{10}OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ （ここで、 R^7 及び R^8 は H でない）、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-SO_2NHR^9$ 、 Ay 、及び Het からなる群より選択され、そして R^4 は H である請求項 1 記載の化合物の製造方法であって、式 (XV) :

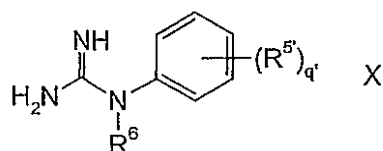
【化 6】



20

の化合物と、式 (X) :

【化 7】



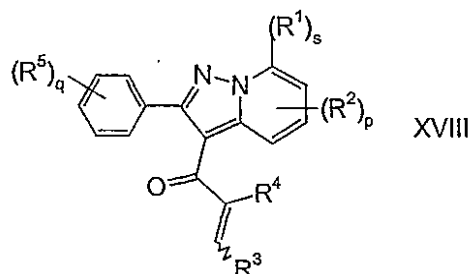
30

の化合物とを反応させることを含む前記方法。

【請求項 28】

Y が N である請求項 1 記載の化合物の製造方法であって、式 (XVIII) :

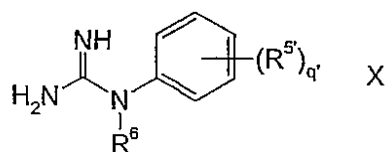
【化 8】



40

の化合物と、式 (X) :

【化 9】



50

の化合物とを反応させ、次いで酸化芳香族化 (o x i d a t i v e a r o m a t i z a t i o n) することを含む前記方法。

【請求項 29】

式 (I) の化合物をその薬学的に許容される塩、溶媒和物又は生理学的に機能的な誘導体に変換する工程をさらに含む請求項 26 ~ 28 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 30】

式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体を、別の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体に変換する工程をさらに含む請求項 26 ~ 28 のいずれか 1 項記載の方法。

10

【請求項 31】

治療に使用するための請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 32】

動物のヘルペスウイルス感染の予防又は治療に使用するための請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 33】

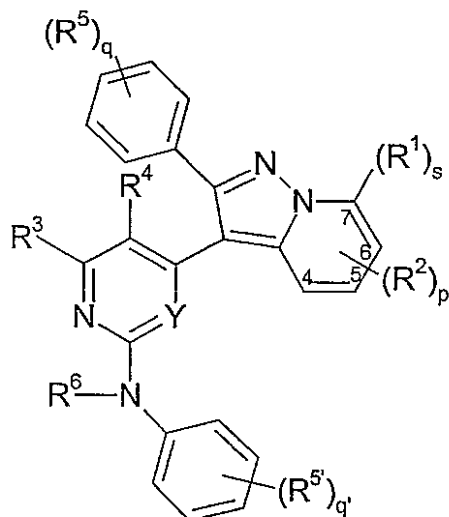
動物のヘルペスウイルス感染に関連する症状若しくは疾患の予防又は治療に使用するための請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 34】

動物のヘルペスウイルス感染の予防又は治療のための医薬の製造のための式 (I) :

20

【化 10】



I

30

[式中、

s は、0 又は 1 であり；

p は、0、1、2 又は 3 であり；

R¹ 及び R² は、同一か又は異なり、それぞれ独立して、ハロ、アルキル、アルケ
ニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、- R¹⁰ シクロアルキル、- N
R⁷ R⁸、Ay、- NHR¹⁰ Ay、- NR⁷ Ay、Het、- NHHet、- NHR¹⁰
Het、- R¹⁰ Ay、- R¹⁰ Het、- OR⁷、- OAy、- OHet、- OR¹⁰
Ay、- OR¹⁰ Het、- R¹⁰ OR⁹、- R¹⁰ NR⁷ R⁸、- R¹⁰ NR⁷ Ay
、- R¹⁰ C(O) R⁹、- C(O) R⁹、- C(O) Ay、- C(O) Het、- CO
2 R⁹、- R¹⁰ CO₂ R⁹、- C(O) NR⁷ R⁸、- C(O) NR⁷ Ay、- C(O)
) NHR¹⁰ Het、- R¹⁰ C(O) NR⁹ R¹¹、- C(S) NR⁹ R¹¹、- R¹⁰
C(S) NR⁹ R¹¹、- R¹⁰ NHC(NH) NR⁹ R¹¹、- C(NH) NR⁷ R⁸
、- C(NH) NR⁷ Ay、- R¹⁰ C(NH) NR⁹ R¹¹、- S(O)₂ NR⁷ R⁸
、- S(O)₂ NR⁷ Ay、- R¹⁰ SO₂ NHCOR⁹、- R¹⁰ SO₂ NR⁹ R¹¹

40

50

R^1 、 $-R^{10}SO_2R^9$ 、 $-S(O)_nR^9$ 、シアノ、アジド及びニトロからなる群より選択される；か、又は、

2つの隣接する R^2 基はそれらが結合している原子と一緒にあって、5 - 若しくは6 - 員の、シクロアルキル又は1若しくは2個のヘテロ原子を含むヘテロ環式基を形成する；か、又は、

R^2 はC - 6位であり、そして R^1 及び R^2 はそれらが結合している原子と一緒にあって、5 - 若しくは6 - 員の、シクロアルキル又は1若しくは2個のヘテロ原子を含むヘテロ環式基を形成し；

各 R^7 及び R^8 は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-R^{10}CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHHSO_2R^9$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-R^{10}SO_2R^{10}$ 、 $-R^{10}NHCOR^9$ 、及び $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ からなる群より選択され；

各 R^9 及び R^{11} は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、H、アルキル、シクロアルキル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-R^{10}OH$ 、 $-R^{10}OR^{10}$ 、及び $-R^{10}NR^{10}R^{10}$ からなる群より選択され；

各 R^{10} は、同一か又は異なっており、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、及びアルキニルからなる群より選択され；

Ayはアリールであり；

Hetは5 - 若しくは6 - 員ヘテロ環式又はヘテロアリール基であり；

nは0、1又は2であり；

YはN又はCHであり；

R^3 及び R^4 は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、H、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、 $-OR^7$ 、 $-R^{10}OR^7$ 、 $-R^{10}OAY$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $C(O)AY$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-CO_2AY$ 、 $-SO_2NHR^9$ 、AY、 $-OAY$ 、 $-NR^7AY$ 、 $-R^{10}NR^7AY$ 、Het、 $-NHHet$ 、及び $-NHR^{10}Het$ からなる群より選択され；

R^6 は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-R^{10}NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-R^{10}CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHHSO_2R^9$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-R^{10}SO_2R^{10}$ 、 $-R^{10}NHCOR^9$ 、及び $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ からなる群より選択され；

q及びq'は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、0、1、2、3、4及び5からなる群より選択され；

各 R^5 及び $R^{5'}$ は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-NR^7R^8$ 、AY、 $-NHR^{10}AY$ 、 $-NR^7AY$ 、Het、 $-NHHet$ 、 $-NHR^{10}Het$ 、 $-OR^7$ 、 $-OAY$ 、 $-OHet$ 、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-R^{10}NR^7AY$ 、 $-R^{10}C(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)AY$ 、 $-C(O)Het$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-R^{10}CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7AY$ 、 $-C(O)NHR^{10}Het$ 、 $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^7R^8$ 、 $-C(NH)NR^7AY$ 、 $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ 、

- S (O)₂ N R⁷ R⁸、- S (O)₂ N R⁷ A y、- R¹⁰ S O₂ N H C O R⁹、- R¹⁰ S O₂ N R⁹ R¹¹、- R¹⁰ S O₂ R⁹、- S (O)_n R⁹、シアノ、アジド及び

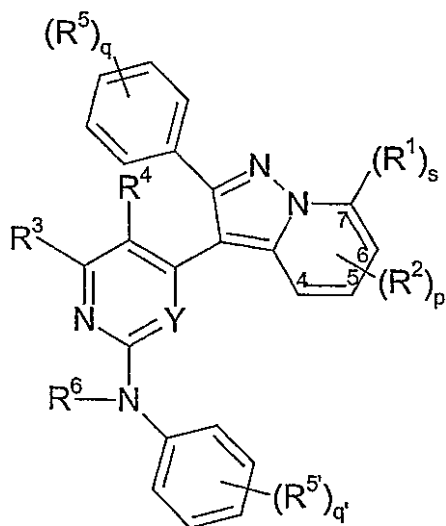
ニトロからなる群より選択される；か、又は、
2つの隣接する R⁵ 又は R^{5'} 基はそれらが結合している原子と一緒にあって、5 - 若しくは6 - 員の、シクロアルキル、アリール、1若しくは2個のヘテロ原子を含むヘテロ環式基又は1若しくは2個のヘテロ原子を含むヘテロアリール基を形成する。]

の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体の使用。

【請求項35】

動物のヘルペスウイルス感染に関連する症状若しくは疾患の予防又は治療のための医薬の製造のための式 (I)：

【化11】



20

[式中、

s は、0 又は 1 であり；

p は、0、1、2 又は 3 であり；

30

R¹ 及び R² は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、- R¹⁰ シクロアルキル、- N R⁷ R⁸、A y、- N H R¹⁰ A y、- N R⁷ A y、H e t、- N H H e t、- N H R¹⁰ H e t、- R¹⁰ A y、- R¹⁰ H e t、- O R⁷、- O A y、- O H e t、- O R¹⁰ A y、- O R¹⁰ H e t、- R¹⁰ O R⁹、- R¹⁰ N R⁷ R⁸、- R¹⁰ N R⁷ A y、- R¹⁰ C (O) R⁹、- C (O) R⁹、- C (O) A y、- C (O) H e t、- C O₂ R⁹、- R¹⁰ C O₂ R⁹、- C (O) N R⁷ R⁸、- C (O) N R⁷ A y、- C (O) N H R¹⁰ H e t、- R¹⁰ C (O) N R⁹ R¹¹、- C (S) N R⁹ R¹¹、- R¹⁰ C (S) N R⁹ R¹¹、- R¹⁰ N H C (N H) N R⁹ R¹¹、- C (N H) N R⁷ R⁸、- C (N H) N R⁷ A y、- R¹⁰ C (N H) N R⁹ R¹¹、- S (O)₂ N R⁷ R⁸、- S (O)₂ N R⁷ A y、- R¹⁰ S O₂ N H C O R⁹、- R¹⁰ S O₂ N R⁹ R¹¹、- R¹⁰ S O₂ R⁹、- S (O)_n R⁹、シアノ、アジド及びニトロからなる群より

40

選択される；か、又は、
2つの隣接する R² 基はそれらが結合している原子と一緒にあって、5 - 若しくは6 - 員の、シクロアルキル又は1若しくは2個のヘテロ原子を含むヘテロ環式基を形成する；か、又は、

R² はC - 6位であり、そしてR¹ 及びR² はそれらが結合している原子と一緒にあって、5 - 若しくは6 - 員の、シクロアルキル又は1若しくは2個のヘテロ原子を含むヘテロ環式基を形成し；

各 R⁷ 及び R⁸ は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、H、アルキル、シクロ

50

アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-R^{10}CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHHSO_2R^9$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-R^{10}SO_2R^{10}$ 、 $-R^{10}NHCOR^9$ 、及び $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ からなる群より選択され；

各 R^9 及び R^{11} は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、H、アルキル、シクロアルキル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-R^{10}OH$ 、 $-R^{10}OR^{10}$ 、及び $-R^{10}NR^{10}R^{10}$ からなる群より選択され；

各 R^{10} は、同一か又は異なっており、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、及びアルキニルからなる群より選択され；

Ay はアリアルであり；

Het は5 - 若しくは6 - 員ヘテロ環式又はヘテロアリアル基であり；

n は0、1又は2であり；

Y はN又はCHであり；

R^3 及び R^4 は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、H、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、 $-OR^7$ 、 $-R^{10}OR^7$ 、 $-R^{10}OAY$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $C(O)AY$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-CO_2AY$ 、 $-SO_2NHR^9$ 、AY、 $-OAY$ 、 $-NR^7AY$ 、 $-R^{10}NR^7AY$ 、Het、 $-NHHet$ 、及び $-NHR^{10}Het$ からなる群より選択され；

R^6 は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-R^{10}NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-R^{10}CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHHSO_2R^9$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-R^{10}SO_2R^{10}$ 、 $-R^{10}NHCOR^9$ 、及び $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ からなる群より選択され；

q 及びq' は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、0、1、2、3、4及び5からなる群より選択され；

各 R^5 及び $R^{5'}$ は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-NR^7R^8$ 、AY、 $-NHR^{10}AY$ 、 $-NR^7AY$ 、Het、 $-NHHet$ 、 $-NHR^{10}Het$ 、 $-OR^7$ 、 $-OAY$ 、 $-OHet$ 、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-R^{10}NR^7AY$ 、 $-R^{10}C(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)AY$ 、 $-C(O)Het$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-R^{10}CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7AY$ 、 $-C(O)NHR^{10}Het$ 、 $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^7R^8$ 、 $-C(NH)NR^7AY$ 、 $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-S(O)_2NR^7AY$ 、 $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ 、 $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}SO_2R^9$ 、 $-S(O)_nR^9$ 、シアノ、アジド及びニトロからなる群より選択される；か、又は、

2つの隣接する R^5 又は $R^{5'}$ 基はそれらが結合している原子と一緒にあって、5 - 若しくは6 - 員の、シクロアルキル、アリアル、1若しくは2個のヘテロ原子を含むヘテロ環式基又は1若しくは2個のヘテロ原子を含むヘテロアリアル基を形成する。]

の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体の使用。

【請求項36】

10

20

30

40

50

ヘルペスウイルス感染の予防又は治療のための医薬の製造に使用するための請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項記載の化合物を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は新規な化合物、これらの化合物を含む医薬組成物、及び治療におけるこれらの化合物の使用に関する。より詳細には、本発明はヘルペスウイルス感染の予防及び治療のための化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

DNA ウイルスのなかで、ヘルペスグループのものはヒトの最も一般的なウイルス性疾患の源である。該グループには単純ヘルペスウイルス 1 型及び 2 型 (HSV)、帯状疱疹ウイルス (varicella zoster virus: VZV)、サイトメガロウイルス (CMV)、エプスタイン・バーウイルス (Epstein-Barr Virus: EBV)、ヒトヘルペスウイルス 6 型 (HHV-6)、ヒトヘルペスウイルス 7 (HHV-7) 型及びヒトヘルペスウイルス 8 型 (HHV-8) が包含される。HSV-1 及び HSV-2 はヒトの最も一般的な感染病原体のいくつかのものである。これらのウイルスの多くはホストの神経細胞で持続することができる。；一旦感染すると、各個体は肉体的及び心理学的な苦悩となり得る再発性の感染の臨床的症候のリスクを負う。

【0003】

単純ヘルペスウイルス (HSV-1 及び -2) は、口唇ヘルペス及び性器ヘルペスの原因となる病原体である。HSV 感染はしばしば皮膚、口及び / 又は性器の広範で衰弱した病変により特徴づけられる。最初の感染 (Primary infections) は無症状性であることもあるが、以前にウイルスに曝された個体における感染よりも重篤となる傾向がある。HSV による眼球感染は角膜炎又は白内障となることもあり、それによりホストの視力が危険にさらされる。新骨 (new-born)、免疫無防備状態の患者における感染、又は感染の中樞神経系への侵入は致命的である。米国単独では 4000 万個体が HSV-2 に感染し、2007 年までには 6000 万まで増加すると予測されている。HSV-2 に感染した個体のうち 80% 以上は保有していることに気付かず、ウイルスを蔓延させており、診断を受けたそれらの 20% 未満のものは経口治療を受けている。感染人口のうち 5% 未満が治療を受けているのが正味の結果である。同様に HSV-1 ウイルスを保有している全世界の 5 億 3000 万のうち症候性人口の 81% が未治療のままである。HSV 感染には治療法はなく、一旦感染するとその個体は休眠状態で一生ウイルスを保有する。潜伏期からのウイルスの再活性は定期的に起こり、ストレス、環境的要因、及び / 又はホストの免疫系の抑制により引き起こされるかもしれない。現在ではバラシクロビル (valaciclovir; VALTREX (商標)) 及びアシクロビル (aciclovir; ZOVIRAX (商標)) のようなヌクレオシド類縁体の使用が性器ヘルペスウイルスの発生を管理するための標準的な治療である。

【0004】

VZV は水痘及び帯状疱疹を引き起こすヘルペスウイルスである。水痘は免疫のないホストで起こる初期の疾病であり、若い小児では通常小水胞性発疹及び発熱により特徴付けられる穏やかな病気である。帯状疱疹 (Shingles 又は zoster) は以前に VZV に感染した成人で起こる該疾病の再発形態である。帯状疱疹の臨床的症候は一側性及び皮節分布 (dermatomal in distribution) である神経痛及び小水胞性皮膚発疹 (vesicular skin rash) により特徴付けられる。炎症の広がりにより麻痺又は痙攣に導かれ得る。髄膜が冒された場合には昏睡となり得る。VZV は、移植目的のために又は悪性新生物の治療のために免疫抑制剤を受けた患者において深刻な懸念であり、障害を受けた免疫系のために AIDS 患者の深刻な合併症である。

【0005】

他のヘルペスウイルスと同じように、CMV感染はウイルスと宿主との生涯にわたる関係となり得る。妊娠中の母体の感染による先天的な感染は死亡又は甚だしい疾病（小頭症、肝脾腫、黄疸，精神発達遅滞）、盲目となる網膜炎、それよりは重篤でない形態（発育不全、並びに胸部及び耳感染への感染のしやすさ）のような臨床的作用を生じることがある。例えば、悪性疾患、移植後の免疫抑制剤による治療の結果免疫無防備状態である患者のCMV感染、又はヒト免疫不全症ウイルス感染は網膜炎、間質性肺炎、胃腸障害及び神経性疾患を生じることもある。CMV感染は再狭窄及びアテローム性動脈硬化症を含む心血管性疾患及び症状にも関係する。

【0006】

EBVにより引き起こされる主な疾患は、急性又は慢性の伝染性単核球症（伝染性単核球症）である。他のEBV又はEBV関連疾患の例としては、先天性又は後天性細胞免疫不全の人間でしばしば起こるリンパ球増殖性疾患、主に若い少年で起こる伴性（X-linked）リンパ球増殖性疾患、EBV-関連B-細胞腫瘍、ホジキン病、上咽頭癌、バーキットリンパ腫（Burkitt lymphoma）、非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin's lymphoma）、胸腺腫及び口毛髪状白斑（oral hairy leukoplakia）が挙げられる。EBV感染は種々の肺を含む気道上部及び下部の上皮細胞由来腫瘍と関連しても見出される。EBV感染は慢性疲労症候群及び多発性硬化症を含む他の疾患及び症状とも関連している。

【0007】

HHV-6は、それぞれ子供の乳児性発疹（infantum subitum）及び腎臓拒絶反応（kidney rejection）及び腎臓の間質肺炎（interstitial pneumonia in kidney）並びに骨髄移植患者の原因である病原体であることが示されており、多発性硬化症等のほかの疾患と関連しているかもしれない。骨髄移植患者では幹細胞数の抑制の証拠もある。HHV-7は病因学的に未決定のものである。

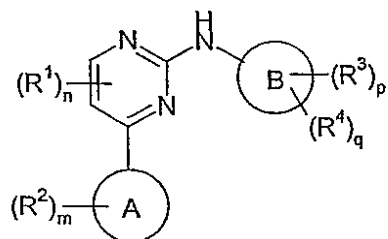
【0008】

B型肝炎ウイルス（HBV）は世界的に主要な重要度の高いウイルス病原体である。該ウイルスは病原学的に初期の肝臓ガンに関連し、世界の肝臓ガンの80%の原因であると考えられている。HBV感染の臨床的影響は頭痛、発熱、倦怠感、嘔気、嘔吐、摂食障害及び腹痛の範囲にわたる。ウイルスの複製は通常免疫反応により制御される（ヒトにおいて数週間又は数ヶ月続く回復過程とともに）が、感染は上述のような持続的な慢性肝疾患に導くより重大なものになることもある。

【0009】

アストラゼネカ（AstraZeneca AB）のPCT公開番号WO 01/14375は、式（I）：

【化12】



[式中、環Aはイミダゾ[1,2-a]ピリジン又はピラゾロ[2,3-a]ピリド-3-イルであり； R²はそこに定義されたとおりであり、mは0-5であり； ここで、R²は同一でも異なってもよく； R¹はそこに定義されたとおりであり； nは0-2であり、ここでR¹は同一でも異なってもよく； 環Bはフェニル又はC₅-7シクロアルキル環に縮合したフェニルであり； R³はそこに定義されたとおりであり； pは0-4であり； ここで、R³は同一でも異なってもよく； R⁴はそこに定

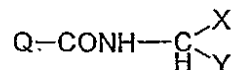
義されたとおりであり； q は 0 - 2 であり； ここで、 R^4 は同一でも異なってもよく； そして、 $p + q$ は 5 以下である。]

のイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン及びピラゾロ[2, 3 - a]ピリジン誘導体又はその薬学的に許容される塩若しくは *in vivo* で加水分解可能なエステルに関する。細胞周期 (cell cycle) キナーゼ CDK 2、CDK 4 及び CDK 6 の阻害における式 (I) の化合物の使用も記載されている。

【0010】

Mitsudera らの米国特許第 5, 498, 774 号及び欧州特許第 0 404 190 号は、一般式 (I)：

【化13】



[式中、 Q は橋頭位に非置換又は置換窒素原子を有する縮合複素環式基であり、 X は水素原子又は C 、 O 、 S 又は N を介して結合する基であり、及び Y は電子吸引性基である。] の縮合複素環式化合物又はその農業化学上有用な塩に関する。

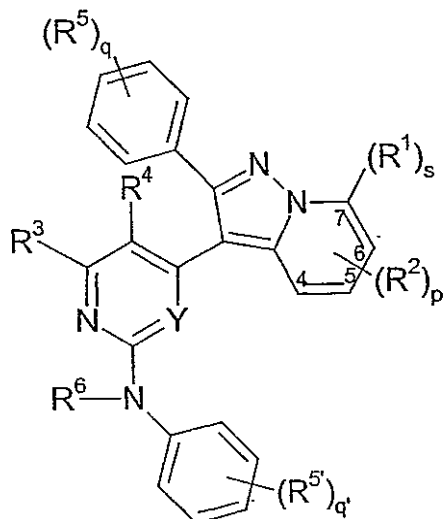
【発明の開示】

【0011】

本発明の第 1 の態様によれば、

式 (I)：

【化14】



I

10

20

30

40

50

[式中、

s は、0 又は 1 であり；

p は、0、1、2 又は 3 であり；

R^1 及び R^2 は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-NR^7R^8$ 、 $-Ay$ 、 $-NHR^{10}Ay$ 、 $-NR^7Ay$ 、 $-Het$ 、 $-NHHet$ 、 $-NHR^{10}Het$ 、 $-R^{10}Ay$ 、 $-R^{10}Het$ 、 $-OR^7$ 、 $-OAY$ 、 $-OHet$ 、 $-OR^{10}Ay$ 、 $-OR^{10}Het$ 、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-R^{10}NR^7Ay$ 、 $-R^{10}C(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)Ay$ 、 $-C(O)Het$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-R^{10}CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7Ay$ 、 $-C(O)NHR^{10}Het$ 、 $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^7R^8$ 、 $-C(NH)NR^7Ay$ 、 $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-S(O)_2NR^7Ay$ 、 $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ 、 $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$

R^1 、 $-R^{10}SO_2R^9$ 、 $-S(O)_nR^9$ 、シアノ、アジド及びニトロからなる群より選択される；か、又は、

2つの隣接する R^2 基はそれらが結合している原子と一緒にあって、5 - 若しくは6 - 員の、シクロアルキル又は1若しくは2個のヘテロ原子を含むヘテロ環式基を形成する；か、又は、

R^2 はC - 6位であり、そして R^1 及び R^2 はそれらが結合している原子と一緒にあって、5 - 若しくは6 - 員の、シクロアルキル又は1若しくは2個のヘテロ原子を含むヘテロ環式基を形成し；

(ここで、sが0の場合には、pが1、2又は3で、そして少なくとも1つの R^2 が $-NR^7R^8$ 、 $-NHR^{10}Ay$ 、 $-NR^7Ay$ 、 $-NHHet$ 、及び $-NHR^{10}Het$ からなる群より選択される。)；

各 R^7 及び R^8 は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-R^{10}CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHHSO_2R^9$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-R^{10}SO_2R^{10}$ 、 $-R^{10}NHCOR^9$ 、及び $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ からなる群より選択され；

各 R^9 及び R^{11} は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、H、アルキル、シクロアルキル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-R^{10}OH$ 、 $-R^{10}OR^{10}$ 、及び $-R^{10}NR^{10}R^{10}$ からなる群より選択され；

各 R^{10} は、同一か又は異なっており、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、及びアルキニルからなる群より選択され；

Ayはアリールであり；

Hetは5 - 若しくは6 - 員ヘテロ環式又はヘテロアリール基であり；

nは0、1又は2であり；

YはN又はCHであり；

R^3 及び R^4 は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、H、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、 $-OR^7$ 、 $-R^{10}OR^7$ 、 $-R^{10}OAY$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $C(O)AY$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-CO_2AY$ 、 $-SO_2NHR^9$ 、Ay、 $-OAY$ 、 $-NR^7Ay$ 、 $-R^{10}NR^7Ay$ 、Het、 $-NHHet$ 、及び $-NHR^{10}Het$ からなる群より選択され；

R^6 は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-R^{10}NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-R^{10}CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHHSO_2R^9$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-R^{10}SO_2R^{10}$ 、 $-R^{10}NHCOR^9$ 、及び $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ からなる群より選択され；

q及びq'は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、0、1、2、3、4及び5からなる群より選択され；

各 R^5 及び $R^{5'}$ は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-NR^7R^8$ 、Ay、 $-NHR^{10}Ay$ 、 $-NR^7Ay$ 、Het、 $-NHHet$ 、 $-NHR^{10}Het$ 、 $-OR^7$ 、 $-OAY$ 、 $-OHet$ 、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-R^{10}NR^7Ay$ 、 $-R^{10}C(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)AY$ 、 $-C(O)Het$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-R^{10}CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-C(O)$

10

20

30

40

50

$\text{NR}^7 \text{Ay}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{10} \text{Het}$ 、 $-\text{R}^{10} \text{C}(\text{O})\text{NR}^9 \text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^9 \text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10} \text{C}(\text{S})\text{NR}^9 \text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10} \text{NHC}(\text{NH})\text{NR}^9 \text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^7 \text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^7 \text{Ay}$ 、 $-\text{R}^{10} \text{C}(\text{NH})\text{NR}^9 \text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^7 \text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^7 \text{Ay}$ 、 $-\text{R}^{10} \text{SO}_2 \text{NHCOR}^9$ 、 $-\text{R}^{10} \text{SO}_2 \text{NR}^9 \text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10} \text{SO}_2 \text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n \text{R}^9$ 、シアノ、アジド及びニトロからなる群より選択される；か、又は、

2つの隣接する R^5 又は R^5 ´基はそれらが結合している原子と一緒にあって、5 - 若しくは6 - 員の、シクロアルキル、アリール、1若しくは2個のヘテロ原子を含むヘテロ環式基又は1若しくは2個のヘテロ原子を含むヘテロアリール基を形成する。]

の化合物、並びにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び生理学的に機能的な誘導体 (physiologically functional derivatives) が提供される。

【0012】

第2の態様によれば、本発明は式(I)の化合物を含む医薬組成物を提供する。該医薬組成物は薬学的に許容される担体又は希釈剤をさらに含んでもよい。

【0013】

第3の態様によれば、本発明は動物のヘルペスウイルス感染を予防又は治療する方法を提供する。該方法は、式(I)：

[式中、

s は、0又は1であり；

p は、0、1、2又は3であり；

R^1 及び R^2 は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、 $-\text{R}^{10}$ シクロアルキル、 $-\text{NR}^7 \text{R}^8$ 、 Ay 、 $-\text{NHR}^{10} \text{Ay}$ 、 $-\text{NR}^7 \text{Ay}$ 、 Het 、 $-\text{NHHet}$ 、 $-\text{NHR}^{10} \text{Het}$ 、 $-\text{R}^{10} \text{Ay}$ 、 $-\text{R}^{10} \text{Het}$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{OAY}$ 、 $-\text{OHet}$ 、 $-\text{OR}^{10} \text{Ay}$ 、 $-\text{OR}^{10} \text{Het}$ 、 $-\text{R}^{10} \text{OR}^9$ 、 $-\text{R}^{10} \text{NR}^7 \text{R}^8$ 、 $-\text{R}^{10} \text{NR}^7 \text{Ay}$ 、 $-\text{R}^{10} \text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{Ay}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{Het}$ 、 $-\text{CO}_2 \text{R}^9$ 、 $-\text{R}^{10} \text{CO}_2 \text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7 \text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7 \text{Ay}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{10} \text{Het}$ 、 $-\text{R}^{10} \text{C}(\text{O})\text{NR}^9 \text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^9 \text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10} \text{C}(\text{S})\text{NR}^9 \text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10} \text{NHC}(\text{NH})\text{NR}^9 \text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^7 \text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^7 \text{Ay}$ 、 $-\text{R}^{10} \text{C}(\text{NH})\text{NR}^9 \text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^7 \text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^7 \text{Ay}$ 、 $-\text{R}^{10} \text{SO}_2 \text{NHCOR}^9$ 、 $-\text{R}^{10} \text{SO}_2 \text{NR}^9 \text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10} \text{SO}_2 \text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n \text{R}^9$ 、シアノ、アジド及びニトロからなる群より選択される；か、又は、

2つの隣接する R^2 基はそれらが結合している原子と一緒にあって、5 - 若しくは6 - 員の、シクロアルキル又は1若しくは2個のヘテロ原子を含むヘテロ環式基を形成する；か、又は、

R^2 はC - 6位であり、そして R^1 及び R^2 はそれらが結合している原子と一緒にあって、5 - 若しくは6 - 員の、シクロアルキル又は1若しくは2個のヘテロ原子を含むヘテロ環式基を形成し；

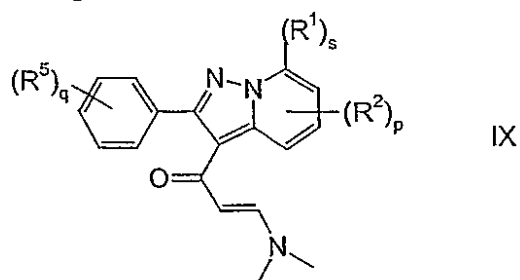
各 R^7 及び R^8 は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、 $-\text{R}^{10}$ シクロアルキル、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{R}^{10} \text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^9 \text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10} \text{NR}^9 \text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10} \text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{CO}_2 \text{R}^9$ 、 $-\text{R}^{10} \text{CO}_2 \text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9 \text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10} \text{C}(\text{O})\text{NR}^9 \text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^9 \text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10} \text{C}(\text{S})\text{NR}^9 \text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10} \text{NHC}(\text{NH})\text{NR}^9 \text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^9 \text{R}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2 \text{NR}^9 \text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10} \text{SO}_2 \text{NR}^9 \text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10} \text{NH}\text{SO}_2 \text{R}^9$ 、 $-\text{SO}_2 \text{R}^{10}$ 、 $-\text{R}^{10} \text{SO}_2 \text{R}^{10}$ 、 $-\text{R}^{10} \text{NHCOR}^9$ 、及び $-\text{R}^{10} \text{SO}_2 \text{NHCOR}^9$ からなる群より選択され；

各 R^9 及び R^{11} は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、H、アルキル、シク

ロアルキル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-R^{10}OH$ 、 $-R^{10}OR^{10}$ 、及び $-R^{10}$
 $NR^{10}R^{10}$ からなる群より選択され；
 各 R^{10} は、同一か又は異なっており、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニ
 ル、シクロアルケニル、及びアルキニルからなる群より選択され；
 Ay はアリアルであり；
 Het は 5 - 若しくは 6 - 員ヘテロ環式又はヘテロアリアル基であり；
 n は 0、1 又は 2 であり；
 Y は N 又は CH であり；
 R^3 及び R^4 は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、H、ハロ、アルキル、シ
 クロアルキル、アルケニル、 $-OR^7$ 、 $-R^{10}OR^7$ 、 $-R^{10}O Ay$ 、 $-NR^7R^8$ 10
 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $C(O) Ay$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-CO_2 Ay$ 、
 $-SO_2NHR^9$ 、 Ay 、 $-O Ay$ 、 $-NR^7 Ay$ 、 $-R^{10}NR^7 Ay$ 、 Het 、 $-N$
 $HHet$ 、及び $-NHR^{10}Het$ からなる群より選択され；
 R^6 は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、 $-R^{10}$ シク
 ロアルキル、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-R^{10}NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(O)R^9$ 、 $-C(O)$
 R^9 、 $-CO_2R^9$ 、 $-R^{10}CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(O)$
 NR^9R^{11} 、 $-C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}N$
 $HC(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^9R^{11}$ 、
 $-SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NH SO_2R^9$ 、
 $-SO_2R^{10}$ 、 $-R^{10}SO_2R^{10}$ 、 $-R^{10}NH COR^9$ 、及び $-R^{10}SO_2NH$ 20
 COR^9 からなる群より選択され；
 q 及び q' は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、0、1、2、3、4 及び 5
 からなる群より選択され；
 各 R^5 及び $R^{5'}$ は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、ハロ、アルキル、アル
 ケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、
 $-NR^7R^8$ 、 Ay 、 $-NHR^{10} Ay$ 、 $-NR^7 Ay$ 、 Het 、 $-NHHet$ 、 $-NH$
 $R^{10}Het$ 、 $-OR^7$ 、 $-O Ay$ 、 $-OHet$ 、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$
 、 $-R^{10}NR^7 Ay$ 、 $-R^{10}C(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O) Ay$ 、 $-C$
 $(O)Het$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-R^{10}CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-C(O)$
 $NR^7 Ay$ 、 $-C(O)NHR^{10}Het$ 、 $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-C(S)$ 30
 NR^9R^{11} 、 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ 、
 $-C(NH)NR^7R^8$ 、 $-C(NH)NR^7 Ay$ 、 $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ 、
 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-S(O)_2NR^7 Ay$ 、 $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ 、 $-R$
 $^{10}SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}SO_2R^9$ 、 $-S(O)_nR^9$ 、シアノ、アジド及び
 ニトロからなる群より選択される；か、又は、
 2つの隣接する R^5 又は $R^{5'}$ 基はそれらが結合している原子と一緒にあって、5 - 若し
 くは 6 - 員の、シクロアルキル、アリアル、1 若しくは 2 個のヘテロ原子を含むヘテロ環
 式基又は 1 若しくは 2 個のヘテロ原子を含むヘテロアリアル基を形成する。]
 の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体 (40
 $physiologically\ functional\ derivatives$) の
 治療上有効な量を該動物に投与することを含む。ヘルペスウイルス感染は単純ヘルペスウ
 イルス 1 型、単純ヘルペスウイルス 2 型、サイトメガロウイルス、エプスタイン・バーウ
 イルス (Epstein Barr Virus)、帯状疱疹ウイルス、ヒトヘルペスウ
 イルス 6 型、ヒトヘルペスウイルス 7 型及びヒトヘルペスウイルス 8 型であってもよい。
 【0014】
 第 4 の態様によれば、本発明は動物のヘルペスウイルス感染に関連する症状若しくは疾患
 を予防又は治療する方法であって、式 (I) の化合物の治療上有効な量を該動物に投与す
 ることを含む前記方法を提供する。
 【0015】
 第 5 の態様によれば、本発明は、 Y が N であり、 R^3 が H であり、そして R^4 が H である 50

式 (I) の化合物の製造方法を提供する。該方法は式 (I X) :

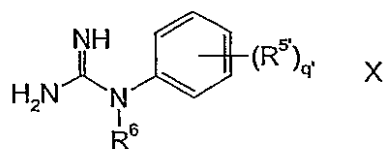
【化 1 5】



10

の化合物と、式 (X) :

【化 1 6】



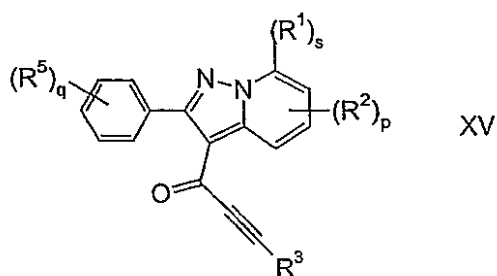
の化合物とを反応させることを含む。

【 0 0 1 6】

別の態様によれば、本発明は、Y が N であり； R³ が H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、- R¹⁰OR⁷、- NR⁷R⁸（ここで、R⁷ 及び R⁸ は H でない）、- R¹⁰NR⁷R⁸、- C(O)R⁷、- CO₂R⁷、- SO₂NHR⁹、Ay、及び Het からなる群より選択され、そして R⁴ は H である式 (I) の化合物の製造方法を提供する。該方法は、式 (X V) :

20

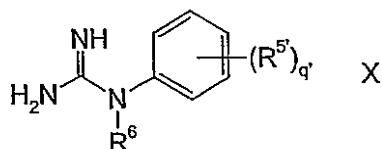
【化 1 7】



30

の化合物と、式 (X) :

【化 1 8】



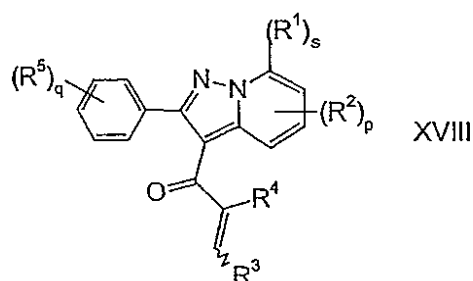
40

の化合物とを反応させることを含む。

【 0 0 1 7】

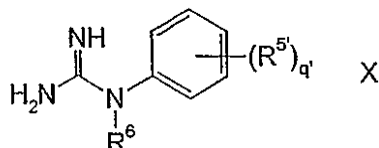
別の態様によれば、本発明は Y が N である式 (I) の化合物の製造方法を提供する。該方法は、式 (X V I I I) :

【化 1 9】



の化合物と、式 (X) :

【化 20】



10

の化合物とを反応させ、次いで酸化的芳香族化 (oxidative aromatization) することを含む。

【0018】

別の態様では、本発明は放射能標識した式 (I) の化合物、又はその塩、溶媒和物、若しくは生理学的に機能的な誘導体 (physiologically functional derivatives) を提供する。

20

【0019】

別の態様では、本発明は治療に使用するための式 (I) を提供する。

【0020】

さらに別の態様では、本発明はヘルペスウイルス感染の予防又は治療に使用するための式 (I) の化合物を提供する。

【0021】

別の態様では、本発明は、式 (I) の化合物を含む、ヘルペスウイルス感染の予防又は治療に使用するための医薬組成物を提供する。

【0022】

さらに別の態様では、本発明は動物のヘルペスウイルス感染に関連する症状若しくは疾患の予防又は治療に使用するための式 (I) の化合物を提供する。

30

【0023】

さらに別の態様では、本発明は、式 (I) の化合物を含む、動物のヘルペスウイルス感染に関連する症状若しくは疾患の予防又は治療に使用するための医薬組成物を提供する。

【0024】

さらに別の態様では、本発明は動物のヘルペスウイルス感染の予防又は治療のための医薬を製造するための式 (I) の化合物の使用を提供する。

【0025】

さらに別の態様では、本発明は動物 (好ましくはヒト) のヘルペスウイルス感染に関連する症状若しくは疾患の治療又は予防のための医薬を製造するための式 (I) の化合物使用を提供する。

40

【0026】

発明の詳細な説明

本明細書で用いられる「本発明の化合物」又は「式 (I) の化合物」とは、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは生理学的に機能的な誘導体 (physiologically functional derivatives) を意味する。同様に、式 (IX)、(XV) 及び (XVII) 等の単離可能な中間体に関して、フレーズ「式 (番号) の化合物」はその式を有する化合物並びにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び生理学的に機能的な誘導体 (physiologically

50

functional derivatives)を意味する。

【0027】

本明細書で用いられる、用語“アルキル”及び“アルキレン”は、1～8炭素原子を含む直鎖又は分枝炭化水素鎖を言う。本明細書で用いられる“アルキル”の例としては、これに限定されないが、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、イソブチル、イソプロピル、及びtert-ブチルが挙げられる。本明細書で用いられる“アルキレン”の例としては、これに限定されないが、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、及びイソブチレンが挙げられる。また“アルキル”は置換アルキルも含む。該アルキル基はメルカプト、ニトロ、シアノ、及びハロで任意に置換されていてもよい。トリフルオロメチル等のトリハロメチルが特に好ましいアルキル基の1つである。

10

【0028】

本明細書で用いられる用語“シクロアルキル”は3～8個の炭素原子を有し、かつ炭素-炭素二重結合を有さない非芳香族カルボ環式環(non-aromatic carbocyclic ring)を言う。“シクロアルキル”の例示としては、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、シクロヘプチル及びシクロオクチルが挙げられる。また“シクロアルキル”は置換シクロアルキルを含む。該シクロアルキルはメルカプト、ニトロ、シアノ、ハロ、及びアルキルからなる群より選択される置換基で任意に置換されていてもよい。

【0029】

本明細書で用いられる用語“アルケニル”は2～8個の炭素原子及び少なくとも1～3個までの炭素-炭素二重結合を含む直鎖又は分枝炭化水素鎖を言う。本明細書で用いられる“アルケニル”の例としては、これに限定されないがエテニル及びプロペニルが挙げられる。また“アルケニル”は置換アルケニルも含む。該アルケニル基はメルカプト、ニトロ、シアノ、ハロ、及びアルキルで任意に置換されていてもよい。

20

【0030】

本明細書で用いられる用語“シクロアルケニル”は3～8個の炭素原子及び3個までの炭素-炭素二重結合を有する非芳香族カルボ環式環を言う。“シクロアルケニル”の例示としては、シクロブテニル、シクロペンテニル及びシクロヘキセニルが挙げられる。また“シクロアルケニル”は置換シクロアルケニルも含む。該環はメルカプト、ニトロ、シアノ、ハロ、及びアルキルからなる群より選択される置換基により任意に置換されていてもよい。

30

【0031】

本明細書で用いられる用語“アルキニル”は2～8個の炭素原子及び少なくとも1～3個までの炭素-炭素三重結合を有する直鎖又は分枝炭化水素鎖を言う。本明細書で用いられる“アルキニル”の例としては、これに限定されないが、エチニル及びプロピニルが挙げられる。該アルキニル基は利用可能な炭素においてメルカプト、ニトロ、シアノ、及びハロにより任意に置換されていてもよい。

【0032】

用語“ハロ”又は“ハロゲン”は元素フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を言う。

【0033】

用語“アリール”は5～12個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1個の芳香環を有する単環式カルボ環式基及び縮合二環式カルボ環式基を言う。アリール基の特定例としては、これに限定されないが、フェニル及びナフチルが挙げられる。また“アリール”は置換アリールも含む。アリール環はハロ、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、パーフルオロアルキル、アルコキシ、アミノ、ヒドロキシ、アルキルヒドロキシ、アルキルアミン、アルキルエーテルカルボキシ、カルボキサミド、スルホンアミド、H₂O、アミジン、シアノ、ニトロ及びアジドからなる群より選択される置換基により任意に置換されていてもよい。本発明による好ましいアリール基は、これに限定されないが、フェニル及び置換フェニルが挙げられる。

40

【0034】

50

用語“ヘテロ環式基(heterocyclic)”は、単一環に特定数の員を有し、かつN、O及びSから選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む、単環式の飽和又は不飽和非芳香族カルボ環式基及び縮合二環式非芳香族カルボ環式基を言う。ヘテロ環式基の特定例としては、これに限定されないが、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ピラン、オキセタン、チエタン、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキサン、1,3-ジオキサラン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、チアゾリジン、オキサゾリジン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロチオフエン等が挙げられる。また“ヘテロ環式基”は置換ヘテロ環式基も含む。該ヘテロ環式基はハロ、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、パーフルオロアルキル、アルコキシ、アミノ、ヒドロキシ、アルキルヒドロキシ、アルキルアミン、アルキルエーテル、カルボキシ、カルボキサミド、スルホンアミド、Het、アミジン、シアノ、ニトロ及びアジドからなる群より選択される置換基により任意に置換されていてもよい。本発明による好ましいヘテロ環式基は、これに限定されないが、置換及び非置換ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン及びピペラジンが挙げられる。

10

【0035】

用語“ヘテロアリール”は、特定数の員を有し、かつN、O及びSから選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含む、芳香族単環式ヘテロ環式基及び芳香族縮合二環式基を言う。ヘテロアリール基の特定例としては、これに限定されないが、フラン、チオフエン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、キノリン、イソキノリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、インドール及びインダゾールが挙げられる。また“ヘテロアリール”は置換ヘテロアリールも含む。該ヘテロアリール基はハロ、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、パーフルオロアルキル、アルコキシ、アミノ、ヒドロキシ、アルキルヒドロキシ、アルキルアミン、アルキルエーテル、カルボキシ、カルボキサミド、スルホンアミド、Het、アミジン、シアノ、ニトロ及びアジドからなる群より選択される置換基により任意に置換されていてもよい。本発明による好ましいヘテロアリール基は、これに限定されないが置換及び非置換の、ピリジン、フラン、チオフエン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、及びピリミジンが挙げられる。

20

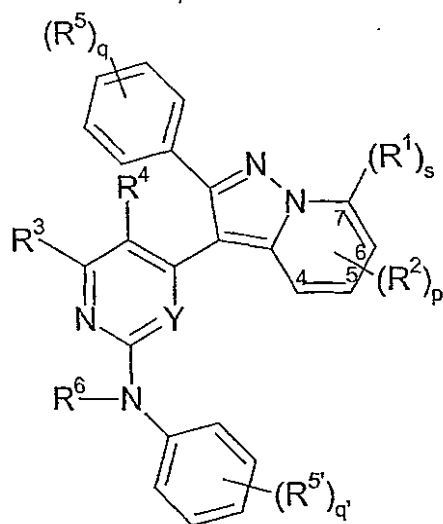
30

【0036】

本明細書で用いられる用語“任意に・場合により”とは、その後に記載の事象(event(s))が起こっても、起こらなくてもよいことを意味し、そして起こる事象及び起こらない事象の両方を含む。

本発明は、式(I)：

【化21】



10

20

30

40

50

[式中、

s は、0 又は 1 であり；

p は、0、1、2 又は 3 であり；

R¹ 及び R² は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、ハロ、アルキル、アルケ
ニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、- R^{1 0} シクロアルキル、- N
R⁷ R⁸、Ay、- NHR^{1 0} Ay、- NR⁷ Ay、Het、- NHHet、- NHR¹
0 Het、- R^{1 0} Ay、- R^{1 0} Het、- OR⁷、- OAy、- OHet、- OR¹
0 Ay、- OR^{1 0} Het、- R^{1 0} OR⁹、- R^{1 0} NR⁷ R⁸、- R^{1 0} NR⁷ Ay
、- R^{1 0} C(O) R⁹、- C(O) R⁹、- C(O) Ay、- C(O) Het、- CO
2 R⁹、- R^{1 0} CO₂ R⁹、- C(O) NR⁷ R⁸、- C(O) NR⁷ Ay、- C(O)
NHR^{1 0} Het、- R^{1 0} C(O) NR⁹ R^{1 1}、- C(S) NR⁹ R^{1 1}、- R¹
0 C(S) NR⁹ R^{1 1}、- R^{1 0} NHC(NH) NR⁹ R^{1 1}、- C(NH) NR⁷ R
8、- C(NH) NR⁷ Ay、- R^{1 0} C(NH) NR⁹ R^{1 1}、- S(O)₂ NR⁷ R
8、- S(O)₂ NR⁷ Ay、- R^{1 0} SO₂ NHCOR⁹、- R^{1 0} SO₂ NR⁹ R¹
1、- R^{1 0} SO₂ R⁹、- S(O)_n R⁹、シアノ、アジド及びニトロからなる群より
選択される；か、又は、

2つの隣接する R² 基はそれらが結合している原子と一緒にあって、5 - 若しくは 6 - 員
の、シクロアルキル又は 1 若しくは 2 個のヘテロ原子を含むヘテロ環式基を形成する；か
、又は、

R² は C - 6 位であり、そして R¹ 及び R² はそれらが結合している原子と一緒にあって
、5 - 若しくは 6 - 員の、シクロアルキル又は 1 若しくは 2 個のヘテロ原子を含むヘテロ
環式基を形成し；

各 R⁷ 及び R⁸ は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、H、アルキル、シクロ
アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、- R^{1 0} シクロアルキル、- OR⁹、- R¹
0 OR⁹、- NR⁹ R^{1 1}、- R^{1 0} NR⁹ R^{1 1}、- R^{1 0} C(O) R⁹、- C(O)
R⁹、- CO₂ R⁹、- R^{1 0} CO₂ R⁹、- C(O) NR⁹ R^{1 1}、- R^{1 0} C(O)
NR⁹ R^{1 1}、- C(S) NR⁹ R^{1 1}、- R^{1 0} C(S) NR⁹ R^{1 1}、- R^{1 0} NH
C(NH) NR⁹ R^{1 1}、- R^{1 0} C(NH) NR⁹ R^{1 1}、- C(NH) NR⁹ R^{1 1}
、- SO₂ NR⁹ R^{1 1}、- R^{1 0} SO₂ NR⁹ R^{1 1}、- R^{1 0} NH SO₂ R⁹、- S
O₂ R^{1 0}、- R^{1 0} SO₂ R^{1 0}、- R^{1 0} NHCOR⁹、及び - R^{1 0} SO₂ NHC
OR⁹ からなる群より選択され；

各 R⁹ 及び R^{1 1} は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、H、アルキル、シク
ロアルキル、- R^{1 0} シクロアルキル、- R^{1 0} OH、- R^{1 0} OR^{1 0}、及び - R^{1 0}
NR^{1 0} R^{1 0} からなる群より選択され；

各 R^{1 0} は、同一か又は異なっており、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニ

ル、シクロアルケニル、及びアルキニルからなる群より選択され；

Ay はアリールであり；

Het は 5 - 若しくは 6 - 員ヘテロ環式又はヘテロアリール基であり；

n は 0、1 又は 2 であり；

Y は N 又は CH であり；

R³ 及び R⁴ は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、H、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、-OR⁷、-R¹⁰OR⁷、-R¹⁰O Ay、-NR⁷R⁸、-R¹⁰NR⁷R⁸、-C(O)R⁷、C(O)Ay、-CO₂R⁷、-CO₂Ay、-SO₂NHR⁹、Ay、-O Ay、-NR⁷Ay、-R¹⁰NR⁷Ay、Het、-NH Het、及び -NHR¹⁰Het からなる群より選択され；

10

R⁶ は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、-R¹⁰シクロアルキル、-R¹⁰OR⁹、-R¹⁰NR⁹R¹¹、-R¹⁰C(O)R⁹、-C(O)R⁹、-CO₂R⁹、-R¹⁰CO₂R⁹、-C(O)NR⁹R¹¹、-R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹、-C(S)NR⁹R¹¹、-R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹、-R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹、-R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹、-C(NH)NR⁹R¹¹、-SO₂NR⁹R¹¹、-R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹、-R¹⁰NHSO₂R⁹、-SO₂R¹⁰、-R¹⁰SO₂R¹⁰、-R¹⁰NHCOR⁹、及び -R¹⁰SO₂NHCOR⁹ からなる群より選択され；

q 及び q' は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、0、1、2、3、4 及び 5 からなる群より選択され；

20

各 R⁵ 及び R^{5'} は、同一か又は異なっており、それぞれ独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、-R¹⁰シクロアルキル、-NR⁷R⁸、Ay、-NHR¹⁰Ay、-NR⁷Ay、Het、-NH Het、-NHR¹⁰Het、-OR⁷、-O Ay、-OHet、-R¹⁰OR⁹、-R¹⁰NR⁷R⁸、-R¹⁰NR⁷Ay、-R¹⁰C(O)R⁹、-C(O)R⁹、-C(O)Ay、-C(O)Het、-CO₂R⁹、-R¹⁰CO₂R⁹、-C(O)NR⁷R⁸、-C(O)NR⁷Ay、-C(O)NHR¹⁰Het、-R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹、-C(S)NR⁹R¹¹、-R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹、-R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹、-C(NH)NR⁷R⁸、-C(NH)NR⁷Ay、-R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹、-S(O)₂NR⁷R⁸、-S(O)₂NR⁷Ay、-R¹⁰SO₂NHCOR⁹、-R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹、-R¹⁰SO₂R⁹、-S(O)_nR⁹、シアノ、アジド及びニトロからなる群より選択される；か、又は、

30

2つの隣接する R⁵ 又は R^{5'} 基はそれらが結合している原子と一緒にあって、5 - 若しくは 6 - 員の、シクロアルキル、アリール、1 若しくは 2 個のヘテロ原子を含むヘテロ環式基又は 1 若しくは 2 個のヘテロ原子を含むヘテロアリール基を形成する。]

の化合物、並びにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び生理学的に機能的な誘導体 (physiologically functional derivatives) を提供する。

【0037】

式 (I) の化合物の 1 つの好ましい実施態様では、s は 1 である。

40

【0038】

式 (I) の化合物の 1 つの好ましい実施態様では、p は 0 である。別の好ましい実施態様では p は 1 である。

【0039】

R² はピラゾロピリジン環の C - 4、C - 5 及び / 又は C - 6 位であってもよい。

【0040】

1 つの実施態様では、式 (I) の化合物は、R¹ 及び R² のうちの 1 つ又は両方はアリール、ヘテロ環式基又はヘテロアリール部分を含むもの (例えば、R¹ 又は R² は、Ay、-NHR¹⁰Ay、-NR⁷Ay、Het、-NH Het、-NHR¹⁰Het、-R¹⁰Ay、-R¹⁰Het、-O Ay、-OHet、-OR¹⁰Ay、-OR¹⁰Het、

