

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4160395号
(P4160395)

(45) 発行日 平成20年10月1日(2008.10.1)

(24) 登録日 平成20年7月25日(2008.7.25)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 403/12 (2006.01)

C O 7 D 403/12

C O 7 D 405/14 (2006.01)

C O 7 D 405/14

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 3/08 (2006.01)

A 6 1 P 3/08

請求項の数 27 (全 236 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-563142 (P2002-563142)
 (86) (22) 出願日 平成13年12月19日(2001.12.19)
 (65) 公表番号 特表2004-518703 (P2004-518703A)
 (43) 公表日 平成16年6月24日(2004.6.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/051031
 (87) 国際公開番号 W02002/062789
 (87) 国際公開日 平成14年8月15日(2002.8.15)
 審査請求日 平成16年12月10日(2004.12.10)
 (31) 優先権主張番号 60/257,887
 (32) 優先日 平成12年12月21日(2000.12.21)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 60/286,949
 (32) 優先日 平成13年4月27日(2001.4.27)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 598032106
 バーテックス ファーマシューティカルズ
 インコーポレイテッド
 VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
 139-4242, ケンブリッジ, ウ
 ェーバリー ストリート 130
 130 Waverly Street,
 Cambridge, Massachu
 setts 02139-4242, U
 . S. A.
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

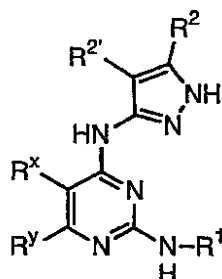
(54) 【発明の名称】 プロテインキナーゼインヒビターとして有用なピラゾール化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I I I c の化合物、またはその薬学的に受容可能な、塩、エステルまたはエステル塩であって：

【化1】



IIIc

ここで、

 R^x は、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ であり； R^y は、 $T-R^8$ または $L-Z-R^3$ から選択され、ここで、 R^8 は、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環もしくは5～10

個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換された基、ハロ、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{COR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2(\text{C}_1\sim 6\text{ 脂肪族})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、または $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ から選択され；

R^1 は、 T （環D）であり；

環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される5～7員の単環式環または8～10員の二環式環であり、該ヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される1～4個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環Dは、任意の置換可能な環炭素において、オキソ、 $\text{T}-\text{R}^5$ または $\text{V}-\text{Z}-\text{R}^5$ によって置換され、そして任意の置換可能な環窒素において、 $-\text{R}^4$ によって置換され；

T は、原子価結合または CH_2 であり；

Z は、 C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

L は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、または $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ であり；

R^2 および $\text{R}^{2'}$ は、 $-\text{R}$ 、 $-\text{T}-\text{W}-\text{R}^6$ から独立して選択されるか、または R^2 および $\text{R}^{2'}$ は、それらの介在原子と一緒に、不飽和または部分的に不飽和の、5～8員の縮合環を形成し、該環は、窒素、酸素または硫黄から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有し、ここで、該 R^2 および $\text{R}^{2'}$ によって形成される縮合環上の各置換可能な炭素は、ハロ、オキソ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{R}^7$ または $-\text{V}-\text{R}^6$ によって置換され、そして該 R^2 および $\text{R}^{2'}$ によって形成される環上の任意の置換可能な窒素は、 R^4 によって置換され；

R^3 は、 $-\text{R}$ 、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{COR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2(\text{C}_1\sim 6\text{ 脂肪族})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、または $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ から選択され；

各 R は、水素または C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環もしくは5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換された基から独立して選択され；

各 R^4 は、 $-\text{R}^7$ 、 $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{CO}_2$ （必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、または $-\text{SO}_2\text{R}^7$ から独立して選択され；

各 R^5 は、 $-\text{R}$ 、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ （必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ または $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ から独立して選択され

10

20

30

40

50

;

Vは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり

10

Wは、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ または $-CON(R^6)-$ であり;

各 R^6 は、水素もしくは必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基から独立して選択されるか、または同じ窒素原子上の2つの R^6 基は、該窒素原子と一緒に、5～6員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し;

20

各 R^7 は、水素もしくは必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基から独立して選択されるか、または同じ窒素上の2つの R^7 基は、該窒素原子と一緒に、5～8員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成する、化合物。

【請求項2】

請求項1に記載の化合物であって、該化合物は、

(a) R^x は、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、または C_{1-4} 脂肪族基であること;

(b) R^y は、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ であり、ここで、Tは、原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-N(R^4)_2$ 、または $-OR$ であること;

30

(c) R^1 は、 $T-(環D)$ であり、ここでTは、原子価結合またはメチレン単位であること;

(d) 環Dは、5～7員の単環式または8～10員の二環式のアリール環またはヘテロアリール環であること;および

(e) R^2 は、 $-R$ または $-T-W-R^6$ であり、 $R^{2'}$ は、水素であるか、あるいは R^2 および $R^{2'}$ が一緒になって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成すること、からなる群から選択される1つ以上の特徴を有する、化合物。

【請求項3】

40

請求項2に記載の化合物であって、ここで、

(a) R^x は、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、または C_{1-4} 脂肪族基であり;

(b) R^y は、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ であり、ここでTは、原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $N(R^4)_2$ または $-OR$ であり;

(c) R^1 は、 $T-(環D)$ であり、ここでTは、原子価結合またはメチレン単位であり;

(d) 環Dは、5～7員の単環式または8～10員の二環式のアリール環またはヘテロアリール環であり;そして

(e) R^2 は、 $-R$ または $-T-W-R^6$ であり、そして $R^{2'}$ は、水素であるか、ま

50

たは R^2 および $R^{2'}$ は一緒になって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成する、化合物。

【請求項 4】

請求項 2 に記載の化合物であって、ここで該化合物は、以下：

(a) R^y は、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ であり、ここで、T は、原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-OR$ 、または $-N(R^4)_2$ であり、R は、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、または 5～6 員のヘテロシクリル、フェニル、もしくは 5～6 員のヘテロアリールから選択されること；

(b) R^1 は $T-(環D)$ であり、ここで、T は、原子価結合であること；

(c) 環 D が、5～6 員の単環式または 8～10 員の二環式のアリール環またはヘテロアリール環であること；

(d) R^2 は、 $-R$ であり、 $R^{2'}$ は、水素であり、ここで、R は、水素、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、フェニル、5～6 員のヘテロアリール環、または 5～6 員の複素環から選択されること；ならびに

(e) L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^4)-$ であること、
からなる群より選択される 1 以上の特徴を有する、化合物。

【請求項 5】

請求項 4 に記載の化合物であって、ここで、

(a) R^y は、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ であり、ここで、T は、原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-OR$ 、または $-N(R^4)_2$ から選択され、ここで、R は、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、または 5～6 員のヘテロシクリル、フェニル、もしくは 5～6 員のヘテロアリールから選択され；

(b) R^1 は $T-(環D)$ であり、ここで、T は、原子価結合であり；

(c) 環 D が、5～6 員の単環式または 8～10 員の二環式のアリール環またはヘテロアリール環であり；

(d) R^2 は、 $-R$ であり、そして $R^{2'}$ は、水素であり、ここで、R は、水素、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、フェニル、5～6 員のヘテロアリール環、または 5～6 員の複素環式環から選択され；そして

(e) L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^4)-$ である、
化合物。

【請求項 6】

請求項 4 に記載の化合物であって、ここで、該化合物は、以下：

(a) R^x は、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、メチルアミノまたはアセトイミドであること；

(b) R^y は、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、 t -ブチル、アルコキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アルキルアミノアルコキシもしくはジアルキルアミノアルコキシ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル、またはメトキシメチルから選択されること；

(c) R^1 は、 $T-(環D)$ であり、ここで T は、原子価結合であり、そして環 D は、5～6 員のアリール環またはヘテロアリール環であり、ここで環 D は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ または $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ から選択される 1～2 個の基によって必要に応じて置換されること；ならびに

(d) R^2 は、水素または置換もしくは非置換の $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり、そして L は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NH-$ であること、
からなる群より選択される 1 以上の特徴を有する、化合物。