50

- R^1 NR^7 Ay、- C(O) Ay、- C(O) Het、- C(O) NR^7 Ay、- C(O) NHR^1 Het、- C(NH) NR^7 Ay 及び $S(O)_2$ NR^7 Ay、又はそれらのサブセット(subset)からなる群より選択される。)として定義される。別の実施態様では、式(I)の化合物は、 R^1 及び R^2 のうちの1つ又は両方はヘテロ環式基又はヘテロアリール部分を含むもの(例えば、 R^1 又は R^2 は Het、- NH Het、- NHR^1 Het、- R^1 Het、- O Het、- OR^1 Het、- C(O) Het 及び - C(O) NHR^1 Het、又はそれらのサブセット(subset)からなる群より選択される。)として定義される。さらに別の実施態様では、式(I)の化合物は、 R^1 も R^2 もアリール、ヘテロ環式基又はヘテロアリール部分を含まないもの(例えば、 R^1 及び R^2 は、互いに同一か又は異なっており、互いに独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、- R^1 シクロアルキル、- NR^7 R^8 、- OR^7 、- R^1 OR^9 、- R^1 NR^7 R^8 、- R^1 C(O) R^9 、- C(O) R^9 、- CO_2 R^9 、- R^1 CO_2 R^9 、- C(O) NR^7 R^8 、- R^1 C(O) NR^9 R^{11} 、- C(S) NR^9 R^{11} 、- R^1 C(S) NR^9 R^{11} 、- R^1 $NHC(NH)NR^9$ R^{11} 、- C(NH) NR^7 R^8 、- R^1 C(NH) NR^9 R^{11} 、- $S(O)_2$ NR^7 R^8 、- R^1 SO_2 $NHCOR^9$ 、- R^1 SO_2 NR^9 R^{11} 、- R^1 SO_2 R^9 、- $S(O)_n$ R^9 、シアノ、アジド及びニトロ、又はそれらのサブセット(subset)からなる群より選択される。)として定義される。別の実施態様では、 R^1 も R^2 もヘテロアリール又はヘテロ環式基部分を含まないが、アリール部分を含んでもよい(例えば、 R^1 又は R^2 は、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、- R^1 シクロアルキル、- NR^7 R^8 、Ay、- NHR^1 Ay、- NR^7 Ay、- OR^7 、- R^1 Ay、- O Ay、- OR^1 Ay、- R^1 OR^9 、- R^1 NR^7 R^8 、- R^1 NR^7 Ay、- R^1 C(O) R^9 、- C(O) R^9 、- C(O) Ay、- CO_2 R^9 、- R^1 CO_2 R^9 、- C(O) NR^7 R^8 、- C(O) NR^7 Ay、- R^1 C(O) NR^9 R^{11} 、- C(S) NR^9 R^{11} 、- R^1 C(S) NR^9 R^{11} 、- R^1 $NHC(NH)NR^9$ R^{11} 、- C(NH) NR^7 R^8 、- C(NH) NR^7 Ay、- R^1 C(NH) NR^9 R^{11} 、- $S(O)_2$ NR^7 R^8 、- $S(O)_2$ NR^7 Ay、- R^1 SO_2 $NHCOR^9$ 、- R^1 SO_2 NR^9 R^{11} 、- R^1 SO_2 R^9 、- $S(O)_n$ R^9 、シアノ、アジド及びニトロ、又はそれらのサブセット(subset)からなる群より選択される。))。)

10

20

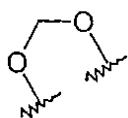
30

40

【0041】

式(I)の化合物の1つのクラスは、2つの隣接する R^2 基がそれらが結合する炭素原子と一緒にあって5 - 若しくは6 - 員シクロアルキルか、或いは1又は2個のヘテロ原子を含む5 - 若しくは6 - 員ヘテロ環式基を形成するか；或いはpは1以上で、 R^2 はC - 6位で、かつ R^1 及び R^2 はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって5 - 若しくは6 - 員シクロアルキルか、又は1又は2個のヘテロ原子を含む5 - 若しくは6 - 員ヘテロ環式基を形成するものとして定義される化合物を含む。“2つの隣接する基”とは、2つの R^2 基が隣接する炭素原子に結合していることを意味する。2つの隣接する R^2 基がそれらが結合している炭素原子と一緒にあって5 - 若しくは6 - 員シクロアルキルか、又は1又は2個のヘテロ原子を含む5 - 若しくは6 - 員ヘテロ環式基を形成するか、或いは R^1 とC - 6の R^2 とがそれらが結合している炭素原子と一緒にあって5 - 若しくは6 - 員シクロアルキルか、又は1又は2個のヘテロ原子を含む5 - 若しくは6 - 員ヘテロ環式基を形成する場合には、各 R^2 基又は各 R^1 及び R^2 基は同一か異なってもよく、そして好ましくはアルキル、- OR^7 、- NR^7 R^8 、及び - $S(O)_n$ R^9 からなる群より選択される。例えば、1つの実施態様では、2つの隣接する R^2 基(又は R^1 及びC - 6の R^2)は - OR^7 で、かつそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、それらは：

【化22】



のようなヘテロ環式基を形成する。

【0042】

別の実施態様では、2つの隣接する R^2 基（又は R^1 及び C - 6 R^2 ）はアルキルで、かつそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、それらは：

【化23】



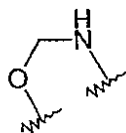
10

のようなシクロアルキル基を形成する。

【0043】

別の実施態様では、2つの隣接する R^2 基（又は R^1 及び C - 6 R^2 ）はそれぞれ - O R^7 及び - N $R^7 R^8$ として定義され、そしてそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、それらは：

【化24】



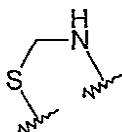
20

のようなヘテロ環式基を形成する。

【0044】

別の実施態様では、2つの隣接する R^2 基（又は R^1 及び C - 6 R^2 ）はそれぞれ - S (O)_n R^9 及び - N $R^7 R^8$ として定義され、そしてそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、それらは：

【化25】



30

のようなヘテロ環式基を形成する。

【0045】

これらの例示から、当業者であればさらなる実施態様が容易に確認できる。

【0046】

好ましくは2つの隣接する R^2 基はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって5 - 若しくは6 - 員シクロアルキル或いは1又は2個のヘテロ原子を含む5 - 若しくは6 - 員ヘテロ環式基を形成しない。別の好ましい実施態様では、 R^1 及び R^2 はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって5 - 若しくは6 - 員シクロアルキル或いは1又は2個のヘテロ原子を含む5 - 若しくは6 - 員ヘテロ環式基を形成しない。

40

【0047】

好ましくは、 R^1 は、ハロ、アルキル、シクロアルキル、- R^{10} シクロアルキル、- N $R^7 R^8$ 、Ay、- NHR¹⁰ Ay、- NR⁷ Ay、Het、- NHHet、- NHR¹⁰ Het、- OR⁷、- OAy、- OHet、- R^{10} OR⁹、- R^{10} NR⁷ R⁸、- C(O)R⁹、- CO₂R⁹、- C(O)NR⁷ R⁸、- S(O)₂NR⁷ R⁸、- S(O)_nR⁹、シアノ、アジド及びニトロ、又はそれらの任意のサブセット (subset)

50

）からなる群より選択される。より好ましくは、 R^1 は、ハロ、アルキル、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7Ay$ 、Het、 $-NHHet$ 、 $-NHR^{10}Het$ 、 $-OR^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 及び $S(O)_nR^9$ 、又はそれらの任意のサブセット (subset) からなる群より選択される。変数 n は好ましくは 0 である。

【0048】

1つの好ましい実施態様では、 R^1 は、ハロ、アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH$ -アルキル、 $-NH$ -シクロアルキル、 $-N$ (アルキル)(アルキル)、Het、 $-O$ -アルキル、 $-N$ (アルキル)- O -アルキル、 $-NHAy$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ (アルキル)、 $-C(O)N$ (アルキル)(アルキル)及び $-S$ -アルキル、又

はそれらの任意のサブセット (subset) からなる群より選択される。より好ましくは、 R^1 は、 $-NH$ -アルキル、 $-NH$ -シクロアルキル及びピロリドン、又はそれらの任意のサブセット (subset) からなる群より選択される。

10

【0049】

R^1 基のいくつかの好ましい特定例は、Cl、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 $-NH_2$ 、 $-NH$ -メチル、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH$ -シクロペンチル、 $-NH$ -シクロプロピル、 $-NH$ -イソプロピル、 $-NH$ -ブチル、 $-NH$ -フェニル、 $-N(CH_2)_2OCH_3$ 、ピロリジン、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、チオメトキシ、チオエトキシ、チオイソプロポキシ、及びピロリジン、又はそれらの任意のサブセット (subset) からなる群より選択される。

20

【0050】

p が 1 以上の場合、好ましくは、各 R^2 は、同一か又は異なっており、そして独立して、ハロ、アルキル、 $-OR^7$ 、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $C(O)Het$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 Ay 、 $-OAY$ 、 $-NR^7Ay$ 、 $-NHR^{10}Ay$ 、 $-C(O)NR^7Ay$ 、Het、 $-C(O)NHR^{10}Het$ 、 $-NHHet$ 、 $-NHR^{10}Het$ 、 $-S(O)_nR^9$ 、シアノ、アジド及びニトロからなる群より選択される。より好ましくは、各 R^2 は、同一か又は異なっており、そして独立して、ハロ、アルキル、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7Ay$ 、 $-NHHet$ 及び $-C(O)NR^7R^8$ からなる群より選択される。1つの実施態様では、 R^2 はハロである。

30

【0051】

特に好ましい実施態様によれば、 s が 0 の場合、 p が 1、2 又は 3 であり、かつ少なくとも 1つの R^2 が $-NR^7R^8$ 、 $-NHR^{10}Ay$ 、 $-NR^7Ay$ 、 $-NHHet$ 、及び $-NHR^{10}Het$ からなる群より選択される。

【0052】

いくつかの好ましい R^2 基の特定例は、F、Cl、Br、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 $-NH_2$ 、 $-NH$ -メチル、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、 $-NH$ -シクロペンチル、 $-NH$ -シクロプロピル、 $-NH$ -イソプロピル、 $-NH$ -フェニル、 $-NH(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-NH-SO_2CH_3$ 、ピロリジン、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、チオメトキシ、チオエトキシ、 $-CF_3$ 、アジド及びニトロ、又はそれらの任意のサブセットからなる群より選択される。

40

【0053】

式 (I) の化合物の 1つのクラスでは、 Y は CH である。式 (I) の化合物の別の好ましいクラスでは、 Y は N である。

【0054】

好ましくは、 R^7 及び R^8 は互いに同一か又は異なっており、そして互いに独立して、H、アルキル、シクロアルキル、 $-R^{10}$ -シクロアルキル、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-R^{10}NR^9R^{11}$ 、 $-C(O)R^9$ 、及び $-R^{10}CO_2R^9$ 、又はそれらの任意のサブセットからなる群より選択される。より好ましくは、 R^7 及び R^8 は互いに同一か又は異なっており、

50

おり、そして互いに独立して、H、アルキル、シクロアルキル、及び - R^{1 0} - シクロアルキル、又はそれらの任意のサブセットからなる群より選択される。1つの実施態様では、R⁷ 及び R⁸ は互いに同一か又は異なっており、そして互いに独立して、H、アルキル及びシクロアルキルからなる群より選択される。

【0055】

好ましくは、R⁹ 及び R^{1 1} は互いに同一か又は異なっており、そして互いに独立して、H、アルキル、シクロアルキル、及び - R^{1 0} - シクロアルキル、又はそれらの任意のサブセットからなる群より選択される。特に好ましくは、R⁹ 及び R^{1 1} は互いに同一か又は異なっており、そして互いに独立して、H及びアルキルからなる群より選択される。

【0056】

好ましくは R^{1 0} はアルキル又はシクロアルキルであり； 特に好ましくはアルキルである。

【0057】

別の実施態様では、式(I)の化合物は、R³ 及び R⁴ の少なくとも1つがアリール、ヘテロ環式基又はヘテロアリール部分(又は、より好ましくは、ヘテロ環式基若しくはヘテロアリール部分であるが、アリール部分を除く。)を含むものとして定義される化合物が挙げられる。好ましい実施態様では、R³ も R⁴ もアリール、ヘテロ環式基又はヘテロアリール部分を含まない(又は、より好ましくは、ヘテロ環式基もヘテロアリール部分も含まないが、アリール部分を含んでもよい)式(I)の化合物が挙げられる。R¹ 及び R² のための上述のガイダンスに基づいて、当業者であればアリール、ヘテロ環式基若しくはヘテロアリール部分を含む、又は除いた、R³ 及び R⁴ を定義する適切な基の一覧を容易に決定することができる。

【0058】

R³ は好ましくはH、ハロ、アルキル、-OR⁷、-R^{1 0}OR⁷、-NR⁷R⁸、-R^{1 0}NR⁷R⁸、-CO₂R⁷ 及び Ay、又はそれらの任意のサブセットからなる群より選択される。より好ましくは、R³ は H、ハロ、アルキル、-OR⁷、及び -NR⁷R⁸、又はそれらの任意のサブセットからなる群より選択される。最も好ましくは、R³ はH又はアルキルである。1つの実施態様では、R³ はHである。

【0059】

R⁴ は好ましくはH、ハロ、アルキル、-OR⁷、-R^{1 0}OR⁷、-NR⁷R⁸、-R^{1 0}NR⁷R⁸、-CO₂R⁷ 及び Ay、又はそれらの任意のサブセットからなる群より選択される。より好ましくは、R⁴ はH、ハロ、アルキル、-OR⁷、及び -NR⁷R⁸、又はそれらの任意のサブセットからなる群より選択される。最も好ましくは、R⁴ はH又はアルキルである。1つの実施態様では、R⁴ はHである。

【0060】

好ましくは、q は0、1及び2からなる群より選択される。1つの実施態様では、q は0である。より好ましくは、q は1である。

【0061】

好ましくは、q' は0、1、2及び3からなる群より選択される。より好ましくは、q' は0、1又は2である。1つの実施態様では、q' は1である。

【0062】

R⁵ 及び R⁵ ' のそれぞれは、独立して、オルト、メタ又はパラ位であってよい。

【0063】

式(I)の化合物の1つのクラスは、R⁵ 及び R⁵ ' の少なくとも1つがアリール、ヘテロ環式基又はヘテロアリール部分(好ましくは、ヘテロ環式基又はヘテロアリール部分)を含むものとして定義される化合物を含む。式(I)の化合物の別のクラスは、どのR⁵ 又は R⁵ ' もアリール、ヘテロ環式基又はヘテロアリール部分(好ましくは、ヘテロ環式基又はヘテロアリール部分)を含まないものとして定義される化合物を含む。R¹ 及び R² のための上述のガイダンスに基づいて、当業者であればアリール、ヘテロ環式基若しくはヘテロアリール部分を含む、又は除いた、R⁵ 及び R⁵ ' を定義する適切な基の一覧を

10

20

30

40

50

容易に決定することができる。

【0064】

2つの隣接する R^5 又は R^5 ' 基のいずれかはそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、結合 (linked) して 5 - 又は 6 - 員カルボ環式 (carbocyclic)、5 - 又は 6 - 員アリール、1 又は 2 個のヘテロ原子を含む 5 - 又は 6 - 員ヘテロ環式基、或いは 1 又は 2 個のヘテロ原子を含む 5 - 又は 6 - 員ヘテロアリールを形成してもよい。2つの隣接する R^5 又は R^5 ' 基がそれらが結合している炭素原子と一緒にあって 5 - 又は 6 - 員シクロアルキル、アリール、1 又は 2 個のヘテロ原子を含むヘテロ環式基、或いは 1 又は 2 個のヘテロ原子を含むヘテロアリール基を形成する場合には、各 R^5 及び R^5 ' は、好ましくは、アルキル、アルケニル、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 及び $-S(O)_n$ R^9 からなる群より選択される。2つの隣接する R^5 又は R^5 ' 基が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、5 - 又は 6 - 員シクロアルキル或いは 1 又は 2 個のヘテロ原子を有する 5 - 又は 6 - 員ヘテロ環式基 (すなわち、シクロアルキル又はヘテロ環式環) を形成する場合の実施態様は、2つの R^2 基又は R^1 と $C-6$ R^2 とが、それらが結合している原子と一緒にあって、5 - 又は 6 - 員シクロアルキル或いは 1 又は 2 個のヘテロ原子を有する 5 - 又は 6 - 員ヘテロ環式基を形成する場合の化合物について上述したものに類似する。このガイダンスに基づいて、当業者であれば2つの隣接する R^5 又は R^5 ' 基が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、5 - 又は 6 - 員アリール或いは 1 又は 2 個のヘテロ原子を含む 5 - 又は 6 - 員ヘテロアリールを形成する場合の実施態様を容易に確認できる。

10

20

【0065】

1つの好ましい実施態様では、2つの隣接する R^5 基は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、5 - 又は 6 - 員シクロアルキル、5 - 又は 6 - 員アリール、1 又は 2 個のヘテロ原子を含む 5 - 又は 6 - 員ヘテロ環式基、或いは 1 又は 2 個のヘテロ原子を含む 5 - 又は 6 - 員ヘテロアリールを形成しない。別の好ましい実施態様では、2つの隣接する R^5 ' 基は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、5 - 又は 6 - 員シクロアルキル、5 - 又は 6 - 員アリール、1 又は 2 個のヘテロ原子を含む 5 - 又は 6 - 員ヘテロ環式基、或いは 1 又は 2 個のヘテロ原子を含む 5 - 又は 6 - 員ヘテロアリールを形成しない。

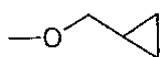
【0066】

好ましくは、各 R^5 及び R^5 ' は、互いに同一か又は異なっており、互いに独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、 $-OR^7$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 Ay 、 $-O Ay$ 、 $-NR^7 Ay$ 、 $-NHR^{10} Ay$ 、 $-C(O)NR^7 Ay$ 、 Het 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、シアノ、ニトロ及びアジド、又はそれらの任意のサブセットからなる群より選択される。より好ましくは、各 R^5 基は、同一か又は異なっており、独立して、ハロ、アルキル、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 Het 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、シアノ、ニトロ、及びアジド、又はそれらの任意のサブセットからなる群より選択される。最も好ましくは、各 R^5 基は、同一か又は異なっており、独立して、ハロ、アルキル、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、シアノ、ニトロ、及びアジド、又はそれらの任意のサブセットからなる群より選択される。特に、式 (I) の化合物の好ましい実施態様は、 R^5 がハロ (例えば、フルオロ又はクロロ)、アルキル (例えば、メチル)、 O -アルキル (例えば、 O -メチル、 O -イソブチル、及び：

30

40

【化26】



)、 O -アリール、シアノ、 $-NH-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、ニトロ及びアジド、又はそれらの任意のサブセットからなる群より選択されるものとして定義される。

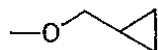
【0067】

より好ましくは、各 R^5 ' 基は、同一か又は異なっており、独立して、ハロ、アルキル、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 Het 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、シ

50

アノ、ニトロ及びアジド、又はそれらの任意のサブセットからなる群より選択される。最も好ましくは、各 R^5 基は、同一か又は異なっており、独立して、ハロ、アルキル、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、シアノ、ニトロ、及びアジド、又はそれらの任意のサブセットからなる群より選択される。特に、式 (I) の化合物の好ましい実施態様は、*are defined where* R^5 が、ハロ (例えば、フルオロ又はクロロ)、アルキル (例えば、メチル)、 O -アルキル (例えば、 O -メチル、 O -イソブチル、及び

【化 27】



10

)、 O -アリル、シアノ、 $-NH-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、ニトロ及びアジド、又はそれらの任意のサブセットからなる群より選択されるものとして定義される。

【0068】

好ましくは、 R^6 は、 H 、アルキル、シクロアルキル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-C(O)R^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 及び $-R^{10}SO_2NHCO_2R^9$ からなる群より選択される。より好ましくは、 R^6 は、 H 、アルキル、シクロアルキル、 $-R^{10}$ シクロアルキル及び $-C(O)R^9$ からなる群より選択される。1つの好ましい実施態様では、 R^6 は H 、アルキル及びシクロアルキルからなる群より選択される。好ましい R^6 基の特定例は、 H 及び $-CH_3$ からなる群より選択される。1つの好ましい実施態様では、 R^6 は H である。

20

【0069】

本発明は、先に本明細書で定義した特定の及び好ましい基の全ての組み合わせ並びにサブセットを包含することが理解されなければならない。

【0070】

式 (I) の好ましい化合物は、これに限定されないが：

3 - (2 - アニリノ - 4 - ピリミジニル) - N - シクロペンチル - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - アミン；

N - シクロペンチル - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [2 - (3, 4, 5 - トリメトキシアニリノ) - 4 - ピリミジニル] ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - アミン；

30

N - シクロペンチル - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [2 - (4 - メトキシアニリノ) - 4 - ピリミジニル] ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - アミン；

N - シクロペンチル - 3 - [2 - (4 - フルオロアニリノ) - 4 - ピリミジニル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - アミン；

[3 - (4 - [7 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - 2 - ピリミジニル} アミノ) フェニル] (フェニル) メタノン；

N - [3 - (2 - アニリノ - 4 - ピリミジニル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル] - N - シクロペンチルアミン；

3 - (2 - アニリノ - 4 - ピリミジニル) - 5 - クロロ - N - シクロペンチル - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - アミン；

40

N - {4 - [5 - クロロ - 7 - (エチルスルファニル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - 2 - ピリミジニル} - N - フェニルアミン；

N - シクロペンチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - [2 - (3 - ニトロアニリノ) - 4 - ピリミジニル] ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - アミン；

[3 - (4 - [7 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - 2 - ピリミジニル} アミノ) フェニル] メタノール；

N^{1-} - {4 - [7 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾロ

50

[1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - 2 - ピリミジニル } - 1 , 3 - ベンゼンジアミン ; 及び、

3 - [2 - (3 - アジドアニリノ) - 4 - ピリミジニル] - N - シクロペンチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - アミン ;

からなる群より選択される化合物、並びにその薬学的に許容される塩、溶媒和物及び生理学的に機能的な誘導体が挙げられる。

【 0 0 7 1 】

本発明の化合物はその薬学的に許容される塩又は溶媒和物の形態でも利用できることが当業者には理解できよう。式 (I) の化合物の薬学的に許容される塩としては、第四級アンモニウム塩だけでなく、薬学的に許容される無機又は有機の酸若しくは塩基から形成される慣用の塩が挙げられる。好適な酸の塩 (*a c i d s a l t s*) のより具体的な例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ギ酸、乳酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、パルモ (*p a l m o i c*) 酸、マロン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ナフタレン - 2 - スルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ヒドロキシナフトエ酸、ヨウ化水素酸、リンゴ酸、ステロール (*s t e r o i c*) 酸、タンニン酸等が挙げられる。シュウ酸等の他の酸 (それ自身は薬学的に許容されないが) は、本発明の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩を得る際に、中間体として有用な塩の製造において有用である。好適な塩基の塩 (*b a s i c s a l t s*) のより具体的な例としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、マグネシウム、アルミニウム、カルシウム、亜鉛、N , N ' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン (*c h l o r o p r o c a i n e*) 、コリン (*c h o l i n e*) 、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、N - メチルグルカミン (*g l u c a m i n e*) 及びプロカイン塩が挙げられる。

【 0 0 7 2 】

本明細書で用いられる用語 “ 溶媒和物 (*s o l v a t e*) ” は、溶質 (式 (I) の化合物) と溶媒とにより形成される不定化学量論的 (*v a r i a b l e s t o i c h i o m e t r y*) な複合体を言う。例示のために、溶媒として水、メタノール、エタノール、又は酢酸が挙げられる。

【 0 0 7 3 】

本明細書で用いられる用語 “ 生理学的に機能的な誘導体 (*p h y s i o l o g i c a l l y f u n c t i o n a l d e r i v a t i v e*) ” とは、本発明の化合物の薬学的に許容される任意の誘導体を言い、例えば式 (I) の化合物のエステル又はアミドであり、それは動物 (特にはヒト等の哺乳類) に投与されると本発明の化合物又はその活性な代謝産物を (直接的に又は間接的に) 供給することができる。パーガーの「メディシナル・ケミストリー、ドラッグ・ディスカバリー、第 5 版、第 1 巻：原理と実際」 (*B u r g e r ' s M e d i c i n a l C h e m i s t r y A n d D r u g D i s c o v e r y , 5 t h E d i t i o n , V o l 1 : P r i n c i p l e s A n d P r a c t i c e*) を参照のこと。

【 0 0 7 4 】

式 (I) の化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物及び生理学的に機能的な誘導体の製造方法は当技術分野で周知である。例えば、パーガーの「メディシナル・ケミストリー、ドラッグ・ディスカバリー、第 5 版、第 1 巻：原理と実際」を参照のこと。

【 0 0 7 5 】

当業者には明らかなように、下記の式 (I) の化合物の製造方法では、ある中間体は薬学的に許容される塩、溶媒和物又は生理学的に機能的な誘導体の形態であってもよい。式 (I) の化合物製造方法で採用される任意の中間体に適用されるそれらの用語は、式 (I) の化合物に関して上で述べたのと同じ意味を有する。そのような中間体の薬学的に許容される塩、溶媒和物及び生理学的に機能的な誘導体の製造方法は当技術分野で公知であり、そして式 (I) の化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物及び生理学的に機能的な誘導

10

20

30

40

50

体の製造方法に類似する。

【0076】

式(I)のある化合物は立体異性体の形で存在するかもしれない(例えば、それらは1つ以上の不斉炭素原子を有するかもしれないし、又はシス-トランス異性を示すかもしれない)。個々の立体異性体(エナンチオマー及びジアステレオマー)及びこれらの混合物は本発明の範囲内に包含される。また本発明は、1つ以上のキラル中心が反転したそれらの異性体の混合物のように式(I)で表される化合物の個々の異性体も包含する。同様に、式(I)の化合物は式で示されたもの以外に互変異性体の形で存在し得ることが理解されなければならないし、またこれらも本発明の範囲内に包含される。

【0077】

さらに本発明は、薬物療法(medical therapy)、例えば動物(例えばヒト等の哺乳類)のウイルス性疾患の症状の治療又は予防(症状の再発の抑制を含む)、に使用するための式(I)の化合物を提供する。式(I)の化合物は、特にヘルペスウイルス感染(症)等のウイルス性疾患の治療又は予防のために有用である。ヘルペスウイルス感染(症)には、例えば、単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)、単純ヘルペスウイルス2型(HSV-2)、サイトメガロウイルス(CMV)(免疫抑制剤を受けた臓器移植患者でのCMVを含む)、エプスタイン・バーウイルス(EBV)、帯状疱疹ウイルス(HZV)、ヒトヘルペスウイルス6型(HHV-6)、ヒトヘルペスウイルス7型(HHV-7)、及びヒトヘルペスウイルス8型(HHV-8)が挙げられる。従って、本発明の化合物はヘルペスウイルス感染(症)の症状又は影響の治療又は予防に有用でもある。

10

20

【0078】

本発明の化合物はヘルペスウイルス感染(症)に関連する症状又は疾患、特に動物(例えばヒト等の哺乳類)での潜在性(latent)ヘルペスウイルス感染に関連する症状又は疾患の治療又は予防に有用である。ヘルペスウイルス感染に関連する症状又は疾患とは、ウイルス感染それ自体を除いて、該ウイルス感染の存在に起因する症状又は疾患(EBV感染に関連する慢性疲労症候群; EBV及びHHV-6等のヘルペスウイルス感染に関連する多発性硬化症等、これらはHSV-1感染に関連する)を意味する。そのような症状又は疾患のさらなる例は先の背景技術の章に記載されている。

【0079】

それらの症状及び疾患に加えて、本発明の化合物は、ヘルペスウイルス感染に関連する心血管性疾患及び症状、特にアテローム性動脈硬化症、冠状動脈疾患及び再狭窄(特に血管形成後の再狭窄(RFA))の治療又は予防のために使用することもできる。再狭窄は血管壁の損傷(例えば、バルーン血管形成術又は他の外科的及び/又は診断技術により引き起こされる損傷)の後に起こり得る血管の狭窄化であり、処置された血管壁における平滑筋細胞の過度の増殖により特徴付けられる。血管形成術後の再狭窄に罹患した多くの患者において、ウイルス感染、特にCMV及び/又はHHV-6によるウイルス感染は、冠状(coronary)血管における平滑筋細胞の増殖に重要な役割を演じると考えられている。再狭窄は多くの外科的及び/又は診断技術(例えば、移植手術、静脈移植、冠状動脈(coronary)バイパス移植)の後、最も一般的には血管形成術後に起こり得る。

30

40

【0080】

再狭窄は多因子過程(multifactorial process)であることを示すin vitroとin vivoとでの両方の研究からの証拠がある。いくつかのサイトカイン及び増殖因子は、共同で作用して、血管の平滑筋細胞(SMC)の移動や増殖、及び細胞外マトリックス物質の生産を刺激し、これらは蓄積して血管壁を塞ぐ。さらに、増殖抑制剤(suppressor)は作用してSMCの増殖及び細胞外マトリックス物質の生産を阻害する。

【0081】

さらに、式(I)の化合物はB型肝炎及びC型肝炎ウイルス、ヒト乳頭腫ウイルス(HP

50

V) 及び HIV の治療又は予防に有用である。

【0082】

本発明は、哺乳類（例えば、ヒト）等の動物のウイルス感染、特にヘルペスウイルス感染を治療又は予防する方法であって、治療上有効な量の式（I）の化合物を該動物に投与することを含む前記方法を提供する。

【0083】

本明細書で用いられる用語“予防（prophylaxis）”は、感染の完全な防止、感染した被験体（subject）における症状の発症の防止、感染した被験体における症状の再発の防止、或いは被験体におけるウイルスの感染、症状若しくは疾患の症候の重症度又は頻度の減少を言う。

10

【0084】

本明細書で用いられる、用語“治療（treatment）”は、被験体におけるウイルスの感染、症状又は疾患の症候の部分的若しくは完全な除去、又は重症度の減少、或いは被験体中のウイルスの存在の排除若しくは減少を言う。

【0085】

本明細書で用いられる用語“治療上有効な量”とは、それが投与される被験体中で、述べたような疾患、症状若しくは感染を治療又は予防するのに十分な式（I）の化合物の量を意味する。例えば、ヘルペスウイルス感染の治療のための式（I）の化合物の治療上有効な量は、被験体のウイルス感染を治療するの十分な量である。

【0086】

本発明は、哺乳類（例えば、ヒト）等の動物のヘルペスウイルス感染に関連する症状若しくは疾患を治療又は予防する方法であって、該動物に治療上有効量の式（I）の化合物を投与することを含む前記方法を提供する。1つの実施態様では、本発明は、哺乳類（例えば、ヒト）等の動物の慢性疲労症候群（chronic fatigue syndrome）及び多発性硬化症を治療又は予防する方法であって、該動物に治療上有効量の式（I）の化合物を投与することを含む前記方法を提供する。前述の方法はヘルペスウイルスの潜在的（latent）感染に関連する慢性疲労症候群及び多発性硬化症の治療又は予防に特に有用である。

20

【0087】

別の実施態様では、本発明は、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈疾患又は再狭窄（特に、血管形成術等の手術後の再狭窄）等の心血管性疾患を治療又は予防する方法であって、治療上有効な抗ウイルス量の式（I）の化合物を該動物に投与することを含む前記方法を提供する。

30

【0088】

本発明はさらに哺乳類（例えば、ヒト）等の動物のB型肝炎又はC型肝炎ウイルスを治療又は予防する方法であって、治療上有効な量の式（I）の化合物を該動物に投与することを含む前記方法を提供する。

【0089】

本発明はさらに哺乳類（例えば、ヒト）等の動物のヒト乳頭腫ウイルスを治療又は予防する方法であって、治療上有効な量の式（I）の化合物を該動物に投与することを含む前記方法を提供する。

40

【0090】

本発明はさらに哺乳類（例えば、ヒト）等の動物のHIVを治療又は予防する方法であって、治療上有効な量の式（I）の化合物を該動物に投与することを含む前記方法を提供する。

【0091】

本発明はまた哺乳類（例えば、ヒト）等の動物のウイルス感染、特にヘルペスウイルス感染の治療又は予防のための医薬の製造における式（I）の化合物の使用；ヘルペスウイルス感染に関連する症状又は疾患の治療のための医薬の製造における式（I）の化合物の使用；及びB型肝炎又はC型肝炎ウイルス、ヒト乳頭腫ウイルス及びHIVの治療又は予

50

防のための医薬の製造における式 (I) の化合物の使用を提供する。特に、本発明はまた慢性疲労症候群又は多発性硬化症の治療又は予防のための医薬の製造における式 (I) の化合物の使用を提供する。1つの実施態様では、本発明は、再狭窄及びアテローム性動脈硬化症等の心血管性疾患の治療又は予防のための医薬の製造における式 (I) の化合物の使用を提供する。

【 0 0 9 2 】

式 (I) の化合物は医薬組成物の形態で投与されることが便利である。そのような組成物は慣用の方法での使用のために便宜上1つ以上の生理学的に許容される担体又は希釈剤との混合物で存在してもよい。

【 0 0 9 3 】

本発明の化合物はそのままの (r a w) 化学物質として治療上投与することもできるが、活性成分を医薬製剤として提供するのが好ましい。該医薬製剤は式 (I) の化合物とともに1つ以上の薬学的に許容される担体又は希釈剤を含んでもよい。該担体は製剤の他の成分と両立 (c o m p a t i b l e) し、そのレシピエントに有害ではないという意味において “ 許容される (a c c e p t a b l e) ” ものでなければならない。

【 0 0 9 4 】

従って、本発明はさらに式 (I) の化合物を含む医薬組成物又は医薬製剤を提供する。1つの実施態様では、該医薬製剤はさらに1つ以上の薬学的に許容される担体又は希釈剤並びに、任意に、他の治療的及び/又は予防的成分を含む。

該製剤は、経口、非経口 (皮下を含む (例えば、注射による又はデポ (d e p o t) 錠剤による)、皮内、髄腔内、筋肉内 (例えば、デポによる、及び静脈内)、直腸及び局所的 (皮膚、頬及び舌下を含む) 投与に適した物を含むが、最も好適なルートは、例えば、レシピエントの症状、年齢、及び疾患や治療しているウイルス感染及び疾患に依存する。該製剤は、便宜上、単位投与形態で提供されてもよいし、そして薬学分野で周知の任意の方法により製造することができる。全ての方法は該化合物 (“ 活性成分 ”) と1つ以上の補助的成分を構成する担体とを組み合わせる工程を含む。一般には、該製剤は活性成分と液体担体若しくは微細に粉碎された固体担体又はその両方と均一且つ十分に混合し、次いで、必要であれば、製品を所望の製剤に成形する。経口投与に好適な製剤は、それぞれ予め決められた量の活性成分を含むカプセル剤、カシェ剤又は錠剤 (例えば、咀嚼錠、特に小児投与のための) 等の個別単位として; 粉末又は顆粒として; 水性液体又は非水性液体の溶液又は懸濁液として; 或いは水中油型液体エマルジョン又は油中水型液体エマルジョンとして提供してもよい。活性成分はボラス (b o l u s) 、舐剤又はペーストとして提供されてもよい。錠剤は、場合により1つ以上の補助成分を用いて、圧縮又は成形することにより製造できる。圧縮錠剤は、粉末又は顆粒等の自由流れ形態 (f r e e - f l o w i n g f o r m) 中の活性成分を好適な機械で圧縮することにより製造でき、場合により結合剤 (例えば、シロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガカント、デンプン又はポリビニルピロリドンの漿剤)、充填剤 (例えば、ラクトース、糖、微結晶セルロース、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウム又はソルビトール)、潤滑剤 (例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、ポリエチレングリコール又はシリカ)、崩壊剤 (例えば、馬鈴薯デンプン又はデンプングリコール酸ナトリウム) 又はラウリル硫酸ナトリウム等の湿潤剤等の他の慣用の賦形剤と混合する。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を好適な機械で成形することにより製造できる。該錠剤は、場合により、被覆されたり印をつけてもよく、そしてそれに含まれる活性成分がゆっくりと又は制御されて放出されるように製剤化してもよい。該錠剤は当技術分野で周知の方法により被覆することができる。

【 0 0 9 5 】

あるいは、本発明の化合物を経口液体製剤、例えば水性又は油性懸濁液、溶液、エマルジョン、シロップ又はエリキシル (e l i x i r s) 等の経口液体製剤に組み込んでもよい。さらには、これらの化合物を含む製剤は使用前に水又は他の好適な溶媒との構成のために乾燥製品として提供されてもよい。そのような液体製剤はソルビトール、シロップ、メ

10

20

30

40

50

チルセルロース、グルコースノ糖シロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル又は水素添加食用油等の懸濁剤； レシチン、ソルビタンモノオレート又はアカシア等の乳化剤； アーモンド油、分画ココナッツオイル、油性エステル、プロピレングリコール又はエチルアルコール等の非水性溶媒（食用油を含む）； 及びメチル若しくはプロピル p - ヒドロキシ安息香酸エステル又はソルビン酸等の保存剤等の慣用の添加剤を含んでいてもよい。そのような製剤は、例えば、ココアバター又は他のグリセリドを含むような慣用の坐剤基材を含む坐剤として製剤化することもできる。

【0096】

非経口投与のための製剤は、抗酸化剤、バッファー、静菌薬及び水性及び非水性滅菌注射溶液、該製剤を対象とするレシipientの血液と等浸透圧性にする溶質；並びに懸濁剤及び濃厚剤を含んでいてもよい水性及び非水性滅菌懸濁液を含んでいてもよい。

該製剤は単位用量の又は複数用量の容器（例えば、シールしたアンプル及びバイアル）で提供されてもよく、そして使用直前に滅菌液体担体（例えば、注射用水）の添加だけを必要とするフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存してもよい。即時（*extemporaneous*）注射溶液及び懸濁液は先に述べた種類の滅菌粉末、顆粒及び錠剤から調製することができる。直腸投与用の製剤はココアバター、硬質脂肪（*hard fat*）又はポリエチレングリコール等の通常の担体との坐剤として提供できる。

【0097】

口内（例えば、頬又は舌下）の局所投与のための製剤は、スクロース及びアカシア又はトラガカント等の香料基材に活性成分を含むロゼンジ（*lozenges*）、及びゼラチン、及びグリセリン又はスクロース及びアカシア等の基材に活性成分を含む錠剤（*pastilles*）を含む。

【0098】

また該化合物はデポ製剤としても製剤化できる。そのような長期作用製剤はインプラント（例えば、皮下又は筋肉内）により、又は筋肉内注射により投与される。従って、例えば、該化合物は好適なポリマー若しくは疎水性の物質（例えば、許容される油中のエマルジョン）、又はイオン交換樹脂を用いて、或いは僅かに可溶性の誘導体として（例えば、僅かに可溶性の塩として）製剤化することができる。

【0099】

特に上述した成分に加えて、該製剤は議論している製剤のタイプに応じて当技術分野で慣用の他の剤を含んでいてもよい（例えば、経口投与に好適なものは香料を含んでいてもよい）。

【0100】

治療に使用するのに必要な本発明の化合物の量は、治療される症状の性質、患者の年齢及び症状に応じて変化し、究極的には応対する医師又は獣医の自由裁量によることが理解されよう。一般には、しかしながら、成人の治療に用いる用量は、典型的には1日当り0.02 - 5000 mgであり、好ましくは1日当り100 - 1500 mgの範囲である。便宜上、所望の投与量は1回での投与量で又は適切な間隔（例えば、1日当り2、3、4又はそれ以上の副投与（*sub-doses*））で分割した投与量として提供できる。本発明による製剤は活性成分を0.1 - 99%、便宜上錠剤及びカプセル剤については30 - 95%、そして液体製剤については3 - 50%の範囲で含んでもよい。

【0101】

本発明で使用するための式（I）の化合物は、他の治療剤（例えば、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤及び/又は他の抗ウイルス剤と組み合わせて使用してもよい。したがってさらなる形態では、本発明は、ウイルス感染の治療において式（I）の化合物とさらなる治療剤とを含む組み合わせの使用を提供する。特に本発明の化合物と組み合わせることができる抗ウイルス剤としては、アシクロビル（*aciclovir*）、バラシクロビル（*valaciclovir*）、ファムシクロビル（*famcyclovir*）、ガンシクロビル（*ganciclovir*）

10

20

30

40

50

r)、ドコサノール(docosanol)、ミリバビル(miribavir)、アンブレナビル(amprenavir)、ラミブジン(lamivudine)、ジドブジン(zidovudine)、及びアバカビル(abacavir)が挙げられる。本発明の化合物と組み合わせるのに好ましい抗ウイルス剤としては、アシクロビル、ファムシクロビル、及びバラシクロビルが挙げられる。従ってさらなる形態において、本発明は、式(I9)の化合物とアシクロビル又はバラシクロビルからなる群より選択される抗ウイルス剤とを含む組み合わせ；ウイルス感染の治療における、及びウイルス感染の治療のための医薬の製造におけるそのような組み合わせの使用、及び式(I)の化合物及びアシクロビル又はバラシクロビルからなる群より選択される抗ウイルス剤を投与することを含むウイルス感染の治療方法を提供する。

10

【0102】

式(I)の化合物を他の治療剤と組み合わせて使用する場合、該化合物は任意のルートで連続的にか又は同時にかのいずれかで投与することができる。

【0103】

上述の組み合わせは、便宜上、医薬製剤の形態での使用のために提供することができ、したがって、上で定義した組み合わせ(場合により、薬学的に許容される担体又は希釈剤とともに)を含む医薬製剤は本発明のさらなる形態を構成する。そのような組み合わせの個々の成分は、別個で連続的にか又は同時にかのいずれかで、或いは組み合わせ医薬製剤で投与することができる。

【0104】

20

同一の製剤に組み合わせる場合は、2つの成分は安定で、互いに且つ製剤の他の成分と両立(compatible)しなければならず、そして投与のために製剤化できるということが理解されよう。別々に製剤化する場合は、当技術分野でそのような化合物に関して公知の方法で、任意の便利な製剤で提供することができる。

【0105】

式(I)の化合物(I)をウイルス感染に対して有効な第二の治療剤と組み合わせて使用する場合、各化合物の投与量は化合物を単独で使用する場合と異なってもよい。適切な投与量は当業者には容易に理解されるであろう。

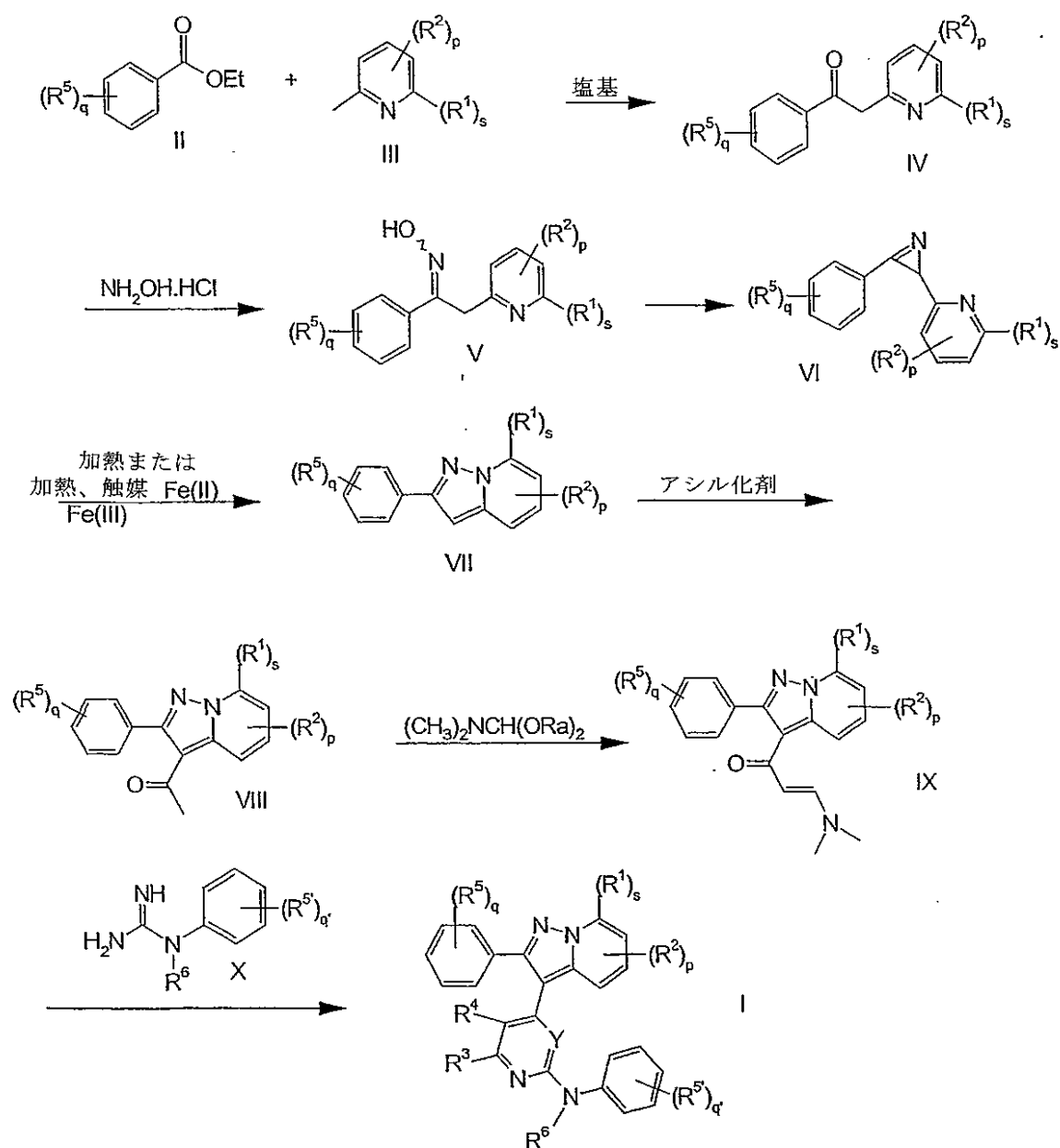
【0106】

YがNであり、 R^3 および R^4 が共にHである式(I)の化合物は、好都合には、下記のスキームIに概略を示した一般的な工程により製造することができる。

30

【化28】

スキーム 1



10

20

30

40

50

[式中：

s は 0 または 1 であり；

p は 0、1、2 または 3 であり；

R^1 および R^2 は、同一であるかまたは異なっており、かつ、それぞれ独立に、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-NR^7R^8$ 、 Ay 、 $-NHR^{10}Ay$ 、 $-NR^7Ay$ 、 Het 、 $-NHHet$ 、 $-NHR^{10}Het$ 、 $-R^{10}Ay$ 、 $-R^{10}Het$ 、 $-OR^7$ 、 $-OAY$ 、 $-OHet$ 、 $-OR^{10}Ay$ 、 $-OR^{10}Het$ 、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-R^{10}NR^7Ay$ 、 $-R^{10}C(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)Ay$ 、 $-C(O)Het$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-R^{10}CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7Ay$ 、 $-C(O)NHR^{10}Het$ 、 $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^7R^8$ 、 $-C(NH)NR^7Ay$ 、 $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-S(O)_2NR^7Ay$ 、 $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ 、 $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}SO_2R^9$ 、 $-S(O)_nR^9$ 、シアノ、アジド、およびニ

トロからなる群から選択される；か、または

2つの隣接する R^2 基は、それらが結合している原子と一緒に、5もしくは6員のシクロアルキル基または1もしくは2個のヘテロ原子を含むヘテロ環式基を形成する；か、または

R^2 はC - 6位にあり、かつ、 R^1 と R^2 とがそれらが結合している原子と一緒に、5もしくは6員のシクロアルキル基または1もしくは2個のヘテロ原子を含むヘテロ環式基を形成し；

各 R^7 および R^8 は同一であるかまたは異なっており、かつ、それぞれ独立にH、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-R^{10}CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHSSO_2R^9$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-R^{10}SO_2R^{10}$ 、 $-R^{10}NHCOOR^9$ および $-R^{10}SO_2NHCOOR^9$ からなる群から選択され；

各 R^9 および R^{11} は同一であるかまたは異なっており、かつ、それぞれ独立にH、アルキル、シクロアルキル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-R^{10}OH$ 、 $-R^{10}OR^{10}$ および $-R^{10}NR^{10}R^{10}$ からなる群から選択され；

各 R^{10} は同一であるかまたは異なっており、かつ、独立にアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、およびアルキニルからなる群から選択され；

Ayはアリールであり；

Hetは5 - または6 - 員のヘテロ環式基またはヘテロアリール基であり；

nは0、1または2であり；

R^6 はH、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-R^{10}NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-R^{10}CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHSSO_2R^9$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-R^{10}SO_2R^{10}$ 、 $-R^{10}NHCOOR^9$ および $-R^{10}SO_2NHCOOR^9$ からなる群から選択され；

qおよびq'は同一であるかまたは異なっており、かつ、それぞれ独立に、0、1、2、3、4および5からなる群から選択され；

各 R^5 および $R^{5'}$ は同一であるかまたは異なっており、かつ、それぞれ独立にハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-NR^7R^8$ 、Ay、 $-NHR^{10}Ay$ 、 $-NR^7Ay$ 、Het、 $-NHHet$ 、 $-NHR^{10}Het$ 、 $-OR^7$ 、 $-OAY$ 、 $-OHet$ 、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-R^{10}NR^7Ay$ 、 $-R^{10}C(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)AY$ 、 $-C(O)Het$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-R^{10}CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7Ay$ 、 $-C(O)NHR^{10}Het$ 、 $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^7R^8$ 、 $-C(NH)NR^7Ay$ 、 $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-S(O)_2NR^7Ay$ 、 $-R^{10}SO_2NHCOOR^9$ 、 $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}SO_2R^9$ 、 $-S(O)_nR^9$ 、シアノ、アジド、およびニトロからなる群から選択される；か、または

2つの隣接する R^5 または $R^{5'}$ 基は、それらが結合している原子と一緒に、5もしくは6員のシクロアルキル基、アリール基、1もしくは2個のヘテロ原子を含むヘテロ環式基、または1もしくは2個のヘテロ原子を含むヘテロアリール基を形成し；かつ、

Raはアルキルまたはシクロアルキルである。]

10

20

30

40

50

一般的に、YがNであり、 R^3 および R^4 が共にHである式(I)の化合物(全ての化学式および他の全ての置換基はスキーム1に関して先に定義した)の製造方法は、以下のステップ:

- (a) 式(III)のピコリン化合物を式(II)のベンゾイル化剤と反応させて式(IV)の化合物を製造するステップ;
 - (b) 式(IV)の化合物をヒドロキシルアミン供給源と反応させて式(V)の化合物を製造するステップ;
 - (c) 式(V)の化合物をアシル化剤またはスルホン化剤と反応させて式(VI)の化合物を製造するステップ;
 - (d) 式(VI)の化合物を転位させて式(VII)の化合物を製造するステップ;
 - (e) 式(VII)の化合物をアシル化して式(VIII)の化合物を製造するステップ;
 - (f) 式(VIII)の化合物を式 $(CH_3)_2NCH(OR^a)_2$ で表されるジメチルホルムアミドジアルキルアセタールと反応させて式(IX)の化合物を製造するステップ; および
 - (g) 式(IX)の化合物を式(X)の化合物と反応させて、式(I)の化合物またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能的な誘導体を製造するステップ;
- を含む。

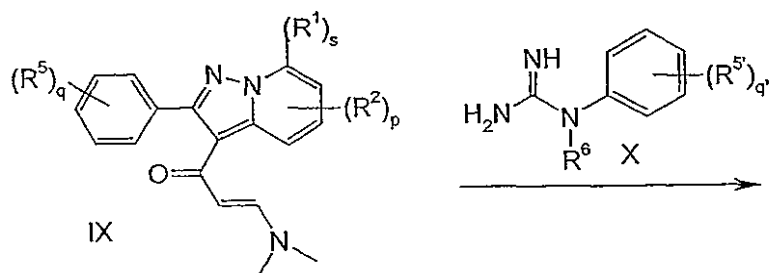
10

20

【0107】

より具体的には、YがNであり、 R^3 および R^4 が共にHである式(I)の化合物は、式(IX)の化合物を式(X)の化合物と反応させて、式(I)の化合物またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能的な誘導体を製造することにより製造することができる。

【化29】



30

[式中、全ての置換基はスキーム1に関して先に定義したとおりである。]

【0108】

この一般的な方法は、式(IX)の化合物を式(X)の化合物と好適な溶媒中で、任意に塩基(アミジンである場合は好ましくは塩の形態)の存在下で混合し、該反応を50~150 に加熱することにより容易に実施することができる。典型的な溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコールおよびジメチルホルムアミド、1-メチル-2-ピロリジノンなどが挙げられる。塩基は典型的にはナトリウムアルコキシド、炭酸カリウム、またはトリエチルアミンのようなアミン塩基である。一実施形態では、溶媒がジメチルホルムアミドまたは1-メチル-2-ピロリジノンであり、かつ、塩基が炭酸カリウム、またはトリエチルアミンのようなアミン塩基である。

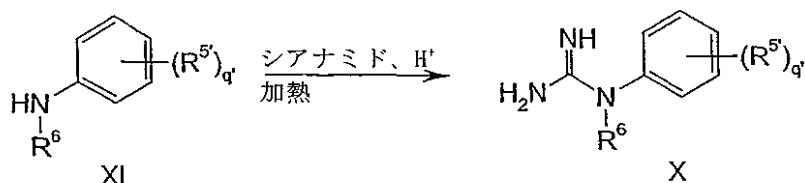
40

【0109】

式(X)の化合物は通常の方法により製造することができる。式(X)の化合物を製造するための1つの好ましい方法(国際公開第00/78731号を適用した)は、式(XI)の適当に置換されたアニリンをシアナミドとともにアルコール溶媒中でプロトン酸の存在下にて加熱することを含む。

【化30】

50



[式中、全ての置換基はスキーム 1 に関して先に定義したとおりである。]

【 0 1 1 0 】

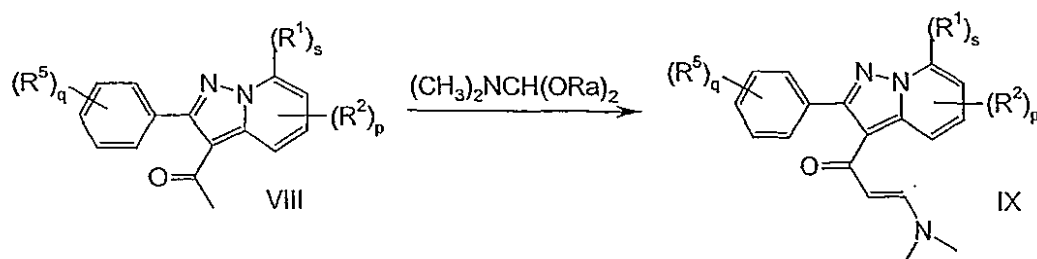
この方法は、2000年12月28日に刊行された国際公開第00/78731号（その内容の全体は参照することにより本明細書に援用される）に記載された方法を改変したものである。好ましい酸としては塩酸、硝酸および硫酸が挙げられるがこれらには限られない。好適な溶媒は当業者にとって自明であり、例えばエタノールが挙げられる。

10

【 0 1 1 1 】

式 (IX) の化合物は、好都合には、式 (VII) の化合物をジメチルホルムアミドジアルキルアセタール（このとき R_a はアルキルまたはシクロアルキルである）と反応させることにより製造することができる。

【 化 3 1 】



20

[式中、全ての置換基はスキーム 1 に関して先に定義したとおりである。]

【 0 1 1 2 】

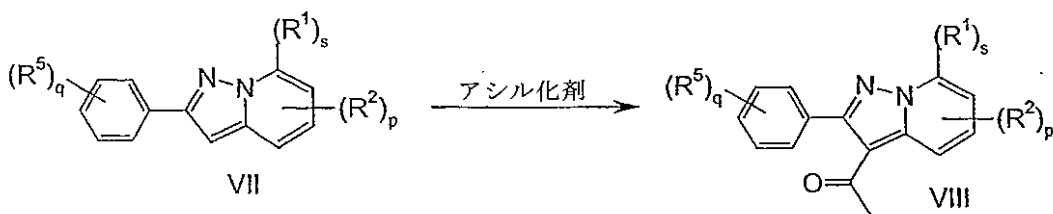
この方法に使用するための典型的なジメチルホルムアミドジアルキルアセタール化合物としては、ジメチルホルムアミドジメチルアセタールおよびジメチルホルムアミドジ-tert-butylアセタールが挙げられるがこれらに限られない。該反応は、式 (VII) の化合物をジメチルホルムアミドジアルキルアセタールと、任意に加熱しながら混合することにより行う。