【請求項 7】

請求項 6 に記載の化合物であって、ここで、

(a) R^x は、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、メチルアミノまたはアセトイミドであり；

(b) R^y は、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、*t*-ブチル、アルコキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アルキルアミノアルコキシもしくはジアルキルアミノアルコキシ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル、またはメトキシメチルから選択され；

(c) R^1 は、T-（環D）であり、ここでTは、原子価結合であり、そして環Dは、5～6員のアリール環またはヘテロアリール環であり、ここで環Dは、-ハロ、-CN、-NO₂、-N(R^4)₂、必要に応じて置換されたC₁～₆脂肪族基、-OR、-CO₂R、-CONH(R^4)、-N(R^4)COR、-N(R^4)SO₂R、-N(R^6)COCH₂CH₂N(R^4)₂または-N(R^6)COCH₂CH₂CH₂N(R^4)₂から選択される1～2個の基によって必要に応じて置換され；そして

(d) R^2 は、水素または置換もしくは非置換のC₁～₆脂肪族であり、そしてLは、-O-、-S-または-NH-である、化合物。

【請求項8】

以下からなる群から選択される、化合物：

(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - (6-フェニル-2-フェニルアミノ-ピリミジン-4-イル) - アミン；

(5-シクロピロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - (6-フェニル-2-フェニルアミノ-ピリミジン-4-イル) - アミン；

(5-シクロピロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(3-メチルフェニルアミノ)-6-フェニル-ピリミジン-4-イル] - アミン；

[2-(4-シアノメチルフェニルアミノ)-6-フェニル-ピリミジン-4-イル] - (5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン；

(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [6-フェニル-2-(ピリジン-3-イルメチルアミノ)-ピリミジン-4-イル] - アミン；

[2-(3-クロロフェニル)アミノ-6-(3-ニトロフェニル)-ピリミジン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン；

[2-(3-クロロフェニル)アミノ-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-ピリミジン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン；

(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(4-スルファモイルフェニルアミノ)-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-ピリミジン-4-イル] - アミン；

[2-(4-クロロフェニル)アミノ-6-メチル-ピリミジン-4-イル] - [5-(フラン-2-イル)-2H-ピラゾール-3-イル] - アミン；

[2-(ベンズイミダゾール-2-イルアミノ)-6-エチル-ピリミジン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン；

[2-(4-クロロフェニル)アミノ-6-メチル-ピリミジン-4-イル] - (5-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン；

[2-(4-クロロフェニル)アミノ-6-エチル-ピリミジン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン；

(5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(3-クロロフェニル)アミノ-6-(3-ニトロフェニル)-ピリミジン-4-イル] - アミン；

[2-(3-クロロフェニル)アミノ-6-(3-ニトロフェニル)-ピリミジン-4-イル] - (5-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン；

[5-(フラン-2-イル)-2H-ピラゾール-3-イル] - (6-フェニル-2-フェニルアミノ-ピリミジン-4-イル) - アミン；

[2-(ベンズイミダゾール-2-イルアミノ)-6-メチル-ピリミジン-4-イル

10

20

30

40

50

] - (5-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル) -アミン;
 [2-(ベンズイミダゾール-2-イルアミノ) -6-メチル-ピリミジン-4-イル
] - [5-(フラン-2-イル) -2H-ピラゾール-3-イル] アミン;
 [2-(4-クロロフェニルアミノ) -6-メチル-ピリミジン-4-イル] - (5-
 メチル-2H-ピラゾール-3-イル) -アミン;
 [2-(4-クロロフェニル) アミノ-5, 6-ジメチル-ピリミジン-4-イル] -
 (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) -アミン;
 (5, 6-ジメチル-2-フェニルアミノ-ピリミジン-4-イル) - (5-メチル-
 2H-ピラゾール-3-イル) -アミン;
 [2-(4-クロロフェニル) アミノ-6-メトキシメチル-ピリミジン-4-イル] 10
 - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) -アミン;
 [2-(ベンズイミダゾール-2-イルアミノ) -6-メトキシメチル-ピリミジン-
 4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) -アミン;
 (6-メトキシメチル-2-フェニルアミノ-ピリミジン-4-イル) - (5-メチル
 -2H-ピラゾール-3-イル) -アミン; および
 (6-メチル-2-フェニルアミノ-ピリミジン-4-イル) - (5-メチル-2H-
 ピラゾール-3-イル) -アミン。