30

【 0 1 1 3 】

式 (VII) の化合物は、好都合にはアシル化方法を用いて式 (VIII) の化合物から製造することができる。

【 化 3 2 】



40

[式中、全ての置換基はスキーム 1 に関して先に定義したとおりである。]

【 0 1 1 4 】

典型的には、該アシル化は、式 (VII) の化合物をアシル化剤により、任意に酸触媒またはルイス酸触媒の存在下で、不活性溶媒中にて、任意に加熱しながら処理することにより行う。典型的なアシル化剤は当業者により容易に決定することができるであろう。1つの好ましいアシル化剤は無水酢酸である。ルイス酸触媒もまた当業者に知られている。この反応に用いるための好ましいルイス酸触媒の1つは、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテ

50

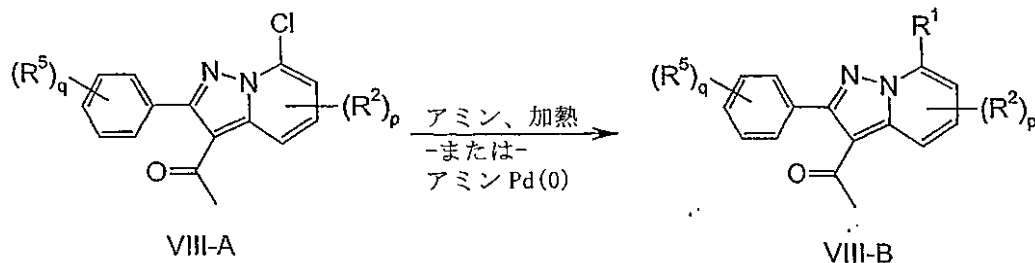
ル錯体である。好適な溶媒はトルエンである。

【0115】

R^1 が $-NR^7R^8$ 、 $-NHR^{10}Ay$ 、 $-NR^7Ay$ 、 $-NHHet$ 、 $-NHR^{10}Het$ および Het からなる群から選択される式 (VII) の化合物が望まれる特定の実施形態では、 R^1 がハロゲンである式 (VIII-A) の化合物 (例えば式 (VIII-A) の化合物) を、 R^1 がアミンが結合した置換基である式 (VIII) の別の化合物 (例えば式 (VIII-B) の化合物) に変換した後に、式 (VIII) の化合物をジメチルホルムアミドジアルキルアセタール化合物と反応させて式 (IX) の化合物を製造することが有利であり得る。式 (VIII-A) の化合物を式 (VIII-B) の化合物に変換する特に有用な方法としては、7 - ハロをアミンで置換することが挙げられる。

10

【化33】



[式中、 R^1 は先に定義した通りであり、かつ、他の全ての置換基はスキーム 1 に関して先に定義したとおりである。]

20

【0116】

典型的には、該置換は、式 (VIII-A) の化合物を、式 R^1 のアミン求核試薬 [式中、 R^1 は $-NR^7R^8$ 、 $-NHR^{10}Ay$ 、 $-NR^7Ay$ 、 $-NHHet$ 、 $-NHR^{10}Het$ および Het からなる群から選択される] と混合し、任意に反応を加熱することにより行う。

【0117】

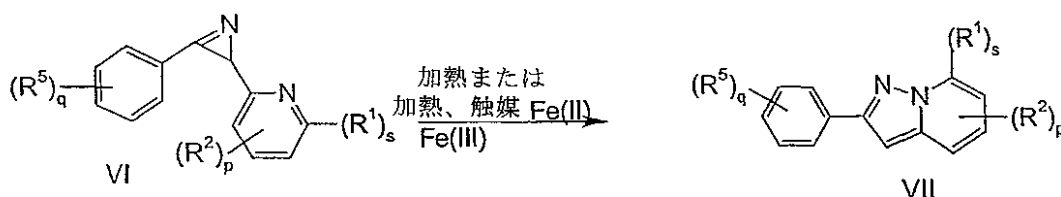
該反応は、文献 (Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. J. Org. Chem. 2000, 65, 1144) に記載された方法を適用することにより行うこともできる。この方法では、一般式 (VIII-A) の化合物を、アミン、パラジウム (0) またはニッケル (0) の供給源および塩基により、好適な溶媒中で処理する。パラジウム (0) の好適な供給源としては、酢酸パラジウム (II) およびトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) が挙げられるがこれらに限られない。該反応に使用するための典型的な塩基としては、例えばナトリウム *tert*-ブトキシドおよび炭酸セシウムが挙げられる。トルエンは好適な溶媒の一例である。

30

【0118】

式 (VI) の化合物は、好都合には式 (VI) のアジリン化合物を転位することにより製造する。

【化34】



40

[式中、全ての置換基はスキーム 1 に関して先に定義したとおりである。]

【0119】

式 (VI) のアジリンの転位は、好適な溶媒中の式 (VI) のアジリンの溶液を約 160 ~ 200 の温度で加熱することにより行うことができる。好適な不活性溶媒としては 1

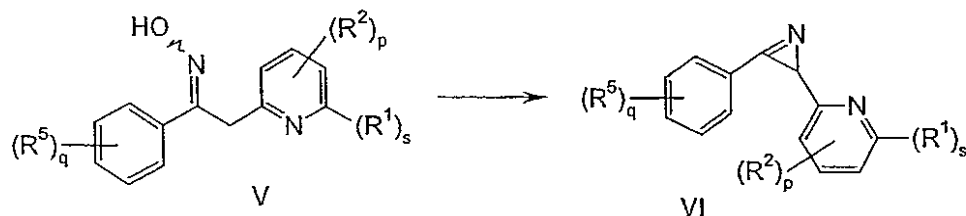
50

-メチル-2-ピロリジノンおよび1,2,4-トリクロロベンゼンが挙げられるがこれらに限られない。式(VI)のアジリンを式(VII)の化合物に転位するためのより好ましい方法としては、式(VI)の化合物を塩化第一鉄(FeCl_2)または塩化第二鉄(FeCl_3)と反応させることが挙げられる。この反応は典型的には不活性溶媒中で加熱しながら行う。この反応のための好ましい溶媒は、1,2-ジメトキシエタンなどである。

【0120】

典型的には、式(VI)のアジリンは、塩基の存在下でアシル化剤またはスルホニル化剤により処理することにより式(V)のオキシム化合物から製造する。

【化35】



10

[式中、全ての置換基はスキーム1に関して先に定義したとおりである。]

【0121】

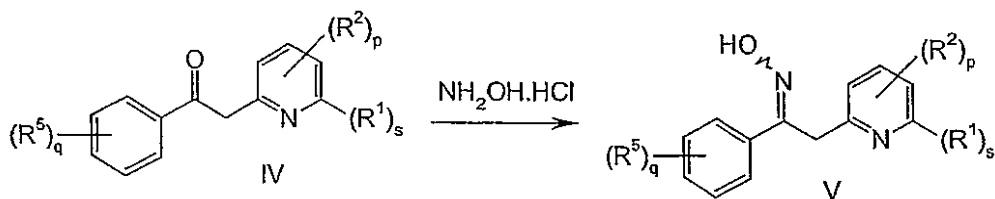
典型的なアシル化剤としては無水酢酸、トリフルオロ酢酸無水物、メタンスルホニルクロリド、トルエンスルホニルクロリドなどが挙げられるがこれらに限られない。典型的な塩基としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどが挙げられるがこれらに限られない。該反応は、例えばクロロホルム、ジクロロメタン、トルエンなどの不活性溶媒中で行うことができる。

20

【0122】

式(V)のオキシム化合物は、式(IV)のケトン化合物を好適な溶媒中で任意に塩基を用いてヒドロキシルアミン供給源により処理することにより容易に製造することができる。

【化36】



30

[式中、全ての置換基はスキーム1に関して先に定義したとおりである。]

【0123】

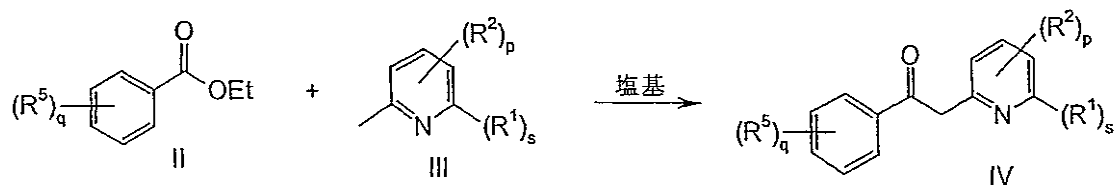
好ましくは前記ヒドロキシルアミンアミンはヒドロキシルアミンアミン塩酸塩であり、前記塩基は水酸化ナトリウムの水溶液である。好適な溶媒としてはメタノール、エタノールまたはイソプロパノールなどの低級アルコールが挙げられる。

40

【0124】

式(IV)のケトン化合物は、式(III)のピコリン化合物を塩基の存在下で式(II)のベンゾイル化剤により処理することにより製造することができる。

【化37】



50

[式中、全ての置換基はスキーム 1 に関して先に定義したとおりである。]

【 0 1 2 5 】

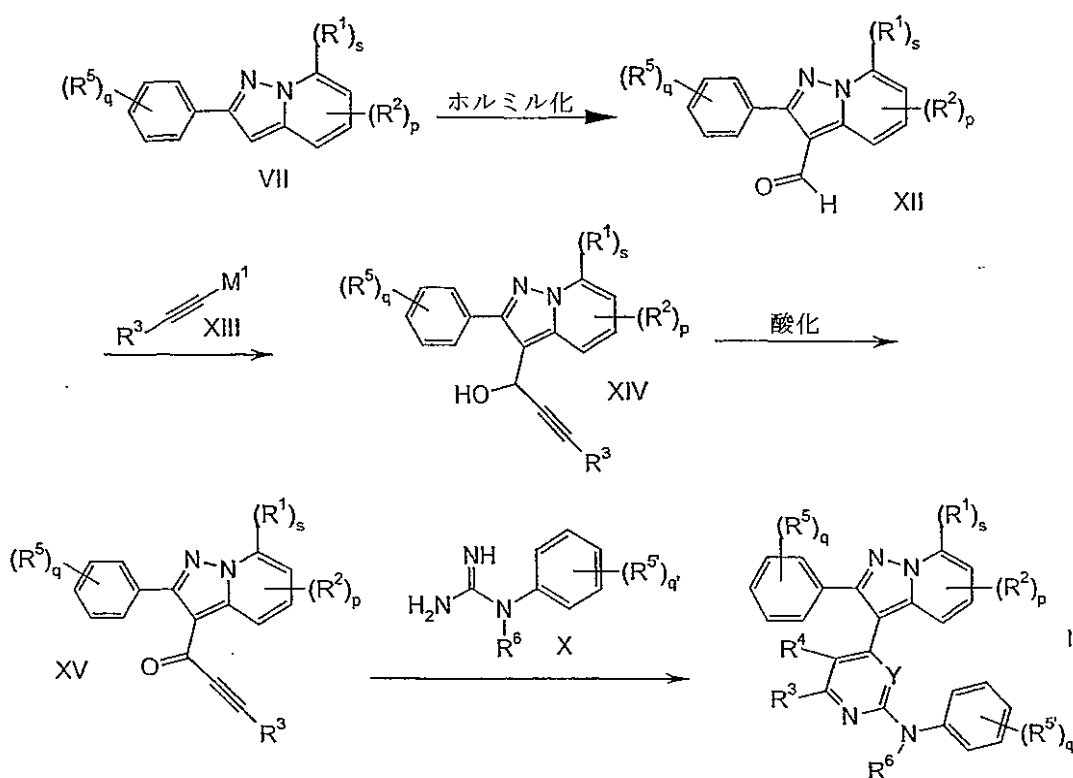
式 (I I) のベンゾイル化剤および式 (I I I) のピコリン化合物は市販のものを使用してもよく、または当業者に既知の通常の方法を用いて製造してもよい。好ましい式 (I I) のベンゾイル化剤としては、ベンゾイルエステルが挙げられるがこれに限られない。好適な塩基の例は、テトラヒドロフランのような不活性溶媒中のリチウムビス(トリメチルシリル)アミドである。

【 0 1 2 6 】

本発明の更なる実施形態では、Y が N であり ; R^3 が H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、 $-R^{10}OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ (R^7 と R^8 は H ではない)、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-SO_2NHR^9$ 、Ay および Het からなる群から選択され ; かつ R^4 が H である式 (I) の化合物、ならびにその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物および生理学的に機能的な誘導体は、好都合には、下記のスキーム 2 に概略を示した工程により製造することができる。

【 化 3 8 】

スキーム 2



[式中 :

s は 0 または 1 であり ;

p は 0、1、2 または 3 であり ;

R^1 および R^2 は、同一であるかまたは異なっており、かつ、それぞれ独立に、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-NR^7R^8$ 、Ay、 $-NHR^{10}Ay$ 、 $-NR^7Ay$ 、Het、 $-NHHet$ 、 $-NHR^{10}Het$ 、 $-R^{10}Ay$ 、 $-R^{10}Het$ 、 $-OR^7$ 、 $-O Ay$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{10}Ay$ 、 $-OR^{10}Het$ 、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-R^{10}NR^7Ay$ 、 $-R^{10}C(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)Ay$ 、 $-C(O)Het$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-R^{10}CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7Ay$ 、 $-C(O)NHR^{10}Het$ 、 $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-C($

$\text{NH})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^7\text{Ay}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{NH})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{Ay}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NHCO}\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$ 、シアノ、アジド、およびニトロからなる群から選択される；か、または

2つの隣接する R^2 基は、それらが結合している原子と一緒に、5もしくは6員のシクロアルキル基または1もしくは2個のヘテロ原子を含むヘテロ環式基を形成する；か、または

R^2 はC-6位にあり、かつ、 R^1 と R^2 とがそれらが結合している原子と一緒に、5もしくは6員のシクロアルキル基または1もしくは2個のヘテロ原子を含むヘテロ環式基を形成し；

各 R^7 および R^8 は同一であるかまたは異なっており、かつ、それぞれ独立にH、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、 $-\text{R}^{10}$ シクロアルキル、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{R}^{10}\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^{10}\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{S})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{NHC}(\text{NH})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{NH})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{NHCOR}^9$ および $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NHCOR}^9$ からなる群から選択され；

各 R^9 および R^{11} は同一であるかまたは異なっており、かつ、それぞれ独立にH、アルキル、シクロアルキル、 $-\text{R}^{10}$ シクロアルキル、 $-\text{R}^{10}\text{OH}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{OR}^{10}$ および $-\text{R}^{10}\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ からなる群から選択され；

各 R^{10} は同一であるかまたは異なっており、かつ、独立にアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、およびアルキニルからなる群から選択され；

Ayはアリールであり；

Hetは5-または6-員のヘテロ環式基またはヘテロアリール基であり；

nは0、1または2であり；

R^6 はH、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、 $-\text{R}^{10}$ シクロアルキル、 $-\text{R}^{10}\text{OR}^9$ 、 $-\text{R}^{10}\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^{10}\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{S})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{NHC}(\text{NH})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{NH})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{NHCOR}^9$ および $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NHCOR}^9$ からなる群から選択され；

qおよびq'は同一であるかまたは異なっており、かつ、それぞれ独立に、0、1、2、3、4および5からなる群から選択され；

各 R^5 および $\text{R}^{5'}$ は同一であるかまたは異なっており、かつ、それぞれ独立にH、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、 $-\text{R}^{10}$ シクロアルキル、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、Ay、 $-\text{NHR}^{10}\text{Ay}$ 、 $-\text{NR}^7\text{Ay}$ 、Het、 $-\text{NH}\text{Het}$ 、 $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{O}\text{Ay}$ 、 $-\text{O}\text{Het}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{OR}^9$ 、 $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{Ay}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{Ay}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{Het}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^{10}\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{Ay}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{10}\text{Het}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{S})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{NHC}(\text{NH})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^7\text{Ay}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{NH})\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{Ay}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NHCOR}^9$ 、 $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{11}$ 、 $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$ 、シアノ、アジド、およびニトロからなる群から選択される；か、または

2つの隣接する R^5 または $\text{R}^{5'}$ 基は、それらが結合している原子と一緒に、5もしくは6

10

20

30

40

50

6員のシクロアルキル基、アリール基、1もしくは2個のヘテロ原子を含むヘテロ環式基、または1もしくは2個のヘテロ原子を含むヘテロアリール基を形成し；かつ、
 M^1 はLi、Mg - ハライドまたはセリウム - ハライド（ここでハライドはハロゲンである）である。]

一般的に、YがNであり； R^3 がH、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、 $-R^{10}$ 、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ （ R^7 と R^8 はHではない）、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-SO_2NHR^9$ 、AyおよびHetからなる群から選択され；かつ
 R^4 がHである式(I)の化合物ならびにその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物および生理学的に機能的な誘導体の製造方法は、以下のステップ：

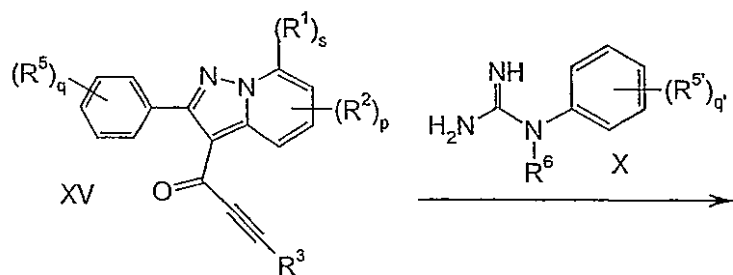
- (a) 式(VII)の化合物をホルミル化して式(XII)の化合物を製造するステップ；
- (b) 式(XII)の化合物を式(XIII)の化合物と反応させて式(XIV)の化合物を製造するステップ；
- (c) 式(XIV)の化合物を酸化して式(XV)の化合物を製造するステップ；
- (d) 式(XV)の化合物を式(X)の化合物と反応させて式(I)の化合物またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物および生理学的に機能的な誘導体を製造するステップ；

を含む。

【0127】

より具体的には、YがNであり； R^3 がH、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、 $-R^{10}$ 、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ （ R^7 と R^8 はHではない）、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-SO_2NHR^9$ 、AyおよびHetからなる群から選択され；かつ
 R^4 がHである式(I)の化合物ならびにその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物および生理学的に機能的な誘導体は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物および生理学的に機能的な誘導体を製造するために式(XV)の化合物を式(X)の化合物と反応させることにより製造することができる。

【化39】



30

[式中、全ての置換基はスキーム2に関して先に定義したとおりである。]

【0128】

この方法は、式(XV)の化合物を式(X)の化合物と好適な溶媒中で任意に塩基の存在下で混合することにより行うことができる。反応温度は50～150℃に加熱するかまたは室温で行うことができる。典型的な溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコールが挙げられるがこれらに限られない。典型的な塩基としては例えばナトリウムアルコキシド、炭酸カリウム、またはトリエチルアミンなどのアミン塩基が挙げられる。他の実施形態では、典型的な溶媒はN,N-ジメチルホルムアミド、1-メチル-2-ピロリジノンなどであり、塩基は炭酸カリウムまたはトリエチルアミンなどのアミン塩基である。

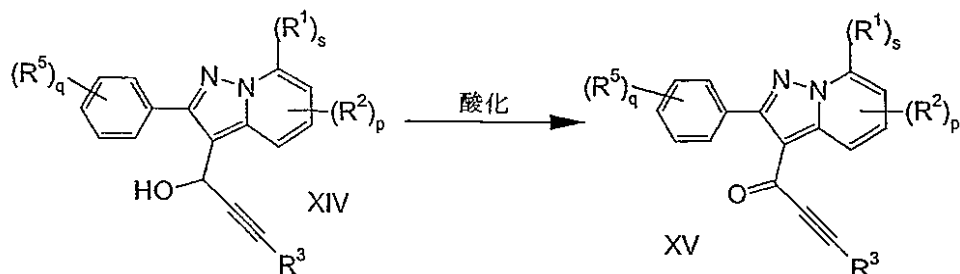
40

【0129】

式(XV)の化合物は、好都合には式(XIV)の化合物を酸化することにより製造することができる。

【化40】

50



[式中、全ての置換基はスキーム 2 に関して先に定義したとおりである。]

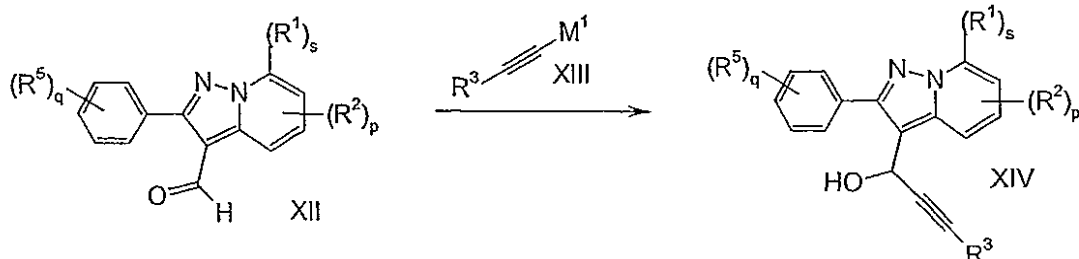
【 0 1 3 0 】

好ましい酸化剤としては、不活性溶媒中の二酸化マンガンなどが挙げられるがこれに限られない。好適な不活性溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N - ジメチルホルムアミド、エーテルなどが挙げられるがこれらに限られない。

【 0 1 3 1 】

式 (X I V) の化合物は、好都合には式 (X I I) の化合物を式 (X I I I) の化合物と反応させることにより製造することができる。

【 化 4 1 】



[式中、全ての置換基はスキーム 2 に関して先に定義したとおりである。]

【 0 1 3 2 】

式 (X I I I) の化合物中の金属 (M¹) として好ましいものとしては、リチウム、マグネシウム (I I) ハライド、セリウム (I I I) ハライドなどが挙げられるがこれらに限られない。一般式 (X I I I) の化合物は市販のものを使用してもよく、または当業者に既知の方法で製造してもよい。典型的には式 (X I I) の化合物は、過剰量の式 (X I I I) の化合物により 0 未満の温度で不活性溶媒中にて処理される。該反応を典型的には - 7 8 で開始し、数時間かけて室温にする。典型的な溶媒はテトラヒドロフランなどである。

【 0 1 3 3 】

式 (X I I) の化合物は、好都合にはホルミル化により式 (V I I) の化合物から製造することができる。

【 化 4 2 】



[式中、全ての置換基はスキーム 2 に関して先に定義したとおりである。]

【 0 1 3 4 】

典型的には該ホルミル化は V i l s m e i e r - H a a c k 反応により行う。 V i l s m e i e r - H a a c k 試薬は市販のものを購入することができ、または i n s i t u で調製することができる。好ましい条件としては、式 (V I) の化合物を、任意に反応を 5 0 ~ 1 5 0 に加熱しながら、予め混合した N, N - ジメチルホルムアミド中のオキシ塩

10

20

30

40

50

化リンの溶液により処理することが挙げられるがこれに限られない。

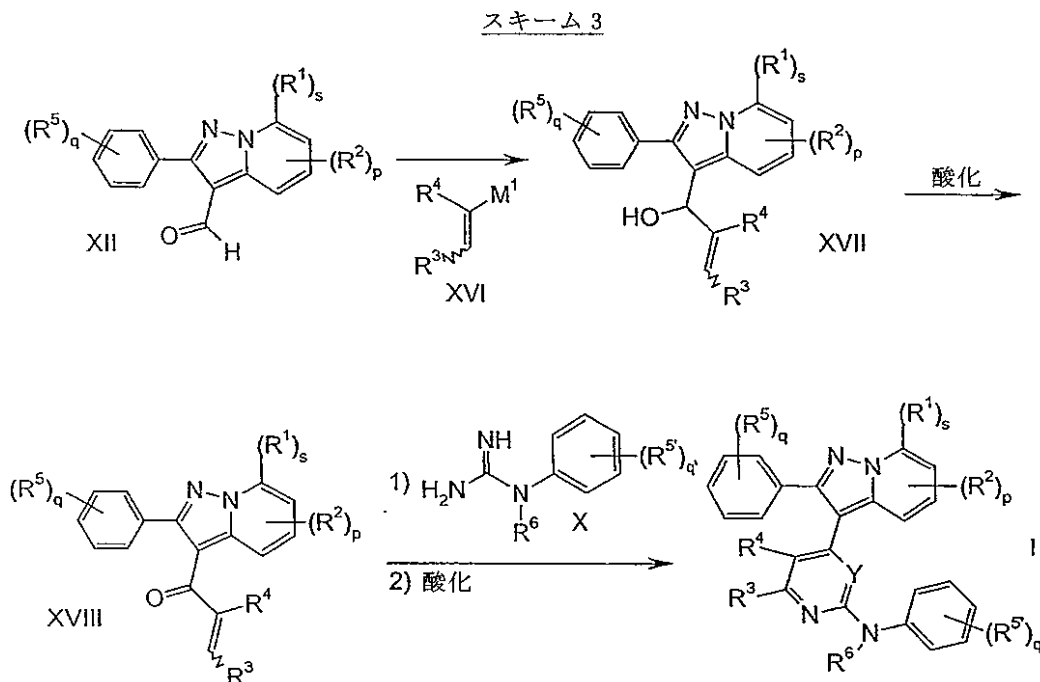
【0135】

式(VII)の化合物はスキームIに関して先に記載した方法により製造する。

【0136】

YがNである式(I)の更なる化合物ならびにその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物および生理学的に機能的な誘導体は、好都合には、下記のスキーム3に概略を示した一般的工程により製造することができる。

【化43】



10

20

30

40

50

[式中:]

sは0または1であり;

pは0、1、2または3であり;

R¹およびR²は、同一であるかまたは異なっており、かつ、それぞれ独立に、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、-R¹⁰シクロアルキル、-NR⁷R⁸、Ay、-NHR¹⁰Ay、-NR⁷Ay、Het、-NHHet、-NHR¹⁰Het、-R¹⁰Ay、-R¹⁰Het、-OR⁷、-OAY、-OHet、-OR¹⁰Ay、-OR¹⁰Het、-R¹⁰OR⁹、-R¹⁰NR⁷R⁸、-R¹⁰NR⁷Ay、-R¹⁰C(O)R⁹、-C(O)R⁹、-C(O)Ay、-C(O)Het、-CO₂R⁹、-R¹⁰CO₂R⁹、-C(O)NR⁷R⁸、-C(O)NR⁷Ay、-C(O)NHR¹⁰Het、-R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹、-C(S)NR⁹R¹¹、-R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹、-R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹、-C(NH)NR⁷R⁸、-C(NH)NR⁷Ay、-R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹、-S(O)₂NR⁷R⁸、-S(O)₂NR⁷Ay、-R¹⁰SO₂NHCOR⁹、-R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹、-R¹⁰SO₂R⁹、-S(O)_nR⁹、シアノ、アジド、およびニトロからなる群から選択される;か、または

2つの隣接するR²基は、それらが結合している原子と一緒に、5もしくは6員のシクロアルキル基または1もしくは2個のヘテロ原子を含むヘテロ環式基を形成する;か、または

R²はC-6位にあり、かつ、R¹とR²とがそれらが結合している原子と一緒に、5もしくは6員のシクロアルキル基または1もしくは2個のヘテロ原子を含むヘテロ環式基を形成し;

各 R^7 および R^8 は同一であるかまたは異なっており、かつ、それぞれ独立に H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-R^{10}CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHSSO_2R^9$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-R^{10}SO_2R^{10}$ 、 $-R^{10}NHCCOR^9$ および $-R^{10}SO_2NHCCOR^9$ からなる群から選択され；

各 R^9 および R^{11} は同一であるかまたは異なっており、かつ、それぞれ独立に H、アルキル、シクロアルキル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-R^{10}OH$ 、 $-R^{10}OR^{10}$ および $-R^{10}NR^{10}R^{10}$ からなる群から選択され；

各 R^{10} は同一であるかまたは異なっており、かつ、独立にアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、およびアルキニルからなる群から選択され；

Ay はアリールであり；

Het は 5 - または 6 - 員のヘテロ環式基またはヘテロアリール基であり；

n は 0、1 または 2 であり；

R^3 および R^4 は同一であるかまたは異なっており、かつ、それぞれ独立に H、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、 $-OR^7$ 、 $-R^{10}OR^7$ 、 $-R^{10}O Ay$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)Ay$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-CO_2Ay$ 、 $-SO_2NHR^9$ 、Ay、 $-O Ay$ 、 $-NR^7Ay$ 、 $-R^{10}NR^7Ay$ 、Het、 $-NHHet$ および $-NHR^{10}Het$ からなる群から選択され；

R^6 は H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-R^{10}NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-R^{10}CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHSSO_2R^9$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-R^{10}SO_2R^{10}$ 、 $-R^{10}NHCCOR^9$ および $-R^{10}SO_2NHCCOR^9$ からなる群から選択され；

q および q' は同一であるかまたは異なっており、かつ、それぞれ独立に、0、1、2、3、4 および 5 からなる群から選択され；

各 R^5 および $R^{5'}$ は同一であるかまたは異なっており、かつ、それぞれ独立にハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-NR^7R^8$ 、Ay、 $-NHR^{10}Ay$ 、 $-NR^7Ay$ 、Het、 $-NHHet$ 、 $-NHR^{10}Het$ 、 $-OR^7$ 、 $-O Ay$ 、 $-OHet$ 、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-R^{10}NR^7Ay$ 、 $-R^{10}C(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)Ay$ 、 $-C(O)Het$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-R^{10}CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7Ay$ 、 $-C(O)NHR^{10}Het$ 、 $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^7R^8$ 、 $-C(NH)NR^7Ay$ 、 $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-S(O)_2NR^7Ay$ 、 $-R^{10}SO_2NHCCOR^9$ 、 $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}SO_2R^9$ 、 $-S(O)_nR^9$ 、シアノ、アジド、およびニトロからなる群から選択される；か、または

2つの隣接する R^5 または $R^{5'}$ 基は、それらが結合している原子と一緒に、5 もしくは 6 員のシクロアルキル基、アリール基、1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含むヘテロ環式基、または 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含むヘテロアリール基を形成し；かつ、

M^1 は Li、Mg - ハライドまたはセリウム - ハライド（ここでハライドはハロである）である。]

一般的に、Y が N である式 (I) の化合物ならびにその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物

10

20

30

40

50

および生理学的に機能的な誘導体（全ての化学式および他の全ての置換基はスキーム 3 に関して先に定義した）を製造するための方法は、

以下のステップ：

（a） 式（X I I）の化合物を式（X V I）の化合物と反応させて式（X V I I）の化合物を製造するステップ；

（b） 式（X V I I）の化合物を酸化して式（X V I I I）の化合物を製造するステップ；

（c） 式（X V I I I）の化合物を式（X）の化合物と反応させ、続いて酸化的芳香族化を行って、式（I）の化合物またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能的な誘導体を製造するステップ；

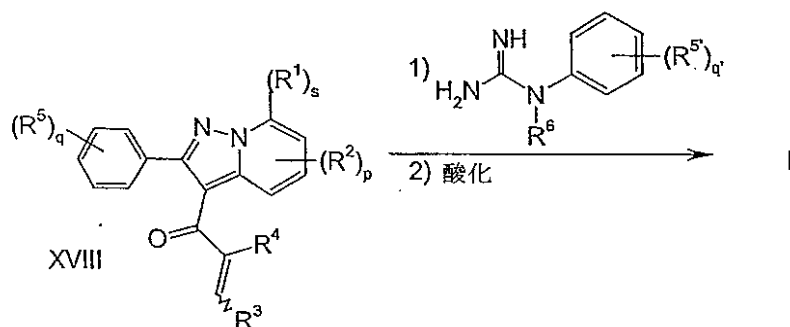
を含む。

10

【0137】

より具体的には、Y が N である式（I）の化合物ならびにその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物および生理学的に機能的な誘導体は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能的な誘導体を製造するために式（X V I I I）の化合物を式（X）の化合物と反応させ、続いて酸化的芳香族化を行うことにより製造することができる。

【化 4 4】



20

〔式中、全ての置換基はスキーム 3 に関して先に定義したとおりである。〕

【0138】

当該縮合は、好都合には式（X V I I I）の化合物を、不活性溶媒中で任意に塩基の存在下で、式（X）の化合物により処理することにより行う。該反応は 50 ~ 150 に加熱するかまたは室温にて行う。好適な溶媒としてはメタノール、エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコールが挙げられる。塩基は典型的にはナトリウムアルコキシド、炭酸カリウム、またはトリエチルアミンのようなアミン塩基である。他の実施形態では、溶媒が N, N - ジメチルホルムアミド、1 - メチル - 2 - ピロリジノンなどであり、かつ、塩基が炭酸カリウム、またはトリエチルアミンなどのアミン塩基である。該反応ではジヒドロピリミジン中間体が生じる。

30

【0139】

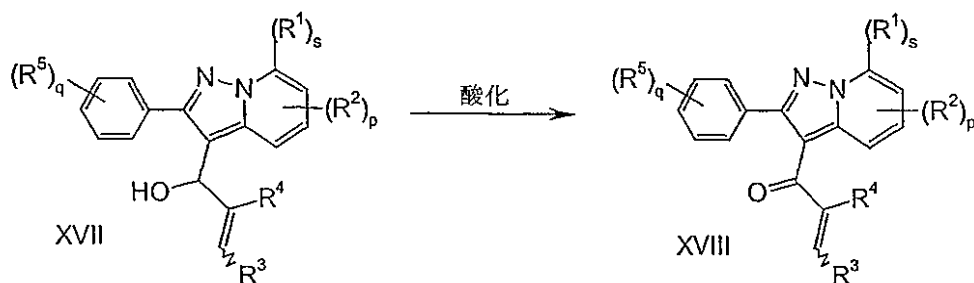
好ましくは同一の反応容器内で、酸化剤を添加することにより該ジヒドロピリミジン中間体を酸化して式（I）の化合物とすることができる。該反応は 50 ~ 150 に加熱するかまたは室温で行うことができる。好ましくは、酸化剤は酸素（O₂）、パラジウム / カーボン、2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - 1, 4 - ベンゾキノンなどである。

40

【0140】

式（X V I I I）の化合物は好都合には式（X V I I）の化合物を酸化することにより製造することができる。

【化 4 5】



[式中、全ての置換基はスキーム 3 に関して先に定義したとおりである。]

【 0 1 4 1 】

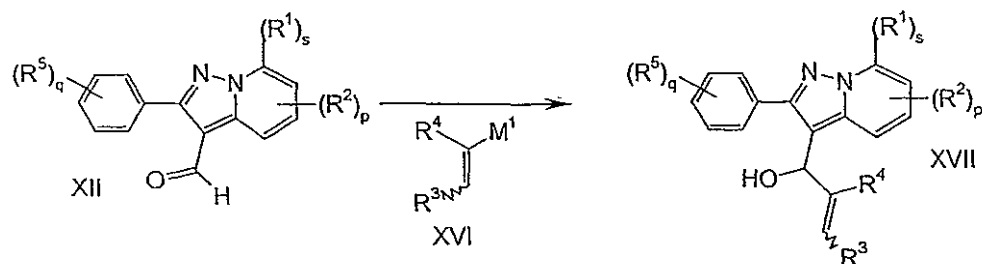
10

式 (X V I I) の化合物の酸化のための好ましい酸化剤としては、二酸化マンガンなどが挙げられるがこれに限られない。該酸化は典型的には例えばジクロロメタン、クロロホルム、N, N - ジメチルホルムアミド、エーテルなどの不活性溶媒中で行う。

【 0 1 4 2 】

一般式 (X V I I) の化合物は好都合には一般式 (X I I) の化合物を式 (X V I) の化合物と反応させることにより製造することができる。

【 化 4 6 】



20

[式中、M¹ は例えばリチウム、マグネシウム (I I) ハライド、セリウム (I I I) ハライドなどの金属であり、かつ、全ての置換基はスキーム 3 に関して先に定義したとおりである。]

【 0 1 4 3 】

式 (X V I) の化合物は市販品を購入してもよいし、または、当業者に既知の方法により調製してもよい。

30

【 0 1 4 4 】

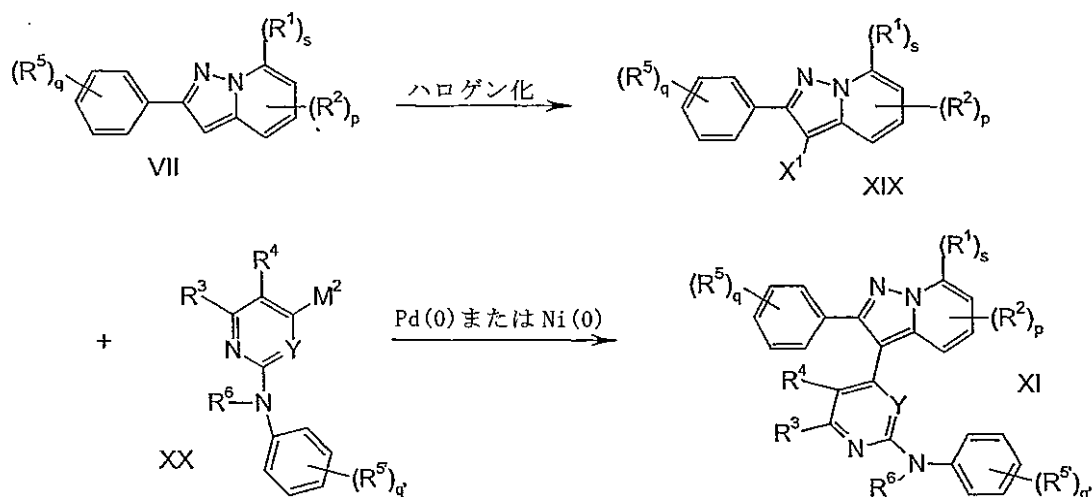
式 (X I I) の化合物はスキーム 2 に関して先に記載した方法を用いて製造することができる。

【 0 1 4 5 】

Y が C H または N である式 (I) の化合物ならびにその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物および生理学的に機能的な誘導体は、好都合には、下記のスキーム 4 に概略を示した一般的工程により製造することができる。

【 化 4 7 】

スキーム 4



10

20

30

40

50

[式中 :

 X^1 はハロ、好ましくはブロモまたはヨードであり ; s は 0 または 1 であり ; p は 0、1、2 または 3 であり ;

R^1 および R^2 は、同一であるかまたは異なっており、かつ、それぞれ独立に、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-NR^7R^8$ 、 Ay 、 $-NHR^{10}Ay$ 、 $-NR^7Ay$ 、 Het 、 $-NHHet$ 、 $-NHR^{10}Het$ 、 $-R^{10}Ay$ 、 $-R^{10}Het$ 、 $-OR^7$ 、 $-OAY$ 、 $-OHe$ 、 $-OR^{10}Ay$ 、 $-OR^{10}Het$ 、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-R^{10}NR^7R^8$ 、 $-R^{10}NR^7Ay$ 、 $-R^{10}C(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)Ay$ 、 $-C(O)Het$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-R^{10}CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7Ay$ 、 $-C(O)NHR^{10}Het$ 、 $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^7R^8$ 、 $-C(NH)NR^7Ay$ 、 $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-S(O)_2NR^7Ay$ 、 $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ 、 $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}SO_2R^9$ 、 $-S(O)_nR^9$ 、シアノ、アジド、およびニトロからなる群から選択される ; か、または

2つの隣接する R^2 基は、それらが結合している原子と一緒に、5もしくは6員のシクロアルキル基または1もしくは2個のヘテロ原子を含むヘテロ環式基を形成する ; か、または

R^2 は C - 6 位にあり、かつ、 R^1 と R^2 とがそれらが結合している原子と一緒に、5もしくは6員のシクロアルキル基または1もしくは2個のヘテロ原子を含むヘテロ環式基を形成し ;

各 R^7 および R^8 は同一であるかまたは異なっており、かつ、それぞれ独立に H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-R^{10}OR^9$ 、 $-NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(O)R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-R^{10}CO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ 、 $-C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-C(NH)NR^9R^{11}$ 、 $-S(O)_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ 、 $-R^{10}NHSSO_2R^9$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-R^{10}SO_2R^{10}$ 、 $-R^{10}NHCOR^9$ および $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ からなる群から選択され ;

各 R^9 および R^{11} は同一であるかまたは異なっており、かつ、それぞれ独立に H、アルキル、シクロアルキル、 $-R^{10}$ シクロアルキル、 $-R^{10}OH$ 、 $-R^{10}OR^{10}$ およ

び - $R^{10}NR^{10}R^{10}$ からなる群から選択され；

各 R^{10} は同一であるかまたは異なっており、かつ、独立にアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、およびアルキニルからなる群から選択され；

Ay はアリーールであり；

Het は 5 - または 6 - 員のヘテロ環式基またはヘテロアリーール基であり；

n は 0、1 または 2 であり；

Y は N または CH であり；

R^3 および R^4 は同一であるかまたは異なっており、かつ、それぞれ独立に H、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、-OR⁷、- $R^{10}OR^7$ 、- $R^{10}O Ay$ 、-NR⁷R⁸、- $R^{10}NR^7R^8$ 、-C(O)R⁷、-C(O)Ay、-CO₂R⁷、-CO₂Ay、-SO₂NHR⁹、Ay、-O Ay、-NR⁷Ay、- $R^{10}NR^7Ay$ 、Het、-NHHet および -NHR¹⁰Het からなる群から選択され；

R^6 は H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、- R^{10} シクロアルキル、- $R^{10}OR^9$ 、- $R^{10}NR^9R^{11}$ 、- $R^{10}C(O)R^9$ 、-C(O)R⁹、-CO₂R⁹、- $R^{10}CO_2R^9$ 、-C(O)NR⁹R¹¹、- $R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ 、-C(S)NR⁹R¹¹、- $R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ 、- $R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ 、- $R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ 、-C(NH)NR⁹R¹¹、-SO₂NR⁹R¹¹、- $R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ 、- $R^{10}NH SO_2R^9$ 、-SO₂R¹⁰、- $R^{10}SO_2R^{10}$ 、- $R^{10}NHCOR^9$ および - $R^{10}SO_2NHCOR^9$ からなる群から選択され；

q および q' は同一であるかまたは異なっており、かつ、それぞれ独立に、0、1、2、3、4 および 5 からなる群から選択され；

各 R^5 および $R^{5'}$ は同一であるかまたは異なっており、かつ、それぞれ独立にハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、- R^{10} シクロアルキル、-NR⁷R⁸、Ay、-NHR¹⁰Ay、-NR⁷Ay、Het、-NHHet、-NHR¹⁰Het、-OR⁷、-O Ay、-OHet、- $R^{10}OR^9$ 、- $R^{10}NR^7R^8$ 、- $R^{10}NR^7Ay$ 、- $R^{10}C(O)R^9$ 、-C(O)R⁹、-C(O)Ay、-C(O)Het、-CO₂R⁹、- $R^{10}CO_2R^9$ 、-C(O)NR⁷R⁸、-C(O)NR⁷Ay、-C(O)NHR¹⁰Het、- $R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ 、-C(S)NR⁹R¹¹、- $R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ 、- $R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ 、-C(NH)NR⁷R⁸、-C(NH)NR⁷Ay、- $R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ 、-S(O)₂NR⁷R⁸、-S(O)₂NR⁷Ay、- $R^{10}SO_2NHCOR^9$ 、- $R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ 、- $R^{10}SO_2R^9$ 、-S(O)_nR⁹、シアノ、アジド、およびニトロからなる群から選択される；か、または

2つの隣接する R^5 または $R^{5'}$ 基は、それらが結合している原子と一緒に、5 もしくは 6 員のシクロアルキル基、アリーール基、1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含むヘテロ環式基、または 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含むヘテロアリーール基を形成し；かつ、

M^1 は -B(OH)₂、-B(ORa)₂、-B(Ra)₂、-Sn(Ra)₃、Zn-ハライド、ZnRa、Mg-ハライド（ここで Ra はアルキルまたはシクロアルキルであり、ハライドはハロである）である。]

一般的に、式 (I) の化合物ならびにその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物および生理学的に機能的な誘導体（全ての化学式および置換基はスキーム 4 に関して先に定義した）を製造するための方法は、

以下のステップ：

(a) 式 (VII) の化合物をハロゲン化して式 (XIX) の化合物を製造するステップ；および

(b) 式 (XIX) の化合物を式 (XX) の化合物と反応させて、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能的な誘導体を製造するステップ；

を含む。

10

20

30

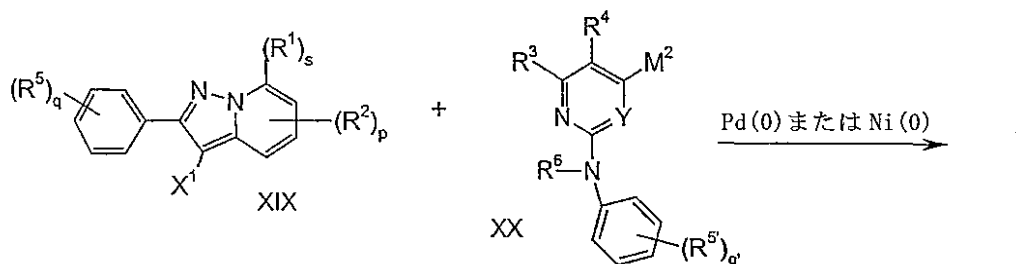
40

50

【 0 1 4 6 】

より具体的には、式 (I) の化合物ならびにその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物および生理学的に機能的な誘導体は、式 (X I X) の化合物を式 (X X) の化合物と反応させることにより製造することができる。

【 化 4 8 】



10

[式中、全ての置換基はスキーム 4 に関して先に定義したとおりである。]

【 0 1 4 7 】

該反応は不活性溶媒中、パラジウム (0) 触媒またはニッケル (0) 触媒の存在下で行うことができる。該反応は任意に約 5 0 ~ 1 5 0 に加熱してよい。該反応は、等モル量の式 (X I X) の化合物と式 (X X) の H e t - 金属化合物とを反応させることにより行うことが好ましいが、過剰量の式 (X X) の化合物の存在下で行うこともできる。パラジウム触媒またはニッケル触媒は、好ましくは式 (X I X) の化合物に対して 1 ~ 1 0 m o l % で存在することが好ましい。好適なパラジウム触媒の例としてはテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) 、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) 、およびビス (ジフェニルホスフィノフェロセン) パラジウム (I I) ジクロリドが挙げられるがこれらに限られない。好適な溶媒としては N , N - ジメチルホルムアミド、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサンおよび 1 - メチル - 2 - ピロリジノンが挙げられるがこれらに限られない。式 (X X) の H e t - 金属化合物がボロン酸もしくはエステルまたはボリネート (b o r i n a t e) である場合は、該反応は、より好都合には、式 (X X) の化合物のモル当量と等量またはより多いモル当量の割合で添加することにより行う。式 (X X) の H e t - 金属化合物は市販品を入手してもよく、または当業者に既知の方法を用いて、ある程度分離した (d i s c r e e t i s o l a t e d) 化合物としてか、もしくは i n s i t u で生成させることにより調製してもよい (S u z u k i , A . J . O r g a n o m e t . C h e m . 1 9 9 9 , 5 7 6 , 1 4 7 ; S t i l l e , J . A n g e w . C h e m . I n t . E d . E n g l . 1 9 8 6 , 2 5 , 5 0 8 ; S n i e c k u s , V . J . O r g . C h e m . 1 9 9 5 , 6 0 , 2 9 2 .) 。

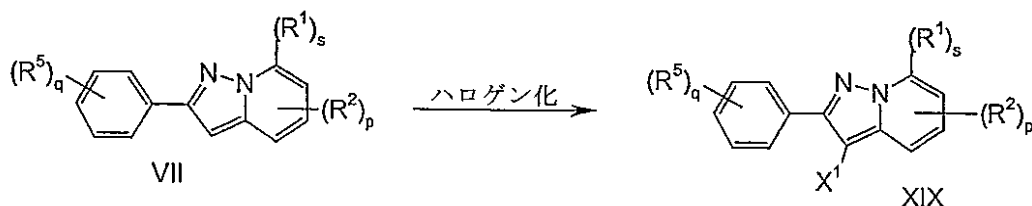
20

30

【 0 1 4 8 】

式 (X I X) の化合物は、式 (V I I) の化合物をハロゲン化することにより製造することができる。

【 化 4 9 】



40

[式中、全ての置換基はスキーム 4 に関して先に定義したとおりである。]

【 0 1 4 9 】

典型的には、該ハロゲン化反応は、式 (V I I) の化合物を好適な溶媒中でハロゲン化剤

50

にさらすことにより行う。好適なハロゲン化剤としては、N - ブロモスクシンイミド、トリアルキルアンモニウム三臭化物、臭素、N - クロロスクシンイミド、N - ヨードスクシンイミド、一塩化ヨウ素などが挙げられるがこれらに限られない。好適な溶媒としては例えばN, N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1 - メチル - 2 - ピロリジノン、四塩化炭素、トルエン、ジクロロメタン、ジエチルエーテルなどが挙げられる。

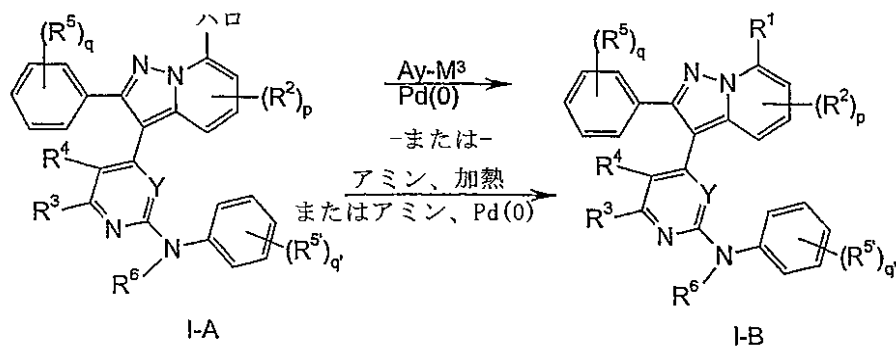
【0150】

式(VII)の化合物はスキーム1に関して先に記載した方法を用いて製造することができる。

【0151】

当業者にとって明らかな通り、式(I)の化合物は当業者に既知の技術を用いて式(I)の他の化合物に変換することができる。例えば、式(I-A)の化合物は、2つの方法のいずれかを用いて式(I-B)の化合物に変換することができる。

【化50】



[式中、 M^3 は $B(OH)_2$ 、 $B(ORa)_2$ 、 $B(Ra)_2$ 、 $Sn(Ra)_3$ 、 Zn - ハライド、 $Zn - Ra$ 、 Mg - ハライド(ここで Ra はアルキルまたはシクロアルキルであり、ハライドはハロである)であり、かつ、他の全ての置換基は上記の方法のいずれかに関して定義した通りである。]

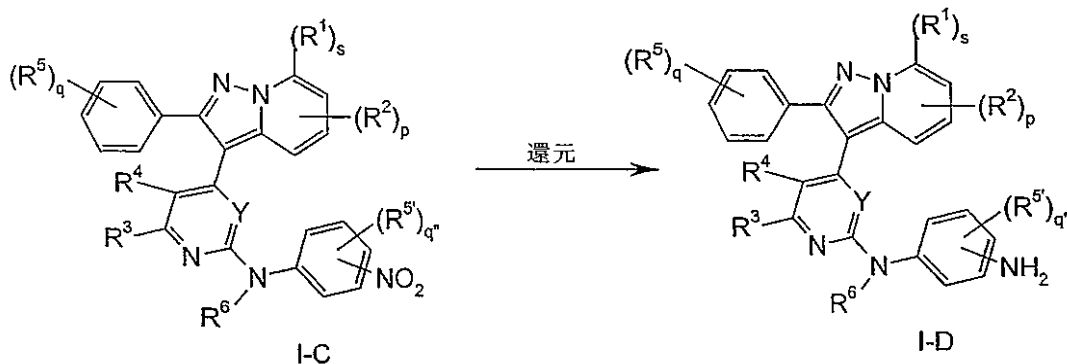
【0152】

かかる方法は、スキーム1に関して先に記載した反応および条件、ならびに式(VIII-A)の化合物の式(VIII-B)の化合物への変換を用いて行うことができる。このように、本発明は、式(I-A)の化合物を式(I-B)の化合物に変換する方法であって：(1)式(I-A)の化合物のC-7ハロゲンをアミンに置換すること；または(2)式(I-A)の化合物を式 $Ay - M^3$ のアリール金属(ここで M^3 は $B(OH)_2$ 、 $B(ORa)_2$ 、 $B(Ra)_2$ 、 $Sn(Ra)_3$ 、 Zn - ハライド、 $Zn - Ra$ または Mg - ハライドである)とカップリングすること、のいずれかを含む前記方法を提供する。

【0153】

更なる例として、式(I-C)の化合物を、当業者に既知の通常の技術を用いてニトロ基を還元することにより、式(I-D)の化合物に変換することができる。

【化51】



10

[式中、 q は 0、1、2、3 または 4 であり；かつ、他の全ての置換基は上記の方法のいずれかに関して定義した通りである。]

【 0 1 5 4 】

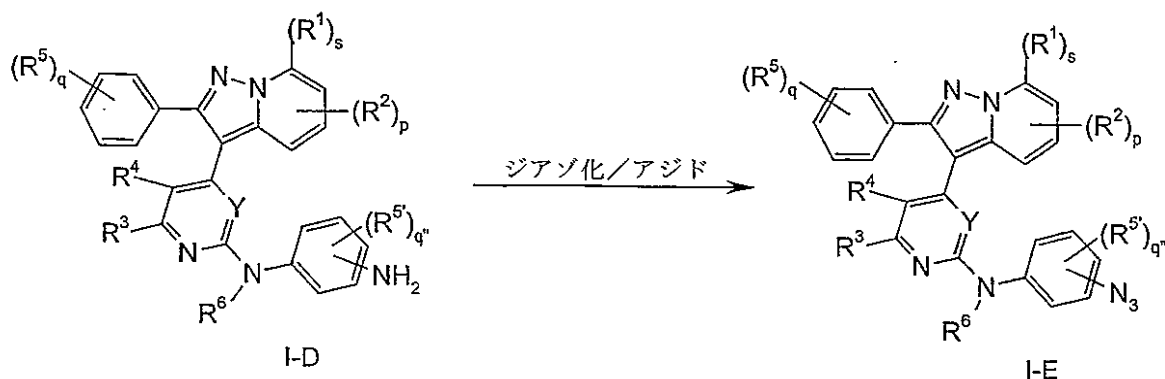
該還元は、有機合成の分野の当業者にとって自明である通り、好都合には、亜鉛、スズもしくは鉄と酸とを用いることにより、塩化スズ (II) を用いることにより、または、水素雰囲気下でパラジウム触媒もしくは白金触媒を用いることにより行うことができる。