【請求項 9】

請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物、および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、組成物。

【請求項 10】

さらなる治療剤をさらに含有する、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

生物学的サンプル中の Aurora-2 活性、GSK-3 活性または Src 活性を阻害する方法であって、該生物学的サンプルを、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物と接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 12】

Aurora-2 活性を阻害するための、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 13】

Aurora-2 活性を阻害するための、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 14】

Aurora-2 媒介性疾患を処置するための、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記疾患が、結腸癌、乳癌、胃癌または卵巣癌から選択される、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 16】

さらなる治療剤を含む、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記さらなる治療剤が、化学療法剤である、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

GSK-3 を阻害するための、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 19】

GSK-3 活性を阻害するための、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 20】

GSK-3 媒介性疾患を処置するための、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記 GSK-3 媒介性疾患が、糖尿病、アルツハイマー病、ハンティングトン病、パーキンソン病、AIDS 関連痴呆、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、多発性硬化症 (MS)、精神分裂病、心肥大、再灌流/虚血または禿頭症から選択される、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記 G S K－3 媒介性の疾患が、糖尿病である、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

患者において、グリコゲン合成を増大させるかまたはグルコースの血中レベルを低下させるための、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

過リン酸化 T a u タンパク質の産生を阻害するための、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

β－カテニンのリン酸化を阻害するための、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

S r c 活性を阻害するための、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

S r c 媒介性疾患を処置するための、請求項 9 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2 0 0 0 年 1 2 月 2 1 日出願の米国仮特許出願第 6 0 / 2 5 7 , 8 8 7 号、および 2 0 0 1 年 4 月 2 7 日出願の米国仮特許出願第 6 0 / 2 8 6 , 9 4 9 号に対して優先権を主張し、それらの内容は、本明細書中で参考として援用される。

【0 0 0 2】

(発明の分野)

本発明は、医薬品化学の分野にあり、そしてプロテインキナーゼインヒビターである化合物、このような化合物を含む組成物および使用の方法に関する。より詳細には、本発明は、A u r o r a－2 プロテインキナーゼのインヒビターである化合物に関する。本発明はまた、プロテインキナーゼに関連する疾患、特に、A u r o r a－2 に関連した疾患（例えば、癌）を処置する方法に関する。

【0 0 0 3】

(発明の背景)

新規な治療薬剤のための研究が、近年、標的疾患と関連した酵素および他の生体分子の構造のよりよい理解によって、かなり支援されてきている。広範囲の研究の課題とされてきた酵素の 1 つの重要なクラスは、プロテインキナーゼである。

【0 0 0 4】

プロテインキナーゼは、細胞内シグナル伝達を媒介する。これは、ヌクレオシド三リン酸からシグナル伝達経路に関連するタンパク質アクセプターへのホスホリル転位をもたらすことによって、シグナル伝達を媒介する。細胞内刺激および他の刺激が種々の細胞応答を細胞内で引き起こす、多くのキナーゼおよび経路が存在する。このような刺激の例としては、環境ストレスシグナルおよび化学ストレスシグナル（例えば、浸透圧性ショック、熱ショック、紫外線照射、細菌性内毒素、H₂O₂）、サイトカイン（例えば、インターロイキン－1（I L－1）および腫瘍壊死因子 α（T N F－α））、および増殖因子（例えば、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（G M－C S F）、および線維芽細胞増殖因子（F G F））が挙げられる。細胞外刺激は、細胞増殖、移動、分化、ホルモンの分泌、転写因子の活性化、筋肉収縮、グルコース代謝、タンパク質の合成の制御および細胞周期の調節に関連する、1 種以上の細胞性応答をもたらし得る。