【 0 1 5 5 】

式 (I - D) の化合物はさらに、ジアゾ化を行い、続けて Sandmeyer 反応を行うことにより、式 (I - E) の化合物に変換することができる。

【 化 5 2 】

20



30

[式中、 q は 0、1、2、3 または 4 であり；かつ、他の全ての置換基は上記の方法のいずれかに関して定義した通りである。]

【 0 1 5 6 】

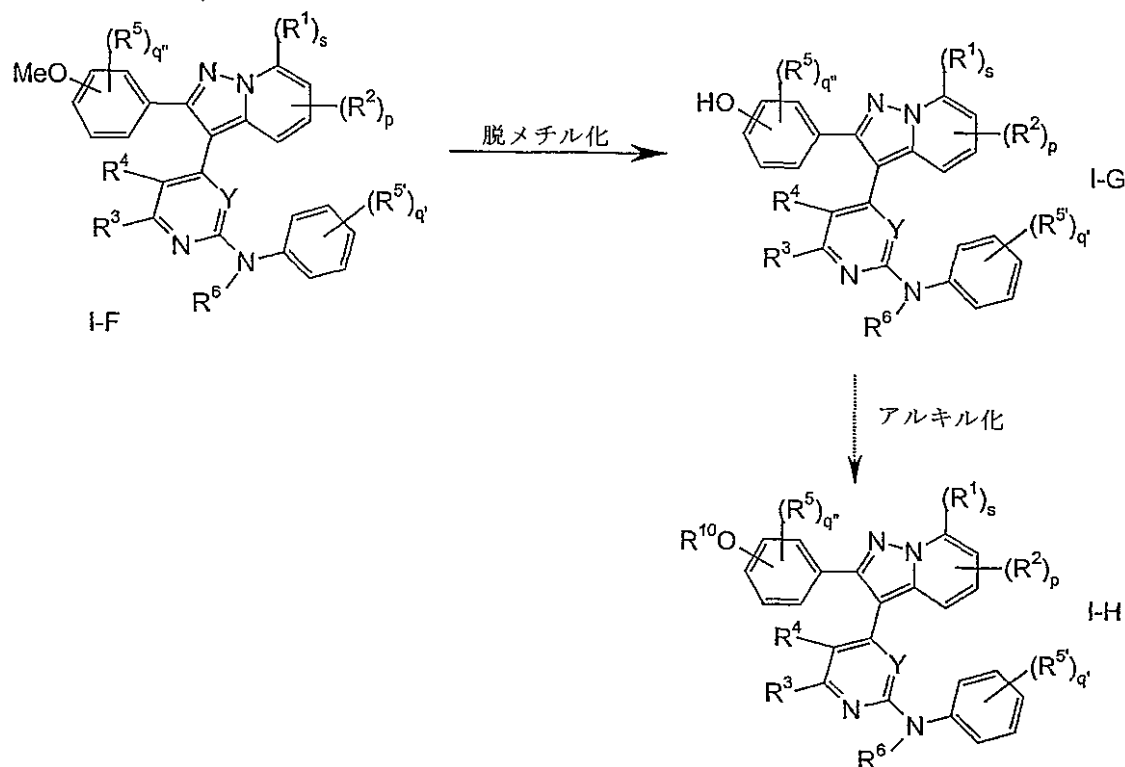
一連のジアゾ化 / ザンドマイヤー (Sandmeyer) 反応は、典型的には、式 (I - D) の化合物を亜硝酸塩 (nitrite) 供給源で処理し、続いて求核試薬で処理することにより行うことができる。亜硝酸塩供給源としては、亜硝酸ナトリウムおよび亜硝酸tert-ブチルが挙げられるがこれらに限られない。代表的な求核試薬はアジ化ナトリウムである。典型的な溶媒は酢酸水溶液である。他の Sandmeyer 反応のバリエーションは当業者にとって自明であろう。

40

【 0 1 5 7 】

式 (I) の化合物を式 (I) の他の化合物に変換する更なる例として、式 (I - F) の化合物 (例えば q が 1 以上であり、かつ少なくとも 1 つの R^5 が O - メチルである) を、通常の脱メチル化技術を用いて式 (I - G) の化合物 (例えば q が 1 以上であり、かつ少なくとも 1 つの R^5 が - OH である) に変換することができる。更に、式 (I - G) の化合物を式 (I - H) の化合物 (例えば q が 1 以上であり、かつ少なくとも 1 つの R^5 が - O R^{10} である) に変換することも任意に可能である。例えば、以上の変換は次のように模式的に表される：

【 化 5 3 】



10

20

[式中、 q'' は 0、1、2、3 または 4 であり；かつ、他の全ての置換基は上記の方法のいずれかに関して定義した通りである。]

【 0 1 5 8 】

脱メチル化反応は、好適な溶媒中の式 (I - F) の化合物を - 7 8 ~ 室温の温度でルイス酸により処理して式 (I - G) の化合物を得ることにより行うことができる。典型的には、該溶媒はジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエンなどの不活性溶媒である。ルイス酸は三臭化ホウ素、ヨウ化トリメチルシリルなどであってよい。

【 0 1 5 9 】

任意に、式 (I - G) の化合物をアルキル化反応により式 (I - H) の化合物に更に変換することができる。該アルキル化反応は、好適な溶媒中の式 (I - G) の化合物を式 R¹⁰ - ハロのハロゲン化アルキル (R¹⁰ は上記定義の通り) で処理して式 (I - H) の別の化合物を生じさせることにより行うことができる。好ましくは該反応は、塩基の存在下で任意に 5 0 ~ 2 0 0 に加熱しながら行う。該反応は N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの溶媒中で行うことができる。典型的には塩基は炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウムなどである。当業者にとって自明である通り、アルキル化反応は Mitsunobu 反応のもとで行うことができる。

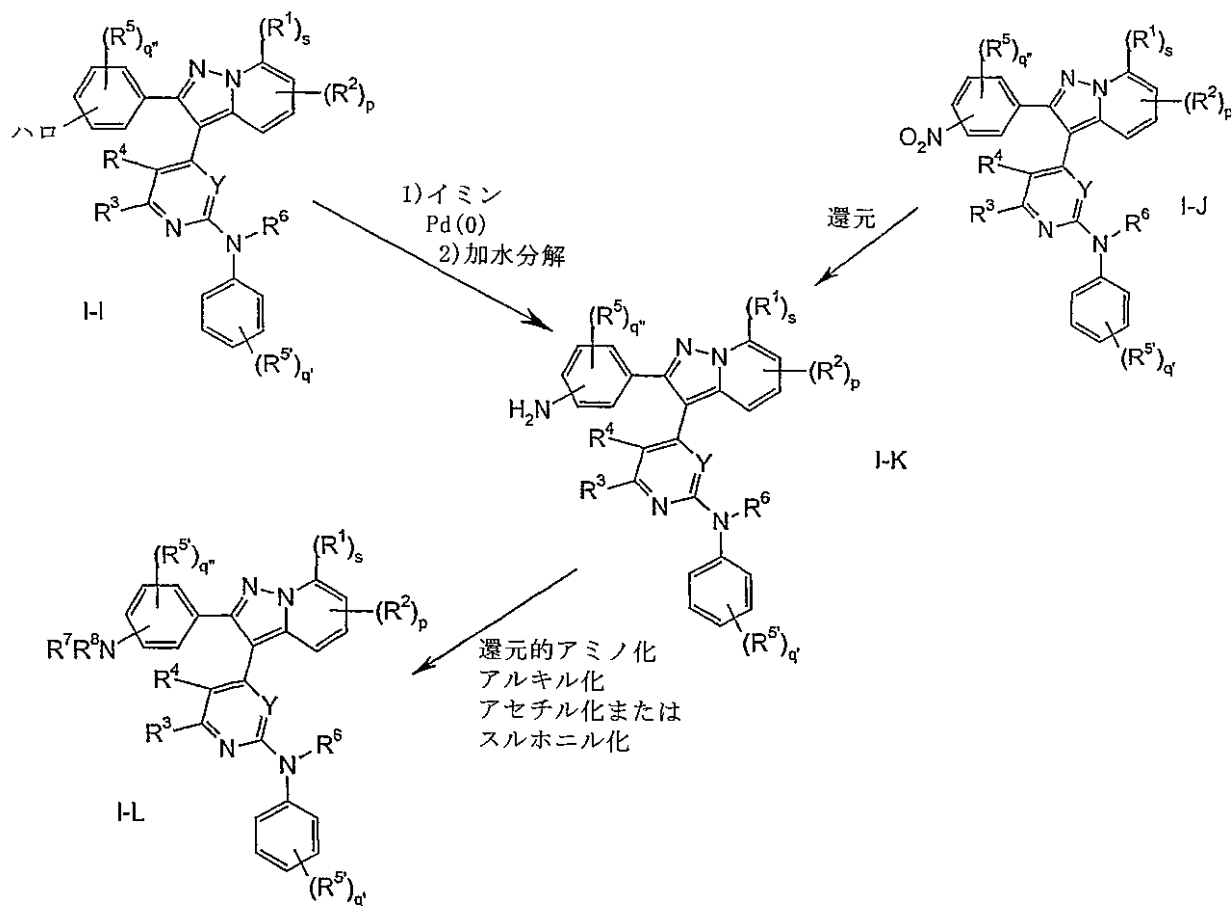
30

【 0 1 6 0 】

更に他の例においては、式 (I - I) の化合物 (即ち、 q が 1 以上であり、かつ少なくとも 1 つの R⁵ がハロである) または式 (I - J) の化合物 (即ち、 q が 1 以上であり、かつ少なくとも 1 つの R⁵ がニトロである) を、式 (I - K) の化合物 (即ち、 q が 1 以上であり、かつ少なくとも 1 つの R⁵ が NH₂ である) に変換することができる。任意に、続いて式 (I - K) の化合物を式 (I - L) の化合物に変換することができる (即ち、 q が 1 以上であり、かつ少なくとも 1 つの R⁵ が - NR⁷R⁸ である (R⁷ および R⁸ は共に H ではない))。例えば、以上の変換は次のように模式的に表される：

40

【 化 5 4 】



10

20

[式中、 q'' は 0、1、2、3 または 4 であり；かつ、他の全ての置換基は上記の方法のいずれかに関して定義した通りである。]

【 0 1 6 1 】

式 (I - I) の化合物を式 (I - K) の化合物に変換する方法は、一般式 (I - I) の化合物を、パラジウム (0) の供給源、塩基および好適なリガンドの存在下でイミンと反応させ、続いて加水分解して式 (I - K) の化合物を得ることにより行う。J. Wolfe ら、Tetrahedron Letters 38 : 6367 - 6370 (1997) を参照されたい。典型的には、イミンはベンゾフェノンイミンであり、パラジウム (0) 供給源はトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) であり、塩基はナトリウム *tert* - ブトキシドであり、かつリガンドはラセミ体 - 2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチルである。好適な溶媒としては N, N - ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。

30

【 0 1 6 2 】

式 (I - K) の化合物は式 (I - J) の化合物を還元することにより得ることもできる。該還元は、有機合成の分野の当業者にとって自明である通り、好都合には、亜鉛、スズもしくは鉄と酸とを用いることにより、塩化スズ (II) を用いることにより、または、水素雰囲気下でパラジウム触媒もしくは白金触媒を用いることにより行うことができる。

40

【 0 1 6 3 】

式 (I - L) の化合物は、式 (I - K) の化合物を、好適な溶媒中にて塩基の存在下で任意に加熱しながら式 R^7 - ハロゲンの化合物と反応させることにより製造することができる。典型的には、塩基はトリエチルアミンまたはピリジンであり、かつ溶媒は N, N - ジメチルホルムアミドなどである。

【 0 1 6 4 】

式 (I - L) の更なる化合物は、式 (I - K) の化合物をケトンまたはアルデヒドにより還元的にアミノ化することにより得ることができる。例えば、A. Abdel-Magi

50

dら, J. Org. Chem. 61:3849-3862 (1996)を参照されたい。典型的には式(I-K)の化合物をアルデヒドまたはケトンにより、酸(例えば酢酸)および還元剤(例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなど)の存在下で、ジクロロメタンなどの不活性溶媒中で処理する。

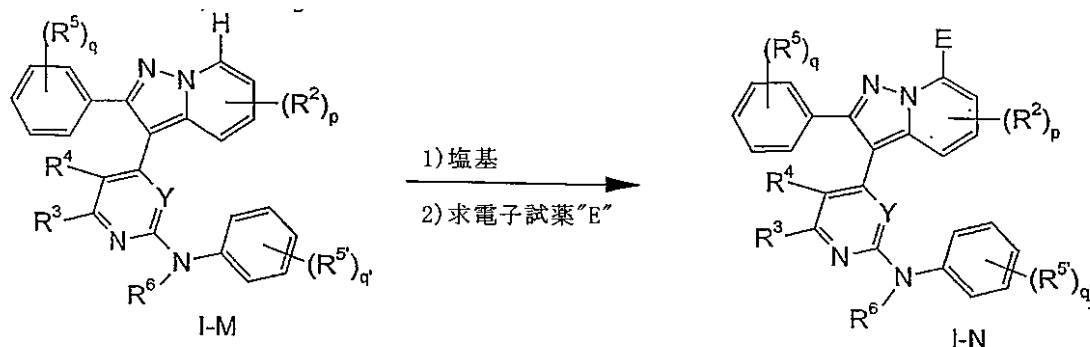
【0165】

アニリンに使用するものとして当業者に周知の他の変換を用いて、式(I-K)の化合物を式(I-L)の化合物に変換することができる。加えて、 R^5 置換基に関する上記変換は、式(I)の更なる化合物の合成に使用する目的で、一般式(I)における芳香環の任意の位置にある置換基に対しても同様に適用することができると考えられる。

【0166】

本発明の更なる実施形態において、式(I-M)のある化合物は、脱プロトン化/求電子試薬クエンチ手順により式(I)の他の化合物(即ち、式(I-N)の化合物)に変換することができる。sが0である式(I-M)の化合物がスキーム1~4に記載の方法により製造することができることは当業者にとって自明である。式(I-M)の化合物は、式(I-M)の化合物を塩基(例えばn-ブチルリチウム)と反応させ、続いて求電子試薬と反応させることにより式(I-N)の化合物に変換することができる。

【化55】



[式中、Eは R^1 であり、かつ他の全ての置換基は上記の方法のいずれかに関して定義した通りである。]

【0167】

この方法に使用することができる求電子試薬としては、ハロゲン化アルキル(E=メチル、ベンジルなど); N-プロモスクシンイミド(E=臭素); N-クロロスクシンイミド(E=塩素); 四塩化炭素(E=塩素); N-ヨードスクシンイミド(E=ヨウ素); ヨウ素(E=ヨウ素); アルデヒド(E= $CH(OH)R^{10}$); ジメチルホルムアミド(E= CHO); ジメチルジスルフィド(E= SMe); ジエチルジスルフィド(E= SEt); 二酸化炭素(E= CO_2H); 塩化ジメチルカルバモイル(E= $C(O)NMe_2$)などが挙げられるがこれらに限らない。

【0168】

以上の方法はそれぞれ更に、式(I)の化合物を、当業者に周知の技術を用いてその塩、溶媒和物または生理学的に機能的な誘導体に変換するステップを含んでいてもよい。

【0169】

この開示および明細書に含まれる実施例に基づいて、当業者は容易に、式(I)の化合物またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物もしくはは生理学的に機能的な誘導体を、式(I)の他の化合物またはその塩、溶媒和物もしくはは生理学的に機能的な誘導体に変換することができる。

【0170】

本発明はまた、放射標識された式(I)の化合物を提供する。放射標識された式(I)の化合物は通常の技術を用いて調製することができる。例えば式(I)の放射標識化合物は、適当な触媒の存在下で式(I)の化合物をトリチウムガスと反応させて放射標識された

10

20

30

40

50

式 (I) の化合物を生じさせることにより調製することができる。

【 0 1 7 1 】

好ましい一実施形態では、式 (I) の化合物をトリチウム化する。放射標識された式 (I) の化合物は、ヘルペスウイルス感染症などのウイルス感染症の治療および予防のための化合物を同定するためのアッセイにおいて有用である。従って本発明は、ヘルペスウイルス感染症などのウイルス感染症の治療および予防のための活性を有する化合物を同定するためのアッセイ方法を提供する。該方法には放射標識された式 (I) の化合物を標的タンパク質に特異的に結合させるステップが含まれる。より具体的には、好適なアッセイ方法として競合結合アッセイが挙げられる。放射標識された式 (I) の化合物は当該技術分野において通常の方法によるアッセイに使用することができる。

10

【 0 1 7 2 】

以下の実施例は本発明を説明するための実施例であって、本発明の範囲を何ら限定するものではない。試薬は市販されているかまたは文献に記載の方法により調製する。実施例の番号は、上記の表に記載された化合物の番号を指す。 ^1H および ^{13}C NMRスペクトルは、それぞれ300または400 MHzおよび75または100 MHzのVarian Unity Plus NMR分光光度計により得た。 ^{19}F NMRは282 MHzにて記録した。質量スペクトルは、Micromass PlatformまたはZMD質量分析計 (Micromass Ltd (Altricham, UK) により、大気圧化学イオン化 (APCI) または電子スプレーイオン化 (ESI) のいずれかを用いて得た。分析用薄層クロマトグラフィーを使用して、単離することができないかまたは不安定で十分に特徴分析することができない幾つかの中間体の純度を確認して、反応の進行を追跡した。特に言及しない限り、この薄層クロマトグラフィーはシリカゲル (Merck Silica Gel 60 F254) を用いて行った。特に言及しない限り、化合物を精製するためのカラムクロマトグラフィーには加圧下でMerck Silica gel 60 (230 - 400 mesh) および記載の溶媒系を使用した。全ての化合物は特に言及しない限り遊離塩基の状態として特徴分析した。対応する塩酸塩が形成されて固体が生じた場合にはその旨を言及した。

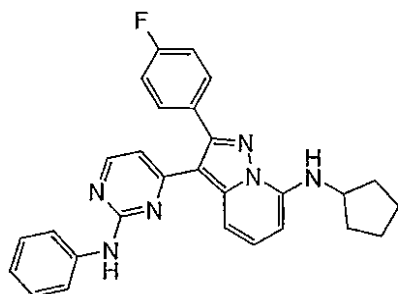
20

【 0 1 7 3 】

実施例 1 : 3 - (2 - アニリノ - 4 - ピリミジニル) - N - シクロペンチル - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - アミン

30

【 化 5 6 】



40

【 0 1 7 4 】

a) 2 - (6 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エタノン
テトラヒドロフラン (311 mL) 中の 6 - クロロ - 2 - ピコリン (21.4 mL , 196.0 mmol) および 4 - フルオロ安息香酸エチル (57.5 mL , 391.2 mmol) の冷溶液 (0) に、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (391 mL , テトラヒドロフラン中 1.0 M , 391.0 mmol) を、均圧漏斗 (pressure equalizing funnel) を用いて 1 時間かけて滴下して添加した。添加が完了したら冷水浴を外し、得られた溶液を 45 で 15 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、水を添加することによりクエンチした。エーテルを添加し、有機層を食塩水で洗浄した。水層をエーテルで抽出し、合わせた有機層

50

を硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過と濃縮により、固型残留物を得て、それを酢酸エチル - ヘキサンから再結晶させることにより精製して、ケト - エノール互変異性体混合物として存在する灰色がかった固形物として 2 - (6 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エタノン (32.2 g, 66%) を得た。¹H NMR (CDCl₃): ケト互変異性体について 8.11 (m, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 7.17 (t, 2H), 4.48 (s, 2H), ¹⁹F NMR (CDCl₃) -104.72 (ケト), -111.64 (エノール); MS m/z 250 (M+1)。

【0175】

b) 2 - (6 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エタノンオキシム 10

メタノール (900 mL) 中の 2 - (6 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エタノン (74.9 g, 299.8 mmol) の溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (104 g, 1.49 mol) を添加し、続いて水酸化ナトリウム (600 mL, 10% 水溶液, 1.5 mol) を添加した。得られた懸濁液を加熱して 2 時間還流させた後に室温に冷却した。混合物を真空中で濃縮し残留物をエーテルおよび水に加えた。有機層を食塩水で洗浄した。水層をエーテルで抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過し濃縮して固型残留物を得て、酢酸エチル - ヘキサンから再結晶させることにより精製して、2 - (6 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エタノンオキシム (67.9 g, 86%) を白色固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃): 8.69 (s, 1H), 7.71 (dd, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.18 - 7.16 (m, 2H), 7.03 (t, 2H), 4.37 (s, 2H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) -111.77; MS m/z 265 (M+1)。

【0176】

c) 7 - クロロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン 1, 2 - ジメトキシエタン (500 mL) 中の 2 - (6 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エタノンオキシム (109.2 g, 414 mmol) の溶液に、温度を 10 未満に維持しながら、0 でトリフルオロ酢酸無水物 (59 mL, 414 mmol) を添加した。添加完結後に反応を 15 にした。続いて該溶液を 4 に冷却し、1, 2 - ジメトキシエタン (60 mL) 中のトリエチルアミン (116 mL, 828 mmol) の溶液を 0.5 時間かけて添加した。室温にした後に反応液を 1.5 時間攪拌した。ここに塩化鉄 (II) (0.52 g, 4.1 mmol) を加え、反応液を加熱して 3 時間還流させた。反応液を濃縮し、得られた固形物を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶させて 7 - クロロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン (69.7 g, 68%) を灰色の針状結晶として得た。¹H NMR (CDCl₃): 8.03 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.16 (m, 3H), 6.93 (d, 1H), 6.91 (s, 1H); MS m/z 247 (M+1); 融点 156 - 157。

【0177】

d) 1 - [7 - クロロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル] エタノン 40

トルエン (225 mL) 中の 7 - クロロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン (10.0 g, 40.5 mmol) の溶液に室温にて無水酢酸 (4.6 mL, 48.6 mmol) を添加した。続いて三フッ化ホウ素 - ジエチルエーテル錯体 (5.6 mL, 44.6 mmol) を滴下して添加し、得られた溶液を加熱して 3.5 時間還流させた。反応混合物を冷却して室温にし、炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下して添加することによりクエンチした。エーテルを添加し、有機層を食塩水で洗浄した。水層をエーテルで抽出し、合わせ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。残留物を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶させるこ 50

とにより精製して、1 - [7 - クロロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] エタノン (9 . 0 g , 77 %) を赤色がかった針状結晶として得た。¹ H NMR (C D C l ₃) : 8 . 41 (d , 1 H) , 7 . 59 (m , 2 H) , 7 . 45 (d d , 1 H) , 7 . 26 - 7 . 13 (m , 3 H) , 2 . 15 (s , 3 H) ; ¹⁹ F NMR (C D C l ₃) - 112 . 06 ; MS m / z 289 (M + 1) 。

【 0 1 7 8 】

e) 1 - [7 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] エタノン

トルエン (50 mL) 中の 1 - [7 - クロロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] エタノン (2 . 7 g , 9 . 5 mmol) にラセミ体 - BINAP (378 mg , 0 . 6 mmol) 、炭酸セシウム (4 . 7 g , 14 . 3 mmol) 、シクロペンチルアミン (4 . 7 mL , 47 . 5 mmol) 、および酢酸パラジウム (II) (86 mg , 0 . 4 mmol) を順に添加した。得られた混合物を 95 で 2 . 5 時間加熱し、その温度で反応の完了を薄層クロマトグラフィーにより判定した。溶液を冷却して室温にし、エーテルを添加した。有機層を水および食塩水で洗浄した。水層をエーテルで抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過し濃縮した後にフラッシュクロマトグラフィー (4 : 1 ヘキサン - 酢酸エチル) を行って、1 - [7 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] エタノン (3 . 1 g , 95 %) を黄色固形物として得た。¹ H NMR (C D C l ₃) : 7 . 62 (d , 1 H) , 7 . 55 (d d , 2 H) , 7 . 40 (t , 1 H) , 7 . 15 (t , 2 H) , 6 . 10 (d , 1 H) , 5 . 99 (d , 1 H) , 3 . 94 (m , 1 H) , 2 . 09 (s , 3 H) , 2 . 12 - 2 . 04 (m , 2 H) , 1 . 78 - 1 . 58 (m , 6 H) ; ¹³ C NMR (C D C l ₃) 192 . 63 , 163 . 28 (d , J_{C-F} = 247 . 3 Hz) , 154 . 89 , 142 . 65 , 142 . 38 , 131 . 66 (d , J_{C-F} = 8 . 3 Hz) , 131 . 09 , 130 . 03 (d , J_{C-F} = 3 . 8 Hz) , 115 . 33 (d , J_{C-F} = 22 . 0 Hz) , 111 . 32 , 105 . 41 , 91 . 97 , 53 . 81 , 33 . 21 , 30 . 10 , 23 . 96 ; ¹⁹ F NMR (C D C l ₃) - 112 . 70 ; MS m / z 338 (M + 1) 。

【 0 1 7 9 】

f) (2 E) - 1 - [7 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - プロペン - 1 - オン

N , N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (25 mL) 中の 1 - [7 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] エタノン (3 . 1 g , 9 . 2 mmol) の溶液を加熱して 6 日間還流させた。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルを添加し次に水を添加した。有機層を食塩水で洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過し濃縮した後にフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル) を行って、(2 E) - 1 - [7 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - プロペン - 1 - オン (3 . 6 g , 99 %) を淡色油状物として得た。¹ H NMR (C D C l ₃) : 7 . 73 - 7 . 61 (m , 4 H) , 7 . 32 (t , 1 H) , 7 . 14 (t , 2 H) , 6 . 03 (d , 1 H) , 5 . 96 (d , 1 H) , 5 . 05 (d , 1 H) , 3 . 99 (m , 1 H) , 5 . 15 - 2 . 42 (ブロード , 6 H) , 2 . 19 - 2 . 08 (m , 2 H) , 1 . 86 - 1 . 62 (m , 6 H) ; ¹⁹ F NMR (C D C l ₃) - 113 . 75 ; MS m /

z 393 (M + 1)。

【0180】

g) N - フェニルグアニジン硝酸塩

エタノール (100 mL) 中のアニリン (10.0 g, 107 mmol) の室温の溶液にシアナミド (9.6 mL, 水中50重量%, 123 mmol) を添加し、続いて濃硝酸 (7.56 mL) を滴下により添加した。混合物を加熱して3.5時間還流させ、そして放置して室温にした。混合物を真空中で濃縮し、残留物をメタノール/酢酸エチル/ジクロロメタンから結晶させてN - フェニルグアニジン硝酸塩 (6.7 g, 32 %) を白色の結晶固形物として得た。¹H NMR (DM SO - d₆) : 9.63 (s, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.37 (ブロード s, 3H), 7.29 (t, 1H), 7.23 (d, 2H); ¹³C NMR (DM SO - d₆) : 156.36, 135.99, 130.40, 127.19, 125.18; MS m/z 136 (遊離塩基のM + 1)。

【0181】

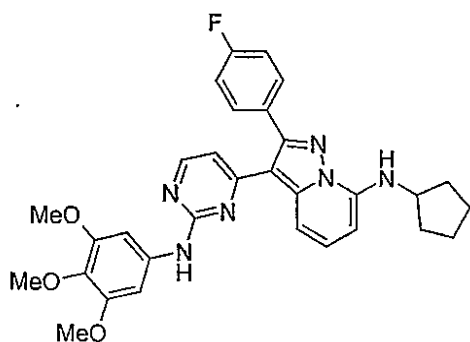
h) 3 - (2 - アニリノ - 4 - ピリミジニル) - N - シクロペンチル - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - アミン

N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の (2E) - 1 - [7 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - プロペン - 1 - オン (100 mg, 0.25 mmol) の溶液に、N - フェニルグアニジン硝酸塩 (252 mg, 1.27 mmol) および炭酸カリウム (175 mg, 1.27 mmol) を添加した。該懸濁液を140 (浴温) で21時間加熱した。混合物を室温に冷却し、エーテルを添加し続いて水を添加した。有機層を食塩水で洗浄した。水層をエーテルで抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過し濃縮した後にフラッシュクロマトグラフィー (2:1 ヘキサン - 酢酸エチル) を行って、3 - (2 - アニリノ - 4 - ピリミジニル) - N - シクロペンチル - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - アミンを得、それをエーテル/ヘキサン (90 mg, 76 %) から再結晶させて白色の結晶固形物を得た。¹H NMR (CDCl₃) : 8.15 (d, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 5H), 7.32 - 7.27 (m, 3H), 7.18 - 7.13 (m, 3H), 7.02 (t, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.06 - 6.01 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 1.86 - 1.64 (m, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃) 163.20 (d, J_{C-F} = 246.6 Hz), 161.55, 160.11, 156.76, 152.27, 142.72, 141.15, 139.74, 131.74 (d, J_{C-F} = 8.3 Hz), 129.72 (d, J_{C-F} = 3.4 Hz), 128.82, 128.66, 122.28, 119.52, 115.60 (d, J_{C-F} = 21.3 Hz), 110.83, 106.91, 105.15, 90.34, 53.86, 33.32, 24.05; MS m/z 465 (M + 1)。

【0182】

実施例 2: N - シクロペンチル - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [2 - (3, 4, 5 - トリメトキシアニリノ) - 4 - ピリミジニル] ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - アミン

【化57】



10

【0183】

a) N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)グアニジン硝酸塩

エタノール (20 mL) 中の 3,4,5-トリメトキシアニリン (3.46 g, 18.9 mmol) の室温の溶液にシアナミド (1.68 mL, 水中 50 重量%, 21.7 mmol) を添加し、続いて濃硝酸 (1.33 mL) を滴下により添加した。混合物を加熱して 13 時間還流させ、そして放置して室温にした。混合物を真空中で濃縮して、元の体積の約 70% にし、エーテルを添加した。得られた沈殿を濾紙上に単離して N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)グアニジン硝酸塩 (2.5 g, 46%) を灰色粉末として得た。¹H NMR (DMSO-d₆): 9.47 (s, 1H), 7.29 (s, 3H), 6.57 (s, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.68 (s, 3H); ¹³C NMR (DMSO-d₆): 155.78, 153.33, 136.07, 130.58, 102.90, 59.99, 55.96; MS m/z 226 (遊離塩基の M+1)。

20

【0184】

b) N-シクロペンチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-[2-(3,4,5-トリメトキシアニリノ)-4-ピリミジニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-アミン

実施例 1 に記載したのと同様の方法で、(2E)-1-[7-(シクロペンチルアミノ)-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-3-(ジメチルアミノ)-2-プロペン-1-オン (50 mg, 0.13 mmol) と N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)グアニジン硝酸塩 (183 mg, 0.64 mmol) とから、N-シクロペンチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-[2-(3,4,5-トリメトキシアニリノ)-4-ピリミジニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-アミン (30 mg, 43%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃): 8.10 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.65 (dd, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.14 (t, 2H), 6.98 (s, 2H), 6.42 (d, 1H), 6.05-6.01 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 2.13 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.68 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃): 163.24 (d, J_{CF} = 246.5 Hz), 161.65, 160.17, 156.62, 153.33, 152.24, 142.68, 141.12, 135.99, 133.41, 131.44 (d, J_{CF} = 8.4 Hz), 129.68, 128.73, 115.66 (d, J_{CF} = 21.2 Hz), 110.79, 106.91, 105.51, 97.52, 90.47, 61.02, 56.11, 53.88, 33.35, 24.05; MS m/z 555 (M+1)。

30

40

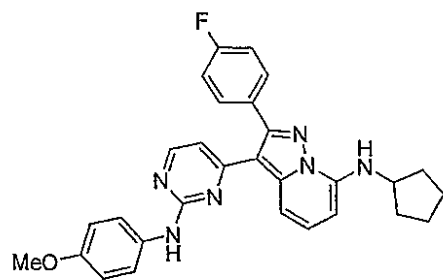
【0185】

実施例 3: N-シクロペンチル-2-(4-フルオロフェニル)-3-[2-(4-ト

50

リメトキシアニリノ) - 4 - ピリミジニル]ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 7 - アミン

【化 5 8】



10

【0186】

a) N - (4 - メトキシフェニル) グアニジン 硝酸塩

エタノール (100 mL) 中の 4 - メトキシアニリン (10.0 g , 81.19 mmol) の室温の溶液にシアナミド (7.24 mL , 水中 50 重量 % , 93.37 mmol) を添加し、続いて濃硝酸 (5.71 mL) を滴下により添加した。混合物を加熱して 3 時間還流させ、そして放置して室温にした。得られた結晶を濾紙上に単離して N - (4 - メトキシフェニル) グアニジン 硝酸塩 (7.1 g , 38 %) をスミレ色結晶として得た。¹H NMR (DMSO - d₆) : 9.39 (s , 1H) , 7.22 (s , 3H) , 7.17 (d , 2H) , 6.99 (d , 2H) , 3.76 (s , 3H) ; ¹³C NMR (DMSO - d₆) : 158.17 , 156.26 , 127.48 , 127.27 , 114.90 , 55.40 ; MS m/z 166 (遊離塩基の M + 1) 。

20

【0187】

b) N - シクロペンチル - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [2 - (4 - メトキシアニリノ) - 4 - ピリミジニル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - アミン

実施例 1 に記載したのと同様の方法で、(2E) - 1 - [7 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - プロペン - 1 - オン (58 mg , 0.15 mmol) と N - (4 - メトキシフェニル) グアニジン 硝酸塩 (168 mg , 0.74 mmol) とから、N - シクロペンチル - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [2 - (4 - メトキシアニリノ) - 4 - ピリミジニル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - アミン (44 mg , 61 %) を白色固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃) : 8.15 (d , 1H) , 7.70 - 7.66 (m , 3H) , 7.52 - 7.49 (d , 2H) , 7.33 - 7.30 (m , 2H) , 7.19 (t , 2H) , 6.92 - 6.89 (m , 2H) , 6.48 (d , 1H) , 6.09 - 6.04 (m , 2H) , 4.03 (m , 1H) , 3.85 (s , 3H) , 2.13 (m , 2H) , 1.90 - 1.65 (m , 6H) ; ¹⁹F NMR (CDCl₃) - 113.17 ; MS m/z 495 (M + 1) 。

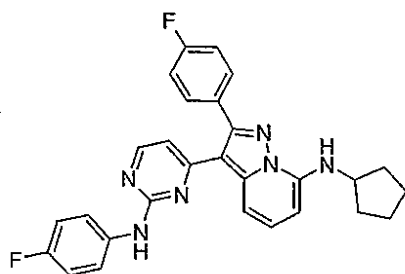
30

40

【0188】

実施例 4 : N - シクロペンチル - 3 - [2 - (4 - フルオロアニリノ) - 4 - ピリミジニル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - アミン

【化 5 9】



【0189】

a) N - (4 - フルオロフェニル) グアニジン 硝酸塩

10

実施例 1 に記載したのと同様の方法で、4 - フルオロアニリン (10 g , 90 mmol) から N - (4 - フルオロフェニル) グアニジン 硝酸塩 (7.13 g , 37 %) を粉末として得た。¹H NMR (D₂O) : 7.23 - 7.08 (m , 4 H) ; ¹⁹F NMR (D₂O) : - 114.38 ; ¹³C NMR (D₂O) : 161.99 (d , J_{C-F} = 243.5 Hz) , 156.83 , 130.18 (d , J_{C-F} = 3.0 Hz) , 128.76 (d , J_{C-F} = 9.1 Hz) , 116.87 (d , J_{C-F} = 22.8 Hz) ; MS m/z 154 (遊離塩基の M + 1) 。

【0190】

b) N - シクロペンチル - 3 - [2 - (4 - フルオロアニリノ) - 4 - ピリミジニル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - アミン

20

実施例 1 に記載したのと同様の方法で、(2E) - 1 - [7 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - プロペン - 1 - オン (250 mg , 0.64 mmol) と N - (4 - フルオロフェニル) グアニジン 硝酸塩 (685 mg , 3.15 mmol) とから、N - シクロペンチル - 3 - [2 - (4 - フルオロアニリノ) - 4 - ピリミジニル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 7 - アミン (250 mg , 81 %) を白色固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃) : 8.13 (d , 1 H) , 7.65 - 7.59 (m , 3 H) , 7.51 (m , 2 H) , 7.28 (t , 1 H) , 7.14 (t , 2 H) , 6.89 (t , 2 H) , 6.49 (d , 1 H) , 6.05 - 6.01 (m , 2 H) , 4.00 (m , 1 H) , 2.18 - 2.10 (m , 2 H) , 1.86 - 1.67 (m , 6 H) ; ¹³C NMR (CDCl₃) : 163.21 (d , J_{C-F} = 246.6 Hz) , 161.56 , 160.16 , 158.46 (d , J_{C-F} = 239.7 Hz) , 156.84 , 152.29 , 142.75 , 141.13 , 135.71 (d , J_{C-F} = 3.1 Hz) , 131.6 (d , J_{C-F} = 8.4 Hz) , 129.73 (d , J_{C-F} = 3.8 Hz) , 128.69 , 121.50 (d , J_{C-F} = 8.3 Hz) , 115.60 (d , J_{C-F} = 21.3 Hz) , 115.33 (d , J_{C-F} = 22.0 Hz) , 110.79 , 106.84 , 104.99 , 90.35 , 53.88 , 33.32 , 24.05 ; ¹⁹F NMR (CDCl₃) : - 113.09 , - 121.26 ; MS m/z 483 (M + 1) 。

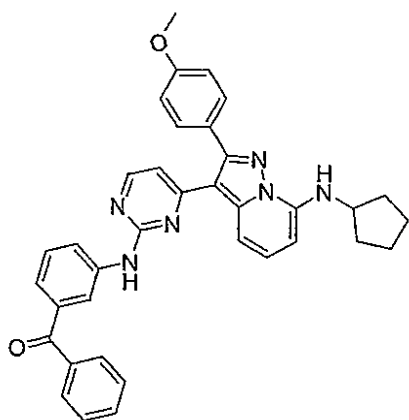
30

40

【0191】

実施例 5 : [3 - ({ 4 - [7 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - 2 - ピリミジニル } アミノ) フェニル] (フェニル) メタノン

【化 60】



10

【0192】

a) 2 - (6 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) エタノン
 テトラヒドロフラン (300 mL) 中の 6 - クロロ - 2 - ピコリン (18.3 mL, 166.5 mmol) および 4 - メトキシ安息香酸エチル (30.0 mL, 166.5 mmol) の冷溶液 (0) に、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (333 mL, テトラヒドロフラン中 1.0 M, 332.7 mmol) を、均圧漏斗を用いて 1 時間かけて滴下して添加した。添加が完了したら冷水浴を外し、得られた溶液を 45 で 15 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、溶液を濃縮した。メタノールを添加して反応をクエンチしたところ黄色沈殿が生じた。沈殿を濾過により回収し、乾燥させて、2 - (6 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) エタノン (37.4 g, 86 %) を黄色固形物として得た。¹ H NMR (CDCl₃) : 7.99 (d, 2H), 7.57 (t, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 2H), 6.90 (d, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.83 (s, 3H); MS m/z 262 (M + 1)。

20

【0193】

b) 2 - (6 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) エタノンオキシム
 メタノール (500 mL) 中の 2 - (6 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エタノン (37.4 g, 142.9 mmol) の溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (49.7 g, 714.5 mmol) を添加し、続いて水酸化ナトリウム溶液 (28.6 g、水 50 mL 中 714.5 mmol) を添加した。得られた懸濁液を加熱して 2 時間還流させた後に室温に冷却した。混合物を濃縮し、得られたスラリーに水を加えた。白色沈殿が生じた。それを濾過により回収し、水で洗浄し乾燥させて 2 - (6 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) エタノンオキシム (38.7 g, 97 %) を白色固形物として得た。¹ H NMR (CDCl₃) : 8.23 (b, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.83 (dd, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.76 (s, 3H); MS m/z 277 (M + 1)。

30

40

【0194】

c) 7 - クロロ - 2 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン
 1, 2 - ジメトキシエタン (150 mL) 中の 2 - (6 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エタノンオキシム (38.7 g, 140 mmol) の溶液に 0 でトリフルオロ酢酸無水物 (20 mL, 140 mmol) を添加した。添加中は温度を 10 未満に維持した。添加完結後に反応を 15 にした。続いて該溶液を 4 に冷却し、1, 2 - ジメトキシエタン (15 mL) 中のトリエチルアミン (39 mL, 280 mmol) の溶液を 0.5 時間かけて添加した。混合物を室温にして室温で 1.5 時間攪拌した。この溶液に塩化鉄 (II) (0.18 g, 1.4

50

mmol)を加え、反応液を75 で15時間加熱した。反応混合物を水 (300 mL) に注ぎ入れた。得られた懸濁液を酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濾過し、そして固形物になるまで濃縮した。この固形物をメタノールから再結晶させて7-クロロ-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン (18.7 g, 52 %)を淡黄色の針状結晶として得た。¹H NMR (CDCl₃): 7.91 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.83 (s, 3H); MS m/z 259 (M+1)。

【0195】

10

d) 1-[7-(クロロ)-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]エタノン

トルエン (300 mL) 中の7-クロロ-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン (18.7 g, 72.4 mmol) の溶液に室温にて無水酢酸 (8.2 mL, 86.9 mmol) を添加した。続いて三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (10.1 mL, 79.6 mmol) を滴下して添加し、得られた溶液を加熱して4時間還流させた。反応混合物を冷却して室温にし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下して添加することによりクエンチした。反応液を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を食塩水で洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濾過し、濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶させることにより精製して、1-[7-(クロロ)-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]エタノン (14.2 g, 65 %)を赤色がかった針状結晶として得た。¹H NMR (CDCl₃): 8.37 (dd, 1H), 7.49 (dd, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.98 (dd, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); MS m/z 301 (M+1)。

20

【0196】

e) 1-[7-(シクロペンチルアミノ)-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]エタノン

トルエン (100 mL) 中の1-[7-(クロロ)-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]エタノン (5.0 g, 16.6 mmol) の溶液にラセミ体-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (620 mg, 1.0 mmol)、炭酸セシウム (8.12 g, 24.9 mmol)、シクロペンチルアミン (8.2 mL, 83.1 mmol)、および酢酸パラジウム(II) (150 mg, 0.66 mmol)を順に添加した。得られた混合物を95 で4時間加熱し、その温度で反応の完了を薄層クロマトグラフィーにより判定した。溶液を冷却して室温にし、ジエチルエーテルおよび水を反応混合物に添加した。層を分離し、水層を再びジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濾過し、濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (4:1 ヘキサン:酢酸エチル)により精製して、1-[7-(シクロペンチルアミノ)-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]エタノン (5.66 g, 97 %)を黄色の泡沫として得た。¹H NMR (CDCl₃): 7.65 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.39 (t, 1H), 6.99 (d, 2H), 6.09 (d, 1H), 6.01 (d, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.76-1.22 (m, 6H); MS m/z 350 (M+1)。

30

40

【0197】

f) (2E)-1-[7-(シクロペンチルアミノ)-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-3-(ジメチルアミノ)-2-プロペン

50

- 1 - オン

N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (25 mL) 中の 1 - [7 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] エタノン (5.56 g , 15.9 mmol) の溶液を加熱して 5 日間還流させた。混合物を放置して室温にした。水を添加し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濾過し、濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (7 : 3 酢酸エチル : アセトン) により精製して、(2E) - 1 - [7 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - プロペン - 1 - オン (5.97 g , 93 %) を有色のシロップとして得た。¹ H NMR (CDCl₃) : 7.96 - 7.59 (m , 3 H) , 7.53 (d , 1 H) , 7.23 (dd , 2 H) , 6.93 (d , 2 H) , 5.97 - 5.94 (m , 2 H) , 5.07 (d , 1 H) , 3.95 (m , 1 H) , 3.81 (s , 3 H) , 3.0 - 2.3 (m , 6 H) , 2.07 (m , 2 H) , 1.76 - 1.60 (m , 6 H) ; MS m/z 405 (M + 1)。

【 0198 】

g) N - (3 - ベンゾイルフェニル) グアニジン硝酸塩
エタノール (50 mL) 中の 3 - アミノベンゾフェノン (4.0 g , 20.2 mmol) の室温の溶液に、シアナミド (1.8 mL , 水中 50 重量 % , 23.3 mmol) を添加し、続いて濃硝酸 (1.42 mL) を滴下により添加した。混合物を加熱して 2 時間還流させた後に、更なるシアナミド (1.8 mL , 水中 50 重量 % , 23.3 mmol) および硝酸 (1.42 mL) を添加した。混合物を更に 1 時間加熱した後、放置して室温にした。エーテルを添加し残留物を濾紙上に回収した。これを酢酸エチル / メタノール / エーテルから再結晶させて N - (3 - ベンゾイルフェニル) グアニジン硝酸塩 (2.5 g , 41 %) を白色の結晶固形物として得た。¹ H NMR (DMSO - d₆) : 9.75 (s , 1 H) , 7.76 (d , 2 H) , 7.69 (t , 1 H) , 7.61 (d , 2 H) , 7.58 - 7.49 (m , 9 H) ; ¹³ C NMR (DMSO - d₆) : 195.01 , 155.76 , 138.31 , 136.65 , 135.80 , 132.99 , 130.05 , 129.71 , 128.67 , 128.44 , 127.39 , 125.34 ; MS m/z 240 (遊離塩基の M + 1)。

【 0199 】

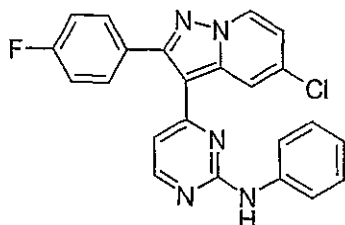
h) [3 - ({ 4 - [7 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - 2 - ピリミジニル } アミノ) フェニル] (フェニル) メタノン
N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の (2E) - 1 - [7 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - プロペン - 1 - オン (100 mg , 0.25 mmol) の溶液に、N - (3 - ベンゾイルフェニル) グアニジン硝酸塩 (223 mg , 0.74 mmol) および炭酸カリウム (102 mg , 0.74 mmol) を添加した。該懸濁液を 140 (浴温) で 18 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、エーテルを添加し続いて水を添加した。有機層を食塩水で洗浄した。水層をエーテルで抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過し濃縮した後にフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル 4 : 4 から 2 : 1) を行って、[3 - ({ 4 - [7 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - 2 - ピリミジニル } アミノ) フェニル] (フェニル) メタノン (90 mg , 76 %) を黄色固形物として得た。¹ H NMR (CDCl₃) : 8.10 (d , 1 H) , 8.04 (s , 1 H) , 7.95 (d , 1 H) , 7.81 (d , 2 H) , 7.64 (d , 1 H) , 7.57 (d , 2 H) , 7.53 - 7.38 (m , 6 H) , 7.22 (

t, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.53 (d, 1H), 6.04 - 5.99 (m, 2H); 4.00 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.81 - 1.67 (m, 6H); MS m/z 581 (M+1)。

【0200】

実施例6： 4-[5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-フェニル-2-ピリミジンアミン

【化61】



10

【0201】

a) 2-(4-クロロ-2-ピリジニル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノン
テトラヒドロフラン (100 mL) 中の 4-クロロ-2-ピコリン (5.0 g, 39 mmol) および 4-フルオロ安息香酸エチル (6.6 g, 39 mmol) の冷溶液 (0) に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (80 mL, テトラヒドロフラン中 1.0 M, 80 mmol) を、均圧漏斗を用いて 30 分間かけて滴下して添加した。添加が完了したら冷水浴を外し、得られた溶液を室温で 15 時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、メタノールを反応に加えたところ白色沈殿が生じた。該沈殿を濾過により回収し乾燥させて、2-(4-クロロ-2-ピリジニル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノン (9.6 g, 99%) を白色固形物として得た。¹H NMR (DMSO-d₆): 7.90 (m, 3H), 7.11 (t, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.14 (m, 2H); ¹⁹F NMR (DMSO-d₆) -115.67; MS m/z 250 (M+1)。

20

【0202】

b) 2-(4-クロロ-2-ピリジニル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノンオキシム
メタノール (200 mL) 中の 2-(4-クロロ-2-ピリジニル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノン (9.6 g, 38 mmol) の溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (13.5 g, 190 mmol) を添加し、続いて水酸化ナトリウム (7.8 g, 水 50 mL 中 190 mmol) を添加した。得られた懸濁液を加熱して 2 時間還流させた後に室温に冷却した。混合物を真空中で濃縮し、得られたスラリーに水を添加した。白色沈殿が生じた。それを濾過により回収し、水で洗浄し、乾燥させて (硫酸マグネシウム)、2-(4-クロロ-2-ピリジニル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノンオキシム (8.45 g, 84%) を白色固形物として得た。¹H NMR (DMSO-d₆): 11.56 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 4.29 (s, 2H); ¹⁹F NMR (DMSO-d₆) -113.44; MS m/z 265 (M+1)。

30

40

【0203】

c) 5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン
1,2-ジメトキシエタン (50 mL) 中の 2-(4-クロロ-2-ピリジニル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノンオキシム (8.0 g, 30 mmol) の溶液に 0 でトリフルオロ酢酸無水物 (6.3 g, 30 mmol) を添加した。添加中は温度を 10 未満に維持した。添加完結後に反応液を室温にした。続いて該溶液を 4

50

に冷却し、1, 2 - ジメトキシエタン (20 mL) 中のトリエチルアミン (8.4 mL, 60 mmol) の溶液を 0.5 時間かけて添加した。混合物を放置して室温にして 1.5 時間攪拌した。この混合物に塩化鉄 (II) (40 mg) を加え、反応液を 75 で 1.5 時間加熱した。該反応混合物を水 (300 mL) に注ぎ入れた。得られた懸濁液を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濾過し、濃縮して固体残留物を得た。この残留物をフラッシュクロマトグラフィー (1 : 1 酢酸エチル - ヘキサン) により精製して、5 - クロロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン (4.2 g, 57 %) を白色固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃): 8.36 (d, 1H), 7.93 (q, 2), 7.49 (d, 1H), 7.15 (t, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.69 (s, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) - 113.30; MS m/z 247 (M + 1)。

10

【0204】

d) 5 - クロロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボアルデヒド

オキシ塩化リン (0.6 mL, 6.4 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) に添加し、得られた混合物を室温で 10 分間攪拌した。5 - クロロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン (1.0 g, 4.1 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ入れ、水酸化アンモニウム水溶液により pH 7 に中和した。得られたスラリーをジクロロメタン (3 x 40 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濾過し、濃縮し、アセトニトリルから再結晶させた後に、5 - クロロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボアルデヒド (0.95 g, 85 %) を白色固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃): 10.07 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.78 (q, 2H), 7.22 (t, 2H), 7.07 (dd, 1H); MS m/z 275 (M + 1)。

20

【0205】

e) 1 - [5 - クロロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - 2 - ブチン - 1 - オン

30

テトラヒドロフラン (20 mL) 中の 5 - クロロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボアルデヒド (0.93 g, 3.4 mmol) の溶液に - 78 でエチルマグネシウムブロミド (16 mL, テトラヒドロフラン中 0.5 M, 8.0 mmol) を添加した。該混合物を放置して室温にし、1 時間攪拌した。該反応液に水を添加し、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濾過し、濃縮して固体残留物を得た。この残留物をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、二酸化マンガン (5 g) を添加した。このスラリーを室温で 2 時間攪拌した。二酸化マンガンを濾過により除去し、濾液を濃縮して固形物を得た。この固形物をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン) により精製して、1 - [5 - クロロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - 2 - ブチン - 1 - オン (0.63 g, 2 段階で 62 %) を白色固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃): 8.52 (d, 2H), 8.47 (d, 1H), 7.69 (q, 2H), 7.18 (t, 2H), 7.07 (dd, 1H), 3.00 (s, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) - 111.69; MS m/z 299 (M + 1)。

40

【0206】

f) 4 - [5 - クロロ - 2 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - N - フェニル - 2 - ピリミジンアミン

1 - メチル - 2 - ピロリジノン (4 mL) 中の 1 - [5 - クロロ - 2 - (4 - フル

50

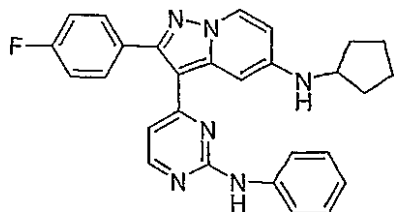
オロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-ブチン-1-オン (1.0 g, 3.36 mmol) の溶液に N-フェニルグアニジン硝酸塩 (1.0 g, 5.0 mmol) および無水炭酸カリウム (0.7 g, 5.0 mmol) を添加した。得られた混合物を150 で12時間加熱し、真空中でシロップに濃縮した。酢酸エチルおよび水を添加し、層を分離した。有機層を乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濾過し、濃縮して固形物を得た。この固形物をアセトニトリルから結晶させて500 mg (36%) の4-[5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-フェニル-2-ピリミジンアミンを黄色固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃): 8.48 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.64 (m, 4H), 7.42 (t, 2H), 7.1-7.25 (m, 4H), 6.93 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) -112.29; MS m/z 416 (M+1)。

10

【0207】

実施例7: N-[3-(2-アニリノ-4-ピリミジニル)-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]-N-シクロペンチルアミン

【化62】



20

【0208】

シクロペンチルアミン (5 mL) 中の4-[5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-フェニル-2-ピリミジンアミン (100 mg, 0.24 mmol) の溶液に、ラセミ体-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (72 mg)、炭酸セシウム (200 mg)、および酢酸パラジウム(II) (16 mg)を順に添加した。得られた反応混合物を100 で24時間攪拌し、続いて更なるラセミ体-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (72 mg) および酢酸パラジウム(II) (16 mg) を添加し、反応液を100 で更に24時間攪拌した。この温度で反応の完了を薄層クロマトグラフィーにより判定した。溶液を冷却して室温にし、反応混合物に酢酸エチルと水とを添加した。層を分離し、水層を再び酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濾過し、濃縮した。得られた固体残留物をフラッシュクロマトグラフィー (1:1 ヘキサン:酢酸エチル)により精製して、N-[3-(2-アニリノ-4-ピリミジニル)-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル]-N-シクロペンチルアミン (40 mg, 36%) を固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃): 8.21 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.65 (m, 4H), 7.4-7.25 (m, 4H), 7.18 (t, 2H), 7.06 (t, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.30 (dd, 1H), 4.16 (d, 1H), 3.68 (m, 1H), 1.4-2.2 (m, 8H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) -113.32; MS m/z 466 (M+1)。

30

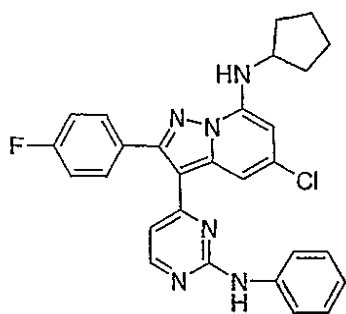
40

【0209】

実施例8: 3-(2-アニリノ-4-ピリミジニル)-5-クロロ-N-シクロペンチル-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-アミン