【0 0 0 5】

多くの疾患は、プロテインキナーゼ媒介事象によって引き起こされる異常な細胞応答に関連する。これらの疾患として、自己免疫疾患、炎症性疾患、神経学的疾患および神経変性疾患、癌、心血管疾患、アレルギーおよび喘息、アルツハイマー病またはホルモン関連疾患が挙げられる。従って、治療薬剤として有効であるプロテインキナーゼインヒビターを見出だすために、医薬品化学における相当な努力がなされてきている。

【0 0 0 6】

10

20

30

40

50

Aurora-2は、結腸腫瘍、胸部腫瘍および他の固体腫瘍のようなヒト癌において関連付けられているセリン／トレオニンプロテインキナーゼである。このキナーゼは、細胞周期を調節するタンパク質リン酸化事象に関与すると考えられる。具体的には、Aurora-2は、有糸分裂の間の染色体の正確な分離を制御する役割を果たし得る。細胞周期の誤調節は、細胞性増殖および他の異常を導き得る。ヒト結腸癌組織において、aurora-2タンパク質は、過剰発現されることが見出されている。Bischoffら、EMBO J., 1998, 17, 3052-3065; Schumacherら、J. Cell Biol., 1998, 143, 1635-1646; Kimuraら、J. Biol. Chem., 1997, 272, 13766-13771を参照のこと。

【0007】

グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3 (GSK-3) は、別個の遺伝子によって各々コードされる α アイソフォームおよび β アイソフォームを含む、セリン／トレオニンプロテインキナーゼである [Coghlanら、Chemistry & Biology, 7, 793-803 (2000); KimおよびKimmel、Curr. Opinion Genetics Dev., 10, 508-514 (2000)]。GSK-3は、糖尿病、アルツハイマー病、CNS障害 (例えば、躁うつ病および神経変性疾患)、および心筋肥大を含む種々の疾患に関連付けられてきた [WO99/65897; WO00/38675; およびHaqら、J. Cell Biol. (2000) 151, 117]。これらの疾患は、GSK-3が役割を担う特定の細胞シグナル伝達経路の異常な作動によって引き起こされ得るか、またはその異常な作動を生じ得る。GSK-3は、多くの調節性タンパク質の活性をリン酸化および調節することが見出されてきた。これらのタンパク質としては、グリコーゲン合成に必要な律速酵素であるグリコーゲンシンターゼ、微小管結合タンパク質Tau、遺伝子転写因子 β -カテニン、翻訳開始因子eIF2B、ならびにATPクエン酸リアーゼ、axin、熱ショック因子-1、c-Jun、c-Myc、c-Myb、CREB、およびCEP β が挙げられる。これらの様々なタンパク質の標的は、細胞性代謝、増殖、分化および発生の多くの局面において、GSK-3に係する。

【0008】

II型糖尿病の処置に関するGSK-3媒介経路において、インスリン誘発性シグナル伝達は、細胞性グルコース摂取およびグリコーゲン合成を導く。この経路に沿って、GSK-3は、インスリン誘発性シグナルの負のレギュレーターである。通常、インスリンの存在は、GSK-3媒介リン酸化の阻害およびグリコーゲン合成の不活化を引き起こす。GSK-3の阻害は、増加したグリコーゲン合成およびグルコース摂取を導く [Kleinら、PNAS, 93, 8455-9 (1996); Crossら、Biochem. J., 303, 21-26 (1994); Cohen, Biochem. Soc. Trans. , 21, 555-567 (1993); Massillonら、Biochem J. 299, 123-128 (1994)]。しかし、インスリン応答が損なわれる糖尿病患者において、グリコーゲン合成およびグルコース摂取は、インスリンの比較的高い血中レベルの存在にも関わらず、増加しない。これは、グルコースの異常に高い血中レベルを導き、心血管疾患、腎臓不全および失明を最終的に生じ得る、急性かつ長期の影響を伴う。このような患者において、GSK-3の正常なインスリン誘発性阻害が生じない。II型糖尿病を有する患者において、GSK-3が過剰発現されることもまた報告されている [WO00/38675]。従って、GSK-3の治療的インヒビターは、インスリンに対する応答減損に罹患した糖尿病患者を処置するのに潜在的に有用であると考えられている。