【化63】

50



【0210】

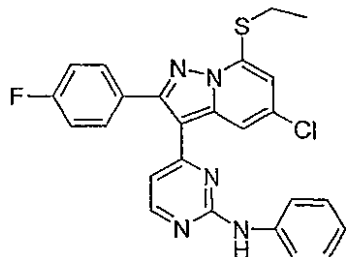
無水テトラヒドロフラン（5 mL）中の4-[5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-フェニル-2-ピリミジンアミン（100 mg, 0.24 mmol）の溶液に、n-ブチルリチウム（0.53 mLのヘキサン中の1.6 M 溶液, 0.84 mmol）を-78

で添加した。得られた黒色溶液を10分間攪拌し、続いて四塩化炭素（1 mL）を添加することによりクエンチした。得られた混合物を放置して室温にし、水および酢酸エチルを該混合物に添加した。層を分離し、酢酸エチル層を乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濾過し、濃縮して4-[5,7-ジクロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-フェニル-2-ピリミジンアミンを黒色の泡沫として得た。この泡沫をシクロペンチルアミン（5 mL）に溶解し、得られた溶液を100 で8時間加熱した。過剰のシクロペンチルアミンを減圧下で除去し、得られたシロップを酢酸エチルに溶解させた。酢酸エチル層を水で洗浄して乾燥させ（硫酸マグネシウム）、濾過し、濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー（1:1 ヘキサン:酢酸エチル）により精製して3-(2-アニリノ-4-ピリミジニル)-5-クロロ-N-シクロペンチル-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-アミン（15 mg, 3段階で13%）を泡沫として得た。¹H NMR (CDCl₃): 8.19 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.65 (4H), 7.39 (t, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.10 (t, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 6.06 (d, 1H), 4.00 (m, 1H), 2.1-2.0 (m, 2H), 2.0-1.6 (m, 6H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) -112.65; MS m/z 499 (M+1)。

【0211】

実施例9: N-{4-[5-クロロ-7-(エチルスルファニル)-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジニル}-N-フェニルアミン

【化64】



【0212】

テトラヒドロフラン（5 mL）中の4-[5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-フェニル-2-ピリミジンアミン（80 mg, 0.19 mmol）の溶液に、n-ブチルリチウム（0.43 mLのヘキサン中の1.6 M 溶液, 0.67 mmol）を-78 で添

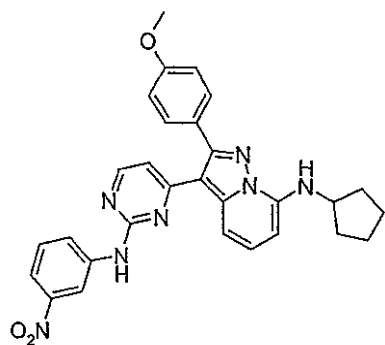
加した。得られた黒色溶液を10分間攪拌し、続いてエチルジスルフィド (0.08 mL, 6.5 mmol) を添加することによりクエンチした。反応混合物を放置して室温にし、続いて水および酢酸エチルを該混合物に添加した。層を分離し、酢酸エチル層を水で洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濾過し、濃縮した。得られた残留物をアセトニトリルから結晶させてN - { 4 - [5 - クロロ - 7 - (エチルスルファニル) - 2 - (4 - フルオロフェニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - イル] - 2 - ピリミジニル } - N - フェニルアミン (20 mg, 22%) を固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃): 8.30 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.40 (t, 2H), 7.1 - 7.24 (m, 4H), 6.75 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 3.20 (q, 2H), 1.54 (t, 3H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) - 112.55; MS m/z 476 (M + 1)。

10

【0213】

実施例10: N - シクロペンチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - [2 - (3 - ニトロアニリノ) - 4 - ピリミジニル]ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 7 - アミン

【化65】



20

【0214】

a) N - (3 - ニトロフェニル) グアニジン硝酸塩

実施例1に記載したのと同様の方法で3 - ニトロアニリン (10 g, 72.4 mmol) からN - (3 - ニトロフェニル) グアニジン硝酸塩 (5.36 g, 31%) を白色結晶固形物として得た。¹H NMR (DMSO - d₆): 9.94 (s, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 2H), 7.74 - 7.66 (m, 5H); ¹³C NMR (DMSO - d₆): 155.66, 148.34, 137.05, 131.05, 130.62, 120.72, 118.99; MS m/z 181 (遊離塩基のM + 1)。

30

【0215】

b) N - シクロペンチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - [2 - (3 - ニトロアニリノ) - 4 - ピリミジニル]ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 7 - アミン

実施例1に記載したのと同様の方法で、(2E) - 1 - [7 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - (4 - メトキシフェニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - イル] - 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - プロペン - 1 - オン (200 mg, 0.50 mmol) とN - (3 - ニトロフェニル) グアニジン硝酸塩 (360 mg, 1.48 mmol) とから、N - シクロペンチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - [2 - (3 - ニトロアニリノ) - 4 - ピリミジニル]ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 7 - アミン (50 mg, 19%) を黄色固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃): 8.68 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 - 7.78 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.97 (d, 2H), 6.63 (d, 1H), 6.04 - 6.02 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.13 (m, 50

40

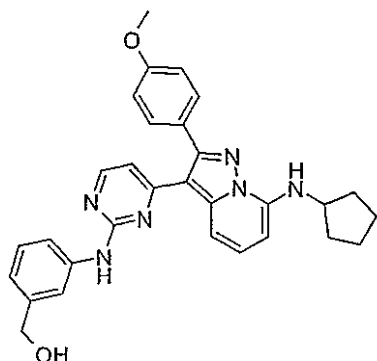
50

2 H), 1.83 - 1.64 (m, 6 H); MS m/z 522 (M + 1)。

【0216】

実施例 11: [3 - ({ 4 - [7 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - 2 - ピリミジニル } アミノ) フェニル] メタノール

【化 6 6】



10

【0217】

a) N - [3 - (ヒドロキシメチル) フェニル] グアニジン硝酸塩

20

実施例 1 に記載したのと同様の方法で 3 - (ヒドロキシメチル) アニリン (10 g , 81.3 mmol) から、N - [3 - (ヒドロキシメチル) フェニル] グアニジン硝酸塩 (6.0 g , 32 %) を白色固形物として得た。¹ H NMR (DMSO - d₆) : 9.62 (s, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 4H), 7.22 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.52 (s, 2H); MS m/z 166 (遊離塩基の M + 1)。

【0218】

b) [3 - ({ 4 - [7 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - 2 - ピリミジニル } アミノ) フェニル] メタノール

30

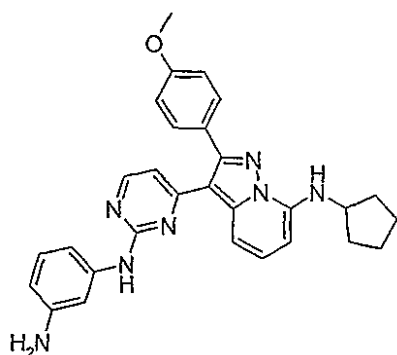
実施例 1 に記載したのと同様の方法で、(2E) - 1 - [7 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - プロペン - 1 - オン (111 mg , 0.27 mmol) と N - [3 - (ヒドロキシメチル) フェニル] グアニジン硝酸塩 (313 mg , 1.37 mmol) とから、[3 - ({ 4 - [7 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - 2 - ピリミジニル } アミノ) フェニル] メタノール (101 mg , 71 %) を黄色固形物として得た。¹ H NMR (CDCl₃) : 8.10 (d, 1H), 7.71 - 7.69 (m, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.47 - 7.45 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 3H), 6.50 (d, 1H), 6.04 - 5.99 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.40 (ブロード, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.85 - 1.65 (m, 6H); MS m/z 507 (M + 1)。

40

【0219】

実施例 12: N¹ - { 4 - [7 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル] - 2 - ピリミジニル } - 1 , 3 - ベンゼンジアミン

【化 6 7】



10

【0220】

エタノール（10 mL）中のN-シクロペンチル-2-(4-メトキシフェニル)-3-[2-(3-ニトロアニリノ)-4-ピリミジニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-アミン（167 mg, 0.32 mmol）の溶液に、塩化スズ（II）二水和物（304 mg, 1.60 mmol）を添加した。該混合物を75℃で8時間加熱したのち室温に冷却した。炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を添加し、次にエーテルを添加した。有機層を食塩水で洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過し濃縮して固体残留物を得て、それをフラッシュクロマトグラフィー（1:1 ヘキサン:酢酸エチルから100%酢酸エチルにした）により精製して、N¹-{4-[7-(シクロペンチルアミノ)-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジニル}-1,3-ベンゼンジアミン（40 mg, 25%）を黄色固形物として得た。¹H NMR（CDCl₃）: 8.15（d, 1H）, 7.82（d, 1H）, 7.64（d, 2H）, 7.43（s, 1H）, 7.34（t, 1H）, 7.15-7.10（m, 2H）, 7.03（d, 2H）, 6.86（d, 1H）, 6.55（d, 1H）, 6.40（d, 1H）, 6.11-6.06（m, 2H）, 4.05（m, 1H）, 3.91（s, 3H）, 3.69（ブロード, 2H）, 2.18（m, 2H）, 1.90-1.66（m, 6H）; MS m/z 492（M+1）。

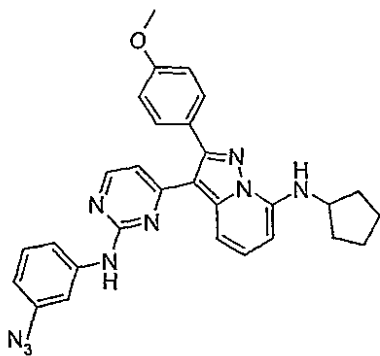
20

【0221】

実施例13: 3-[2-(3-アジドアニリノ)-4-ピリミジニル]-N-シクロペンチル-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-アミン

30

【化68】



40

【0222】

以下の変換を暗で行った。酢酸/水（80/20, 1 mL）中のN¹-{4-[7-(シクロペンチルアミノ)-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリミジニル}-1,3-ベンゼンジアミン（16.5 mg, 0.03 mmol）の冷溶液（0℃）に、硝酸ナトリウム水溶液（0.32 mL の濃厚溶液 [200 mg の硝酸ナトリウムを25 mL の水に溶解

50

させて調製したもの]、0.04 mmol) を添加した。得られた黒色溶液を0 で 15 分間攪拌した。アジ化ナトリウム水溶液 (0.11 mL の濃厚溶液 [200 mg のアジ化ナトリウムを10 mL の水に溶解させて調製したもの]、0.04 mmol) を添加し、得られた溶液を1.5時間攪拌した。その間に温度は室温に上昇した。エーテルを添加し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下により添加することにより該溶液を塩基性にした。有機層を食塩水で洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機溶媒を硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過し濃縮して固体残留物を得て、それをフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル4:1から2:1) により精製して、3-[2-(3-アジドアニリノ)-4-ピリミジニル]-N-シクロペンチル-2-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-アミン (4 mg, 23 %) を淡色固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃): 8.12 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.60-7.56 (m, 3H), 6.98 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.05-6.04 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.85-1.58 (m, 6H); MS m/z 518 (M+1)。

【0223】

実施例14: 生物学的活性

以下の実施例では、“MEM”は基礎培地を意味し; “FBS”はウシ胎児血清を意味し; “NP40”および“IgEPal”は界面活性剤(detergent)であり; “MOI”は感染多重度を意味し; “NaOH”は水酸化ナトリウムを意味し; “MgCl₂”は塩化マグネシウムを意味し; “dATP”はデオキシアデノシン5'-三リン酸を意味し; “dUTP”はデオキシウリジン5'-三リン酸を意味し; “dCTP”はデオキシシチジン5'-三リン酸を意味し; “dGTP”はデオキシグアノシン5'-三リン酸を意味し; “GuSCN”はグアニジンチオシアン酸塩を意味し; “EDTA”はエチレンジアミン四酢酸を意味し; “TE”はtris-EDTAを意味し; “SCC”は塩化ナトリウム/クエン酸ナトリウムを意味し; “APE”はアンモニア酢酸塩、アンモニアリン酸塩、EDTAを意味し; “PBS”はリン酸緩衝生理食塩水を意味し; そして、“HRP”はセイヨウワサビペルオキシダーゼを意味する。

【0224】

(a) 組織培養およびHSV感染症

vero 76細胞をアール(Earle's)塩、L-グルタミン、8% FBS (HyClone, A-111-L) および100単位/mLペニシリン-100μg/mLストレプトマイシンを含むMEM中に維持した。細胞を、HSV-1またはHSV-2(MOI=0.001)の存在下で45分間37 でインキュベートした後に96ウェル組織培養プレートに5 x 10⁴ 細胞/ウェルの密度で播種した。試験化合物をウェルに加え、プレートを37 で40~48時間インキュベートした。細胞ライセート(lysate)を次のように調製した: 培地を除去し、1% IgEPal CA 630 またはNP-40を含む、150μL/ウェルの0.2 N NaOHで置換した。プレートは最長で14日間、蒸発を防ぐために加湿チャンバー内で室温にてインキュベートした。

【0225】

(b) 検出用(detection)DNAの調製

検出用プローブとして、ゲル精製したジゴキシゲニン標識した、HSV UL-15配列の710-bp PCR断片を使用した。PCR条件には、0.5μMプライマー、180μM dTTP、20μM dUTP-ジゴキシゲニン(Boehringer Mannheim 1158706)、200μMの各dATP、dCTPおよびdGDP、1X PCRバッファーII(Perkin Elmer)、2.5 mM MgCl₂、0.025単位/μLのAmpliTaq Gold polymerase(Perkin Elmer)、ならびに100μLあたり5 ngのゲル精製HSV D

NA、が含まれる。伸長 (extension) 条件は、95 10 分間を行った後に、95 1 分間、55 30 秒間、および 72 2 分間を 30 サイクル行うというものである。増幅は 72 で 10 分間インキュベーションすることにより完結した。プライマーを選択して、HSV UL - 15 オープンリーディングフレームの一部 (249 - 977 ヌクレオチド) に亘る 728 bp のプローブを増幅した。一本鎖転写物を Promega M13 Wizard kits により精製した。最終産物を、6 M GuSCN、100 mM EDTA および 200 μ g/mL ニシン精子 DNA の混合物と混同し、4 で保管した。

【0226】

(c) 捕捉用 (capture) プレートの調製

捕捉用 DNA プラスミド (pUC の HSV UL 13 領域) を Xba I により切断することにより直線化し、95 で 15 分間変性させ、直ちに Reaction-Bind DNA Coating Solution (Pierce, 17250, TE バッファーと 1:1 で希釈, pH 8) に 1 ng/ μ L の濃度で希釈した。これを 75 μ L / ウェルの量だけ、Corning (#3922 または 9690) 白色 96 - ウェルプレートに入れ、室温で少なくとも 4 時間インキュベートした後、300 μ L / ウェルの 0.2 X SSC / 0.05 % Tween - 20 (SSC / T バッファー) で 2 回洗浄した。続いて該プレートを、150 μ L / ウェルの 0.2 N NaOH、1 % IGEPAL および 10 μ g/mL ニシン精子 DNA とともに室温で終夜インキュベートした。

【0227】

(d) ハイブリダイゼーション

27 μ L の細胞ライセートを 45 μ L のハイブリダイゼーション溶液と混合した (最終濃度: 3 M GuSCN、50 mM EDTA、100 μ g/mL サケ精子 DNA、5 X デンハルト溶液、0.25 X APE および 5 ng のジゴキシゲニン標識検出用プローブ)。APE は、pH 6.0 に調整した 1.5 M NH_4 - 酢酸塩、0.15 M リン酸二水素アンモニウム、および 5 mM EDTA である。鉱油 (50 μ L) を添加して蒸発を防いだ。ハイブリダイゼーションプレートを 95 で 10 分間インキュベートして DNA を変性させ、続いて 42 で終夜インキュベートした。ウェルを、300 μ L / ウェルの SSC / T バッファーで 6 回洗浄した後、75 μ L / ウェルの抗ジゴキシゲニン - HRP - コンジュゲート抗体 (Boehringer Mannheim 1207733, TE 中 1:5000) と 30 分間室温でインキュベートした。ウェルを、300 μ L / ウェルの PBS / 0.05 % Tween - 20 で 6 回洗浄した後、75 μ L / ウェルの Super Signal LBA 基質 (Pierce) を添加した。プレートを室温で 30 分間インキュベートし、化学発光を Wallac Victor リーダーで測定した。

【0228】

(e) 結果

HSV - 1 について以下の結果が得られた。

【表 1】

10

20

30

40

実施例番号	IC ₅₀ (μM)
1	0.5
2	0.4
3	1.25
4	0.6
5	2.8
6	14
7	3.3
8	0.16
9	2

10

実施例番号	IC ₅₀ (μM)
10	1
11	0.7
12	0.7
13	0.8

20

この結果は、本発明の化合物がヘルペスウイルス感染（症）の治療および予防に有用であることを示している。

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)



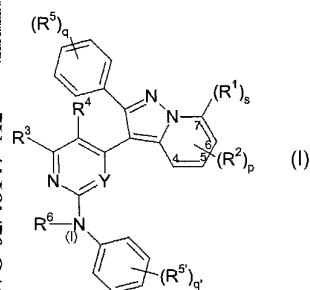
PCT

WO 02/48147 A2

(84) **Designated States (regional):** ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(75) **Inventors/Applicants (for US only):** CHAMBERLAIN, Stanley, D [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). GUDMUNDSSON, Kristjan [IS/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). **JOHNS, Brian, A** [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US).

(54) Title: THERAPEUTIC COMPOUNDS



(57) Abstract: The present invention provides compounds of formula (I): wherein all variables are as defined herein, pharmaceutical compositions containing the same, processes for preparing the same and their use as pharmaceutical agents.

WO 02/48147 A2

WO 02/48147

PCT/US01/44210

1

THERAPEUTIC COMPOUNDS

BACKGROUND OF THE INVENTION

- 5 The present invention relates to novel compounds, pharmaceutical formulations comprising these compounds, and the use of these compounds in therapy. More particularly, the present invention relates to compounds for the prophylaxis and treatment of herpes viral infections.
- 10 Of the DNA viruses, those of the herpes group are the sources of the most common viral illnesses in man. The group includes herpes simplex virus types 1 and 2 (HSV), varicella zoster virus (VZV), cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), human herpes virus type 6 (HHV-6), human herpes virus type 7 (HHV-7) and human herpes virus type 8 (HHV-8). HSV-1 and HSV-2 are some of the most common infectious
- 15 agents of man. Most of these viruses are able to persist in the host's neural cells; once infected, individuals are at risk of recurrent clinical manifestations of infection which can be both physically and psychologically distressing.

- Herpes simplex viruses (HSV-1 and -2) are the causative agents of herpes labialis and
- 20 genital herpes. HSV infection is often characterised by extensive and debilitating lesions of the skin, mouth and/or genitals. Primary infections may be subclinical although tend to be more severe than infections in individuals previously exposed to the virus. Ocular infection by HSV can lead to keratitis or cataracts thereby endangering the host's sight. Infection in the new-born, in immunocompromised
- 25 patients or penetration of the infection into the central nervous system can prove fatal. In the US alone, 40 million individuals are infected with HSV-2, a number that is expected to increase to 60 million by 2007. Over 80% of individuals infected with HSV-2 are unaware they carry and spread the virus, and of those diagnosed less than 20% received oral therapies. The net result is that less than 5% of the infected
- 30 population are treated. Likewise of the 530 million individuals worldwide who carry the HSV-1 virus, 81% of the symptomatic population remain untreated. No cure

WO 02/48147

PCT/US01/44210

2

exists for HSV infection, and once infected, individuals carry the virus for life in a dormant state. Reactivation of the virus from latency occurs periodically and may be triggered by stress, environmental factors, and/or suppression of the host immune system. Currently, the use of nucleoside analogs such as valaciclovir (VALTREX®) and aciclovir (ZOVIRAX®) is the standard of care for managing genital herpes virus outbreaks.

VZV is a herpes virus which causes chickenpox and shingles. Chickenpox is the primary disease produced in a host without immunity, and in young children is usually a mild illness characterised by a vesicular rash and fever. Shingles or zoster is the recurrent form of the disease which occurs in adults who were previously infected with VZV. The clinical manifestations of shingles are characterised by neuralgia and a vesicular skin rash that is unilateral and dermatomal in distribution. Spread of inflammation may lead to paralysis or convulsions. Coma can occur if the meninges become affected. VZV is of serious concern in patients receiving immunosuppressive drugs for transplant purposes or for treatment of malignant neoplasia and is a serious complication of AIDS patients due to their impaired immune system.

In common with other herpes viruses, infection with CMV leads to a lifelong association of virus and host. Congenital infection following infection of the mother during pregnancy may give rise to clinical effects such as death or gross disease (microcephaly, hepatosplenomegaly, jaundice, mental retardation), retinitis leading to blindness or, in less severe forms, failure to thrive, and susceptibility to chest and ear infections. CMV infection in patients who are immunocompromised for example as a result of malignancy, treatment with immunosuppressive drugs following transplantation or infection with Human Immunodeficiency Virus, may give rise to retinitis, pneumonitis, gastrointestinal disorders and neurological diseases. CMV infection is also associated with cardiovascular diseases and conditions including restenosis and atherosclerosis.

30

WO 02/48147

PCT/US01/44210

3

The main disease caused by EBV is acute or chronic infectious mononucleosis (glandular fever). Examples of other EBV or EBV associated diseases include lymphoproliferative disease which frequently occurs in persons with congenital or acquired cellular immune deficiency, X-linked lymphoproliferative disease which occurs namely in young boys, EBV-associated B-cell tumours, Hodgkin's disease, nasopharyngeal carcinoma, Burkitt lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, thymomas and oral hairy leukoplakia. EBV infections have also been found in association with a variety of epithelial-cell-derived tumours of the upper and lower respiratory tracts including the lung. EBV infection has also been associated with other diseases and conditions including chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis.

HHV-6 has been shown to be a causative agent of infantum subitum in children and of kidney rejection and interstitial pneumonia in kidney and bone marrow transplant patients, respectively, and may be associated with other diseases such as multiple sclerosis. There is also evidence of repression of stem cell counts in bone marrow transplant patients. HHV-7 is of undetermined disease aetiology.

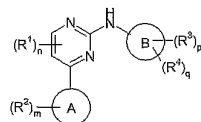
Hepatitis B virus (HBV) is a viral pathogen of world-wide major importance. The virus is aetiologically associated with primary hepatocellular carcinoma and is thought to cause 80% of the world's liver cancer. Clinical effects of infection with HBV range from headache, fever, malaise, nausea, vomiting, anorexia and abdominal pains. Replication of the virus is usually controlled by the immune response, with a course of recovery lasting weeks or months in humans, but infection may be more severe leading to persistent chronic liver disease outlined above.

PCT Publication No. WO 01/14375 to AstraZeneca AB relates to imidazo[1,2-a]pyridine and pyrazolo[2,3-a]pyridine derivatives of formula (I)

WO 02/48147

PCT/US01/44210

4

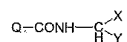


5

wherein Ring A is a imidazo[1,2-a]pyridine or pyrazolo[2,3-a]pyrid-3-yl; R^2 is as defined therein; m is 0-5; wherein the values of R^2 may be the same or different; R^1 is as defined therein; n is 0 to 2, wherein the values of R^1 may be the same or different; Ring B is phenyl or phenyl fused to a C₈-cycloalkyl ring; R^3 is as defined therein; p is 0-4; wherein the values of R^3 may be the same or different; R^4 is as defined therein; q is 0-2; wherein the values of R^4 may be the same or different; and wherein $p+q \leq 5$; or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof. The use of the compounds of formula (I) in the inhibition of cell cycle kinases CDK2, CDK4 and CDK6 are also described.

15

U.S. Patent No. 5,498,774 and European Patent No. 0 404 190 to Mitsudera et al., relates to condensed heterocyclic compounds of the general formula (I):



20

wherein Q is a condensed heterocyclic group having a nitrogen atom in the bridgehead which is unsubstituted or substituted, X is a hydrogen atom or a group attached through C, O, S or N, and Y is an electron attractive group; or its salt which is useful as an agricultural chemical.

25

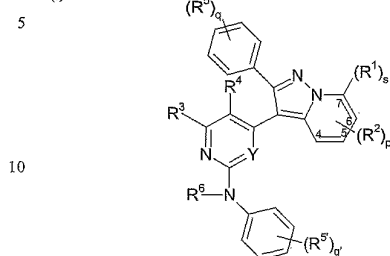
WO 02/48147

PCT/US01/44210

5

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

According to a first aspect of the invention there is provided a compound of formula (I):



wherein:

15 s is 0 or 1;

p is 0, 1, 2 or 3;

R¹ and R² are the same or different and are each independently selected from the

group consisting of halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl,

18 -R¹⁰cycloalkyl, -NR⁸, Ay, -NHR¹⁰Ay, -NR⁷Ay, Het, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰Ay,

20 -R¹⁰Het, -OR⁷, -O Ay, -OHet, -OR¹⁰Ay, -OR¹⁰Het, -R¹⁰OR⁸, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay,

-R¹⁰C(O)R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)Ay, -C(O)Het, -CO₂R⁸, -R¹⁰CO₂R⁸, -C(O)NR⁷R⁸,

-C(O)NR⁷Ay, -C(O)NHR¹⁰Het, -R¹⁰C(O)NR⁸R¹¹, -C(S)NR⁸R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁸R¹¹,

-R¹⁰NHC(NH)NR⁸R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷Ay, -R¹⁰C(NH)NR⁸R¹¹, -S(O)₂NR⁷R⁸,

-S(O)₂NR⁷Ay, -R¹⁰SO₂NHCO⁸, -R¹⁰SO₂NR⁸R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁸, -S(O)₂R⁸, cyano, azido

25 and nitro; or

two adjacent R² groups together with the atoms to which they are bonded

form a 5- or 6-membered cycloalkyl or heterocyclic group containing 1 or 2

heteroatoms; or

R² is in the C-6 position and R¹ and R² together with the atoms to which they

30 are bonded form a 5- or 6-membered cycloalkyl or heterocyclic group

containing 1 or 2 heteroatoms;

WO 02/48147

PCT/US01/44210

6

wherein when s is 0, p is 1, 2 or 3 and at least one R² is selected from the group consisting of -NR⁷R⁸, -NHR¹⁰Ay, -NR⁷Ay, -NHHet, and -NHR¹⁰Het;

each R⁷ and R⁸ are the same or different and are each independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, -R¹⁰cycloalkyl, -OR⁹, -R¹⁰OR⁹, -NR⁹R¹¹, -R¹⁰NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁹R¹¹, -SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHSO₂R⁹, -SO₂R¹⁰, -R¹⁰SO₂R¹⁰, -R¹⁰NHCOR⁹, and -R¹⁰SO₂NHCOR⁹;

each R⁹ and R¹¹ are the same or different and are each independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, -R¹⁰cycloalkyl, -R¹⁰OH, -R¹⁰OR¹⁰, and -R¹⁰NR¹⁰R¹⁰;

each R¹⁰ is the same or different and is independently selected from the group consisting of alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, and alkynyl;

Ay is aryl;

Het is a 5- or 6-membered heterocyclic or heteroaryl group;

n is 0, 1 or 2;

Y is N or CH;

R³ and R⁴ are the same or different and are each independently selected from the group consisting of H, halo, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, -OR⁷, -R¹⁰OR⁷, -R¹⁰OAy, -NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷R⁸, -C(O)R⁷, C(O)Ay, -CO₂R⁷, -CO₂Ay, -SO₂NHR⁸, Ay, -OAy, -NR⁷Ay, -R¹⁰NR⁷Ay, Het, -NHHet, and -NHR¹⁰Het;

R⁵ is selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, -R¹⁰cycloalkyl, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁹R¹¹, -SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHSO₂R⁹, -SO₂R¹⁰, -R¹⁰SO₂R¹⁰, -R¹⁰NHCOR⁹, and -R¹⁰SO₂NHCOR⁹;

q and q' are the same or different and are each independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;

each R⁶ and R^{6'} are the same or different and are each independently selected from the group consisting of halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl,

WO 02/48147

PCT/US01/44210

7

- $-R^{10}$ cycloalkyl, $-NR^7R^8$, Ay , $-NHR^{10}Ay$, $-NR^7Ay$, Het , $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-OR^7$,
 $-OAY$, $-OHet$, $-R^{10}OR^8$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7Ay$, $-R^{10}C(O)R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)Ay$,
 $-C(O)Het$, $-CO_2R^8$, $-R^{10}CO_2R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)NR^7Ay$, $-C(O)NHR^{10}Het$,
 $-R^{10}C(O)NR^8R^{11}$, $-C(S)NR^8R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^8R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^8R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$,
 $-C(NH)NR^7Ay$, $-R^{10}C(NH)NR^8R^{11}$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7Ay$, $-R^{10}SO_2NHCOR^8$,
 $-R^{10}SO_2NR^8R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^8$, $-S(O)_nR^8$, cyano, azido and nitro; or
two adjacent R^5 or R^5 groups together with the atoms to which they are
bonded form a 5- or 6-membered cycloalkyl, aryl, heterocyclic group
containing 1 or 2 heteroatoms, or heteroaryl group containing 1 or 2
heteroatoms; and
pharmaceutically acceptable salts, solvates and physiologically functional derivatives
thereof.

- According to a second aspect, the present invention provides a pharmaceutical
composition comprising a compound of formula (I). The pharmaceutical composition
may further comprise a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

- According to a third aspect, the present invention provides a method for the
prophylaxis or treatment of herpes viral infections in an animal. The method
comprises administering to the animal a therapeutically effective amount of a
compound of formula (I) wherein:

s is 0 or 1;

p is 0, 1, 2 or 3;

- R^1 and R^2 are the same or different and are each independently selected from the
group consisting of halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl,
 $-R^{10}$ cycloalkyl, $-NR^7R^8$, Ay , $-NHR^{10}Ay$, $-NR^7Ay$, Het , $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}Ay$,
 $-R^{10}Het$, $-OR^7$, $-OAY$, $-OHet$, $-OR^{10}Ay$, $-OR^{10}Het$, $-R^{10}OR^8$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7Ay$,
 $-R^{10}C(O)R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)Ay$, $-C(O)Het$, $-CO_2R^8$, $-R^{10}CO_2R^8$, $-C(O)NR^7R^8$,
 $-C(O)NR^7Ay$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-R^{10}C(O)NR^8R^{11}$, $-C(S)NR^8R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^8R^{11}$,

WO 02/48147

PCT/US01/44210

8

- $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$, $-C(NH)NR^7Ay$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-S(O)_2NR^7R^8$,
 $-S(O)_2NR^7Ay$, $-R^{10}SO_2NHCOR^9$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^9$, $-S(O)_nR^9$, cyano, azido
 and nitro; or
 two adjacent R^2 groups together with the atoms to which they are bonded
 form a 5- or 6-membered cycloalkyl or heterocyclic group containing 1 or 2
 heteroatoms; or
 R^2 is in the C-6 position and R^1 and R^2 together with the atoms to which they
 are bonded form a 5- or 6-membered cycloalkyl or heterocyclic group
 containing 1 or 2 heteroatoms;
- each R^7 and R^8 are the same or different and are each independently selected
 from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl,
 $-R^{10}cycloalkyl$, $-OR^9$, $-R^{10}OR^9$, $-NR^9R^{11}$, $-R^{10}NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-C(O)R^9$,
 $-CO_2R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-C(O)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-C(S)NR^9R^{11}$,
 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^9R^{11}$,
 $-SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHCO_2R^9$, $-SO_2R^{10}$, $-R^{10}SO_2R^{10}$,
 $-R^{10}NHCOR^9$, and $-R^{10}SO_2NHCOR^9$;
- each R^9 and R^{11} are the same or different and are each independently selected
 from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, $-R^{10}cycloalkyl$, $-R^{10}OH$,
 $-R^{10}OR^{10}$, and $-R^{10}NR^{10}R^{10}$;
- each R^{10} is the same or different and is independently selected from the group
 consisting of alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, and alkynyl;
- Ay is aryl;
- Het is a 5- or 6-membered heterocyclic or heteroaryl group;
- n is 0, 1 or 2;
- Y is N or CH;
- R^3 and R^4 are the same or different and are each independently selected from the
 group consisting of H, halo, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, $-OR^7$, $-R^{10}OR^7$, $-R^{10}OAY$,
 $-NR^7R^9$, $-R^{10}NR^7R^9$, $-C(O)R^7$, $C(O)AY$, $-CO_2R^7$, $-CO_2AY$, $-SO_2NHR^9$, AY , $-OAY$,
 $-NR^7AY$, $-R^{10}NR^7AY$, Het, $-NHHet$, and $-NHR^{10}Het$;
- R^6 is selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl,
 $-R^{10}cycloalkyl$, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$,

WO 02/48147

PCT/US01/44210

9

-C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹,
 -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁹R¹¹, -SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHSO₂R⁹,
 -SO₂R¹⁰, -R¹⁰SO₂R¹⁰, -R¹⁰NHCOR⁹, and -R¹⁰SO₂NHCOR⁹;

- q and q' are the same or different and are each independently selected from the group
 5 consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;
 each R⁵ and R⁶ are the same or different and are each independently selected from the
 group consisting of halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl,
 -R¹⁰cycloalkyl, -NR⁷R⁸, Ay, -NHR¹⁰Ay, -NR⁷Ay, Het, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -OR⁷,
 -OAY, -OHet, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁸, -C(O)Ay,
 10 -C(O)Het, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷Ay, -C(O)NHR¹⁰Het,
 -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸,
 -C(NH)NR⁷Ay, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷Ay, -R¹⁰SO₂NHCOR⁹,
 -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁹, -S(O)_nR⁹, cyano, azido and nitro; or
 15 two adjacent R⁵ or R⁶ groups together with the atoms to which they are
 bonded form a 5- or 6-membered cycloalkyl, aryl, heterocyclic group
 containing 1 or 2 heteroatoms, or heteroaryl group containing 1 or 2
 heteroatoms;
 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or physiologically functional derivative
 thereof. The herpes viral infection may be herpes simplex virus 1, herpes simplex virus
 20 2, cytomegalovirus, Epstein Barr Virus, herpes zoster virus, human herpes virus 6,
 human herpes virus 7 and human herpes virus 8.

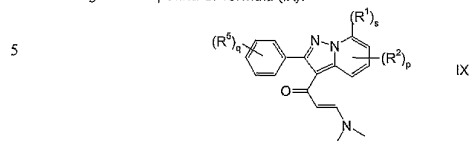
- According to a fourth aspect, the present invention provides a method for the
 prophylaxis or treatment of conditions or diseases associated with herpes viral
 25 infection in an animal, comprising administering to the animal a therapeutically
 effective amount of a compound of formula (I).

WO 02/48147

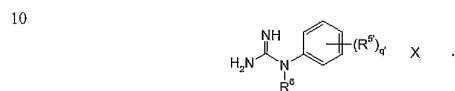
PCT/US01/44210

10

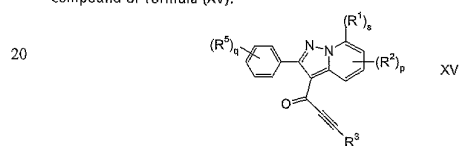
According to a fifth aspect, the present invention provides a process for preparing compounds of formula (I) wherein Y is N, R³ is H and R⁴ is H. The process comprises reacting the compound of formula (IX):



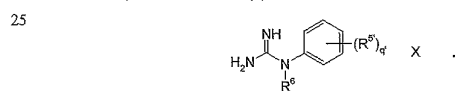
with a compound of formula (X):



According to another aspect, the present invention provides a process for preparing compounds of formula (I) wherein Y is N; R² is selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, -R¹⁰OR⁷, -NR⁷R⁸ where R⁷ and R⁸ are not H, -R¹⁰NR⁷R⁸, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -SO₂NHR⁸, Ay, and Het and R⁴ is H. The process comprises reacting a compound of formula (XV):



with a compound of formula (X):



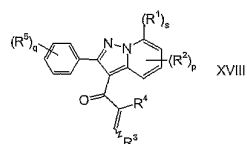
According to another aspect, the present invention provides a process for preparing compounds of formula (I) wherein Y is N. The process comprises reacting a compound of formula (XVIII):

30

WO 02/48147

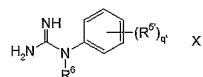
PCT/US01/44210

11



5

with a compound of formula (X):



10

followed by oxidative aromatization.

In another aspect, the present invention provides a radiolabeled compound of formula (I) or a salt, solvate or physiologically functional derivative thereof. In one embodiment, the present invention provides a tritiated compound of formula (I) or a salt, solvate or physiologically functional derivative thereof.

In another aspect, the present invention provides a compound of formula (I) for use in therapy.

20 In yet another aspect, the present invention provides a compound of formula (I) for use in the prophylaxis or treatment of herpes viral infections.

In another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition for use in the prophylaxis or treatment of herpes viral infections, comprising a compound of formula (I).

25 In yet another aspect, the present invention provides a compound of formula (I) for use in the prophylaxis or treatment of conditions or diseases associated with herpes viral infections in an animal.

30

WO 02/48147

PCT/US01/44210

12

In yet another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition for use in the prophylaxis or treatment of conditions or diseases associated with herpes viral infections in an animal, comprising a compound of formula (I).

- 5 In yet another aspect, the present invention provides the use of a compound of formula (I) for the preparation of a medicament for the prophylaxis or treatment of herpes viral infections in animals.

- 10 In yet another aspect, the present invention provides the use of a compound of formula (I) for the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of conditions or diseases associated with herpes viral infections in animals, preferably humans.

15 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

- As used herein, "a compound of the invention" or "a compound of formula (I)" means a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof. Similarly, with respect to isolatable intermediates such as compounds of formula (IX) (XV) and (XVIII), the phrase "a compound of formula (*number*)" means a compound having that formula and pharmaceutically acceptable salts, solvates and physiologically functional derivatives thereof.
- 20

- 25 As used herein, the terms "alkyl" and "alkylene" refer to straight or branched hydrocarbon chains containing from 1 to 8 carbon atoms. Examples of "alkyl" as used herein include, but are not limited to, methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, isobutyl, isopropyl, and tert-butyl. Examples of "alkylene" as used herein include, but are not limited to, methylene, ethylene, propylene, butylene, and isobutylene. "Alkyl" also includes substituted alkyl. The alkyl groups may be optionally substituted with
- 30

WO 02/48147

PCT/US01/44210

13

mercapto, nitro, cyano, and halo. Trihalomethyl, such as trifluoromethyl is one particularly preferred alkyl group.

5 As used herein, the term "cycloalkyl" refers to a non-aromatic carbocyclic ring having from 3 to 8 carbon atoms and no carbon-carbon double bonds. "Cycloalkyl" includes by way of example cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl. "Cycloalkyl" also includes substituted cycloalkyl. The cycloalkyl may be optionally substituted with substituents selected from the group consisting of mercapto, nitro, cyano, halo, and alkyl.

10 As used herein, the term "alkenyl" refers to straight or branched hydrocarbon chains containing from 2 to 8 carbon atoms and at least one and up to three carbon-carbon double bonds. Examples of "alkenyl" as used herein include, but are not limited to ethenyl and propenyl. "Alkenyl" also includes substituted alkenyl. The alkenyl groups
15 may be optionally substituted with mercapto, nitro, cyano, halo, and alkyl.

As used herein, the term "cycloalkenyl" refers to a non-aromatic carbocyclic ring having from 3 to 8 carbon atoms and up to 3 carbon-carbon double bonds. "Cycloalkenyl" includes by way of example cyclobutenyl, cyclopentenyl and
20 cyclohexenyl. "Cycloalkenyl" also includes substituted cycloalkenyl. The ring may be optionally substituted with substituents selected from the group consisting of mercapto, nitro, cyano, halo, and alkyl.

As used herein, the term "alkynyl" refers to straight or branched hydrocarbon chains containing from 2 to 8 carbon atoms and at least one and up to three carbon-carbon
25 triple bonds. Examples of "alkynyl" as used herein include, but are not limited to ethynyl and propynyl. The alkynyl groups may be optionally substituted on an available carbon with mercapto, nitro, cyano, and halo.

30 The term "halo" or "halogen" refers to the elements fluorine, chlorine, bromine and iodine.

WO 02/48147

PCT/US01/44210

14

The term "aryl" refers to monocyclic carbocyclic groups and fused bicyclic carbocyclic groups having from 5 to 12 carbon atoms and having at least one aromatic ring.

Examples of particular aryl groups include but are not limited to phenyl, and naphthyl.

"Aryl" also includes substituted aryl. Aryl rings may be optionally substituted with

- 5 substituents selected from the group consisting of halo, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, perfluoroalkyl, alkoxy, amino, hydroxy, alkylhydroxy, alkylamine, alkylether carboxy, carboxamide, sulfonamide, Het, amidine, cyano, nitro and azido. Preferred aryl groups according to the invention include but are not limited to phenyl and substituted phenyl.

10

The term "heterocyclic" refers to monocyclic saturated or unsaturated non-aromatic carbocyclic groups and fused bicyclic non-aromatic carbocyclic groups, having the specified number of members in a single ring and containing 1, 2, 3 or 4 heteroatoms selected from N, O and S. Examples of particular heterocyclic groups include but are

- 15 not limited to tetrahydrofuran, dihydropyran, tetrahydropyran, pyran, oxetane, thietane, 1,4-dioxane, 1,3-dioxane, 1,3-dioxolane, piperidine, piperazine, tetrahydropyrimidine, pyrrolidine, morpholine, thiomorpholine, thiazolidine, oxazolidine, tetrahydrothiopyran, tetrahydrothiophene, and the like. "Heterocyclic" also includes substituted heterocyclic. The heterocyclic group may be optionally
20 substituted with substituents selected from the group consisting of halo, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, perfluoroalkyl, alkoxy, amino, hydroxy, alkylhydroxy, alkylamine alkylether, carboxy, carboxamide, sulfonamide, Het, amidine, cyano, nitro and azido. Preferred heterocyclic groups according to the invention include but are not limited to substituted and unsubstituted pyrrolidine, piperidine, morpholine,
25 thiomorpholine and piperazine.

The term "heteroaryl" refers to aromatic monocyclic heterocyclic groups and aromatic fused bicyclic groups having the specified number of members and containing 1, 2, 3, or 4 heteroatoms selected from N, O and S. Examples of particular heteroaryl groups

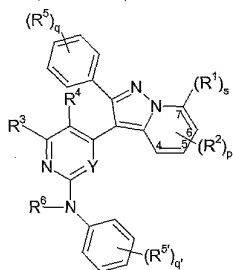
- 30 include but are not limited to furan, thiophene, pyrrole, imidazole, pyrazole, triazole, tetrazole, thiazole, oxazole, isoxazole, oxadiazole, thiadiazole, isothiazole, pyridine,

PCT/US01/44210

15

10 As used herein, the term "optionally" means that the subsequently described event(s) may or may not occur, and includes both event(s) that occur and events that do not occur.

15



25 s is 0 or 1;

R^1 and R^2 are the

group consisting of halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl,
 $-R^{10}$ cycloalkyl, $-NR^R R^S$, Ar , $-NHR^{10}Ar$, $-NR^R Ar$, Het , $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}Ar$,
 $-R^{10}Het$, $-OR^R$, $-OAr$, $-OHet$, $-OR^{10}Ar$, $-OR^{10}Het$, $-R^{10}OR^S$, $-R^{10}NR^R R^S$, $-NR^R NR^R Ar$,
 $-R^{10}C(O)R^S$, $-C(O)R^S$, $-C(O)Ar$, $-C(O)Het$, $-CO_2R^S$, $-R^{10}CO_2R^S$, $-C(O)NR^R R^S$

WO 02/48147

PCT/US01/44210

16

- $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{10}\text{Het}$, $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^{11}$,
 $-\text{R}^{10}\text{NHC}(\text{NH})\text{NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{NH})\text{NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$,
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NHCOR}^9$, $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, cyano, azido
 and nitro; or
 5 two adjacent R^2 groups together with the atoms to which they are bonded
 form a 5- or 6-membered cycloalkyl or heterocyclic group containing 1 or 2
 heteroatoms; or
 R^2 is in the C-6 position and R^1 and R^2 together with the atoms to which they
 are bonded form a 5- or 6-membered cycloalkyl or heterocyclic group
 10 containing 1 or 2 heteroatoms;
 each R^7 and R^8 are the same or different and are each independently selected
 from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl,
 $-\text{R}^{10}\text{cycloalkyl}$, $-\text{OR}^8$, $-\text{R}^{10}\text{OR}^8$, $-\text{NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$,
 $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{R}^{10}\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^{11}$,
 15 $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{NHC}(\text{NH})\text{NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{NH})\text{NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^8\text{R}^{11}$,
 $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{NHSO}_2\text{R}^8$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{10}$,
 $-\text{R}^{10}\text{NHCOR}^9$, and $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NHCOR}^9$;
 each R^9 and R^{11} are the same or different and are each independently selected
 from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, $-\text{R}^{10}\text{cycloalkyl}$, $-\text{R}^{10}\text{OH}$,
 20 $-\text{R}^{10}\text{OR}^{10}$, and $-\text{R}^{10}\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$;
 each R^{10} is the same or different and is independently selected from the group
 consisting of alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, and alkynyl;
 Ay is aryl;
 Het is a 5- or 6-membered heterocyclic or heteroaryl group;
 25 n is 0, 1 or 2;
 Y is N or CH;
 R^3 and R^4 are the same or different and are each independently selected from the
 group consisting of H, halo, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, $-\text{OR}^7$, $-\text{R}^{10}\text{OR}^7$, $-\text{R}^{10}\text{OAr}$,
 $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{Ar}$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{CO}_2\text{Ar}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^8$, Ar, $-\text{OAr}$,
 30 $-\text{NR}^7\text{Ar}$, $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{Ar}$, Het, $-\text{NHHet}$, and $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$;
 R^8 is selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl,

WO 02/48147

PCT/US01/44210

17

- $-R^{10}\text{cycloalkyl}$, $-R^{10}\text{OR}^9$, $-R^{10}\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-R^{10}\text{C(O)R}^9$, $-\text{C(O)R}^9$, $-\text{CO}_2\text{R}^9$, $-R^{10}\text{CO}_2\text{R}^9$,
 $-\text{C(O)NR}^9\text{R}^{11}$, $-R^{10}\text{C(O)NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{C(S)NR}^9\text{R}^{11}$, $-R^{10}\text{C(S)NR}^9\text{R}^{11}$, $-R^{10}\text{NHC(NH)NR}^9\text{R}^{11}$,
 $-R^{10}\text{C(NH)NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{C(NH)NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-R^{10}\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-R^{10}\text{NHSO}_2\text{R}^9$,
 $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-R^{10}\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-R^{10}\text{NHCOR}^9$, and $-R^{10}\text{SO}_2\text{NHCOR}^9$;
5 q and q' are the same or different and are each independently selected from the group
consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;
each R^5 and $R^{5'}$ are the same or different and are each independently selected from the
group consisting of halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl,
 $-R^{10}\text{cycloalkyl}$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, Ay , $-\text{NHR}^{10}\text{Ay}$, $-\text{NR}^7\text{Ay}$, Het , $-\text{NHHet}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$, $-\text{OR}^7$,
10 $-\text{OAY}$, $-\text{OHet}$, $-R^{10}\text{OR}^9$, $-R^{10}\text{NR}^7\text{R}^8$, $-R^{10}\text{NR}^7\text{Ay}$, $-R^{10}\text{C(O)R}^9$, $-\text{C(O)R}^9$, $-\text{C(O)Ay}$,
 $-\text{C(O)Het}$, $-\text{CO}_2\text{R}^9$, $-R^{10}\text{CO}_2\text{R}^9$, $-\text{C(O)NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C(O)NR}^7\text{Ay}$, $-\text{C(O)NHR}^{10}\text{Het}$,
 $-R^{10}\text{C(O)NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{C(S)NR}^9\text{R}^{11}$, $-R^{10}\text{C(S)NR}^9\text{R}^{11}$, $-R^{10}\text{NHC(NH)NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{C(NH)NR}^7\text{R}^8$,
 $-\text{C(NH)NR}^7\text{Ay}$, $-R^{10}\text{C(NH)NR}^9\text{R}^{11}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^7\text{Ay}$, $-R^{10}\text{SO}_2\text{NHCOR}^9$,
 $-R^{10}\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{11}$, $-R^{10}\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^9$, cyano, azido and nitro; or
15 two adjacent R^5 or $R^{5'}$ groups together with the atoms to which they are
bonded form a 5- or 6-membered cycloalkyl, aryl, heterocyclic group
containing 1 or 2 heteroatoms, or heteroaryl group containing 1 or 2
heteroatoms; and
pharmaceutically acceptable salts, solvates and physiologically functional derivatives
20 thereof.

In one preferred embodiment of the compounds of formula (I), s is 1.

- In one preferred embodiment of the compounds of formula (I), p is 0. In another
 25 preferred embodiment p is 1.

R^2 can be at the C-4, C-5 and/or C-6 position of the pyrazolopyridine ring.

- In one embodiment, compounds of formula (I) are defined where one or both of R^1
 30 and R^2 contains an aryl, heterocyclic or heteroaryl moiety (e.g., R^1 or R^2 is selected
 from the group consisting of Ay , $-\text{NHR}^{10}\text{Ay}$, $-\text{NR}^7\text{Ay}$, Het , $-\text{NHHet}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$, $-R^{10}\text{Ay}$,

WO 02/48147

PCT/US01/44210

18

- $-R^{10}Het$, $-OAr$, $-OHet$, $-OR^{10}Ar$, $-OR^{10}Het$, $-R^{10}NR^7Ar$, $-C(O)Ar$, $-C(O)Het$, $-C(O)NR^7Ar$,
 $-C(O)NHR^{10}Het$, $-C(NH)NR^7Ar$ and $S(O)_2NR^7Ar$, or any subset thereof). In another
embodiment, compounds of formula (I) are defined where one or both of R^1 and R^2
contains a heterocyclic or heteroaryl moiety (e.g., R^1 or R^2 is selected from the group
5 consisting of Het , $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-R^{10}Het$, $-OHet$, $-OR^{10}Het$, $-C(O)Het$ and
 $-C(O)NHR^{10}Het$, or any subset thereof). In yet another embodiment, the compounds of
formula (I) are defined where neither R^1 nor R^2 contains an aryl, heterocyclic or
heteroaryl moiety (e.g., R^1 and R^2 are each the same or different and are each
independently selected from the group consisting of halo, alkyl, alkenyl, alkynyl,
10 cycloalkyl, cycloalkenyl, $-R^{10}cycloalkyl$, $-NR^7R^8$, $-OR^7$, $-R^{10}OR^8$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}C(O)R^8$,
 $-C(O)R^8$, $-CO_2R^8$, $-R^{10}CO_2R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-R^{10}C(O)NR^8R^{11}$, $-C(S)NR^8R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^8R^{11}$,
 $-R^{10}NHC(NH)NR^8R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$, $-R^{10}C(NH)NR^8R^{11}$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-R^{10}SO_2NHCOR^8$,
 $-R^{10}SO_2NR^8R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^8$, $-S(O)_2R^8$, cyano, azido and nitro, or any subset thereof). In
another embodiment, neither R^1 nor R^2 contains a heteroaryl or heterocyclic moiety
15 but may contain an aryl moiety (e.g., R^1 or R^2 is selected from the group consisting of
halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, $-R^{10}cycloalkyl$, $-NR^7R^8$, Ar ,
 $-NHR^{10}Ar$, $-NR^7Ar$, $-OR^7$, $-R^{10}Ar$, $-OAr$, $-OR^{10}Ar$, $-R^{10}OR^8$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7Ar$,
 $-R^{10}C(O)R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)Ar$, $-CO_2R^8$, $-R^{10}CO_2R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)NR^7Ar$,
 $-R^{10}C(O)NR^8R^{11}$, $-C(S)NR^8R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^8R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^8R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$,
20 $-C(NH)NR^7Ar$, $-R^{10}C(NH)NR^8R^{11}$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7Ar$, $-R^{10}SO_2NHCOR^8$,
 $-R^{10}SO_2NR^8R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^8$, $-S(O)_2R^8$, cyano, azido and nitro, or any subset thereof).

- One class of compounds of formula (I) includes those compounds defined wherein two
adjacent R^2 groups together with the carbon atoms to which they are bonded form a
25 5- or 6-membered cycloalkyl or a 5- or 6-membered heterocyclic group containing 1
or 2 heteroatoms; or p is 1 or more, R^2 is in the C-6 position and R^1 and R^2 together
with the carbon atoms to which they are bonded form a 5- or 6-membered cycloalkyl
or a 5- or 6-membered heterocyclic group containing 1 or 2 heteroatoms. By "two
adjacent groups" is meant that two R^2 groups are bonded to adjacent carbon atoms.
30 When two adjacent R^2 groups together with the carbon atoms to which they are
bonded form a 5- or 6-membered cycloalkyl or a 5- or 6-membered heterocyclic

WO 02/48147

PCT/US01/44210

19

group having 1 or 2 heteroatoms or R^1 and C-6 R^2 together with the carbon atoms to which they are bonded form a 5- or 6-membered cycloalkyl or a 5- or 6-membered heterocyclic group having 1 or 2 heteroatoms, each R^2 group or each R^1 and R^2 group may be the same or different and is preferably selected from the group consisting of alkyl, $-OR^7$, $-NR^7R^8$, and $-S(O)_nR^9$. For example, in one embodiment two adjacent R^2 groups (or R^1 and C-6 R^2) are $-OR^7$ and together with the carbon atoms to which they are bonded, they form a heterocyclic group such as:



10

In another embodiment, two adjacent R^2 groups (or R^1 and C-6 R^2) are alkyl and together with the carbon atoms to which they are bonded, they form a cycloalkyl group such as:



15

In another embodiment two adjacent R^2 groups (or R^1 and C-6 R^2) are defined as $-OR^7$ and $-NR^7R^8$ respectively and together with the carbon atoms to which they are bonded, they form a heterocyclic group such as:



20

In another embodiment two adjacent R^2 groups (or R^1 and C-6 R^2) are defined as $-S(O)_nR^9$ and $-NR^7R^8$ respectively and together with the carbon atoms to which they are bonded, they form a heterocyclic group such as:



From these examples, additional embodiments can be readily ascertained by those skilled in the art.

30

WO 02/48147

PCT/US01/44210

20

Preferably, two adjacent R² groups together with the carbon atoms to which they are bonded do not form a 5- or 6-membered cycloalkyl or a 5- or 6-membered heterocyclic group containing 1 or 2 heteroatoms. In another preferred embodiment, R¹ and R² together with the carbon atoms to which they are bonded do not form a 5- or 6-membered cycloalkyl or a 5- or 6-membered heterocyclic group containing 1 or 2 heteroatoms.

Preferably, R¹ is selected from the group consisting of halo, alkyl, cycloalkyl, -R¹⁰cycloalkyl, -NR⁷R⁸, Ay, -NHR¹⁰Ay, -NR⁷Ay, Het, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -R¹⁰OR⁸, -R¹⁰NR⁷R⁸, -C(O)R⁸, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)_nR⁸, cyano, azido and nitro, or any subset thereof. More preferably, R¹ is selected from the group consisting of halo, alkyl, -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, Het, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -OR⁷, -C(O)NR⁷R⁸ and S(O)_nR⁸, or any subset thereof. The variable n is preferably 0.

15 In one preferred embodiment, R¹ is selected from the group consisting of halo, alkyl, -NH₂, -NH-alkyl, -NH-cycloalkyl, -N(alkyl)(alkyl), Het, -O-alkyl, -N(alkyl)-O-alkyl, -NHAY, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alkyl), -C(O)N(alkyl)(alkyl) and -S-alkyl, or any subset thereof. More preferably, R¹ is selected from the group consisting of -NH-alkyl, -NH-cycloalkyl and pyrrolidone or any subset thereof.

20 Specific examples of some preferred R¹ groups are selected from the group consisting of Cl, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, -NH₂, -NH-methyl, -N(CH₃)₂, -NH-cyclopentyl, -NH-cyclopropyl, -NH-isopropyl, -NH-butyl, -NH-phenyl, -N(CH₂)₂OCH₃, pyrrolidine, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, 25 thiomethoxy, thioethoxy, thioisopropoxy, and pyrrolidine, or any subset thereof.

When p is 1 or more, preferably each R² is the same or different and is independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -OR⁷, -R¹⁰OR⁸, -NR⁷R⁸, C(O)Het, -CO₂R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, Ay, -OAY, -NR⁷Ay, -NHR¹⁰Ay, -C(O)NR⁷Ay, Het, -C(O)NHR¹⁰Het,

WO 02/48147

PCT/US01/44210

21

-NHHet, -NHR¹⁰Het, -S(O)_nR⁹, cyano, azido and nitro. More preferably, each R² is the same or different and is independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -NR⁷R⁸, -NR⁷Ay, -NHHet and -C(O)NR⁷R⁸. In one embodiment, R² is halo.

- 5 According to one particularly preferred embodiment, when s is 0, p is 1, 2 or 3 and at least one R² is selected from the group consisting of -NR⁷R⁸, -NHR¹⁰Ay, -NR⁷Ay, -NHHet, and -NHR¹⁰Het.

- Specific examples of some preferred R² groups are selected from the group consisting
 10 of F, Cl, Br, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, -NH₂, -NH-methyl, -N(CH₃)₂, -NHCH(CH₃)₂, -NH-cyclopentyl, -NH-cyclopropyl, -NH-isopropyl, -NH-phenyl, -NH(CH₂)₂OCH₃, -NH-SO₂CH₃, pyrrolidine, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, thiomethoxy, thioethoxy, -CF₃, azido and nitro, or any subset thereof.

- 15 In one class of compounds of formula (I), Y is CH. In another preferred class of compounds of formula (I), Y is N.

- Preferably, R⁷ and R⁸ are each the same or different and are each independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, -R¹⁰-cycloalkyl, -R¹⁰OR⁹,
 20 -R¹⁰NR⁸R¹¹, -C(O)R⁹, and -R¹⁰CO₂R⁹, or any subset thereof. More preferably, R⁷ and R⁸ are each the same or different and are each independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, and -R¹⁰-cycloalkyl, or any subset thereof. In one embodiment, R⁷ and R⁸ are each the same or different and are each independently selected from the group consisting of H, alkyl and cycloalkyl.

- 25 Preferably R⁹ and R¹¹ are each the same or different and are each independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, and -R¹⁰-cycloalkyl, or any subset thereof. More preferably, R⁹ and R¹¹ are each the same or different and are each independently selected from the group consisting of H and alkyl.

- 30 Preferably R¹⁰ is alkyl or cycloalkyl; more preferably alkyl.

WO 02/48147

PCT/US01/44210

22

- In another embodiment, the compounds of formula (I) include those compounds defined where at least one of R^3 and R^4 contains an aryl, heterocyclic or heteroaryl moiety (or more preferably a heterocyclic or heteroaryl moiety but exclude aryl moieties). A preferred embodiment includes those compounds of formula (I) where
- 5 neither R^3 nor R^4 contain an aryl, heterocyclic or heteroaryl moiety (or more preferably, neither contains a heterocyclic or heteroaryl moiety but may contain an aryl moiety). Based on the guidance given above for R^1 and R^2 , one skilled in the art can readily determine the list of appropriate groups defining R^3 and R^4 which contain or exclude aryl, heterocyclic or heteroaryl moieties.
- 10 R^3 is preferably selected from the group consisting of H, halo, alkyl, $-OR^7$, $-R^{10}OR^7$, $-NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-CO_2R^7$ and Ay , or any subset thereof. More preferably, R^3 is selected from the group consisting of H, halo, alkyl, $-OR^7$, and $-NR^7R^8$, or any subset thereof. Most preferably R^3 is H or alkyl. In one embodiment R^3 is H.
- 15 R^4 is preferably selected from the group consisting of H, halo, alkyl, $-OR^7$, $-R^{10}OR^7$, $-NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-CO_2R^7$ and Ay , or any subset thereof. More preferably, R^4 is selected from the group consisting of H, halo, alkyl, $-OR^7$, and $-NR^7R^8$, or any subset thereof. Most preferably R^4 is H or alkyl. In one embodiment R^4 is H.
- 20 Preferably, q is selected from the group consisting of 0, 1 and 2. In one embodiment, q is 0. More preferably, q is 1.
- Preferably, q' is selected from the group consisting of 0, 1, 2 and 3. More preferably,
- 25 q' is 0, 1 or 2. In one embodiment, q' is 1.
- Each of R^5 and R^6 may be independently in the ortho, meta or para position.
- One class of compounds of formula (I) includes those compounds defined wherein at
- 30 least one of R^5 and R^6 contains an aryl, heterocyclic or heteroaryl moiety (preferably a heterocyclic or heteroaryl moiety). Another class of compounds of formula (I) includes

WO 02/48147

PCT/US01/44210

23

those compounds defined wherein no R⁵ or R⁶ contains an aryl, heterocyclic or heteroaryl moiety (preferably a heterocyclic or heteroaryl moiety). Based on the guidance given above for R¹ and R², one skilled in the art can readily determine the list of appropriate groups defining R⁵ and R⁶ which contain or exclude aryl, heterocyclic or heteroaryl moieties.

Either two adjacent R⁵ or R⁶ groups together with the carbon atoms to which they are bonded may be linked to form a 5- or 6-membered carbocyclic, a 5- or 6-membered aryl, a 5- or 6-membered heterocyclic group containing 1 or 2 heteroatoms, or a 5- or 6-membered heteroaryl group containing 1 or 2 heteroatoms. When two adjacent R⁵ or R⁶ groups together with the carbon atoms to which they are bonded form a 5- or 6-membered cycloalkyl, aryl, heterocyclic group containing 1 or 2 heteroatoms or a heteroaryl group containing 1 or 2 heteroatoms, each R⁵ and R⁶ is preferably selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, -OR⁷, -NR⁷R⁸ and -S(O)_nR⁹. Embodiments where two adjacent R⁵ or R⁶ groups together with the carbon atoms to which they are bonded form a 5- or 6-membered cycloalkyl or a 5- or 6-membered heterocyclic group having 1 or 2 heteroatoms (i.e., a cycloalkyl or heterocyclic ring), are analogous to those described above for the compounds wherein two R² groups or R¹ and C-6 R² together with the atoms to which they are bonded form a 5- or 6-membered cycloalkyl or a 5- or 6-membered heterocyclic group having 1 or 2 heteroatoms. Based on this guidance, one skilled in the art can readily ascertain embodiments wherein two adjacent R⁵ or R⁶ groups together with the carbon atoms to which they are bonded form a 5- or 6-membered aryl or a 5- or 6-membered heteroaryl ring containing 1 or 2 heteroatoms.


In one preferred embodiment, two adjacent R⁵ groups together with the carbon atoms to which they are bonded do not form a 5- or 6-membered cycloalkyl, a 5- or 6-membered aryl, a 5- or 6-membered heterocyclic group containing 1 or 2 heteroatoms or a 5- or 6-membered heteroaryl group containing 1 or 2 heteroatoms. In another preferred embodiment, two adjacent R⁶ groups together with the carbon atoms to which they are bonded do not form a 5- or 6-membered cycloalkyl, a 5- or 6-


WO 02/48147

PCT/US01/44210

24

membered aryl, a 5- or 6-membered heterocyclic group containing 1 or 2 heteroatoms or a 5- or 6-membered heteroaryl group containing 1 or 2 heteroatoms.

- Preferably, each R^5 and R^6 are the same or different and are each independently selected from the group consisting of halo, alkyl, alkenyl, $-OR^7$, $-CO_2R^8$, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, Ay , $-OAy$, $-NR^7Ay$, $-NHR^{10}Ay$, $-C(O)NR^7Ay$, Het, $-S(O)_2NR^7R^8$, cyano, nitro and azido, or any subset thereof. More preferably, each R^5 group is the same or different and is independently selected from the group consisting of halo, alkyl, $-OR^7$, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, Het, $-S(O)_2NR^7R^8$, cyano, nitro, and azido, or any subset thereof.
- Most preferably, each R^5 group is the same or different and is independently selected from the group consisting of halo, alkyl, $-OR^7$, $-NR^7R^8$, cyano, nitro, and azido, or any subset thereof. In particular, preferred embodiments of the compounds of formula (I) are defined where R^5 is selected from the group consisting of halo (e.g., fluoro or chloro), alkyl (e.g., methyl), O-alkyl (e.g., O-methyl, O-isobutyl, and , O-allyl, cyano, $-NH-CH_3$, $-N(CH_3)_2$, nitro and azido or any subset thereof.

- More preferably, each R^5 group is the same or different and is independently selected from the group consisting of halo, alkyl, $-OR^7$, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, Het, $-S(O)_2NR^7R^8$, cyano, nitro and azido, or any subset thereof. Most preferably, each R^5 group is the same or different and is independently selected from the group consisting of halo, alkyl, $-OR^7$, $-NR^7R^8$, cyano, nitro, and azido, or any subset thereof. In particular, preferred embodiments of the compounds of formula (I) are defined where R^5 is selected from the group consisting of halo (e.g., fluoro or chloro), alkyl (e.g., methyl), O-alkyl (e.g., O-methyl, O-isobutyl, and , O-allyl, cyano, $-NH-CH_3$, $-N(CH_3)_2$, nitro and azido, or any subset thereof.

- Preferably, R^6 is selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, $-R^{10}$ cycloalkyl, $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$, $-C(O)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^9R^{11}$, $-SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-SO_2R^{10}$ and $-R^{10}SO_2NHCOR^9$. More preferably, R^6 is selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, $-R^{10}$ cycloalkyl and $-C(O)R^9$. In one preferred embodiment, R^6 is selected from the group consisting of H, alkyl and cycloalkyl. Specific examples of

WO 02/48147

PCT/US01/44210

25

preferred R⁶ groups are selected from the group consisting of H and -CH₃. In one preferred embodiment, R⁶ is H.

It is to be understood that the present invention includes all combinations and subsets of the particular and preferred groups defined hereinabove.

Preferred compounds of formula (I) include but are not limited to:

- 3-(2-Anilino-4-pyrimidinyl)-N-cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amine;
- 10 N-Cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)-3-[2-(3,4,5-trimethoxyanilino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amine;
- N-Cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)-3-[2-(4-methoxyanilino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amine;
- 15 N-Cyclopentyl-3-[2-(4-fluoroanilino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amine;
- [3-({4-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}amino)phenyl](phenyl)methanone;
- N-[3-(2-Anilino-4-pyrimidinyl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-N-cyclopentylamine;
- 20 3-(2-Anilino-4-pyrimidinyl)-5-chloro-N-cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amine;
- N-{4-[5-Chloro-7-(ethylsulfanyl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}-N-phenylamine;
- N-Cyclopentyl-2-(4-methoxyphenyl)-3-[2-(3-nitroanilino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amine;
- 25 [3-({4-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}amino)phenyl)methanol;
- N⁰-{4-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}-1,3-benzenediamine; and
- 30 3-[2-(3-Azidoanilino)-4-pyrimidinyl]-N-cyclopentyl-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-amine;

WO 02/48147

PCT/US01/44210

26

and pharmaceutically acceptable salts, solvates and physiologically functional derivatives thereof.

It will be appreciated by those skilled in the art that the compounds of the present invention may also be utilized in the form of a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof. The pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula (I) include conventional salts formed from pharmaceutically acceptable inorganic or organic acids or bases as well as quaternary ammonium salts. More specific examples of suitable acid salts include hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, phosphoric, nitric, perchloric, fumaric, acetic, propionic, succinic, glycolic, formic, lactic, maleic, tartaric, citric, palmoic, malonic, hydroxymaleic, phenylacetic, glutamic, benzoic, salicylic, fumaric, toluenesulfonic, methanesulfonic, naphthalene-2-sulfonic, benzenesulfonic, hydroxynaphthoic, hydroiodic, malic, steroic, tannic and the like. Other acids such as oxalic, while not in themselves pharmaceutically acceptable, may be useful in the preparation of salts useful as intermediates in obtaining the compounds of the invention and their pharmaceutically acceptable salts. More specific examples of suitable basic salts include sodium, lithium, potassium, magnesium, aluminium, calcium, zinc, N,N'-dibenzylethylenediamine, chlorprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, N-methylglucamine and procaine salts.

The term "solvate" as used herein refers to a complex of variable stoichiometry formed by a solute (a compound of formula (I)) and a solvent. Solvents, by way of example, include water, methanol, ethanol, or acetic acid.

The term "physiologically functional derivative" as used herein refers to any pharmaceutically acceptable derivative of a compound of the present invention, for example, an ester or an amide of a compound of formula (I), which upon administration to an animal, particularly a mammal, such as a human, is capable of providing (directly or indirectly) a compound of the present invention or an active metabolite thereof. See for example, Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5th Edition, Vol 1: Principles And Practice.

WO 02/48147

PCT/US01/44210

27

Processes for preparing pharmaceutically acceptable salts, solvates and physiologically functional derivatives of the compounds of formula (I) are conventional in the art.

See, e.g., Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery 5th Edition, Vol 1: Principles And Practice.

5

As will be apparent to those skilled in the art, in the processes described below for the preparation of compounds of formula (I), certain intermediates, may be in the form of pharmaceutically acceptable salts, solvates or physiologically functional derivatives of the compound. Those terms as applied to any intermediate employed in the process of

10

preparing compounds of formula (I) have the same meanings as noted above with respect to compounds of formula (I). Processes for preparing pharmaceutically

acceptable salts, solvates and physiologically functional derivatives of such intermediates are known in the art and are analogous to the process for preparing pharmaceutically acceptable salts, solvates and physiologically functional derivatives

15

of the compounds of formula (I).

Certain compounds of formula (I) may exist in stereoisomeric forms (e.g. they may contain one or more asymmetric carbon atoms or may exhibit *cis-trans* isomerism).

The individual stereoisomers (enantiomers and diastereomers) and mixtures of these

20

are included within the scope of the present invention. The present invention also covers the individual isomers of the compounds represented by formula (I) as mixtures with isomers thereof in which one or more chiral centers are inverted. Likewise, it is understood that compounds of formula (I) may exist in tautomeric forms other than that shown in the formula and these are also included within the scope of the present

25

invention.

The present invention further provides compounds of formula (I) for use in medical therapy, e.g. in the treatment or prophylaxis, including suppression of recurrence of symptoms, of a viral disease in an animal, e.g. a mammal such as a human. The

30

compounds of formula (I) are especially useful for the treatment or prophylaxis of viral diseases such as herpes viral infections. Herpes viral infections include, for

WO 02/48147

PCT/US01/44210

28

example, herpes simplex virus 1 (HSV-1), herpes simplex virus 2 (HSV-2), cytomegalovirus (CMV)) (including CMV in organ transplant patients being treated with immunosuppressants), Epstein Barr virus (EBV), herpes zoster virus (HZV), human herpes virus 6 (HHV-6), human herpes virus 7 (HHV-7), and human herpes virus 8 (HHV-8). Thus, the compounds of the invention are also useful in the treatment or prophylaxis of the symptoms or effects of herpes virus infections.

The compounds of the invention are useful in the treatment or prophylaxis of conditions or diseases associated with herpes virus infections, particularly conditions or diseases associated with latent herpes virus infections in an animal, e.g., a mammal such as a human. By conditions or diseases associated with herpes viral infections is meant a condition or disease, excluding the viral infection per se, which results from the presence of the viral infection, such as chronic fatigue syndrome which is associated with EBV infection; multiple sclerosis which has been associated with herpes viral infections such as EBV and HHV-6, which have been associated with HSV-1 infection. Further examples of such conditions or diseases are described in the background section above.

In addition to those conditions and diseases, the compounds of the present invention may also be used for the treatment or prophylaxis of cardiovascular diseases and conditions associated with herpes virus infections, in particular atherosclerosis, coronary artery disease and restenosis and specifically restenosis following angioplasty (RFA). Restenosis is the narrowing of the blood vessels which can occur after injury to the vessel wall, for example injury caused by balloon angioplasty or other surgical and/or diagnostic techniques, and is characterized by excessive proliferation of smooth muscle cells in the walls of the blood vessel treated. It is thought that in many patients suffering from restenosis following angioplasty, viral infection, particularly by CMV and/or HHV-6 plays a pivotal role in the proliferation of the smooth muscle cells in the coronary vessel. Restenosis can occur following a number of surgical and/or diagnostic techniques, for example, transplant surgery, vein grafting, coronary by-pass grafting and, most commonly following angioplasty.

WO 02/48147

PCT/US01/44210

29

There is evidence from work done both *in vitro* and *in vivo*, indicating that restenosis is a multifactorial process. Several cytokines and growth factors, acting in concert, stimulate the migration and proliferation of vascular smooth muscle cells (SMC) and production of extracellular matrix material, which accumulate to occlude the blood vessel. In addition growth suppressors act to inhibit the proliferation of SMC's and production of extracellular matrix material.

In addition, compounds of formula (I) may be useful in the treatment or prophylaxis of hepatitis B and hepatitis C viruses, human papilloma virus (HPV) and HIV.

The present invention provides a method for the treatment or prophylaxis of a viral infection in an animal such as a mammal (e.g., a human), particularly a herpes viral infection, which comprises administering to the animal a therapeutically effective amount of the compound of formula (I).

As used herein, the term "prophylaxis" refers to the complete prevention of infection, the prevention of occurrence of symptoms in an infected subject, the prevention of recurrence of symptoms in an infected subject, or a decrease in severity or frequency of symptoms of viral infection, condition or disease in the subject.

As used herein, the term "treatment" refers to the partial or total elimination of symptoms or decrease in severity of symptoms of viral infection, condition or disease in the subject, or the elimination or decrease of viral presence in the subject.

As used herein, the term "therapeutically effective amount" means an amount of a compound of formula (I) which is sufficient, in the subject to which it is administered, to treat or prevent the stated disease, condition or infection. For example, a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) for the treatment of a herpes virus infection is an amount sufficient to treat the herpes virus infection in the subject.

WO 02/48147

PCT/US01/44210

30

The present invention also provides a method for the treatment or prophylaxis of conditions or diseases associated with herpes viral infections in an animal such as a mammal (e.g., a human), which comprises administering to the animal a therapeutically effective amount of the compound of formula (I). In one embodiment, the present invention provides a method for the treatment or prophylaxis of chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis in an animal such as a mammal (e.g., a human), which comprises administering to the animal a therapeutically effective amount of a compound of formula (I). The foregoing method is particularly useful for the treatment or prophylaxis of chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis associated with latent infection with a herpes virus.

In another embodiment, the present invention provides a method for the treatment or prophylaxis of a cardiovascular condition such as atherosclerosis, coronary artery disease or restenosis (particularly restenosis following surgery such as angioplasty), which comprises administering to the animal a therapeutically effective antiviral amount of the compound of formula (I).

The present invention further provides a method for the treatment or prophylaxis of hepatitis B or hepatitis C viruses in an animal such as a mammal (e.g., a human), which comprises administering to the animal a therapeutically effective amount of the compound of formula (I).

The present invention further provides a method for the treatment or prophylaxis of human papilloma virus in an animal such as a mammal (e.g., a human), which comprises administering to the animal a therapeutically effective amount of the compound of formula (I).

The present invention further provides a method for the treatment or prophylaxis of HIV in an animal such as a mammal (e.g., a human), which comprises administering to the animal a therapeutically effective amount of the compound of formula (I).

WO 02/48147

PCT/US01/44210

31

- The present invention also provides the use of the compound of formula (I) in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of a viral infection in an animal such as a mammal (e.g., a human), particularly a herpes viral infection; the use of the compound of formula (I) in the preparation of a medicament for the treatment of conditions or disease associated with a herpes viral infection; and the use of the compound of formula (I) in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of hepatitis B or hepatitis C viruses, human papilloma virus and HIV. In particular, the present invention also provides the use of a compound of formula (I) in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of chronic fatigue syndrome or multiple sclerosis. In one embodiment, the present invention provides the use of a compound of formula (I) in the preparation of a medicament for the treatment or prophylaxis of cardiovascular disease, such as restenosis and atherosclerosis.
- 15 The compounds of formula (I) are conveniently administered in the form of pharmaceutical compositions. Such compositions may conveniently be presented for use in conventional manner in admixture with one or more physiologically acceptable carriers or diluents.
- 20 While it is possible that compounds of the present invention may be therapeutically administered as the raw chemical, it is preferable to present the active ingredient as a pharmaceutical formulation. The pharmaceutical formulation may include one or more pharmaceutically acceptable carriers or diluents together with the compound of formula (I). The carrier(s) must be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.
- 25

- Accordingly, the present invention further provides for a pharmaceutical composition or formulation comprising a compound of formula (I). In one embodiment, the pharmaceutical formulation further comprises one or more pharmaceutically acceptable carriers or diluents and, optionally, other therapeutic and/or prophylactic ingredients.
- 30

WO 02/48147

PCT/US01/44210

32

The formulations include those suitable for oral, parenteral (including subcutaneous e.g. by injection or by depot tablet, intradermal, intrathecal, intramuscular e.g. by depot and intravenous), rectal and topical (including dermal, buccal and sublingual) administration although the most suitable route may depend upon for example the condition, age, and disorder of the recipient as well as the viral infection or disease being treated. The formulations may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. All methods include the step of bringing into association the compound(s) ("active ingredient") with the carrier which constitutes one or more accessory ingredients. In general the formulations are prepared by uniformly and intimately bringing into association the active ingredient with liquid carriers or finely divided solid carriers or both and then, if necessary, shaping the product into the desired formulation. Formulations suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules, cachets or tablets (e.g. chewable tablets in particular for paediatric administration) each containing a predetermined amount of the active ingredient; as a powder or granules; as a solution or a suspension in an aqueous liquid or a non-aqueous liquid; or as an oil-in-water liquid emulsion or a water-in-oil liquid emulsion. The active ingredient may also be presented as a bolus, electuary or paste.

A tablet may be made by compression or moulding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing in a suitable machine the active ingredient in a free-flowing form such as a powder or granules, optionally mixed with other conventional excipients such as binding agents, (for example, syrup, acacia, gelatin, sorbitol, tragacanth, mucilage of starch or polyvinylpyrrolidone), fillers (for example, lactose, sugar, microcrystalline cellulose, maize-starch, calcium phosphate or sorbitol), lubricants (for example, magnesium stearate, stearic acid, talc, polyethylene glycol or silica), disintegrants (for example, potato starch or sodium starch glycolate) or wetting agents, such as sodium lauryl sulfate. Moulded tablets may be made by moulding in a suitable machine a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent. The tablets may optionally be coated or scored and may be formulated so as to provide slow or

WO 02/48147

PCT/US01/44210

33

controlled release of the active ingredient therein. The tablets may be coated according to methods well-known in the art.

Alternatively, the compounds of the present invention may be incorporated into oral
5 liquid preparations such as aqueous or oily suspensions, solutions, emulsions, syrups or
elixirs, for example. Moreover, formulations containing these compounds may be
presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before
use. Such liquid preparations may contain conventional additives such as suspending
agents such as sorbitol syrup, methyl cellulose, glucose/sugar syrup, gelatin,
10 hydroxyethylcellulose, carboxymethyl cellulose, aluminum stearate gel or
hydrogenated edible fats; emulsifying agents such as lecithin, sorbitan mono-oleate or
acacia; non-aqueous vehicles (which may include edible oils) such as almond oil,
fractionated coconut oil, oily esters, propylene glycol or ethyl alcohol; and
preservatives such as methyl or propyl p-hydroxybenzoates or sorbic acid. Such
15 preparations may also be formulated as suppositories, e.g., containing conventional
suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

Formulations for parenteral administration include aqueous and non-aqueous sterile
injection solutions which may contain anti-oxidants, buffers, bacteriostats and solutes
20 which render the formulation isotonic with the blood of the intended recipient; and
aqueous and non-aqueous sterile suspensions which may include suspending agents
and thickening agents.

The formulations may be presented in unit-dose or multi-dose containers, for example
25 sealed ampoules and vials, and may be stored in a freeze-dried (lyophilised) condition
requiring only the addition of a sterile liquid carrier, for example, water-for-injection,
immediately prior to use. Extemporaneous injection solutions and suspensions may be
prepared from sterile powders, granules and tablets of the kind previously described.
Formulations for rectal administration may be presented as a suppository with the
30 usual carriers such as cocoa butter, hard fat or polyethylene glycol.

WO 02/48147

PCT/US01/44210

34

Formulations for topical administration in the mouth, for example buccally or sublingually, include lozenges comprising the active ingredient in a flavoured base such as sucrose and acacia or tragacanth, and pastilles comprising the active ingredient in a base such as gelatin and glycerin or sucrose and acacia.

5 The compounds may also be formulated as depot preparations. Such long acting formulations may be administered by implantation (for example subcutaneously or intramuscularly) or by intramuscular injection. Thus, for example, the compounds may be formulated with suitable polymeric or hydrophobic materials (for example as an emulsion in an acceptable oil) or ion exchange resins, or as sparingly soluble derivatives, for example, as a sparingly soluble salt.

10 In addition to the ingredients particularly mentioned above, the formulations may include other agents conventional in the art having regard to the type of formulation in question, for example those suitable for oral administration may include flavouring agents.

15 It will be appreciated that the amount of a compound of the invention required for use in treatment will vary with the nature of the condition being treated and the age and the condition of the patient and will be ultimately at the discretion of the attendant physician or veterinarian. In general, however, doses employed for adult human treatment will typically be in the range of 0.02-5000 mg per day, preferably 100-1500 mg per day. The desired dose may conveniently be presented in a single dose or as divided doses administered at appropriate intervals, for example as two, 20 three, four or more sub-doses per day. The formulations according to the invention may contain between 0.1-99% of the active ingredient, conveniently from 30-95% for tablets and capsules and 3-50% for liquid preparations.

25 The compound of formula (I) for use in the instant invention may be used in combination with other therapeutic agents for example, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors

WO 02/48147

PCT/US01/44210

35

and/or other antiviral agents. The invention thus provides in a further aspect the use of a combination comprising a compound of formula (I) with a further therapeutic agent in the treatment of viral infections. Particular antiviral agents which may be combined with the compounds of the present invention include aciclovir, valaciclovir, famcyclovir, ganciclovir, docosanol, miribavir, amprenavir, lamivudine, zidovudine, and abacavir. Preferred antiviral agents for combining with the compounds of the present invention include aciclovir, famcyclovir and valaciclovir. Thus the present invention provides in a further aspect, a combination comprising a compound of formula (I) and an antiviral agent selected from the group consisting of aciclovir or valaciclovir; the use of such combination in the treatment of viral infections and the preparation of a medicament for the treatment of viral infections, and a method of treating viral infections comprising administering a compound of formula (I) and an antiviral agent selected from the group consisting of aciclovir and valaciclovir.

15 When the compounds of formula (I) are used in combination with other therapeutic agents, the compounds may be administered either sequentially or simultaneously by any convenient route.

The combinations referred to above may conveniently be presented for use in the form of a pharmaceutical formulation and thus pharmaceutical formulations comprising a combination as defined above optionally together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent comprise a further aspect of the invention. The individual components of such combinations may be administered either sequentially or simultaneously in separate or combined pharmaceutical formulations.

25 When combined in the same formulation it will be appreciated that the two compounds must be stable and compatible with each other and the other components of the formulation and may be formulated for administration. When formulated separately they may be provided in any convenient formulation, in such a manner as are known for such compounds in the art.

WO 02/48147

PCT/US01/44210

36

When a compound of formula (I) is used in combination with a second therapeutic agent active against the viral infection, the dose of each compound may differ from that when the compound is used alone. Appropriate doses will be readily appreciated by those skilled in the art.

5

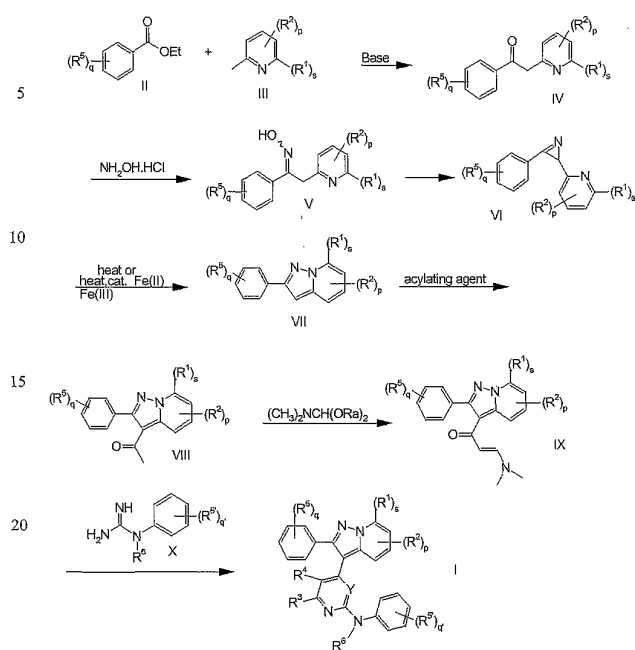
Compounds of formula (I) wherein Y is N and R³ and R⁴ are both H, may be conveniently prepared by a general process outlined in Scheme 1 below.

WO 02/48147

PCT/US01/44210

37

Scheme 1



WO 02/48147

PCT/US01/44210

38

- $-R^{10}C(O)R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)Ay$, $-C(O)Het$, $-CO_2R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-C(O)NR^7R^9$,
 $-C(O)NR^7Ay$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$,
 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^9$, $-C(NH)NR^7Ay$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-S(O)_2NR^7R^9$,
 $-S(O)_2NR^7Ay$, $-R^{10}SO_2NHCOR^9$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^9$, $-S(O)_nR^9$, cyano, azido
5 and nitro; or
two adjacent R^2 groups together with the atoms to which they are bonded
form a 5- or 6-membered cycloalkyl or heterocyclic group containing 1 or 2
heteroatoms; or
 R^2 is in the C-6 position and R^1 and R^2 together with the atoms to which they
10 are bonded form a 5- or 6-membered cycloalkyl or heterocyclic group
containing 1 or 2 heteroatoms;
each R^7 and R^8 are the same or different and are each independently selected
from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl,
 $-R^{10}cycloalkyl$, $-OR^9$, $-R^{10}OR^9$, $-NR^9R^{11}$, $-R^{10}NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-C(O)R^9$,
15 $-CO_2R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-C(O)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-C(S)NR^9R^{11}$,
 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^9R^{11}$,
 $-SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHSO_2R^9$, $-SO_2R^{10}$, $-R^{10}SO_2R^{10}$,
 $-R^{10}NHCOR^9$, and $-R^{10}SO_2NHCOR^9$;
each R^9 and R^{11} are the same or different and are each independently selected
20 from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, $-R^{10}cycloalkyl$, $-R^{10}OH$,
 $-R^{10}OR^{10}$, and $-R^{10}NR^{10}R^{10}$;
each R^{10} is the same or different and is independently selected from the group
consisting of alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, and alkynyl;
Ay is aryl;
25 Het is a 5- or 6-membered heterocyclic or heteroaryl group;
n is 0, 1 or 2;
 R^9 is selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl,
 $-R^{10}cycloalkyl$, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$,
 $-C(O)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$,
30 $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^9R^{11}$, $-SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHSO_2R^9$,
 $-SO_2R^{10}$, $-R^{10}SO_2R^{10}$, $-R^{10}NHCOR^9$, and $-R^{10}SO_2NHCOR^9$;

WO 02/48147

PCT/US01/44210

39

- q and q' are the same or different and are each independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;
- each R⁵ and R^{5'} are the same or different and are each independently selected from the group consisting of halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl,
- 5 -R¹⁰cycloalkyl, -NR⁷R⁸, Ay, -NHR¹⁰Ay, -NR⁷Ay, Het, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -R¹⁰OR⁸, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, -R¹⁰C(O)R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)Ay, -C(O)Het, -CO₂R⁸, -R¹⁰CO₂R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷Ay, -C(O)NHR¹⁰Het, -R¹⁰C(O)NR⁸R¹¹, -C(S)NR⁸R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁸R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁸R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷Ay, -R¹⁰C(NH)NR⁸R¹¹, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷Ay, -R¹⁰SO₂NHCOR⁸,
- 10 -R¹⁰SO₂NR⁸R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁸, -S(O)₂R⁸, cyano, azido and nitro; or two adjacent R⁵ or R^{5'} groups together with the atoms to which they are bonded form a 5- or 6-membered cycloalkyl, aryl, heterocyclic group containing 1 or 2 heteroatoms, or heteroaryl group containing 1 or 2 heteroatoms; and
- 15 Ra is alkyl or cycloalkyl.

Generally, the process for preparing the compounds of formula (I) wherein Y is N and R³ and R⁴ are both H, (all formulas and all other variables having been defined above in connection with Scheme 1) comprises the steps of:

- 20 (a) reacting a picoline compound of formula (III) with a benzoylating agent of formula (II) to prepare the compound of formula (IV);
- (b) reacting the compound of formula (IV) with a hydroxylamine source to prepare a compound of formula (V);
- (c) reacting the compound of formula (V) with an acylating or sulfonylating agent
- 25 to prepare a compound of formula (VI);
- (d) rearranging the compound of formula (VI) to prepare a compound of formula (VII);
- (e) acylating the compound of formula (VII) to prepare a compound of formula (VIII);
- 30 (f) reacting the compound of formula (VIII) with a dimethylformamide dialkyl acetal of formula (CH₃)₂NCH(ORa)₂ to prepare a compound of formula (IX); and

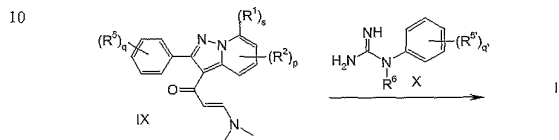
WO 02/48147

PCT/US01/44210

40

(g) reacting the compound of formula (IX) with a compound of formula (X) to prepare the compounds of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or physiologically functional derivative thereof.

- 5 More specifically, compounds of formula (I) wherein Y is N and R³ and R⁴ are both H, can be prepared by reacting a compound of formula (IX) with a compound of formula (X) to prepare a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or physiologically functional derivative thereof.



- 15 wherein all variables are as defined above in connection with Scheme 1.

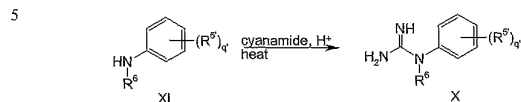
This general method can be readily carried out by mixing a compound of formula (IX) with a compound of formula (X) in a suitable solvent, optionally in the presence of a base (preferably when the amidine is in a salt form), and heating the reaction to 50-
 20 150°C. Typical solvents include lower alcohols such as methanol, ethanol, isopropanol and the like and dimethylformamide, 1-methyl-2-pyrrolidinone and the like. The base is typically a sodium alkoxide, potassium carbonate, or an amine base such as triethylamine. In one embodiment, the solvent is dimethylformamide or 1-methyl-2-pyrrolidinone and the base is potassium carbonate, or an amine base such as
 25 triethylamine.

WO 02/48147

PCT/US01/44210

41

The compounds of formula (X) can be prepared according to conventional methods. One preferred method for preparing the compounds of formula (X) (adapted from WO 00/78731) involves heating an appropriately substituted aniline of the formula (XI) with cyanamide in the presence of a protic acid in an alcohol solvent.



wherein all variables are as defined above in connection with Scheme 1.

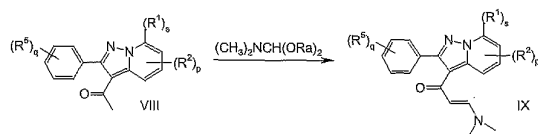
10

This method is adapted from the procedures described in WO 00/78731 published 28 December 2000, the subject matter of which is incorporated herein by reference in its entirety. Preferred acids include but are not limited to hydrochloric acid, nitric acid, and sulfuric acid. Suitable solvents will be readily apparent to those skilled in the art and include, for example, ethanol.

15

Compounds of the formula (IX) may be conveniently prepared by reacting a compound of formula (VIII) with a dimethylformamide dialkyl acetal, wherein R_a is alkyl or cycloalkyl.

20



25

wherein all variables are as defined above in connection with Scheme 1.

Typical dimethylformamide dialkylacetal compounds for use in this method include but are not limited to dimethylformamide dimethylacetal and dimethylformamide di-*tert*-butylacetal. The reaction is carried out by mixing a compound of formula (VIII) with the dimethylformamide dialkyl acetal, optionally with heating.

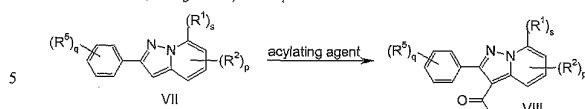
30

WO 02/48147

PCT/US01/44210

42

Compounds of the formula (VIII) may be conveniently prepared from compounds of the formula (VII) using an acylation procedure.



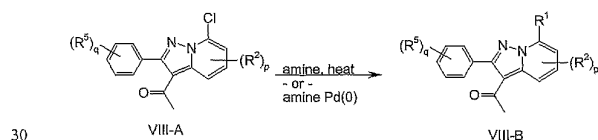
wherein all variables are as defined above in connection with Scheme 1.

Typically the acylation is carried out by treating the compounds of formula (VII) with an acylating agent, optionally in the presence of an acid or Lewis acid catalyst in an inert solvent with optional heating. Typical acylating agents will be readily determined by those skilled in the art. One preferred acylating agent is acetic anhydride. Lewis acid catalysts are also known to those skilled in the art. One preferred Lewis acid catalyst for use in this reaction is boron trifluoride diethyl etherate. A suitable solvent is toluene.

10
15

In certain embodiments of compounds of formula (I) wherein R^1 is selected from the group consisting of $-NR^7R^8$, $-NHR^{10}Ar$, $-NR^7Ar$, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$ and Het are desired, it may be advantageous to convert a compound of formula (VIII) wherein R^1 is halo (i.e., compounds of formula (VIII-A)) to another compound of formula (VIII) wherein R^1 is an amine-linked substituent (i.e., compounds of formula (VIII-B)) before proceeding with the reaction of the compound of formula (VIII) with the dimethylformamide dialkylacetal compounds to prepare the compounds of formula (IX). A particularly useful method of converting a compound of formula (VIII-A) to a compound of formula (VIII-B) involves replacing a 7-halo with an amine.

20
25



WO 02/48147

PCT/US01/44210

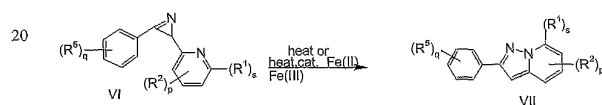
43

wherein R¹ is defined above and all other variables are as defined in connection with Scheme 1.

Typically the replacement is carried out by mixing the compound of formula (VIII-A) with an amine nucleophile of formula R¹ where R¹ is selected from the group consisting of -NR²R³, -NHR¹⁰Ay, -NR²Ay, -NHHet, -NHR¹⁰Het and Het; and optionally heating the reaction.

The reaction can also be carried out via an adaptation of procedures found in the literature (Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1144) wherein a compound of the general formula (VII-A) is treated with an amine, a palladium (0) or nickel (0) source and a base in a suitable solvent. Suitable sources of palladium (0) include but are not limited to palladium(II) acetate and tris(dibenzylideneacetone) dipalladium (0). Typical bases for use in the reaction include, for example sodium *tert*-butoxide and cesium carbonate. Toluene is an example of a suitable solvent.

Compounds of formula (VII) are conveniently prepared by rearranging an azirine compound of formula (VI).



wherein all variables are as defined above in connection with Scheme 1.

The rearrangement of the azirines of formula (VI) can be accomplished by heating a solution of the azirine of formula (VI) in a suitable solvent at a temperature of about 160-200°C. Suitable inert solvents include, but are not limited to, 1-methyl-2-pyrrolidinone, and 1,2,4-trichlorobenzene. A more preferred method for rearrangement of the azirine of formula (VI) to compounds of formula (VII) involves reacting the compound of formula (VI) with ferrous chloride (FeCl₂) or ferric chloride

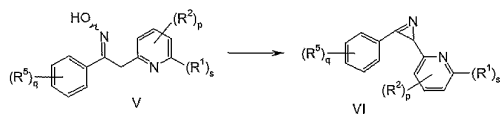
WO 02/48147

PCT/US01/44210

44

(FeCl₃). This reaction is typically done in an inert solvent with heating. A preferred solvent for this reaction is 1,2-dimethoxyethane and the like.

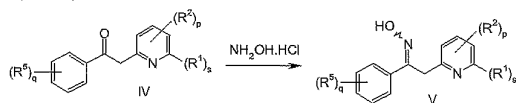
Typically the azirines of formula (VI) are prepared from oxime compounds of formula (V) by treatment with acylating or sulfonylating agents in the presence of a base.



wherein all variables are as defined above in connection with Scheme 1.

Typical acylating or sulfonylating agents include but are not limited to, acetic anhydride, trifluoroacetic anhydride, methanesulfonyl chloride, toluenesulfonyl chloride and the like. Typical bases include, but are not limited to, triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine, and the like. The reaction may be carried out in an inert solvent such as for example, chloroform, dichloromethane, toluene or the like.

The oxime compounds of formula (V) are readily prepared by treating ketone compounds of formula (IV) with a hydroxylamine source, in a suitable solvent, and optionally with a base.



wherein all variables are as defined above in connection with Scheme 1.

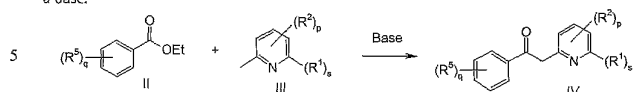
Preferably the hydroxylamine is hydroxylamine hydrochloride and the base is an aqueous solution of sodium hydroxide. Suitable solvents include lower alcohols such as methanol, ethanol, or isopropanol.

WO 02/48147

PCT/US01/44210

45

The ketone compounds of formula (IV) can be prepared by treatment of a picoline compound of formula (III) with a benzoylating agent of formula (II) in the presence of a base.



wherein all variables are as defined above in connection with Scheme 1.

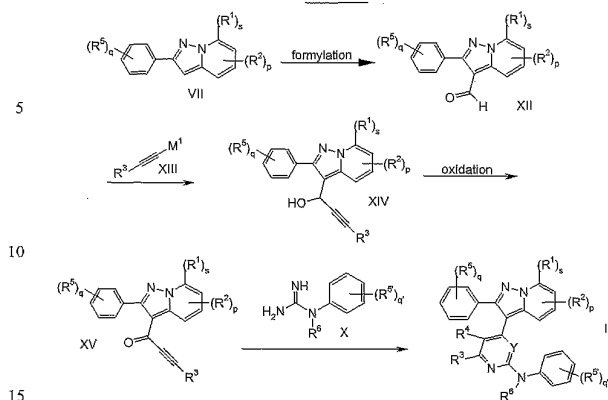
- 10 The benzoylating agents of formula (II) and the picoline compounds of formula (III) are commercially available or may be prepared using conventional methods known to those skilled in the art. Preferred benzoylating agents of formula (II) include, but are not limited to, benzoyl esters. An example of a suitable base is lithium bis(trimethylsilyl)amide in an inert solvent such as tetrahydrofuran.
- 15 In a further embodiment of the present invention, compounds of formula (I) wherein Y is N; R^3 is selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, $-R^{10}OR^7$, $-NR^7R^8$ (where R^7 and R^8 are not H), $-R^{10}NR^7R^8$, $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-SO_2NHR^8$, Ay, and Het; and R^4 is H, and pharmaceutically acceptable salts, solvates and physiologically functional derivatives thereof, may be conveniently prepared by the process outlined
- 20 in Scheme 2 below.

WO 02/48147

PCT/US01/44210

46

Scheme 2



wherein:

s is 0 or 1;

p is 0, 1, 2 or 3;

R¹ and R² are the same or different and are each independently selected from the

- 20 group consisting of halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, -R¹⁰cycloalkyl, -NR⁷R⁸, Ay, -NHR¹⁰Ay, -NR⁷Ay, Het, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰Ay, -R¹⁰Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -OR¹⁰Ay, -OR¹⁰Het, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)Ay, -C(O)Het, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷Ay, -C(O)NHR¹⁰Het, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷Ay, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷Ay, -R¹⁰SO₂NHCOR⁹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁹, -S(O)_nR⁹, cyano, azido and nitro; or
- 25 two adjacent R² groups together with the atoms to which they are bonded form a 5- or 6-membered cycloalkyl or heterocyclic group containing 1 or 2
- 30 heteroatoms; or

WO 02/48147

PCT/US01/44210

47

- R^2 is in the C-6 position and R^1 and R^2 together with the atoms to which they are bonded form a 5- or 6-membered cycloalkyl or heterocyclic group containing 1 or 2 heteroatoms;
- each R^7 and R^8 are the same or different and are each independently selected
- 5 from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, $-R^{10}$ cycloalkyl, $-OR^9$, $-R^{10}OR^9$, $-NR^9R^{11}$, $-R^{10}NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-C(O)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^9R^{11}$, $-SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHSO_2R^9$, $-SO_2R^{10}$, $-R^{10}SO_2R^{10}$, $-R^{10}NHCOR^9$, and $-R^{10}SO_2NHCOR^9$;
- 10 each R^9 and R^{11} are the same or different and are each independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, $-R^{10}$ cycloalkyl, $-R^{10}OH$, $-R^{10}OR^{10}$, and $-R^{10}NR^{10}R^{10}$;
- each R^{10} is the same or different and is independently selected from the group
- 15 consisting of alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, and alkynyl;
- Ay is aryl;
- Het is a 5- or 6-membered heterocyclic or heteroaryl group;
- n is 0, 1 or 2;
- R^5 is selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl,
- 20 $-R^{10}$ cycloalkyl, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-C(O)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^9R^{11}$, $-SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHSO_2R^9$, $-SO_2R^{10}$, $-R^{10}SO_2R^{10}$, $-R^{10}NHCOR^9$, and $-R^{10}SO_2NHCOR^9$;
- q and q' are the same or different and are each independently selected from the group
- 25 consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;
- each R^5 and R^5 are the same or different and are each independently selected from the group consisting of halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, $-R^{10}$ cycloalkyl, $-NR^7R^8$, Ay, $-NHR^{10}Ay$, $-NR^7Ay$, Het, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-OR^7$, $-OAY$, $-OHet$, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7Ay$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)Ay$,
- 30 $-C(O)Het$, $-CO_2R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)NR^7Ay$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$,

WO 02/48147

PCT/US01/44210

48

- $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{NH})\text{NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NHCOR}^8$,
 $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^8$, cyano, azido and nitro; or
 two adjacent R^8 or R^5 groups together with the atoms to which they are
 bonded form a 5- or 6-membered cycloalkyl, aryl, heterocyclic group
 5 containing 1 or 2 heteroatoms, or heteroaryl group containing 1 or 2
 heteroatoms; and

M^1 is Li, Mg-halide or cerium-halide, wherein halide is halo.

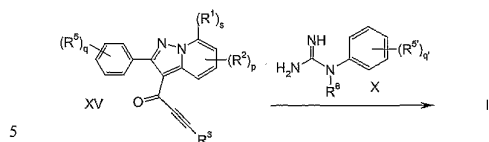
Generally, the process for preparing compounds of formula (I) wherein

- 10 Y is N; R^3 is selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, $-\text{R}^{10}\text{OR}^7$,
 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ (where R^7 and R^8 are not H), $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^8$, Ay, and Het;
 and R^8 is H, (all other variables having been defined above in connection with Scheme
 2), and pharmaceutically acceptable salts, solvates and physiologically functional
 derivatives thereof, comprises the following steps:
 15 (a) formylating the compound of formula (VII) to prepare a compound of formula
 (XII);
 (b) reacting the compound of formula (XII) with a compound of formula (XIII) to
 prepare a compound of formula (XIV);
 (c) oxidizing the compound of formula (XIV) to prepare a compound of formula
 20 (XV); and
 (d) reacting a compound of formula (XV) with a compound of formula (X) to
 prepare the compounds of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate
 and physiologically functional derivative thereof;
 25 More specifically, compounds of formula (I) wherein Y is N; R^3 is selected from the
 group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, $-\text{R}^{10}\text{OR}^7$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$ (where R^7 and R^8 are
 not H), $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^8$, Ay, and Het; and R^4 is H, and
 pharmaceutically acceptable salts, solvates and physiologically functional derivatives
 thereof, may be prepared by reacting a compound of formula (XV) with a compound
 30 of formula (X) to prepare a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable
 salt, solvate or physiologically functional derivative thereof.

WO 02/48147

PCT/US01/44210

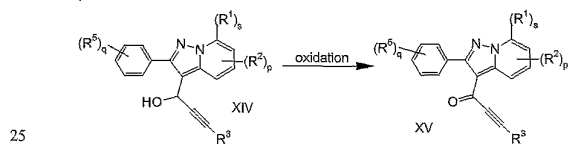
49



wherein all variables are as defined above in connection with Scheme 2.

This method can be readily carried out by mixing a compound of formula (XV) with a compound of formula (X) in a suitable solvent, optionally in the presence of a base. The reaction may be heated to 50-150°C or performed at ambient temperature. Typical solvents include but are not limited to lower alcohols such as methanol, ethanol, isopropanol and the like. Typical bases include for example, sodium alkoxide, potassium carbonate, or an amine base such as triethylamine. In another embodiment, a typical solvent is *N,N*-dimethylformamide, 1-methyl-2-pyrrolidinone and the like and the base is potassium carbonate, or an amine base such as triethylamine.

Compounds of formula (XV) may be conveniently prepared by oxidation of a compound of formula (XIV).



wherein all variables are as defined above in connection with Scheme 2.

Preferred oxidizing agents include but are not limited to, manganese dioxide, and the like, in an inert solvent. Suitable inert solvents include but are not limited to, dichloromethane, chloroform, *N,N*-dimethylformamide, ether, and the like.

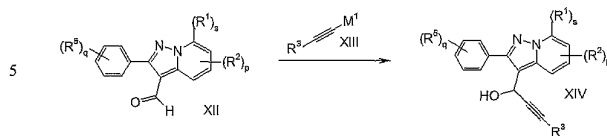
30

WO 02/48147

PCT/US01/44210

50

Compounds of formula (XIV) may be conveniently prepared by reacting a compound of formula (XII) with a compound of formula (XIII).



wherein all variables are as defined above in connection with Scheme 2.

- 10 Preferred metals (M^1) in the compounds of formula (XIII) include but are not limited to, lithium, magnesium(II) halides, cerium(III) halides, and the like. Compounds of general formula (XIII) may be purchased from commercial sources or prepared by methods known to one skilled in the art. Typically a compound of formula (XII) is treated with an excess of a compound of formula (XIII) at subzero temperatures in an
- 15 inert solvent. The reaction is typically started at -78°C and allowed to warm to ambient temperature over several hours. A typical solvent is tetrahydrofuran and the like.

- Compounds of formula (XII) may be conveniently prepared from compounds of formula (VII) by a formylation procedure.
- 20



- 25 wherein all variables are as defined above in connection with Scheme 2.

- Typically the formylation is carried out via the Vilsmeier-Haack reaction. The Vilsmeier-Haack reagents can be purchased from commercial sources or prepared *in situ*. Preferable conditions include, but are not limited to treating compounds of
- 30 formula (VI) with a premixed solution of phosphorous oxychloride in *N,N*-dimethylformamide optionally with heating the reaction to $50-150^\circ\text{C}$.

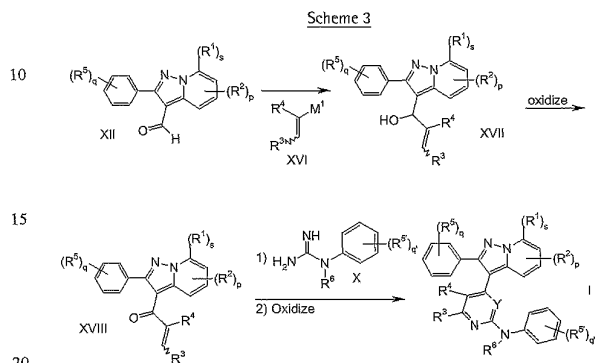
WO 02/48147

PCT/US01/44210

51

The compounds of formula (VII) are prepared according to the process described above in connection with Scheme 1.