【0009】

GSK-3活性はまた、アルツハイマー病と関連付けられてきている。この疾患は、周知の β -アミロイドペプチドおよび細胞内神経細線維もつれの形成によって特徴付けられる。神経細線維もつれは、過剰リン酸化されたTauタンパク質を含み、ここで、Tauは異常部位においてリン酸化される。GSK-3は、細胞モデルおよび動物モデルにおける

10

20

30

40

50

これらの異常部位をリン酸化することが示されている。さらに、GSK-3の阻害は、細胞内でTauの過剰リン酸化を妨げられることが示されてきた[Lovestoneら、Current Biology 4、1077-86(1994); Brownleesら、Neuroreport 8、3251-55(1997)]。従って、GSK-3活性が、神経細胞死の発生およびアルツハイマー病の進行を促進し得ると考えられる。

【0010】

GSK-3の別の基質は、GSK-3によるリン酸化後に分解される β -カテニンである。 β -カテニンのレベルの減少は、分裂病性患者において報告されており、そしてまた、神経細胞死の増加に関連した他の疾患と関連付けられてきた[Zhongら、Nature、395、698-702(1998); Takashimaら、PNAS、90、7789-93(1993); Peiら、J. Neuropathol. Exp, 56、70-78(1997)]。

10

【0011】

GSK-3の生物学的重要性の結果として、治療的に有効なGSK-3インヒビターに現在関心が向けられる。GSK-3を阻害する低分子が、最近報告されている[WO99/65897(Chiron)およびWO00/38675(SmithKline Beecham)]。

【0012】

異常GSK-3活性に関連した上記疾患の多くについて、他のプロテインキナーゼもまた、同じ疾患を処置するために標的にされてきた。しかし、種々のプロテインキナーゼは、しばしば、異なる生物学的経路を通して作用する。例えば、特定のキナゾリン誘導体が、最近、p38キナーゼのインヒビターとして報告されている(SciosのWO00/12497)。本化合物は、増強されたp38- α 活性および/または増強されたTGF- β 活性によって特徴付けられる状態を処置するために有用であることが報告されている。p38活性は、広範囲の種々の疾患(糖尿病を含む)に関係付けられている一方で、p38キナーゼは、グリコーゲン合成またはグルコース取り込みを調節するインスリンシグナル伝達経路の構成要素であることは報告されていない。それ故に、GSK-3と異なり、p38阻害は、グリコーゲン合成および/またはグルコース取り込みを増強することが予測されなかった。

20

30

【0013】

ヒト疾患を処置するために新規な治療薬剤を見出すことが依然として必要とされる。プロテインキナーゼAurora-2およびGSK-3は、それぞれ、癌および糖尿病におけるその重要な役割に起因して、新規な治療薬の発見のための特に魅力的な標的である。

【0014】

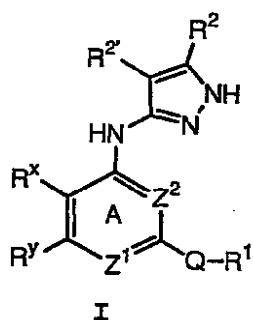
(発明の説明)

現在、本発明の化合物およびその薬学的組成物がプロテインキナーゼインヒビター、特にAurora-2のインヒビターとして有用であることが見出されている。これらの化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラッグは、以下：

【0015】

40

【化2】



10

の一般式を有し、ここで、

Z^1 は、窒素または $C-R^8$ であり、そして Z^2 は、窒素または CH であり、ここで、 Z^1 および Z^2 の少なくとも1つが、窒素であり；

R^x および R^y は、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ から独立して選択されるか、あるいは、 R^x および R^y は、それらの介在する原子と一緒に、0～3個のヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の、5～7員環を形成し、このヘテロ原子は、酸素、硫黄または窒素から選択され、ここで、 R^x および R^y によって形成されたこの縮合環の各々の置換可能な環炭素は、オキソ、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ によって独立して置換され、そして R^x および R^y によって形成されたこの環の各々の置換可能な環窒素は、 R^4 によって独立して置換され；