- Further compounds of formula (I) wherein Y is N, and pharmaceutically acceptable salts, solvates and physiologically functional derivatives thereof, may be conveniently prepared by a general process outlined in Scheme 3 below.



wherein:

s is 0 or 1;

p is 0, 1, 2 or 3;

R¹ and R² are the same or different and are each independently selected from the

- 25 group consisting of halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, -R¹⁰cycloalkyl, -NR⁷R⁸, Ay, -NHR¹⁰Ay, -NR⁷Ay, Het, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰Ay, -R¹⁰Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -OR¹⁰Ay, -OR¹⁰Het, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)Ay, -C(O)Het, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷Ay, -C(O)NHR¹⁰Het, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹,

WO 02/48147

PCT/US01/44210

52

- $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$, $-C(NH)NR^7Ay$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-S(O)_2NR^7R^8$,
 $-S(O)_2NR^7Ay$, $-R^{10}SO_2NHCOR^9$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^8$, $-S(O)_nR^8$, cyano, azido
 and nitro; or
 two adjacent R^2 groups together with the atoms to which they are bonded
 form a 5- or 6-membered cycloalkyl or heterocyclic group containing 1 or 2
 heteroatoms; or
 R^2 is in the C-6 position and R^1 and R^2 together with the atoms to which they
 are bonded form a 5- or 6-membered cycloalkyl or heterocyclic group
 containing 1 or 2 heteroatoms;
- each R^7 and R^8 are the same or different and are each independently selected
 from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl,
 $-R^{10}cycloalkyl$, $-OR^9$, $-R^{10}OR^9$, $-NR^9R^{11}$, $-R^{10}NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-C(O)R^9$,
 $-CO_2R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-C(O)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-C(S)NR^9R^{11}$,
 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^9R^{11}$,
 $-SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHSo_2R^9$, $-SO_2R^{10}$, $-R^{10}SO_2R^{10}$,
 $-R^{10}NHCOR^9$, and $-R^{10}SO_2NHCOR^9$;
- each R^9 and R^{11} are the same or different and are each independently selected
 from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, $-R^{10}cycloalkyl$, $-R^{10}OH$,
 $-R^{10}OR^{10}$, and $-R^{10}NR^{10}R^{10}$;
- each R^{10} is the same or different and is independently selected from the group
 consisting of alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, and alkynyl;
- Ay is aryl;
 Het is a 5- or 6-membered heterocyclic or heteroaryl group;
 n is 0, 1 or 2;
- R^3 and R^4 are the same or different and are each independently selected from the
 group consisting of H, halo, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, $-OR^7$, $-R^{10}OR^7$, $-R^{10}OAr$,
 $-NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-C(O)R^7$, $C(O)Ar$, $-CO_2R^7$, $-CO_2Ar$, $-SO_2NHR^8$, Ar , $-OAr$,
 $-NR^7Ar$, $-R^{10}NR^7Ar$, Het, $-NHHet$, and $-NHR^{10}Het$;
- R^6 is selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl,
 $-R^{10}cycloalkyl$, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$,
 $-C(O)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$,

WO 02/48147

PCT/US01/44210

53

$-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^9R^{11}$, $-SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHSO_2R^9$,
 $-SO_2R^{10}$, $-R^{10}SO_2R^{10}$, $-R^{10}NHCOR^9$, and $-R^{10}SO_2NHCOR^9$;

q and q' are the same or different and are each independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;

- 5 each R^5 and R^6 are the same or different and are each independently selected from the group consisting of halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, $-R^{10}cycloalkyl$, $-NR^7R^8$, Ay , $-NHR^{10}Ay$, $-NR^7Ay$, Het , $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-OR^7$, $-OAY$, $-OHet$, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7Ay$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)Ay$, $-C(O)Het$, $-CO_2R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)NR^7Ay$, $-C(O)NHR^{10}Het$,
- 10 $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$, $-C(NH)NR^7Ay$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7Ay$, $-R^{10}SO_2NHCOR^9$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^9$, $-S(O)_2R^9$, cyano, azido and nitro; or two adjacent R^5 or R^6 groups together with the atoms to which they are bonded form a 5- or 6-membered cycloalkyl, aryl, heterocyclic group
- 15 containing 1 or 2 heteroatoms or heteroaryl group containing 1 or 2 heteroatoms; and

M^1 is Li, Mg-halide or cerium-halide, wherein halide is halo.

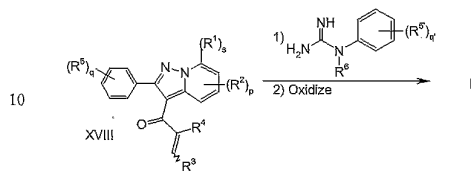
- Generally, the process for preparing compounds of formula (I) wherein Y is N, and
- 20 pharmaceutically acceptable salts, solvates and physiologically functional derivatives thereof, (all formulas and all other variables having been defined above in connection with Scheme 3), comprises the following steps:
- (a) reacting a compound of formula (XII) with a compound of formula (XVI) to prepare a compound of formula (XVII);
- 25 (b) oxidizing the compound of formula (XVII) to prepare a compound of formula (XVIII); and
- (c) reacting a compound of formula (XVIII) with a compound of formula (X) followed by oxidative aromatization to prepare the compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or physiologically functional derivative
- 30 thereof.

WO 02/48147

PCT/US01/44210

54

- More specifically, compounds of formula (I) wherein Y is N, and pharmaceutically acceptable salts, solvates and physiologically functional derivatives thereof, can be prepared by reacting a compound of formula (XVIII) with a compound of formula (X) followed by oxidative aromatization to prepare a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or physiologically functional derivative thereof.



- 15 The condensation is conveniently carried out by treating the compound of formula (XVIII) with a compound of formula (X) in an inert solvent, optionally in the presence of a base. The reaction may be heated to 50-150°C or performed at ambient temperature. Suitable inert solvents include lower alcohols such as, for example, methanol, ethanol, isopropanol and the like. The base is typically sodium alkoxide, potassium carbonate, or an amine base such as triethylamine. In another embodiment, the solvent is *N,N*-dimethylformamide, 1-methyl-2-pyrrolidinone and the like and the base is potassium carbonate, or an amine base such as triethylamine. The reaction produces a dihydropyrimidine intermediate.
- 25 Preferably in the same reaction vessel, the dihydropyrimidine intermediate may be oxidized to a compound of formula (I) by the addition of an oxidizing agent. The reaction may be heated to 50-150°C or performed at ambient temperature. Preferably, the oxidizing agent is oxygen (O₂), palladium on carbon, 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone, or the like.

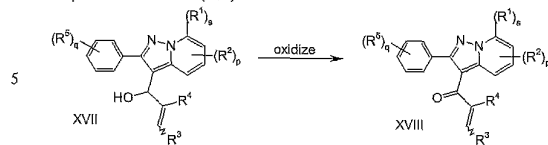
30

WO 02/48147

PCT/US01/44210

55

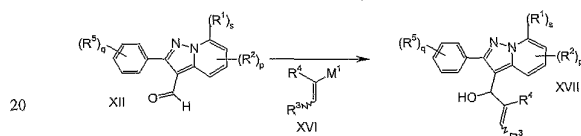
Compounds of formula (XVIII) may be conveniently prepared by oxidation of compounds of formula (XVII).



wherein all variables are as defined above in connection with Scheme 3.

- 10 Preferred oxidizing agents for the oxidation of compounds of formula (XVII) include but are not limited to manganese dioxide, and the like. The oxidation is typically carried out in an inert solvent such as for example, dichloromethane, chloroform, *N,N*-dimethylformamide, ether, and the like.

- 15 Compounds of the general formula (XVII) may be conveniently prepared by reacting a compound of general formula (XII) with a compound of formula (XVI).



wherein M^1 is a metal such as for example, lithium, magnesium(II) halides, Cerium(III) halides, and the like and all other variables are as defined above in connection with Scheme 3.

- 25 Compounds of formula (XVI) may be purchased from commercial sources or prepared by methods known to one skilled in the art.

- 30 The compounds of formula (XII) may be prepared using the methods described above in connection with Scheme 2.

WO 02/48147

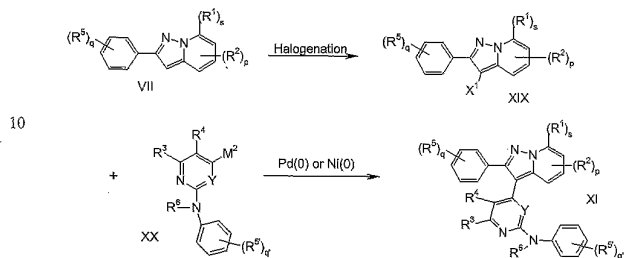
PCT/US01/44210

56

Compounds of formula (I) wherein Y is CH or N, and pharmaceutically acceptable salts, solvates and physiologically functional derivatives thereof, may be conveniently prepared by a general process outlined in Scheme 4 below.

5

Scheme 4



15

wherein:

X^1 is halo, preferably bromo or iodo;

s is 0 or 1;

p is 0, 1, 2 or 3;

20

R^1 and R^2 are the same or different and are each independently selected from the

group consisting of halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl,

$-R^{10}\text{cycloalkyl}$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, Ay , $-\text{NHR}^{10}\text{Ay}$, $-\text{NR}^7\text{Ay}$, Het , $-\text{NHHet}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$, $-\text{R}^{10}\text{Ay}$,

$-\text{R}^{10}\text{Het}$, $-\text{OR}^7$, $-\text{OAy}$, $-\text{OHet}$, $-\text{OR}^{10}\text{Ay}$, $-\text{OR}^{10}\text{Het}$, $-\text{R}^{10}\text{OR}^9$, $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{Ay}$,

$-\text{R}^{10}\text{C(O)R}^9$, $-\text{C(O)R}^9$, $-\text{C(O)Ay}$, $-\text{C(O)Het}$, $-\text{CO}_2\text{R}^9$, $-\text{R}^{10}\text{CO}_2\text{R}^9$, $-\text{C(O)NR}^7\text{R}^8$,

25

$-\text{C(O)NR}^7\text{Ay}$, $-\text{C(O)NHR}^{10}\text{Het}$, $-\text{R}^{10}\text{C(O)NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{C(S)NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{C(S)NR}^8\text{R}^{11}$,

$-\text{R}^{10}\text{NHC(NH)NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{C(NH)NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C(NH)NR}^7\text{Ay}$, $-\text{R}^{10}\text{C(NH)NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^7\text{R}^8$,

$-\text{S(O)}_2\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NHCOR}^9$, $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^9$, cyano, azido

and nitro; or

two adjacent R^2 groups together with the atoms to which they are bonded

30

form a 5- or 6-membered cycloalkyl or heterocyclic group containing 1 or 2

heteroatoms; or

WO 02/48147

PCT/US01/44210

57

R² is in the C-6 position and R¹ and R² together with the atoms to which they are bonded form a 5- or 6-membered cycloalkyl or heterocyclic group containing 1 or 2 heteroatoms;

each R⁷ and R⁸ are the same or different and are each independently selected

5 from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, -R¹⁰cycloalkyl, -OR⁹, -R¹⁰OR⁹, -NR⁹R¹¹, -R¹⁰NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁹R¹¹, -SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHSO₂R⁹, -SO₂R¹⁰, -R¹⁰SO₂R¹⁰, -R¹⁰NHCOR⁹, and -R¹⁰SO₂NHCOR⁹;

10 each R⁸ and R¹¹ are the same or different and are each independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, -R¹⁰cycloalkyl, -R¹⁰OH, -R¹⁰OR¹⁰, and -R¹⁰NR¹⁰R¹⁰;

each R¹⁰ is the same or different and is independently selected from the group 15 consisting of alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, and alkynyl;

Ay is aryl;

Het is a 5- or 6-membered heterocyclic or heteroaryl group;

n is 0, 1 or 2;

Y is N or CH;

20 R³ and R⁶ are the same or different and are each independently selected from the group consisting of H, halo, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, -OR⁷, -R¹⁰OR⁷, -R¹⁰OAY, -NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷R⁸, -C(O)R⁷, C(O)AY, -CO₂R⁷, -CO₂AY, -SO₂NHR⁸, AY, -OAY, -NR⁷AY, -R¹⁰NR⁷AY, Het, -NHHet, and -NHR¹⁰Het;

R⁶ is selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl,

25 -R¹⁰cycloalkyl, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁹R¹¹, -SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHSO₂R⁹, -SO₂R¹⁰, -R¹⁰SO₂R¹⁰, -R¹⁰NHCOR⁹, and -R¹⁰SO₂NHCOR⁹;

q and q' are the same or different and are each independently selected from the group 30 consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;

WO 02/48147

PCT/US01/44210

58

- each R^5 and R^6 are the same or different and are each independently selected from the group consisting of halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, $-R^{10}\text{cycloalkyl}$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, Ay , $-\text{NHR}^{10}\text{Ay}$, $-\text{NR}^7\text{Ay}$, Het , $-\text{NHHet}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$, $-\text{OR}^7$, $-\text{OAy}$, $-\text{OHet}$, $-\text{R}^{10}\text{OR}^8$, $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{Ay}$, $-\text{C}(\text{O})\text{Het}$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{R}^{10}\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{10}\text{Het}$, $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{NHC}(\text{NH})\text{NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{NH})\text{NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NHCOR}^8$, $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, cyano, azido and nitro; or
- two adjacent R^5 or R^6 groups together with the atoms to which they are bonded form a 5- or 6-membered cycloalkyl, aryl, heterocyclic group containing 1 or 2 heteroatoms or heteroaryl group containing 1 or 2 heteroatoms; and
- M^2 is $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{B}(\text{ORa})_2$, $-\text{B}(\text{Ra})_2$, $-\text{Sn}(\text{Ra})_4$, Zn-halide , ZnRa , Mg-halide where Ra is alkyl or cycloalkyl and halide is halo.

15

Generally, the process for preparing compounds of formula (I), and pharmaceutically acceptable salts, solvates and physiologically functional derivatives thereof (all formulas and variables having been defined above in connection with Scheme 4), comprises the following steps:

- 20 (a) halogenating a compound of formula (VII) to prepare a compound of formula (XIX); and
- (b) reacting a compound of formula (XIX) with a compound of formula (XX) to prepare a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or physiologically functional derivative thereof.

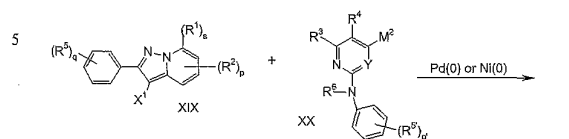
25

WO 02/48147

PCT/US01/44210

59

More specifically, compounds of formula (I), and pharmaceutically acceptable salts, solvates and physiologically functional derivatives thereof can be prepared by reacting a compound of formula (XIX) with a compound of formula (XX).



15 The reaction may be carried out in an inert solvent, in the presence of a palladium (0) or nickel (0) catalyst. The reaction may optionally be heated to about 50-150°C. Preferably the reaction is performed by reacting equimolar amounts of a compound of formula (XIX) with a Het-metal compound of formula (XX), but the reaction may also

20 be performed in the presence of an excess of compound of the formula (XX). The palladium or nickel catalyst is preferably present in 1-10 mol% compared to the compound of formula (XIX). Examples of suitable palladium catalysts include but are not limited to, tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0), dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0), and

25 bis(diphenylphosphinoferrocene)palladium (II) dichloride. Suitable solvents include but are not limited to, *N,N*-dimethylformamide, toluene, tetrahydrofuran, dioxane, and 1-methyl-2-pyrrolidinone. When the Het-metal compound of formula (XX) is a boronic acid or ester or a borinate the reaction is more conveniently carried out by adding a base in a proportion equivalent to, or greater than, that of the compound of

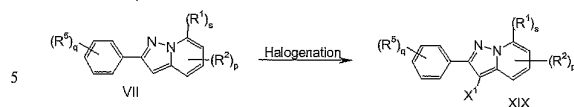
30 formula (XX). Het-metal compounds of formula (XX) may be obtained from commercial sources or prepared either as discrete isolated compounds or generated *in situ* using methods known to one skilled in the art. (Suzuki, *A. J. Organomet. Chem.* 1999, 576, 147; Stille, *J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1986, 25, 508; Snieckus, *V. J. Org. Chem.* 1995, 60, 292.)

WO 02/48147

PCT/US01/44210

60

Compounds of formula (XIX) can be prepared from compounds of formula (VII) by a halogenation procedure.

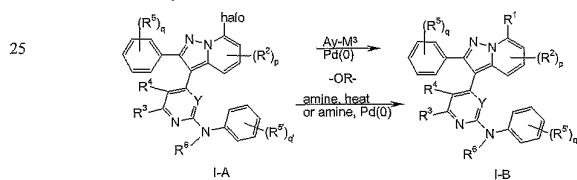


wherein all variables are as defined above in connection with Scheme 4.

Typically, the halogenation reaction is carried out by subjecting the compounds of formula (VII) to a halogenating agent in a suitable solvent. Suitable halogenating agents include but are not limited to, *N*-bromosuccinimide, trialkylammonium tribromides, bromine, *N*-chlorosuccinimide, *N*-iodosuccinimide, iodine monochloride, and the like. Suitable solvents include, for example, *N,N*-dimethylformamide, tetrahydrofuran, dioxane, 1-methyl-2-pyrrolidinone, carbon tetrachloride, toluene, dichloromethane, diethyl ether, and the like.

The compounds of formula (VII) can be prepared using methods described above in connection with Scheme 1.

As will be apparent to those skilled in the art, the compounds of formula (I) may be converted to other compounds of formula (I) using techniques well known in the art. As an example, compounds of formula (I-A) may be converted to compounds of formula (I-B) using either of two methods.



WO 02/48147

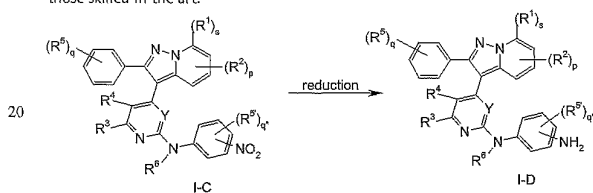
PCT/US01/44210

61

wherein M^2 is $B(OH)_2$, $B(ORa)_2$, $B(Ra)_2$, $Sn(Ra)_2$, Zn -halide, Zn - Ra or Mg -halide, Ra is alkyl or cycloalkyl and halide is halo; and all other variables are as defined above in connection with any of the processes described above.

- 5 Such a method can be carried out using the reaction and conditions described above in connection with Scheme 1 and the conversion of compounds of formula (VIII-A) to compounds of formula (VIII-B). Thus, the present invention provides a process for converting compounds of formula (I-A) to compounds of formula (I-B) which comprises either: (1) replacing the C-7 halogen of the compound of formula (I-A) with an amine; or (2) coupling the compound of formula (I-A) with an aryl metal of the formula $Ay-M^3$ where M^3 is $B(OH)_2$, $B(ORa)_2$, $B(Ra)_2$, $Sn(Ra)_2$, Zn -halide, Zn - Ra or Mg -halide.

- As a further example, compounds of formula (I-C) may be converted to compounds of formula (I-D) by reduction of a nitro group using conventional techniques known to those skilled in the art.



- 25 wherein q^* is 0, 1, 2, 3 or 4; and all other variables are as defined above in connection with any of the processes described above.

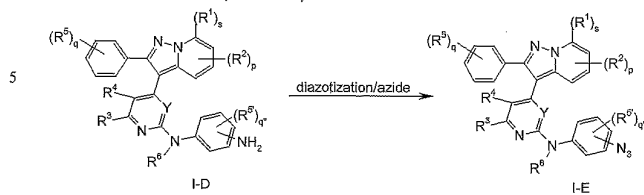
- The reduction can conveniently be carried out by using zinc, tin or iron and acid, by using tin(II)chloride, or by using palladium or platinum catalysts under hydrogen atmosphere in a suitable solvent as obvious to one skilled in the art of organic synthesis.
- 30

WO 02/48147

PCT/US01/44210

62

Compounds of formula (I-D) may be further converted to compounds of formula (I-E) by diazotization followed by a Sandmeyer reaction.



- 10 wherein q is 0, 1, 2, 3 or 4; and all other variables are as defined above in connection with any of the processes described above.

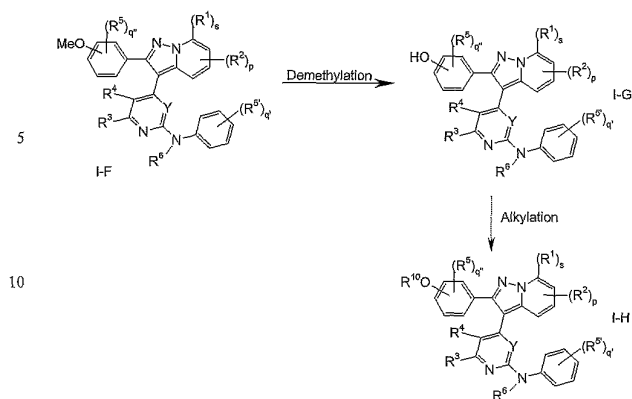
The diazotization/Sandmeyer sequence can be typically carried out by treating a compound of formula (I-D) with a nitrite source followed by treatment with a nucleophile. Sources of nitrite include but are not limited to sodium nitrite and *tert*-butyl nitrite. A representative nucleophile is sodium azide. A typical solvent is aqueous acetic acid. Other Sandmeyer variations will be obvious to those skilled in the art.

- 20 As a further example of converting compounds of formula (I) into other compounds of formula (I), compounds of formula (I-F) (i.e., compounds of formula (I) wherein q is 1 or more and at least one R^5 is O-methyl) may be converted to compounds of formula (I-G) (i.e., compounds of formula (I) wherein q is 1 or more and at least one R^5 is -OH) using conventional demethylation techniques. Additionally, compounds of formula (I-G) may optionally be converted to compounds of formula (I-H) (i.e., compounds of formula (I) wherein q is 1 or more and at least one R^5 is -OR¹⁰). For example, the foregoing conversions are represented schematically as follows:

WO 02/48147

PCT/US01/44210

63



15 wherein q^* is 0, 1, 2, 3 or 4; and all other variables are as defined above in connection with any of the processes described above.

The demethylation reaction may be carried out by treating a compound of formula (I-F) in a suitable solvent with a Lewis acid at a temperature of -78°C to room temperature, to produce a compound of formula (I-G). Typically the solvent is an inert solvent such as dichloromethane, chloroform, acetonitrile, toluene and the like. The Lewis acid may be boron tribromide, trimethylsilyl iodide and the like.

25 Optionally, the compounds of formula (I-G) may be further converted to compounds of formula (I-H) by an alkylation reaction. The alkylation reaction may be carried out by treating a compound of formula (I-G) in suitable solvent with an alkyl halide of formula $R^{10}\text{-Halo}$ where R^{10} is as defined above, to form another compound of formula (I-H). The reaction is preferably carried out in the presence of a base and with optionally heating to $50\text{--}200^\circ\text{C}$. The reaction may be carried out in solvents such as

30 *N,N*-dimethylformamide, dimethylsulfoxide and the like. Typically the base is potassium carbonate, cesium carbonate, sodium hydride or the like. Additionally, as

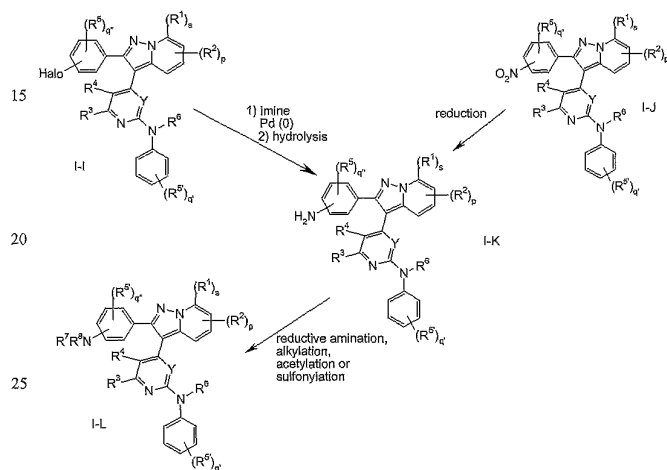
WO 02/48147

PCT/US01/44210

64

will be apparent to those skilled in the art, the alkylation reaction can be carried out under Mitsunobu conditions.

- In yet another example, compounds of formula (I-I) (i.e., compounds of formula (I) wherein q is 1 or more and at least one R⁵ is halo) or compound of formula (I-J) (i.e., compounds of formula (I) wherein q is 1 or more and at least one R⁵ is nitro) can be converted to compounds of formula (I-K) (i.e., compounds of formula (I) wherein q is 1 or more and at least one R⁵ is NH₂). Optionally, compounds of formula (I-K) may then be converted to compounds of formula (I-L) (i.e., compounds of formula (I) wherein q is 1 or more and at least one R⁵ is -NR⁷R⁸ where R⁷ and R⁸ are not both H). For example, the foregoing conversions are represented schematically as follows:



- wherein q is 0, 1, 2, 3 or 4; and all other variables are as defined above in connection with any of the processes described above.

WO 02/48147

PCT/US01/44210

65

- The process of converting compounds of formula (I-I) to compounds of formula (I-K) is carried out by reacting a compound of general formula (I-I) with an imine in the presence of a palladium (0) source, a base and a suitable ligand, followed by hydrolysis to give a compound of formula (I-K). See J. Wolfe, et al., *Tetrahedron Letters* 38:6367-6370 (1997). Typically the imine is benzophenoneimine, the palladium (0) source is tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0), the base is sodium *tert*-butoxide and the ligand is *racemic*-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl. Suitable solvents include *N,N*-dimethylformamide and the like.
- 10 Compounds of formula (I-K) can also be obtained from compounds of formula (I-J) by reduction. The reduction can conveniently be carried out by using zinc, tin or iron and acid, by using tin(II)chloride, or by using palladium or platinum catalysts under hydrogen atmosphere in a suitable solvent as obvious to one skilled in the art of organic synthesis.
- 15 Reaction of a compound of formula (I-K) with compound of formula R⁷-halogen in a suitable solvent in the presence of base, optionally with heating may be used to prepare compounds of formula (I-L). Typically the base is triethylamine or pyridine and the solvent is *N,N*-dimethylformamide and the like.
- 20 Additional compounds of formula (I-L) can be obtained by reductive amination of compounds of formula (I-K) with ketones or aldehydes. See, A. Abdel-Magid, et al., *J. Org. Chem.* 61:3849-3862 (1996). Typically a compound of formula (I-K) is treated with an aldehyde or a ketone in the presence of an acid, such as acetic acid, and a reducing agent, such as sodium triacetoxyborohydride and the like, in an inert solvent such as dichloroethane and the like.
- 25 Other transformations well known to those skilled in the art for use with anilines may be used to convert compounds of formula (I-K) to compounds of formula (I-L). In addition it will be obvious to those skilled in the art that the above mentioned conversions regarding R⁶ substituents would be expected to be equally applicable to
- 30

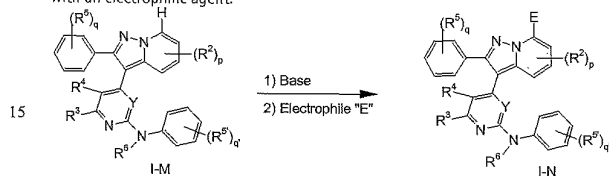
WO 02/48147

PCT/US01/44210

66

any substituted aromatic position in general formula (I) for use in the synthesis of additional compounds of formula (I).

In a further embodiment of the present invention, certain compounds of formula (I-M) may be converted to other compounds of formula (I) (i.e., compounds of formula (I-N) by a deprotonation/electrophile quench protocol. It will be apparent to one skilled in the art that compounds of the formula (I-M) wherein s is 0 can be prepared according to the methods described in Schemes 1 through 4. The compounds of formula (I-M) can be converted to compounds of formula (I-N) by reaction of a compound of formula (I-M) with a base, such as n-butyllithium, followed by reacting with an electrophilic agent.



wherein E is R¹ and all other variables are as defined above in connection with any of the processes described above.

Electrophiles which may be used in this process include, but are not limited to: alkyl halides (E = methyl, benzyl etc.); N-bromosuccinimide (E = bromine); N-chlorosuccinimide (E = chlorine); carbon tetrachloride (E = chlorine); N-iodosuccinimide (E = iodine); iodine (E = iodine); aldehydes (E = CH(OH)R¹⁰); dimethylformamide (E = CHO); dimethyl disulfide (E = SMe); diethyl disulfide (E = SEt); carbon dioxide (E = CO₂H); dimethylcarbamoyl chloride (E = C(O)NMe₂) and the like.

Each of the foregoing processes may further comprise the step of converting the compounds of formula (I) to a salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof, using techniques well known to those skilled in the art.

WO 02/48147

PCT/US01/44210

67

Based upon this disclosure and the examples contained herein one skilled in the art can readily convert compounds of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or physiologically functional derivative thereof into other compounds of formula (I), or salts, solvates or physiologically functional derivatives thereof.

5

The present invention also provides radiolabeled compounds of formula (I). Radiolabeled compounds of formula (I) can be prepared using conventional techniques. For example, radiolabeled compounds of formula (I) can be prepared by reacting the compound of formula (I) with tritium gas in the presence of an appropriate catalyst to produce radiolabeled compounds of formula (I).

10

In one preferred embodiment, the compounds of formula (I) are tritiated. The radiolabeled compounds of formula (I) are useful in assays for the identification of compounds for the treatment or prophylaxis of viral infections such as herpes viral infections. Accordingly, the present invention provides an assay method for identifying compounds which have activity for the treatment or prophylaxis of viral infections such as herpes viral infections, which method comprises the step of specifically binding the radiolabeled compound of formula (I) to the target protein. More specifically, suitable assay methods will include competition binding assays. The radiolabeled compounds of formula (I) can be employed in assays according to the methods conventional in the art.

15

20

The following examples are illustrative embodiments of the invention, not limiting the scope of the invention in any way. Reagents are commercially available or are prepared according to procedures in the literature. Example numbers refer to those compounds listed in the tables above. ^1H and ^{13}C NMR spectra were obtained on Varian Unity Plus NMR spectrophotometers at 300 or 400 MHz, and 75 or 100 MHz respectively. ^{19}F NMR were recorded at 282 MHz. Mass spectra were obtained on Micromass Platform, or ZMD mass spectrometers from Micromass Ltd. Altrincham, UK, using either Atmospheric Chemical Ionization (APCI) or Electrospray Ionization (ESI). Analytical thin layer chromatography was used to verify the purity of some intermediates which could not be isolated or which were too unstable for full

25

30

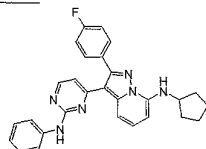
WO 02/48147

PCT/US01/44210

68

characterization, and to follow the progress of reactions. Unless otherwise stated, this was done using silica gel (Merck Silica Gel 60 F254). Unless otherwise stated, column chromatography for the purification of some compounds, used Merck Silica gel 60 (230-400 mesh), and the stated solvent system under pressure. All compounds were characterized as their free-base form unless otherwise stated. On occasion the corresponding hydrochloride salts were formed to generate solids where noted.

Example 1: 3-(2-Anilino-4-pyrimidinyl)-N-cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-*c*]pyridin-7-amine.



a) 2-(6-Chloro-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanone.

To a cold (0°C) solution of 6-chloro-2-picoline (21.4 mL, 196.0 mmol) and ethyl 4-fluorobenzoate (57.5 mL, 391.2 mmol) in tetrahydrofuran (311 mL) was added lithium bis(trimethylsilyl)amide (391 mL, 1.0 M in tetrahydrofuran, 391.0 mmol) dropwise *via* a pressure equalizing funnel over 1 hour. Upon complete addition, the cold bath was removed and the resultant solution was heated to 45°C for 15 hours. The mixture was cooled to room temperature and quenched by the addition of water. Ether was added and the organic layer was washed with brine. The aqueous layer was extracted with ether and the combined organics were dried over magnesium sulfate. Filtration and concentration gave a solid residue which was purified by recrystallization from ethyl acetate-hexanes to provide 2-(6-chloro-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanone (32.2 g, 66%) as a tinted off-white solid existing as a keto-enol tautomeric mixture. ¹H NMR (CDCl₃): for the keto tautomer δ 8.11 (m, 2 H), 7.66 (t, 1 H), 7.30-7.25 (m 2 H), 7.17 (t, 2 H), 4.48 (s 2 H), ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -104.72 (keto), -111.64 (enol); MS *m/z* 250 (M+1).

WO 02/48147

PCT/US01/44210

69

- b) 2-(6-Chloro-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanone oxime.
To a solution of 2-(6-chloro-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanone (74.9 g, 299.8 mmol) in methanol (900 mL) was added hydroxylamine hydrochloride (104 g, 1.49 mol) followed by sodium hydroxide (600 mL, 10% aqueous, 1.5 mol). The resultant
5 suspension was heated to reflux for 2 hours and then cooled to room temperature. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue taken up in ether and water. The organic layer was washed with brine. The aqueous layer was extracted with ether and the combined organics were dried over magnesium sulfate. Filtration and concentration gave a solid residue which was purified by recrystallization from ethyl acetate-hexanes to provide 2-(6-chloro-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanone
10 oxime (67.9 g, 86%) as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.69 (s, 1 H), 7.71 (dd, 2 H), 7.53 (t, 1 H), 7.18-7.16 (m, 2 H), 7.03 (t, 2 H), 4.37 (s, 2 H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -111.77; MS *m/z* 265 (M+1).
- 15 c) 7-Chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine.
To a solution of 2-(6-chloro-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanone oxime (109.2 g, 414 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (500 mL) at 0°C was added trifluoroacetic anhydride (59 mL, 414 mmol), keeping the temperature below 10°C. After the addition was complete, the reaction was warmed to 15°C. The solution was then
20 cooled to 4°C and a solution of triethylamine (116 mL, 828 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (60 mL) was added over 0.5 hours. After warming to room temperature, the mixture was stirred for 1.5 hours. To this was added iron(II) chloride (0.52 g, 4.1 mmol) and the reaction was heated to reflux for 3 hours. The reaction was concentrated and the resulting solid was recrystallized from ethyl acetate-hexanes to
25 give 7-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (69.7 g, 68%) as off-white needles. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.03 (m, 2 H), 7.54 (d, 1 H), 7.16 (m, 3 H), 6.93 (d, 1 H), 6.91 (s, 1 H); MS *m/z* 247 (M+1); mp 156-157°C.
- d) 1-[7-Chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]ethanone.
30 To a solution of 7-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (10.0 g, 40.5 mmol) in toluene (225 mL) at room temperature was added acetic anhydride (4.6 mL,

WO 02/48147

PCT/US01/44210

70

48.6 mmol). Boron trifluoride diethyletherate (5.6 mL, 44.6 mmol) was then added dropwise and the resultant solution was heated to reflux for 3.5 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and quenched by the dropwise addition of aqueous sodium bicarbonate. Ether was added and the organic layer was washed with
 5 brine. The aqueous layer was extracted with ether and the combined organics were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by recrystallization from ethyl acetate-hexanes to give 1-[7-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]ethanone (9.0 g, 77%) as redish needles. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.41 (d, 1 H), 7.59 (m, 2 H), 7.45 (dd, 1 H), 7.26-7.13 (m 3 H), 2.15 (s, 3
 10 H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -112.06; MS *m/z* 289 (M+1).

e) 1-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]ethanone. To a solution of 1-[7-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]ethanone (2.7 g, 9.5 mmol) in toluene (50 mL) was added successively *racemic*-BINAP (378 mg,
 15 0.6 mmol), cesium carbonate (4.7 g, 14.3 mmol), cyclopentylamine (4.7 mL, 47.5 mmol), and palladium (II) acetate (86 mg, 0.4 mmol). The resultant mixture was heated to 95°C for 2.5 hours at which time the reaction was judged complete by thin layer chromatography. The solution was cooled to room temperature and ether was added. The organic layer was washed with water and brine. The aqueous layer was
 20 extracted with ether and the combined organics dried over magnesium sulfate. Filtration and concentration followed by flash chromatography (4:1 hexanes-ethyl acetate) provided 1-[7-(cyclopentylamino)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]ethanone (3.1 g, 95%) as a yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.62 (d, 1 H), 7.55 (dd, 2 H), 7.40 (t, 1 H), 7.15 (t, 2 H), 6.10 (d, 1 H), 5.99 (d, 1 H), 3.94 (m, 1 H), 2.09 (s, 3 H),
 25 2.12-2.04 (m, 2 H), 1.78-1.58 (m, 6 H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 192.63, 163.28 (d, *J*_{CF} = 247.3 Hz), 154.89, 142.65, 142.38, 131.66 (d, *J*_{CF} = 8.3 Hz) 131.09, 130.03 (d, *J*_{CF} = 3.8 Hz), 115.33 (d, *J*_{CF} = 22.0 Hz), 111.32, 105.41, 91.97, 53.81, 33.21, 30.10, 23.96; ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -112.70; MS *m/z* 338 (M+1).

WO 02/48147

PCT/US01/44210

71

- f) (2*E*)-1-[7-(cyclopentylamino)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-one.
- A solution of 1-[7-(cyclopentylamino)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]ethanone (3.1 g, 9.2 mmol) in *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (25 mL) was
- 5 heated to reflux for 6 days. The mixture was cooled to room temperature, ethylacetate was added followed by water. The organic layer was washed with brine. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate and the combined organics were dried over magnesium sulfate. Filtration and concentration followed by flash chromatography (ethyl acetate) provided (2*E*)-1-[7-(cyclopentylamino)-2-(4-
- 10 fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-one (3.6 g, 99%) as a tinted oil. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.73-7.61 (m, 4 H), 7.32 (t, 1 H), 7.14 (t, 2 H), 6.03 (d, 1 H), 5.96 (d, 1 H), 5.05 (d, 1 H), 3.99 (m, 1 H), 5.15-2.42 (broad, 6 H), 2.19-2.08 (m, 2 H), 1.86-1.62 (m, 6 H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -113.75; MS *m/z* 393 (M+1).
- 15 g) *N*-Phenylguanidinium nitrate.
- To a room temperature solution of aniline (10.0 g, 107 mmol) in ethanol (100 mL) was added cyanamide (9.6 mL, 50 wt% in water, 123 mmol) followed by the dropwise addition of concentrated nitric acid (7.56 mL). The mixture was heated at reflux for 3.5 hours and allowed to cool to room temperature. The mixture was concentrated *in*
- 20 *vacuo* and the residue was crystallized from methanol/ethyl acetate/dichloromethane to yield *N*-phenylguanidinium nitrate (6.7 g, 32%) as a white crystalline solid. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.63 (s, 1 H), 7.44 (t, 2 H), 7.37 (broad s, 3 H), 7.29 (t, 1 H), 7.23 (d, 2 H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ 156.36, 135.99, 130.40, 127.19, 125.18; MS *m/z* 136 (M+1 of free base).
- 25 h) 3-(2-Anilino-4-pyrimidinyl)-*N*-cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-7-amine.
- To a solution of (2*E*)-1-[7-(cyclopentylamino)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-one (100 mg, 0.25 mmol) in *N,N*-
- 30 dimethylformamide (5 mL) was added *N*-phenylguanidinium nitrate (252 mg, 1.27 mmol) and potassium carbonate (175 mg, 1.27 mmol). The suspension was heated at

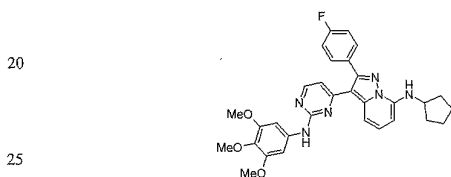
WO 02/48147

PCT/US01/44210

72

140 °C (bath temperature) for 21 hours. The mixture was cooled to room temperature, ether was added followed by water. The organic layer was washed with brine. The aqueous layer was extracted with ether and the combined organics were dried over magnesium sulfate. Filtration and concentration followed by flash chromatography (2:1 hexanes-ethyl acetate) provided 3-(2-anilino-4-pyrimidinyl)-N-cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-7-amine which was recrystallized from ether/hexanes (90 mg, 76%) to give a white crystalline solid. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.15 (d, 1 H), 7.69-7.59 (m, 5 H), 7.32-7.27 (m, 3 H), 7.18-7.13 (m, 3 H), 7.02 (t, 1 H), 6.49 (d, 1 H), 6.06-6.01 (m, 2 H), 4.01 (m, 1 H), 2.20-2.10 (m, 2 H), 1.86-1.64 (m, 6 H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 163.20 (d, *J*_{CF} = 246.6 Hz), 161.55, 160.11, 156.76, 152.27, 142.72, 141.15, 139.74, 131.47 (d, *J*_{CF} = 8.3 Hz), 129.72 (d, *J*_{CF} = 3.4 Hz), 128.82, 128.66, 122.28, 119.52, 115.60 (d, *J*_{CF} = 21.3 Hz), 110.83, 106.91, 105.15, 90.34, 53.86, 33.32, 24.05; MS *m/z* 465 (M+1).

15 Example 2: N-Cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)-3-[2-(3,4,5-trimethoxyanilino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-7-amine.



a) N-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)guanidinium nitrate.
To a room temperature solution of 3,4,5-trimethoxyaniline (3.46 g, 18.9 mmol) in ethanol (20 mL) was added cyanamide (1.68 mL, 50 wt% in water, 21.7 mmol) followed by the dropwise addition of concentrated nitric acid (1.33 mL). The mixture was heated at reflux for 13 hours and allowed to cool to room temperature. The mixture was concentrated *in vacuo* to approximately 70% of its original volume and ether was added. The resulting precipitate was isolated on a filter to yield N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)guanidinium nitrate (2.5 g, 46%) as a grey powder. ¹H NMR (DMSO-

30

35

WO 02/48147

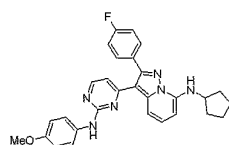
PCT/US01/44210

73

δ): δ 9.47 (s, 1 H), 7.29 (s, 3 H), 6.57 (s, 2 H), 3.80 (s, 6 H), 3.68 (s, 3 H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 155.78, 153.33, 136.07, 130.58, 102.90, 59.99, 55.96; MS m/z 226 ($M+1$ of free base).

- 5 b) *N*-Cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)-3-[2-(3,4,5-trimethoxyanilino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-7-amine.
- In a similar manner as described in **Example 1** from (2*E*)-1-[7-(cyclopentylamino)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-one (50 mg, 0.13 mmol) and *N*-(3,4,5-trimethoxyphenyl)guanidinium nitrate (183 mg, 0.64 mmol) was formed *N*-cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)-3-[2-(3,4,5-trimethoxyanilino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-7-amine (30 mg, 43%) as a yellow solid. ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.10 (d, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.65 (dd, 2 H), 7.36 (s, 1 H), 7.26 (m, 1 H), 7.14 (t, 2 H), 6.98 (s, 2 H), 6.42 (d, 1 H), 6.05-6.01 (m, 2 H), 4.00 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.80 (s, 6 H), 2.13 (m, 2 H), 1.82 (m, 2 H), 1.68 (m, 4 H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 163.24 (d, J_{CF} = 246.5 Hz), 161.65, 160.17, 156.62, 153.33, 152.24, 142.68, 141.12, 135.99, 133.41, 131.44 (d, J_{CF} = 8.4 Hz), 129.68, 128.73, 115.66 (d, J_{CF} = 21.2 Hz), 110.79, 106.91, 105.51, 97.52, 90.47, 61.02, 56.11, 53.88, 33.35, 24.05; MS m/z 555 ($M+1$).

- 20 Example 3: *N*-Cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)-3-[2-(4-methoxyanilino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-7-amine.



- 30 a) *N*-(4-Methoxyphenyl)guanidinium nitrate.
- To a room temperature solution of 4-methoxyaniline (10.0 g, 81.19 mmol) in ethanol (100 mL) was added cyanamide (7.24 mL, 50 wt% in water, 93.37 mmol) followed by the dropwise addition of concentrated nitric acid (5.71 mL). The mixture was heated at reflux for 3 hours and allowed to cool to room temperature. The resulting crystals

WO 02/48147

PCT/US01/44210

74

were isolated on a filter to yield *N*-(4-Methoxyphenyl)guanidinium nitrate (7.1 g, 38%) as a violet crystals. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.39 (s, 1 H), 7.22 (s, 3 H), 7.17 (d, 2 H), 6.99 (d, 2 H) < 3.76 (s, 3 H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ 158.17, 156.26, 127.48, 127.27, 114.90, 55.40; MS *m/z* 166 (M+1 of free base).

5

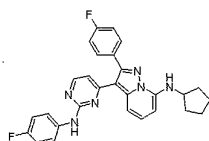
b) *N*-Cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)-3-[2-(4-methoxyanilino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-7-amine.

In a similar manner as described in **Example 1** from (2*E*)-1-[7-(cyclopentylamino)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-one (58 mg, 0.15 mmol) and *N*-(4-methoxyphenyl)guanidinium nitrate (168 mg, 0.74 mmol) was formed *N*-cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)-3-[2-(4-methoxyanilino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-7-amine (44 mg, 61%) as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.15 (d, 1 H), 7.70-7.66 (m, 3 H), 7.52-7.49 (d, 2 H), 7.33-7.30 (m, 2 H), 7.19 (t, 2 H), 6.92-6.89 (m, 2 H), 6.48 (d, 1 H), 6.09-6.04 (m, 2 H), 4.03 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 2.17 (m, 2 H), 1.90-1.65 (m, 6 H); ¹⁹F NMR (CDCl₃): δ -113.17; MS *m/z* 495 (M+1).

15

Example 4: *N*-Cyclopentyl-3-[2-(4-fluoroanilino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-7-amine.

20



a) *N*-(4-Fluorophenyl)guanidinium nitrate.

In a similar manner as described in **Example 1** from 4-fluoroaniline (10 g, 90 mmol) was obtained *N*-(4-fluorophenyl)guanidine nitrate (7.13 g, 37%) as a powder. ¹H NMR (D₂O): δ 7.23-7.08 (m, 4 H); ¹⁹F NMR (D₂O) δ -114.38; ¹³C NMR (D₂O) δ 161.99 (d, *J*_{CF} = 243.5 Hz), 156.83, 130.18 (d, *J*_{CF} = 3.0 Hz), 128.76 (d, *J*_{CF} = 9.1 Hz), 116.87 (d, *J*_{CF} = 22.8 Hz); MS *m/z* 154 (M+1 of free base).

30

WO 02/48147

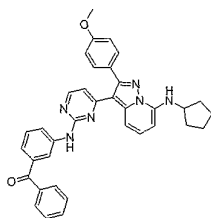
PCT/US01/44210

75

b) *N*-Cyclopentyl-3-[2-(4-fluoroanilino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-7-amine.

In a similar manner as described in **Example 1** from (2*E*)-1-[7-(cyclopentylamino)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-one (250 mg, 0.64 mmol) and *N*-(4-Fluorophenyl)guanidinium nitrate (685 mg, 3.15 mmol) was formed *N*-cyclopentyl-3-[2-(4-fluoroanilino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-7-amine (250 mg, 81%) as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.13 (d, 1 H), 7.65–7.59 (m, 3 H), 7.51 (m, 2 H), 7.28 (t, 1 H), 7.14 (t, 2 H), 6.89 (t, 2 H), 6.49 (d, 1 H), 6.05–6.01 (m, 2 H), 4.00 (m, 1 H), 2.18–2.10 (m, 2 H), 1.86–1.67 (m, 6 H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 163.21 (d, *J*_{CF} = 246.6 Hz), 161.56, 160.16, 158.46 (d, *J*_{CF} = 239.7 Hz), 156.84, 152.29, 142.75, 141.13, 135.71 (d, *J*_{CF} = 3.1 Hz), 131.6 (d, *J*_{CF} = 8.4 Hz), 129.73 (d, *J*_{CF} = 3.8 Hz), 128.69, 121.50 (d, *J*_{CF} = 8.3 Hz), 115.60 (d, *J*_{CF} = 21.3 Hz), 115.33 (d, *J*_{CF} = 22.0 Hz), 110.79, 106.84, 104.99, 90.35, 53.88, 33.32, 24.05; ¹⁹F NMR (CDCl₃): δ -113.09, -121.26; MS *m/z* 483 (M+1).

Example 5: [3-({4-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}amino)phenyl](phenyl)methanone.



a) 2-(6-Chloro-2-pyridinyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanone.

To a cold (0°C) solution of 6-chloro-2-picoline (18.3 mL, 166.5 mmol) and ethyl 4-methoxybenzoate (30.0 g, 166.5 mmol) in tetrahydrofuran (300 mL) was added lithium bis(trimethylsilyl)amide (333 mL, 1.0 M in tetrahydrofuran, 332.7 mmol) dropwise *via* a pressure equalizing funnel over 1 hour. Upon complete addition, the cold bath was removed and the resulting solution was heated at 45 °C for 15 hours. The mixture was

WO 02/48147

PCT/US01/44210

76

cooled to room temperature, and the solution was concentrated. Methanol was added to quench the reaction, resulting in the formation of a yellow precipitate. The precipitate was collected by filtration and dried to give 2-(6-chloro-2-pyridinyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanone (37.4 g, 86%) as a yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.99 (d, 2H), 7.57 (t, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 6.90 (d, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.83 (s, 3H); MS m/z 262 (M+1).

b) 2-(6-Chloro-2-pyridinyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanone oxime.

To a solution of 2-(6-chloro-2-pyridinyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanone (37.4 g, 142.9 mmol) in methanol (500 mL) was added hydroxylamine hydrochloride (49.7 g, 714.5 mmol) followed by the addition of a sodium hydroxide solution (28.6 g, 714.5 mmol in 50 mL of water). The resulting suspension was heated at reflux for 2 hours and then allowed to cool to room temperature. The mixture was concentrated and water was added to the resulting slurry. A white precipitate formed, which was collected by filtration, washed with water and dried to give 2-(6-chloro-2-pyridinyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanone oxime (38.7 g, 97%) as a white solid. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.23 (b, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.83 (dd, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.76 (s, 3H); MS m/z 277 (M+1).

c) 7-Chloro-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine.

To a solution of 2-(6-chloro-2-pyridinyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethanone oxime (38.7 g, 140 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (150 mL) at 0°C was added trifluoroacetic anhydride (20 mL, 140 mmol), keeping the temperature below 10°C during the addition. After the addition was complete, the reaction was warmed to 15°C. The solution was then cooled to 4°C and a solution of triethylamine (39 mL, 280 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (15 mL) was added over a period of 0.5 hours. The mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred at room temperature for 1.5 hours. To this mixture was added iron(II) chloride (0.18 g, 1.4 mmol) and the reaction was heated at 75°C for 15 hours. The reaction mixture was poured into water (300 mL). The resulting suspension was extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated to a solid. This solid was

WO 02/48147

PCT/US01/44210

77

recrystallized from methanol to give 7-chloro-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (18.7 g, 52%) as pale yellow needles. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.91 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.83 (s, 3H); MS *m/z* 259 (M+1).

5

d) 1-[7-(Chloro)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]ethanone.

To a solution of 7-chloro-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (18.7 g, 72.4 mmol) in toluene (300 mL) at room temperature was added acetic anhydride (8.2 mL, 86.9 mmol). Boron trifluoride diethyletherate (10.1 mL, 79.6 mmol) was then added dropwise and the resulting solution was heated at reflux for 4 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and quenched by the dropwise addition of saturated aqueous sodium bicarbonate. The reaction was extracted with ethyl acetate, and the ethyl acetate phase washed with brine, dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated. The residue was purified by recrystallization from ethyl acetate-hexanes to give 1-[7-(chloro)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]ethanone (14.2 g, 65%) as reddish needles. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.37 (dd, 1H), 7.49 (dd, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.98 (dd, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); MS *m/z* 301 (M+1).

20 e) 1-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]ethanone.

To a solution of 1-[7-(chloro)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]ethanone (5.0 g, 16.6 mmol) in toluene (100 mL) was added successively *racemic*-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (620 mg, 1.0 mmol), cesium carbonate (8.12 g, 24.9 mmol), cyclopentylamine (8.2 mL, 83.1 mmol), and palladium (II) acetate (150 mg, 0.66 mmol). The resulting mixture was stirred at 95°C for 4 hours, at which time the reaction was judged complete by thin layer chromatography. The solution was cooled to room temperature and diethyl ether and water were added to the reaction mixture. The phases were separated, and the aqueous phase again extracted with diethyl ether. The combined organic phases were dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated. The resulting residue was purified by flash chromatography

30

WO 02/48147

PCT/US01/44210

78

(4:1 hexanes:ethyl acetate) to give 1-[7-(cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]ethanone (5.66 g, 97%) as a yellow foam.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.65 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.39 (t, 1H), 6.99 (d, 2H), 6.09 (d, 1H), 6.01 (d, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 2H) 1.76-1.22 (m, 6H); MS *m/z* 350 (M+1).

f) (2*E*)-1-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-one.

A solution of 1-[7-(cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]ethanone (5.56 g, 15.9 mmol) in *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (25 mL) was heated at reflux for 5 days. The mixture was allowed to cool to room temperature. Water was added and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated. The resulting residue was purified by flash chromatography (7:3 ethyl acetate:acetone) to give (2*E*)-1-[7-(cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-one (5.97 g, 93%) as a colored syrup: ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.96-7.59 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.93 (d, 2H), 5.97-5.94 (m, 2H), 5.07 (d, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.0-2.3 (m, 6H), 2.07 (m, 2H), 1.76-1.60 (m, 6H); MS *m/z* 405 (M+1).

g) *N*-(3-Benzoylphenyl)guanidinium nitrate

To a room temperature solution of 3-aminobenzophenone (4.0 g, 20.2 mmol) in ethanol (50 mL) was added cyanamide (1.8 mL, 50 wt% in water, 23.3 mmol) followed by the dropwise addition of concentrated nitric acid (1.42 mL). The mixture was heated at reflux for 2 hours and then additional cyanamide (1.8 mL, 50 wt% in water, 23.3 mmol) and nitric acid (1.42 mL) were added. The mixture was heated for an additional 1 hour then allowed to cool to room temperature. Ether was added and the precipitate collected on a filter. This material was recrystallized from methyl acetate/methanol/ether to yield *N*-(3-benzoylphenyl)guanidinium nitrate (2.5 g, 41%) as a white crystalline solid. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.75 (s, 1 H), 7.76 (d, 2 H), 7.69 (t, 1 H), 7.61 (d, 2 H), 7.58-7.49 (m, 9 H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ 195.01, 155.76, 138.31,

WO 02/48147

PCT/US01/44210

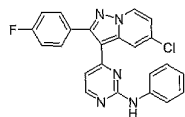
79

136.65, 135.80, 132.99, 130.05, 129.71, 128.67, 128.44, 127.39, 125.34; MS m/z 240 (M+1 of free base).

h) [3-{{4-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}amino}phenyl](phenyl)methanone.

To a solution of (2*E*)-1-[7-(cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-one (100 mg, 0.25 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (5 mL) was added *N*-(3-benzoylphenyl)guanidinium nitrat (223 mg, 0.74 mmol) and potassium carbonate (102 mg, 0.74 mmol). The suspension was heated at 140 °C (bath temperature) for 18 hours. The mixture was cooled to room temperature, ether was added followed by water. The organic layer was washed with brine. The aqueous layer was extracted with ether and the combined organics were dried over magnesium sulfate. Filtration and concentration followed by flash chromatography (4:1 to 2:1 hexanes-ethyl acetate) provided [3-{{4-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}amino}phenyl](phenyl)methanone (90 mg, 76%) as a yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.10 (d, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.81 (d, 2 H), 7.64 (d, 1 H), 7.57 (d, 2 H), 7.53-7.38 (m, 6 H), 7.22 (t, 1 H), 6.98 (d, 2 H), 6.53 (d, 1 H), 6.04-5.99 (m, 2 H); 4.00 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 2.12 (m, 2 H), 1.81-1.67 (m, 6 H); MS m/z 581 (M+1).

Example 6: 4-[5-Chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-phenyl-2-pyrimidinamine.



a) 2-(4-Chloro-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanone.

To a cold (0 °C) solution of 4-chloro-2-picoline (5.0 g, 39 mmol) and ethyl 4-fluorobenzoate (6.6 g, 39 mmol) in tetrahydrofuran (100 mL) was added lithium bis(trimethylsilyl)amide (80 mL, 1.0 M in tetrahydrofuran, 80 mmol) dropwise *via* a pressure equalizing funnel over 30 minutes. Upon complete addition, the cold bath

WO 02/48147

PCT/US01/44210

80

- was removed and the resulting solution was stirred at room temperature for 15 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and methanol was added to the reaction, resulting in the formation of a white precipitate. The precipitate was collected by filtration and dried to give 2-(4-chloro-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanone (9.6 g, 99%) as a white solid. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 7.90 (m, 3H), 7.11 (t, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.14 (m, 2H); ¹⁹F-NMR (DMSO-*d*₆): δ -115.67; MS *m/z* 250 (M+1).
- b) 2-(4-Chloro-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanone oxime.
- 10 To a solution of 2-(4-chloro-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanone (9.6 g, 38 mmol) in methanol (200 mL) was added hydroxylamine hydrochloride (13.5 g, 190 mmol) followed by the addition of a sodium hydroxide solution (7.8 g, 190 mmol in 50 mL of water). The resulting suspension was heated at reflux for 2 hours and then allowed to cool to room temperature. The mixture was concentrated and water was added to the
- 15 resulting slurry. A white precipitate formed, which was collected by filtration, washed with water and dried (magnesium sulfate) to give 2-(4-chloro-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanone oxime (8.45 g, 84%) as a white solid. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 11.56 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 4.29 (s, 2H); ¹⁹F-NMR (DMSO-*d*₆): δ -113.44; MS *m/z* 265 (M+1).
- 20 c) 5-Chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine.
- To a solution of 2-(4-chloro-2-pyridinyl)-1-(4-fluorophenyl)ethanone oxime (8.0 g, 30 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (50 mL) at 0°C was added trifluoroacetic anhydride (6.3 g, 30 mmol), keeping the temperature below 10°C during the addition. After the
- 25 addition was complete, the reaction was warmed to room temperature. The solution was then cooled to 4°C and a solution of triethylamine (8.4 mL, 60 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (20 mL) was added over a period of 0.5 hours. The mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 1.5 hours. To this mixture was added iron(II) chloride (40 mg) and the reaction was heated at 75°C for 15 hours.
- 30 The reaction mixture was poured into water (300 mL). The resulting suspension was extracted with ethyl acetate. The combined organics were dried (magnesium sulfate),

WO 02/48147

PCT/US01/44210

81

- filtered and concentrated to a solid residue. This residue was purified by flash chromatography (1:1 ethyl acetate-hexane) to give 5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (4.2 g, 57 %) as a white solid. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.36 (d, 1H), 7.93 (q, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.15 (t, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.69 (s, 1H); ¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ -113.30; MS *m/z* 247 (M+1).
- d) 5-Chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carbaldehyde.
Phosphorous oxychloride (0.6 mL, 6.4 mmol) was added to N,N-dimethylformamide (10 mL) and the resulting mixture stirred at room temperature for 10 minutes. 5-Chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine (1.0 g, 4.1 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 12 hours. The reaction mixture was poured into ice-water and neutralized to pH 7 with aqueous ammonium hydroxide. The resulting slurry was extracted with dichloromethane (3 x 40 mL). The combined organics were washed with brine, dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated to give, after recrystallization from acetonitrile, 5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carbaldehyde (0.95 g, 85 %) as a white solid. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 10.07 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.78 (q, 2H), 7.22 (t, 2H), 7.07 (dd, 1H); MS *m/z* 275 (M+1).
- e) 1-[5-Chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-butyne-1-one.
To a solution of 5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridine-3-carbaldehyde (0.93 g, 3.4 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) at -78°C was added ethynylmagnesium bromide (16 mL, 0.5 M in tetrahydrofuran, 8.0 mmol). The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 hour. Water was added to the reaction and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate phase was dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated to a solid residue. This residue was dissolved in dichloromethane (50 mL) and manganese dioxide (5 g) was added. This slurry was stirred at room temperature for 2 hours. The manganese dioxide was removed by filtration and the filtrate was concentrated to a solid. This solid was purified by flash chromatography (dichloromethane) to give 1-[5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-butyne-1-one (0.63 g, 62 % for two

WO 02/48147

PCT/US01/44210

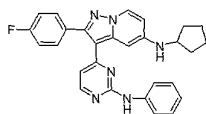
82

steps) as a white solid. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.52 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.69 (q, 2H), 7.18 (t, 2H), 7.07 (dd, 1H), 3.00 (s, 1H); $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ -111.69; MS m/z 299 ($M+1$).

- f) 4-[5-Chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-phenyl-2-pyrimidinamine.
- To a solution of 1-[5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-butyne-1-one (1.0 g, 3.36 mmol) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (4 mL) was added *N*-phenylguanidine nitrate (1.0 g, 5.0 mmol) and anhydrous potassium carbonate (0.7 g, 5.0 mmol). The resulting mixture was heated at 150 °C for 12 hours and concentrated *in vacuo* to a syrup. Ethyl acetate and water were added and the phases separated. The organic phase was dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated to a solid. This solid was crystallized from acetonitrile to give 500 mg (36 %) of 4-[5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-phenyl-2-pyrimidinamine as a yellow solid. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.48 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.64 (m, 4H), 7.42 (t, 2H), 7.1-7.25 (m, 4H), 6.93 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H); $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ -112.29; MS m/z 416 ($M+1$).

Example 7: *N*-(3-(2-Anilino-4-pyrimidinyl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl)-*N*-cyclopentylamine.

20



- To a solution of 4-[5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-phenyl-2-pyrimidinamine (100 mg, 0.24 mmol) in cyclopentylamine (5 mL) was added successively *racemic*-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (72 mg), cesium carbonate (200 mg), and palladium (II) acetate (16 mg). The resulting mixture was stirred at 100°C for 24 hours, then additional *racemic*-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (72 mg) and palladium (II) acetate (16 mg) were added and the reaction stirred at 100°C for additional 24 hours, at which time the reaction was judged complete by thin layer chromatography. The solution was cooled to room

WO 02/48147

PCT/US01/44210

83

temperature and ethyl acetate and water were added to the reaction mixture. The phases were separated, and the aqueous phase again extracted with ethyl acetate. The combined organic phases were dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated.

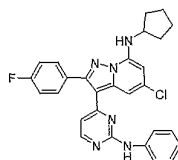
The resulting residue was purified by flash chromatography (1:1 hexanes:ethyl acetate)

- 5 to give *N*-[3-(2-anilino-4-pyrimidinyl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]-*N*-cyclopentylamine (40 mg, 36%) as a solid. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.21 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.65 (m, 4H), 7.4-7.24 (m, 4H), 7.18 (t, 2H), 7.06 (t, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.30 (dd, 1H), 4.16 (d, 1H), 3.68 (m, 1H), 1.4-2.2 (m, 8H); ¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ -113.32; MS *m/z* 466 (M+1).

10

Example 8: 3-(2-Anilino-4-pyrimidinyl)-5-chloro-*N*-cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-7-amine.

15



- To a solution of 4-[5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-phenyl-2-pyrimidinamine (100 mg, 0.24 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (5 mL) was added *n*-butyllithium (0.53 mL of 1.6M solution in hexane, 0.84 mmol) at -78°C. The resulting dark solution was stirred for 10 minutes, then quenched by the addition of carbon tetrachloride (1 mL). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and water and ethyl acetate were added to the mixture. The phases were separated and the ethyl acetate phase dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated to give 4-[5,7-dichloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-phenyl-2-pyrimidinamine as a dark foam. This foam was dissolved in cyclopentylamine (5 mL) and the resulting solution was heated to 100 °C for 8 hours. The excess cyclopentylamine was removed under reduced pressure and the resulting syrup was dissolved in ethyl acetate. The ethyl acetate phase was washed with water, dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated. The resulting residue was

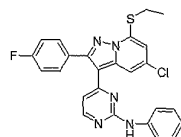
WO 02/48147

PCT/US01/44210

84

purified by flash chromatography (1:1 hexanes:ethyl acetate) to give 3-(2-anilino-4-pyrimidinyl)-5-chloro-*N*-cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-7-amine (15 mg, 13 % for 3 steps) as a foam. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.19 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.65 (4H), 7.39 (t, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.10 (t, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 6.06 (d, 1H), 4.00 (m, 1H), 2.1-2.0 (m, 2H), 2.0-1.6 (m, 6H); ¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ -112.65; MS *m/z* 499 (M+1).

Example 9: *N*-{4-[5-Chloro-7-(ethylsulfanyl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}-*N*-phenylamine.



15

To a solution of 4-[5-chloro-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-*N*-phenyl-2-pyrimidinamine (80 mg, 0.19 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL) was added *n*-butyllithium (0.43 mL of 1.6M solution in hexane, 0.67 mmol) at -78°C. The resulting dark solution was stirred for 10 minutes, then quenched by the addition of ethyl disulfide (0.08 mL, 6.5 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature, then water and ethyl acetate were added. The phases were separated and the ethyl acetate phase was washed with water, dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated. The resulting residue was crystallized from acetonitrile to give *N*-{4-[5-chloro-7-(ethylsulfanyl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}-*N*-phenylamine (20 mg, 22 %) as a solid. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.30 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.40 (t, 2H), 7.1-7.24 (m, 4H), 6.75 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 3.20 (q, 2H), 1.54 (t, 3H); ¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ -112.55; MS *m/z* 476 (M+1).

WO 02/48147

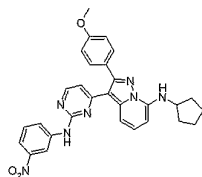
PCT/US01/44210

85

Example 10: *N*-Cyclopentyl-2-(4-methoxyphenyl)-3-[2-(3-nitroanilino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-7-amine.

5

10



a) *N*-(3-Nitrophenyl)guanidinium nitrate.

In a similar manner as described in **Example 1** from 3-nitroaniline (10 g, 72.4 mmol) was obtained *N*-(3-nitrophenyl)guanidinium nitrate (5.36 g, 31%) as a white crystalline solid. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.94 (s, 1 H), 8.13-8.08 (m, 2 H), 7.74-7.66 (m, 5 H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 155.66, 148.34, 137.05, 131.05, 130.62, 120.72, 118.99; MS *m/z* 181 (M+1 of free base).

20 b) *N*-Cyclopentyl-2-(4-methoxyphenyl)-3-[2-(3-nitroanilino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-7-amine.

In a similar manner as described in **Example 1** from (2*E*)-1-[7-(cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-one (200 mg, 0.50 mmol) and *N*-(3-nitrophenyl)guanidinium nitrate (360 mg, 1.48 mmol) was formed *N*-cyclopentyl-2-(4-methoxyphenyl)-3-[2-(3-nitroanilino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-7-amine (50 mg, 19 %) as a yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.68 (s, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.81-7.78 (m, 2 H), 7.66 (d, 1 H), 7.56 (d, 2 H), 7.36 (t, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 6.97 (d, 2 H), 6.63 (d, 1 H), 6.04-6.02 (m, 2 H), 3.99 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 2.13 (m, 2 H), 1.83-1.64 (m, 6 H); MS *m/z* 522 (M+1).

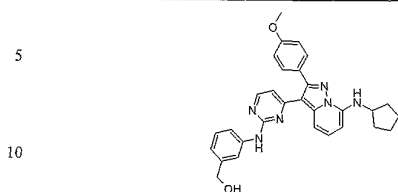
30

WO 02/48147

PCT/US01/44210

86

Example 11: [3-({4-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-
a]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}amino)phenyl]methanol.



a) *N*-[3-(hydroxymethyl)phenyl]guanidinium nitrate.

In a similar manner as described in Example 1 from 3-(hydroxymethyl)aniline (10 g, 81.3 mmol) was obtained *N*-[3-(hydroxymethyl)phenyl]guanidinium nitrate (6.0 g, 32%) as a white solid. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.62 (s, 1 H), 7.41–7.32 (m, 4 H), 7.22 (d, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 4.52 (s, 2 H); MS *m/z* 166 (M+1 of free base).

b) [3-({4-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}amino)phenyl]methanol.

In a similar manner as described in Example 1 from (2*E*)-1-[7-(cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-one (111 mg, 0.27 mmol) and *N*-[3-(hydroxymethyl)phenyl]guanidinium nitrate (313 mg, 1.37 mmol) was formed [3-({4-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}amino)phenyl]methanol (101 mg, 71 %) as a yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.10 (d, 1 H), 7.71–7.69 (m, 2 H), 7.57 (d, 2 H), 7.47–7.45 (m, 2 H), 7.28–7.22 (m, 3 H), 6.50 (d, 1 H), 6.04–5.99 (m, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 3.98 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 2.40 (broad, 1 H), 2.12 (m, 2 H), 1.85–1.65 (m, 6 H); MS *m/z* 507 (M+1).

30

WO 02/48147

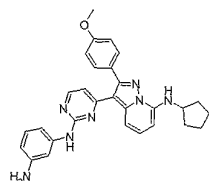
PCT/US01/44210

87

Example 12: *N'*-{4-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}-1,3-benzenediamine.

5

10

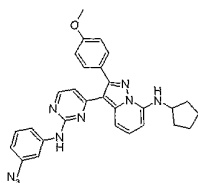


To a solution of *N*-cyclopentyl-2-(4-methoxyphenyl)-3-[2-(3-nitroanilino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-7-amine (167 mg, 0.32 mmol) in ethanol (10 mL) was added tin(II)chloride dihydrate (304 mg, 1.60 mmol). The mixture was heated to 75 °C for 8 hours and then cooled to room temperature. Saturated aqueous sodium bicarbonate was added followed by ether. The organic layer was washed with brine. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate and the combined organics were dried over magnesium sulfate. Filtration and concentration gave a solid residue which was purified by flash chromatography (1:1 hexanes-ethyl acetate to 100% ethyl acetate) to provide *N'*-{4-[7-(cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}-1,3-benzenediamine (40 mg, 25%) as a yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.15 (d, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 7.64 (d, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.34 (t, 1 H), 7.15-7.10 (m, 2 H), 7.03 (d, 2 H), 6.86 (d, 1 H), 6.55 (d, 1 H), 6.40 (d, 1 H), 6.11-6.06 (m, 2 H), 4.05 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H) < 3.69 (broad, 2 H), 2.18 (m, 2 H), 1.90-1.66 (m, 6 H); MS *m/z* 492 (M+1).

25

Example 13: 3-[2-(3-Azidoanilino)-4-pyrimidinyl]-*N*-cyclopentyl-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-7-amine.

30



WO 02/48147

PCT/US01/44210

88

The following transformation was performed in the dark. To a cold (0 °C) solution of *N*⁶-{4-[7-(cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}-1,3-benzenediamine (16.5 mg, 0.03 mmol) in acetic acid/water (80/20, 1 mL) was added aqueous sodium nitrite (0.32 mL of a stock solution prepared by dissolving 200 mg of sodium nitrite in 25 mL water, 0.04 mmol). The resultant dark solution was stirred at 0 °C for 15 minutes. Aqueous sodium azide (0.11 mL of a stock solution prepared by dissolving 200 mg of sodium azide in 10 mL of water, 0.04 mmol) was added and the resultant solution was stirred for 1.5 hours over which time it was allowed to warm to room temperature. Ether was added and the solution made basic by dropwise addition of saturated aqueous sodium bicarbonate. The organic layer was washed with brine. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate and the combined organics were dried over magnesium sulfate. Filtration and concentration gave a solid residue which was purified by flash chromatography (4:1 to 2:1 hexanes-ethyl acetate) to provide 3-[2-(3-azidoanilino)-4-pyrimidinyl]-*N*-cyclopentyl-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-7-amine (4 mg, 23%) as a tinted solid. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.12 (d, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 7.60-7.56 (m, 3 H), 7.33-7.25 (m, 3 H), 6.98 (d, 2 H), 6.70 (d, 1 H), 6.54 (d, 1 H), 6.05-6.04 (m, 2 H), 4.00 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 2.13 (m, 2 H), 1.85-1.58 (m, 6 H); MS *m/z* 518 (M+1).

20 Example 14: Biological Activity

In the following example, "MEM" means Minimal Essential Media; "FBS" means Fetal Bovine Serum; "NP40" and "Igepal" are detergents; "MOI" means Multiplicity of Infection; "NaOH" means sodium hydroxide; "MgCl₂" means magnesium chloride; "dATP" means deoxyadenosine 5' triphosphate; "dUTP" means deoxyuridine 5' triphosphate; "dCTP" means deoxycytidine 5' triphosphate; "dGTP" means deoxyguanosine 5' triphosphate; "GuSCN" means Guanidinium thiocyanate; "EDTA" means ethylenediamine tetraacetic acid; "TE" means Tris-EDTA; "SCC" means sodium chloride/sodium citrate; "APE" means a solution of ammonia acetate, ammonia phosphate, EDTA; "PBS" means phosphate buffered saline; and "HRP" means horseradish peroxidase.

WO 02/48147

PCT/US01/44210

89

a) Tissue Culture and HSV infection.

Vero 76 cells were maintained in MEM with Earle's salts, L-glutamine, 8% FBS (Hyclone, A-1111-L) and 100 units/mL Penicillin-100 µg/mL Streptomycin. For assay conditions, FBS was reduced to 2%. Cells are seeded into 96-well tissue culture plates at a density of 5×10^4 cells/well after being incubated for 45 min at 37°C in the presence of HSV-1 or HSV-2 (MOI = 0.001). Test compounds are added to the wells and the plates are incubated at 37°C for 40- 48 hours. Cell lysates are prepared as follows: media was removed and replaced with 150 µL/well 0.2 N NaOH with 1% Igepal CA 630 or NP-40. Plates were incubated up to 14 days at room temperature in a humidified chamber to prevent evaporation.

(b) Preparation of detection DNA.

For the detection probe, a gel-purified, digoxigenin-labeled, 710-bp PCR fragment of the HSV UL-15 sequence was utilized. PCR conditions included 0.5 µM primers, 180 µM dTTP, 20 µM dUTP-digoxigenin (Boehringer Mannheim 1558706), 200 µM each of dATP, dCTP, and dGTP, 1X PCR Buffer II (Perkin Elmer), 2.5 mM MgCl₂, 0.025 units/µL of AmpliTaq Gold polymerase (Perkin Elmer), and 5 ng of gel-purified HSV DNA per 100 µL. Extension conditions were 10 min at 95°C, followed by 30 cycles of 95°C for 1 min, 55°C for 30 sec, and 72°C for 2 min. The amplification was completed with a 10-min incubation at 72°C. Primers were selected to amplify a 728 bp probe spanning a section of the HSV1 UL15 open reading frame (nucleotides 249-977). Single-stranded transcripts were purified with Promega M13 Wizard kits. The final product was mixed 1:1 with a mixture of 6 M GuSCN, 100 mM EDTA and 200 µg/mL herring sperm DNA and stored at 4°C.

(c) Preparation of capture plates.

The capture DNA plasmid (HSV UL13 region in pUC) was linearized by cutting with Xba I, denatured for 15 min at 95°C and diluted immediately into Reacti-Bind DNA Coating Solution (Pierce, 17250, diluted 1:1 with TE buffer, pH 8) at 1 ng/µL. 75 µL/well were added to Corning (#3922 or 9690) white 96-well plates and incubated at room temperature for at least 4 hrs before washing twice with 300 µL/well 0.2X

WO 02/48147

PCT/US01/44210

90

SSC/0.05% Tween-20 (SSC/T buffer). The plates were then incubated overnight at room temperature with 150 μ L/well 0.2 N NaOH, 1% IGEPAL and 10 μ g/mL herring sperm DNA.

5 (d) Hybridization.

Twenty-seven (27) μ L of cell lysate was combined with 45 μ L of hybridization solution (final concentration: 3M GuSCN, 50 mM EDTA, 100 μ g/ml salmon sperm DNA, 5X Denhardt's solution, 0.25X APE, and 5 ng of the digoxigenin-labeled detection probe). APE is 1.5 M NH₄-acetate, 0.15 M ammonium phosphate monobasic, and 5 mM EDTA adjusted to pH 6.0. Mineral oil (50 μ L) was added to prevent evaporation. The hybridization plates were incubated at 95°C for 10 minutes to denature the DNA, then incubated at 42°C overnight. The wells were washed 6X with 300 μ L/well SSC/T buffer then incubated with 75 μ L/well anti-digoxigenin- HRP-conjugated antibody (Boehringer Mannheim 1207733, 1:5000 in TE) for 30 min at room temperature. The wells were washed 6X with 300 μ L/well with PBS/0.05% Tween-20 before 75 μ L/well SuperSignal LBA substrate (Pierce) was added. The plates were incubated at room temperature for 30 minutes and chemiluminescence was measured in a Wallac Victor reader.

20 e) Results.

The following results were obtained for HSV-1.

Example No.	IC ₅₀ (μ M)
1	0.5
2	0.4
3	1.25
4	0.6
5	2.8
6	14
7	3.3
8	0.16
9	2

WO 02/48147

PCT/US01/44210

91

Example No.	IC ₅₀ (μM)
10	1
11	0.7
12	0.7
13	0.8

The results demonstrate that the compounds of the present invention are useful for the treatment and prophylaxis of herpes viral infections.

1. A compound of formula (I):

1. A compound of formula (I):



10

s is 0 or 1:

p is 0, 1, 2 or 3:

15 R¹ and R² are the same or different and are each independently selected from the group consisting of halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, -R¹⁰cycloalkyl, -NR^{R8}, Ay, -NHR¹⁰Ay, -NR¹⁰Ay, Het, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰Ay, -R¹⁰Het, -OR¹, -OAY, -OHet, -OR¹⁰Ay, -OR¹⁰Het, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)Ay, -C(O)Het, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷Ay, -C(O)NHR¹⁰Het, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷Ay, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷Ay, -R¹⁰SO₂NHCDR⁹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁹, -S(O)₂R⁹, cyano, azido and nitro; or

20 two adjacent R² groups together with the atoms to which they are bonded form a 5- or 6-membered cycloalkyl or heterocyclic group containing 1 or 2 heteroatoms; or

25 R² is in the C-6 position and R¹ and R² together with the atoms to which they are bonded form a 5- or 6-membered cycloalkyl or heterocyclic group containing 1 or 2 heteroatoms;

30 wherein when s is 0, p is 1, 2 or 3 and at least one R² is selected from the group consisting of -NR⁷R⁸, -NHR¹⁰Ay, -NR¹⁰Ay, -NHHet, and -NHR¹⁰Het;

WO 02/48147

PCT/US01/44210

93

- each R^7 and R^8 are the same or different and are each independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, $-R^{10}$ cycloalkyl, $-OR^9$, $-R^{10}OR^9$, $-NR^9R^{11}$, $-R^{10}NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-C(O)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^9R^{11}$, $-SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHSo_2R^9$, $-SO_2R^{10}$, $-R^{10}SO_2R^{10}$, $-R^{10}NHCOR^9$, and $-R^{10}SO_2NHCOR^9$;
- each R^9 and R^{11} are the same or different and are each independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, $-R^{10}$ cycloalkyl, $-R^{10}OH$, $-R^{10}OR^{10}$, and $-R^{10}NR^{10}R^{10}$;
- each R^{10} is the same or different and is independently selected from the group consisting of alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, and alkynyl;
- Ay is aryl;
- Het is a 5- or 6-membered heterocyclic or heteroaryl group;
- n is 0, 1 or 2;
- Y is N or CH;
- R^3 and R^4 are the same or different and are each independently selected from the group consisting of H, halo, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, $-OR^7$, $-R^{10}OR^7$, $-R^{10}OAY$, $-NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-C(O)R^7$, $C(O)AY$, $-CO_2R^7$, $-CO_2AY$, $-SO_2NHR^9$, AY , $-OAY$, $-NR^7AY$, $-R^{10}NR^7AY$, Het, $-NHHet$, and $-NHR^{10}Het$;
- R^6 is selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, $-R^{10}$ cycloalkyl, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-C(O)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^9R^{11}$, $-SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHSo_2R^9$, $-SO_2R^{10}$, $-R^{10}SO_2R^{10}$, $-R^{10}NHCOR^9$, and $-R^{10}SO_2NHCOR^9$;
- q and q' are the same or different and are each independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;
- each R^5 and R^6 are the same or different and are each independently selected from the group consisting of halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, $-R^{10}$ cycloalkyl, $-NR^7R^8$, AY , $-NHR^{10}AY$, $-NR^7AY$, Het, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-OR^7$, $-OAY$, $-OHet$, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7AY$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)AY$,

WO 02/48147

PCT/US01/44210

94

- $-\text{C}(\text{O})\text{Het}$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{R}^{10}\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{10}\text{Het}$,
 $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{NHC}(\text{NH})\text{NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^7\text{R}^8$,
 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{NH})\text{NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NHCOR}^8$,
 $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, cyano, azido and nitro; or
 5 two adjacent R^5 or R^6 groups together with the atoms to which they are
 bonded form a 5- or 6-membered cycloalkyl, aryl, heterocyclic group
 containing 1 or 2 heteroatoms or heteroaryl group containing 1 or 2
 heteroatoms; and
 pharmaceutically acceptable salts, solvates and physiologically functional derivatives
 10 thereof.
2. The compound according to claim 1 wherein s is 1.
3. The compound according to any of claims 1 or 2 wherein p is 0 or 1.
- 15 4. The compound according to any of claims 1-3 wherein R^1 is selected from the
 group consisting of halo, alkyl, cycloalkyl, $-\text{R}^{10}\text{cycloalkyl}$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, Ay , $-\text{NHR}^{10}\text{Ay}$, $-\text{NR}^7\text{Ay}$,
 Het , $-\text{NHHet}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$, $-\text{OR}^7$, $-\text{OAY}$, $-\text{OHet}$, $-\text{R}^{10}\text{OR}^8$, $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, cyano, azido and nitro.
- 20 5. The compound according to any of claims 1-3 wherein R^1 is selected from the
 group consisting of halo, alkyl, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{Ay}$, Het , $-\text{NHHet}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$, $-\text{OR}^7$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ and $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$.
- 25 6. The compound according to any of claims 1-5 wherein each R^2 is the same or
 different and is independently selected from the group consisting of halo, alkyl, $-\text{OR}^7$,
 $-\text{R}^{10}\text{OR}^8$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{C}(\text{O})\text{Het}$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, Ay , $-\text{OAY}$, $-\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Ay}$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{Ay}$, Het , $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{10}\text{Het}$, $-\text{NHHet}$, $-\text{NHR}^{10}\text{Het}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$, cyano, azido and nitro.

WO 02/48147

PCT/US01/44210

95

7. The compound according to any of claims 1-5, wherein each R^2 is the same or different and is independently selected from the group consisting of halo, alkyl, $-NR^7R^8$, $-NR^7Ay$, $-NHHet$ and $-C(O)NR^7R^8$.
8. The compound according to any of claims 1-7 wherein Y is N.
9. The compound according to any of claims 1-7 wherein Y is CH.
10. The compound according to any of claims 1-9 wherein R^3 and R^4 are the same or different and are each independently selected from the group consisting of H, halo, alkyl, $-OR^7$, $-R^{10}OR^7$, $-NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-CO_2R^7$ and Ay .
11. The compound according to any of claims 1-9 wherein R^3 and R^4 are each H.
12. The compound according to any of claims 1-11 wherein q is selected from the group consisting of 0, 1 and 2.
13. The compound according to any of claims 1-12 wherein q' is selected from the group consisting of 0, 1, 2 and 3.
14. The compound according to any of claims 1-13 wherein q is 1.
15. The compound according to any of claims 1-14 wherein each R^5 and R^6 are the same or different and are each independently selected from the group consisting of halo, alkyl, alkenyl, $-OR^7$, $-CO_2R^8$, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, Ay , $-O Ay$, $-NR^7Ay$, $-NHR^{10}Ay$, $-C(O)NR^7Ay$, Het , $-S(O)_2NR^7R^8$, cyano, nitro and azido.
16. The compound according to any of claims 1-14, wherein each R^5 and R^6 are the same or different and are each independently selected from the group consisting of halo, alkyl, $-OR^7$, $-NR^7R^8$, cyano, nitro and azido.

WO 02/48147

PCT/US01/44210

96

17. The compound according to any of claims 1-16, wherein R^6 is selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, $-R^{10}$ cycloalkyl, $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$, $-C(O)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^9R^{11}$, $-SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-SO_2R^{10}$ and $-R^{10}SO_2NHCOR^9$.
- 5 18. The compound according to any of claims 1-16, wherein R^6 is H.
19. A compound selected from the group consisting of:
- 3-(2-Anilino-4-pyrimidinyl)-*N*-cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-7-amine;
- 10 *N*-Cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)-3-[2-(3,4,5-trimethoxyanilino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-7-amine;
- N*-Cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)-3-[2-(4-methoxyanilino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-7-amine;
- N*-Cyclopentyl-3-[2-(4-fluoroanilino)-4-pyrimidinyl]-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-7-amine;
- 15 [3-({4-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}amino)phenyl](phenyl)methanone;
- N*-[3-(2-Anilino-4-pyrimidinyl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]-*N*-cyclopentylamine;
- 20 3-(2-Anilino-4-pyrimidinyl)-5-chloro-*N*-cyclopentyl-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-7-amine;
- N*-{4-[5-Chloro-7-(ethylsulfanyl)-2-(4-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}-*N*-phenylamine;
- N*-Cyclopentyl-2-(4-methoxyphenyl)-3-[2-(3-nitroanilino)-4-pyrimidinyl]pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-7-amine;
- 25 [3-({4-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}amino)phenyl)methanol;
- N*⁶-{4-[7-(Cyclopentylamino)-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-yl]-2-pyrimidinyl}-1,3-benzenediamine; and
- 30 3-[2-(3-Azidoanilino)-4-pyrimidinyl]-*N*-cyclopentyl-2-(4-methoxyphenyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-7-amine;

WO 02/48147

PCT/US01/44210

97

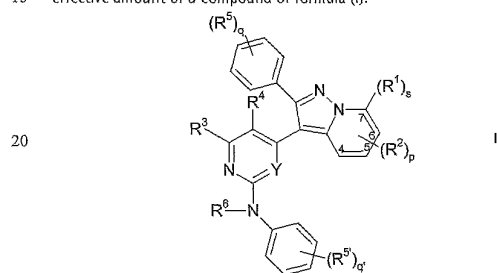
and pharmaceutically acceptable salts, solvates and physiologically functional derivatives thereof.

20. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any of
5 claims 1-19.

21. A pharmaceutical composition according to claim 20 further comprising a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

10 22. A pharmaceutical composition according to claim 20 further comprising an antiviral agent selected from the group consisting of aciclovir and valaciclovir.

23. A method for the prophylaxis or treatment of herpes viral infections in an animal, said method comprising administering to the animal a therapeutically
15 effective amount of a compound of formula (I):



25 wherein:

s is 0 or 1;

p is 0, 1, 2 or 3;

R¹ and R² are the same or different and are each independently selected from the

30 group consisting of halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl,
-R¹⁰cycloalkyl, -NR⁷R⁸, Ay, -NHR¹⁰Ay, -NR⁷Ay, Het, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰Ay,
-R¹⁰Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -OR¹⁰Ay, -OR¹⁰Het, -R¹⁰OR⁸, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay,

- $-R^{10}C(O)R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)Ay$, $-C(O)Het$, $-CO_2R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-C(O)NR^7R^8$,
 $-C(O)NR^2Ay$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$,
 $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$, $-C(NH)NR^7Ay$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-S(O)_2NR^7R^8$,
 $-S(O)_2NR^7Ay$, $-R^{10}SO_2NHCOR^9$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^9$, $-S(O)_nR^9$, cyano, azido
 5 and nitro; or
 two adjacent R^2 groups together with the atoms to which they are bonded
 form a 5- or 6-membered cycloalkyl or heterocyclic group containing 1 or 2
 heteroatoms; or
 R^2 is in the C-6 position and R^1 and R^2 together with the atoms to which they
 10 are bonded form a 5- or 6-membered cycloalkyl or heterocyclic group
 containing 1 or 2 heteroatoms;
 each R^7 and R^8 are the same or different and are each independently selected
 from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl,
 $-R^{10}cycloalkyl$, $-OR^9$, $-R^{10}OR^9$, $-NR^9R^{11}$, $-R^{10}NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-C(O)R^9$,
 15 $-CO_2R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-C(O)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-C(S)NR^9R^{11}$,
 $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^9R^{11}$,
 $-SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHSo_2R^9$, $-SO_2R^{10}$, $-R^{10}SO_2R^{10}$,
 $-R^{10}NHCOR^9$, and $-R^{10}SO_2NHCOR^9$;
 each R^9 and R^{11} are the same or different and are each independently selected
 20 from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, $-R^{10}cycloalkyl$, $-R^{10}OH$,
 $-R^{10}OR^{10}$, and $-R^{10}NR^{10}R^{10}$;
 each R^{10} is the same or different and is independently selected from the group
 consisting of alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, and alkynyl;
 Ay is aryl;
 25 Het is a 5- or 6-membered heterocyclic or heteroaryl group;
 n is 0, 1 or 2;
 Y is N or CH;
 R^3 and R^4 are the same or different and are each independently selected from the
 group consisting of H, halo, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, $-OR^7$, $-R^{10}OR^7$, $-R^{10}OAy$,
 30 $-NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-C(O)R^7$, $C(O)Ay$, $-CO_2R^7$, $-CO_2Ay$, $-SO_2NHR^9$, Ay , $-OAy$,
 $-NR^7Ay$, $-R^{10}NR^7Ay$, Het , $-NHHet$, and $-NHR^{10}Het$;

WO 02/48147

PCT/US01/44210

99

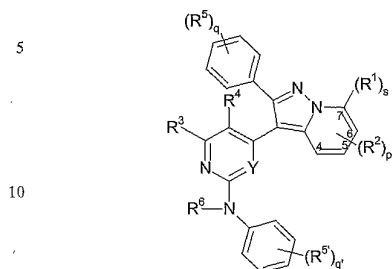
- R^6 is selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, $-R^{10}$ cycloalkyl, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-C(O)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^9R^{11}$, $-SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHCO_2R^9$, $-SO_2R^{10}$, $-R^{10}SO_2R^{10}$, $-R^{10}NHCOR^9$, and $-R^{10}SO_2NHCOR^9$;
- q and q' are the same or different and are each independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;
- each R^5 and $R^{5'}$ are the same or different and are each independently selected from the group consisting of halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, $-R^{10}$ cycloalkyl, $-NR^7R^8$, Ay , $-NHR^{10}Ay$, $-NR^7Ay$, Het , $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-OR^7$, $-OAY$, $-OHet$, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7Ay$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)Ay$, $-C(O)Het$, $-CO_2R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)NR^7Ay$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$, $-C(NH)NR^7Ay$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7Ay$, $-R^{10}SO_2NHCOR^9$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^9$, $-S(O)_2R^9$, cyano, azido and nitro; or two adjacent R^5 or $R^{5'}$ groups together with the atoms to which they are bonded form a 5- or 6-membered cycloalkyl, aryl, heterocyclic group containing 1 or 2 heteroatoms or heteroaryl group containing 1 or 2 heteroatoms;
- or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or physiologically functional derivative thereof.
24. The method according to claim 23, wherein said herpes viral infection is selected from the group consisting of herpes simplex virus 1, herpes simplex virus 2, cytomegalovirus, Epstein Barr Virus, herpes zoster virus, human herpes virus 6, human herpes virus 7 and human herpes virus 8.

WO 02/48147

PCT/US01/44210

100

25. A method for the prophylaxis or treatment of conditions or diseases associated with herpes viral infections in an animal, comprising administering to the animal a therapeutically effective amount of a compound of formula (I):



WO 02/48147

PCT/US01/44210

101

- each R^7 and R^8 are the same or different and are each independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, $-R^{10}$ cycloalkyl, $-OR^9$, $-R^{10}OR^9$, $-NR^9R^{11}$, $-R^{10}NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-C(O)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^9R^{11}$, $-SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHSO_2R^9$, $-SO_2R^{10}$, $-R^{10}SO_2R^{10}$, $-R^{10}NHCOR^9$, and $-R^{10}SO_2NHCOR^9$;
- each R^9 and R^{11} are the same or different and are each independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, $-R^{10}$ cycloalkyl, $-R^{10}OH$, $-R^{10}OR^{10}$, and $-R^{10}NR^{10}R^{10}$;
- each R^{10} is the same or different and is independently selected from the group consisting of alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, and alkynyl;
- Ay is aryl;
- Het is a 5- or 6-membered heterocyclic or heteroaryl group;
- n is 0, 1 or 2;
- Y is N or CH;
- R^3 and R^4 are the same or different and are each independently selected from the group consisting of H, halo, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, $-OR^7$, $-R^{10}OR^7$, $-R^{10}OAY$, $-NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-C(O)R^7$, $C(O)AY$, $-CO_2R^7$, $-CO_2AY$, $-SO_2NHR^8$, Ay, $-OAY$, $-NR^7AY$, $-R^{10}NR^7AY$, Het, $-NHHet$, and $-NHR^{10}Het$;
- R^6 is selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, $-R^{10}$ cycloalkyl, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-C(O)R^9$, $-CO_2R^9$, $-R^{10}CO_2R^9$, $-C(O)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$, $-C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$, $-C(NH)NR^9R^{11}$, $-SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$, $-R^{10}NHSO_2R^9$, $-SO_2R^{10}$, $-R^{10}SO_2R^{10}$, $-R^{10}NHCOR^9$, and $-R^{10}SO_2NHCOR^9$;
- q and q' are the same or different and are each independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;
- each R^5 and R^9 are the same or different and are each independently selected from the group consisting of halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, $-R^{10}$ cycloalkyl, $-NR^7R^8$, Ay, $-NHR^{10}AY$, $-NR^7AY$, Het, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-OR^7$, $-OAY$, $-OHet$, $-R^{10}OR^9$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7AY$, $-R^{10}C(O)R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)AY$,

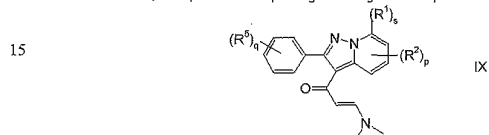
WO 02/48147

PCT/US01/44210

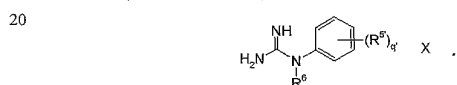
102

- $-\text{C}(\text{O})\text{Het}$, $-\text{CO}_2\text{R}^9$, $-\text{R}^{10}\text{CO}_2\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{10}\text{Het}$,
 $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{NHC}(\text{NH})\text{NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^7\text{R}^8$,
 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{NH})\text{NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{Ay}$, $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NHCOR}^9$,
 $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^{11}$, $-\text{R}^{10}\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$, cyano, azido and nitro; or
 5 two adjacent R^5 or R^5 groups together with the atoms to which they are
 bonded form a 5- or 6-membered cycloalkyl, aryl, heterocyclic group
 containing 1 or 2 heteroatoms or heteroaryl group containing 1 or 2
 heteroatoms;
 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or physiologically functional derivative
 10 thereof.

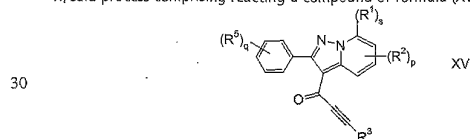
26. A process for preparing the compound according to claim 1, wherein Y is N; R^3
 is H and R^4 is H, said process comprising reacting the compound of formula (IX):



with a compound of formula (X):



27. A process for preparing the compound according to claim 1 wherein Y is N; R^3
 25 is selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, $-\text{R}^{10}\text{OR}^7$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$
 where R^7 and R^8 are not H, $-\text{R}^{10}\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^8$, Ay, and Het and R^4 is
 H, said process comprising reacting a compound of formula (XV):

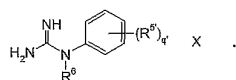


WO 02/48147

PCT/US01/44210

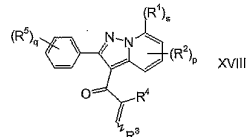
103

with a compound of formula (X):



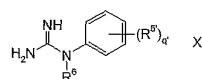
5

28. A process for preparing the compound according to claim 1, wherein Y is N, said process comprising reacting a compound of formula (XVIII):



10

with a compound of formula (X):



15

followed by oxidative aromatization.

29. The process according to any of claims 26-28 further comprising the step of converting a compound of formula (I) to a pharmaceutically acceptable salt, solvate or physiologically functional derivative thereof.

30. The process according to any of claims 26-28 further comprising the step of converting a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or physiologically functional derivative thereof to another compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or physiologically functional derivative thereof.

31. A compound according to any of claims 1-19 for use in therapy.

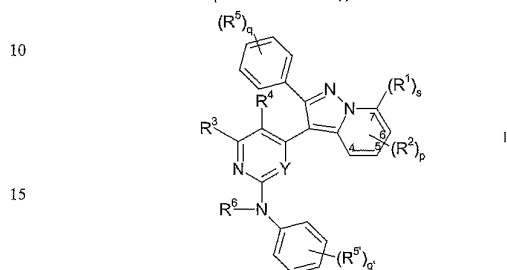
30

WO 02/48147

PCT/US01/44210

104

32. A compound according to any of claims 1-19, for use in the prophylaxis or treatment of herpes viral infections in an animal.
33. A compound according to any of claims 1-19, for use in the prophylaxis or treatment of conditions or diseases associated with herpes viral infections in an animal.
34. The use of a compound of formula (I):



wherein:

- s is 0 or 1;
- 20 p is 0, 1, 2 or 3;
- R¹ and R² are the same or different and are each independently selected from the group consisting of halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, -R¹⁰cycloalkyl, -NR⁷R⁸, Ay, -NHR¹⁰Ay, -NR⁷Ay, Het, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰Ay, -R¹⁰Het, -OR⁷, -OAy, -OHet, -OR¹⁰Ay, -OR¹⁰Het, -R¹⁰OR⁸, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, -R¹⁰C(O)R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)Ay, -C(O)Het, -CO₂R⁸, -R¹⁰CO₂R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷Ay, -C(O)NHR¹⁰Het, -R¹⁰C(O)NR⁸R¹¹, -C(S)NR⁸R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁸R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁸R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷Ay, -R¹⁰C(NH)NR⁸R¹¹, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷Ay, -R¹⁰SO₂NHCOR⁸, -R¹⁰SO₂NR⁸R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁸, -S(O)_nR⁸, cyano, azido and nitro; or
- 25

WO 02/48147

PCT/US01/44210

105

two adjacent R² groups together with the atoms to which they are bonded form a 5- or 6-membered cycloalkyl or heterocyclic group containing 1 or 2 heteroatoms; or

5 R² is in the C-6 position and R¹ and R² together with the atoms to which they are bonded form a 5- or 6-membered cycloalkyl or heterocyclic group containing 1 or 2 heteroatoms;

each R⁷ and R⁸ are the same or different and are each independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, -R¹⁰cycloalkyl, -OR⁹, -R¹⁰OR⁹, -NR⁹R¹¹, -R¹⁰NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁹R¹¹, -SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHSO₂R⁹, -SO₂R¹⁰, -R¹⁰SO₂R¹⁰, -R¹⁰NHCOR⁹, and -R¹⁰SO₂NHCOR⁹;

10 each R⁹ and R¹¹ are the same or different and are each independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, -R¹⁰cycloalkyl, -R¹⁰OH, -R¹⁰OR¹⁰, and -R¹⁰NR¹⁰R¹⁰;

each R¹⁰ is the same or different and is independently selected from the group consisting of alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, and alkynyl;

Ay is aryl;

20 Het is a 5- or 6-membered heterocyclic or heteroaryl group;

n is 0, 1 or 2;

Y is N or CH;

R³ and R⁴ are the same or different and are each independently selected from the group consisting of H, halo, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, -OR⁷, -R¹⁰OR⁷, -R¹⁰OAY, -NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷R⁸, -C(O)R⁷, C(O)AY, -CO₂R⁷, -CO₂AY, -SO₂NHR⁸, AY, -OAY, -NR⁷AY, -R¹⁰NR⁷AY, Het, -NHHet, and -NHR¹⁰Het;

25 R⁶ is selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, -R¹⁰cycloalkyl, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁹, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁹R¹¹, -SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHSO₂R⁹, -SO₂R¹⁰, -R¹⁰SO₂R¹⁰, -R¹⁰NHCOR⁹, and -R¹⁰SO₂NHCOR⁹;

30

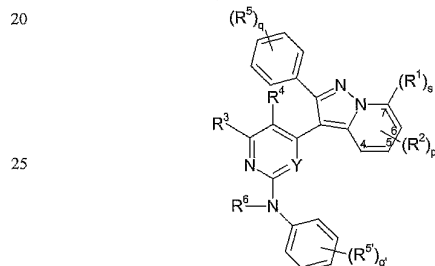
WO 02/48147

PCT/US01/44210

106

- q and q' are the same or different and are each independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;
- each R⁵ and R^{5'} are the same or different and are each independently selected from the group consisting of halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl,
- 5 -R¹⁰cycloalkyl, -NR⁷R⁸, Ay, -NHR¹⁰Ay, -NR⁷Ay, Het, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -R¹⁰OR⁹, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, -R¹⁰C(O)R⁹, -C(O)R⁸, -C(O)Ay, -C(O)Het, -CO₂R⁹, -R¹⁰CO₂R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷Ay, -C(O)NHR¹⁰Het, -R¹⁰C(O)NR⁹R¹¹, -C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁹R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁹R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷Ay, -R¹⁰C(NH)NR⁹R¹¹, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷Ay, -R¹⁰SO₂NHCOR⁹,
- 10 -R¹⁰SO₂NR⁹R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁹, -S(O)₂R⁹, cyano, azido and nitro; or two adjacent R⁵ or R^{5'} groups together with the atoms to which they are bonded form a 5- or 6-membered cycloalkyl, aryl, heterocyclic group containing 1 or 2 heteroatoms or heteroaryl group containing 1 or 2 heteroatoms;
- 15 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or physiologically functional derivative thereof, for the preparation of a medicament for the prophylaxis or treatment of herpes viral infections.

35. The use of a compound of formula (I):



wherein:

- 30 s is 0 or 1;
- p is 0, 1, 2 or 3;

WO 02/48147

PCT/US01/44210

107

- R¹ and R² are the same or different and are each independently selected from the group consisting of halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, -R¹⁰cycloalkyl, -NR⁷R⁸, Ay, -NHR¹⁰Ay, -NR⁷Ay, Het, -NHHet, -NHR¹⁰Het, -R¹⁰Ay, -R¹⁰Het, -OR⁷, -OAY, -OHet, -OR¹⁰Ay, -OR¹⁰Het, -R¹⁰OR⁸, -R¹⁰NR⁷R⁸, -R¹⁰NR⁷Ay, -R¹⁰C(O)R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)Ay, -C(O)Het, -CO₂R⁸, -R¹⁰CO₂R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷Ay, -C(O)NHR¹⁰Het, -R¹⁰C(O)NR⁸R¹¹, -C(S)NR⁸R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁸R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁸R¹¹, -C(NH)NR⁷R⁸, -C(NH)NR⁷Ay, -R¹⁰C(NH)NR⁸R¹¹, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂NR⁷Ay, -R¹⁰SO₂NHCOR⁸, -R¹⁰SO₂NR⁸R¹¹, -R¹⁰SO₂R⁸, -S(O)₂R⁸, cyano, azido and nitro; or
- two adjacent R² groups together with the atoms to which they are bonded form a 5- or 6-membered cycloalkyl or heterocyclic group containing 1 or 2 heteroatoms; or
- R² is in the C-6 position and R¹ and R² together with the atoms to which they are bonded form a 5- or 6-membered cycloalkyl or heterocyclic group containing 1 or 2 heteroatoms;
- each R⁷ and R⁸ are the same or different and are each independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, -R¹⁰cycloalkyl, -OR⁸, -R¹⁰OR⁸, -NR⁸R¹¹, -R¹⁰NR⁸R¹¹, -R¹⁰C(O)R⁸, -C(O)R⁸, -CO₂R⁸, -R¹⁰CO₂R⁸, -C(O)NR⁸R¹¹, -R¹⁰C(O)NR⁸R¹¹, -C(S)NR⁸R¹¹, -R¹⁰C(S)NR⁸R¹¹, -R¹⁰NHC(NH)NR⁸R¹¹, -R¹⁰C(NH)NR⁸R¹¹, -C(NH)NR⁸R¹¹, -SO₂NR⁸R¹¹, -R¹⁰SO₂NR⁸R¹¹, -R¹⁰NHCO₂R⁸, -SO₂R¹⁰, -R¹⁰SO₂R¹⁰, -R¹⁰NHCOR⁸, and -R¹⁰SO₂NHCOR⁸;
- each R⁸ and R¹¹ are the same or different and are each independently selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, -R¹⁰cycloalkyl, -R¹⁰OH, -R¹⁰OR¹⁰, and -R¹⁰NR¹⁰R¹⁰;
- each R¹⁰ is the same or different and is independently selected from the group consisting of alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, and alkynyl;
- Ay is aryl;
- Het is a 5- or 6-membered heterocyclic or heteroaryl group;
- n is 0, 1 or 2;
- Y is N or CH;

- R^3 and R^4 are the same or different and are each independently selected from the group consisting of H, halo, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, $-OR^7$, $-R^{10}OR^7$, $-R^{10}OAr$, $-NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-C(O)R^7$, $C(O)Ar$, $-CO_2R^7$, $-CO_2Ar$, $-SO_2NHR^8$, Ar , $-OAr$, $-NR^7Ar$, $-R^{10}NR^7Ar$, Het, $-NHHet$, and $-NHR^{10}Het$;
- 5 R^5 is selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, $-R^{10}cycloalkyl$, $-R^{10}OR^8$, $-R^{10}NR^8R^{11}$, $-R^{10}C(O)R^8$, $-C(O)R^8$, $-CO_2R^8$, $-R^{10}CO_2R^8$, $-C(O)NR^8R^{11}$, $-R^{10}C(O)NR^8R^{11}$, $-C(S)NR^8R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^8R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^8R^{11}$, $-R^{10}C(NH)NR^8R^{11}$, $-C(NH)NR^8R^{11}$, $-SO_2NR^8R^{11}$, $-R^{10}SO_2NR^8R^{11}$, $-R^{10}NH SO_2R^8$, $-SO_2R^{10}$, $-R^{10}SO_2R^8$, $-R^{10}NHCOR^8$, and $-R^{10}SO_2NHCOR^8$;
- 10 q and q' are the same or different and are each independently selected from the group consisting of 0, 1, 2, 3, 4 and 5;
- each R^5 and R^5 are the same or different and are each independently selected from the group consisting of halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, $-R^{10}cycloalkyl$, $-NR^7R^8$, Ar , $-NHR^{10}Ar$, $-NR^7Ar$, Het, $-NHHet$, $-NHR^{10}Het$, $-OR^7$, $-OAr$, $-OHet$, $-R^{10}OR^8$, $-R^{10}NR^7R^8$, $-R^{10}NR^7Ar$, $-R^{10}C(O)R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)Ar$, $-C(O)Het$, $-CO_2R^8$, $-R^{10}CO_2R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)NR^7Ar$, $-C(O)NHR^{10}Het$, $-R^{10}C(O)NR^8R^{11}$, $-C(S)NR^8R^{11}$, $-R^{10}C(S)NR^8R^{11}$, $-R^{10}NHC(NH)NR^8R^{11}$, $-C(NH)NR^7R^8$, $-C(NH)NR^7Ar$, $-R^{10}C(NH)NR^8R^{11}$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2NR^7Ar$, $-R^{10}SO_2NHCOR^8$, $-R^{10}SO_2NR^8R^{11}$, $-R^{10}SO_2R^8$, $-S(O)_2R^8$, cyano, azido and nitro; or
- 20 two adjacent R^5 or R^5 groups together with the atoms to which they are bonded form a 5- or 6-membered cycloalkyl, aryl, heterocyclic group containing 1 or 2 heteroatoms or heteroaryl group containing 1 or 2 heteroatoms;
- or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or physiologically functional derivative thereof, for the preparation of a medicament for the prophylaxis or treatment of conditions or diseases associated with herpes viral infections in an animal.
36. A pharmaceutical formulation comprising a compound according to any of claims 1-19 for use in the preparation of a medicament for the prophylaxis or
- 30 treatment of herpes viral infections.

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
20 June 2002 (20.06.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/048147 A3

(51) International Patent Classification: C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 31/12 // (C07D 471/04, 231:00, 221:00) (74) Agents: LEVY, David, J et al.; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US).

(21) International Application Number: PCT/US01/44210

(22) International Filing Date: 26 November 2001 (26.11.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/255,763 15 December 2000 (15.12.2000) US
60/274,284 8 March 2001 (08.03.2001) US
60/315,089 27 August 2001 (27.08.2001) US

(81) Designated States (national): AT, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO GROUP LIMITED (GB/GB); Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

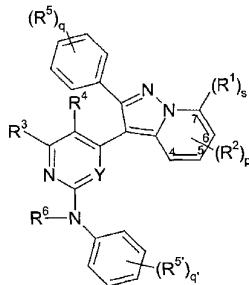
(75) Inventors/Applicants (for US only): CHAMBERLAIN, Stanley, D [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). GUDMUNDSSON, Kristjan [IS/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US). JOHNS, Brian, A [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, NC 27709 (US).

Published:
with international search report

(88) Date of publication of the international search report: 27 March 2003

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PYRAZOLOPYRIDINES



(I)

(57) Abstract: The present invention provides compounds of formula (I); wherein all variables are as defined herein, pharmaceutical compositions containing the same, processes for preparing the same and their use as pharmaceutical agents.

WO 02/048147 A3

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 01/44210
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D471/04 A61K31/437 A61P31/12 //(C07D471/04, 231:00, 221:00)		
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) IPC 7 C07D A61K A61P		
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, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 64419 A (RHONE-POULENC RORER) 16 December 1999 (1999-12-16) page 12, line 1 - line 12; claim 1	1, 23
A	WO 98 56377 A (SMITHKLINE-BEECHAM) 17 December 1998 (1998-12-17) page 27, line 20 - line 37	1, 23
E	WO 02 16359 A (GLAXO) 28 February 2002 (2002-02-28) claims 1, 15; example 39	1, 20
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 document 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) *C* 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 ** 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 *A* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 September 2002		Date of mailing of the international search report 19/09/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5518 Patentamt 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 01/44210
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)		
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1. <input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claims 23 - 25 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.	
2. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:	
3. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:		
1. <input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2. <input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. <input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. <input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remark on Protest		
<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.		
<input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International Application No	
Information on patent family members				PCT/US 01/44210	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
WO 9964419 A	16-12-1999	FR 2779724 A1	17-12-1999		
		AU 4045899 A	30-12-1999		
		EP 1086100 A1	28-03-2001		
		WO 9964419 A1	16-12-1999		
		JP 2002517499 T	18-06-2002		
		US 2002006380 A1	17-01-2002		
WO 9856377 A	17-12-1998	AU 7966198 A	30-12-1998		
		EP 1023066 A1	02-08-2000		
		JP 2002504909 T	12-02-2002		
		WO 9856377 A1	17-12-1998		
WO 0216359 A	28-02-2002	AU 8231801 A	04-03-2002		
		WO 0216359 A1	28-02-2002		

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100118773

弁理士 藤田 節

(74)代理人 100096183

弁理士 石井 貞次

(72)発明者 チャンバレン, スタンリー, ディー

アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーオ
ー ボックス 13398, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

(72)発明者 ガドムンドソン, クリスチャン

アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーオ
ー ボックス 13398, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

(72)発明者 ジョンズ, ブライアン, エイ.

アメリカ合衆国 27709 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーオ
ー ボックス 13398, ファイブ ムーア ドライブ, グラクソスミスクライン

F ターム(参考) 4C065 AA03 BB05 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ02 JJ03 JJ06 JJ09

KK02 KK04 LL10 PP14

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZB33

【要約の続き】

これらの薬剤としての使用を提供する。