20

Q は、 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(R^{6'})_2-$ 、1,2-シクロプロパンジイル、1,2-シクロブタンジイル、または1,3-シクロブタンジイルであり；

R^1 は、 $T-(環D)$ であり；

環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5～7員の単環式環または8～10員の二環式環であり、上記ヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される1～4個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環Dの各々の置換可能な環炭素は、オキソ、 $T-R^5$ または $V-Z-R^5$ によって独立して置換され、環Dの各々の置換可能な環窒素は、 $-R^4$ によって独立して置換され；

30

T は、原子価結合または C_{1-4} アルキリデン鎖であり、ここで、 Q が、 $-C(R^{6'})_2-$ である場合、この C_{1-4} アルキリデン鎖のメチレン単位は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、または $-NHCO_2-$ により必要に応じて置換され；

Z は、 C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

40

R^2 および $R^{2'}$ は、独立して、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ から選択されるか、または R^2 および $R^{2'}$ は、それらの介在する原子と一緒に、0～3個のヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の、5～8員環を形成し、このヘテロ原子は、酸

50

素、硫黄または窒素から選択され、ここで、 R^2 および $R^{2'}$ によって形成されたこの縮合環の各々の置換可能な環炭素は、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、または $-V-R^6$ によって独立して置換され、 R^2 および $R^{2'}$ によって形成されるこの環の置換可能な環窒素は、 R^4 によって独立して置換され；

R^3 は、 $-R$ 、 $-ハロ$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2(C_1 \sim 6 \text{ 脂肪族})$ 、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^7)_2$ から選択され；

10

各 R は、独立して、水素、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環もしくは5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換される基から選択され；

各 R^4 は、独立して、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-CON(R^7)_2$ または $-SO_2R^7$ から選択され；

各 R^5 は、独立して、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択され；

20

V は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

30

W は、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 、または $-CON(R^6)-$ であり；

各 R^6 は、独立して、水素もしくは必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族基から選択されるか、または同じ窒素原子上の2個の R^6 基は、この窒素原子と一緒に5～6員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し得；

40

各 $R^{6'}$ は、独立して、水素もしくは $C_1 \sim 4$ 脂肪族基から選択されるか、または同じ炭素原子上の2個の $R^{6'}$ は、一緒になって、3～6員の炭素環式環を形成し；

各 R^7 は、独立して、水素もしくは必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から選択されるか、または同じ窒素上の2個の R^7 は、この窒素と一緒に5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；そして

R^8 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)$

50

)₂、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択される。

【0016】

本明細書中で使用される場合、以下の定義が、他に指示されない限り、適用される。句「必要に応じて置換された」は、句「置換または非置換の」または用語「(非)置換の」と交換可能に使用される。他に指示されない限り、必要に応じて置換された基は、基の各置換可能な位置に置換基を有し得、各置換は、他の置換と独立する。

【0017】

本明細書中で使用される場合、用語「脂肪族」とは、直鎖、分枝鎖または環式のC₁～C₁₂炭化水素を意味し、これは、完全に飽和であるか、または不飽和の1以上の単位を含むが、芳香族ではない。例えば、適切な脂肪族基としては、置換または非置換の直鎖、分枝鎖または環式のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基およびそれらのハイブリッド（例えば、(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキルまたは(シクロアルキル)アルケニル)が挙げられる。単独でかまたはより大きな部分の一部として使用される、用語「アルキル」、「アルコキシ」、「ヒドロキシアルキル」、「アルコキシアルキル」、および「アルコキシカルボニル」は、1から12個の炭素原子を含む直鎖および分枝鎖の両方を含む。単独でかまたは大きな部分の一部として使用される、用語「アルケニル」および「アルキニル」は、2～12個の炭素原子を含む直鎖および分枝鎖の両方を含む。単独でかまたはより大きな部分の一部として使用される、用語「シクロアルキル」は、環式C₃～C₁₂炭化水素を含み、これは、完全に飽和であるか、または不飽和の1以上の単位を含むが、芳香族ではない。

【0018】

用語「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」および「ハロアルコキシ」は、場合によって、1個以上のハロゲン原子で置換された、アルキル、アルケニルまたはアルコキシを意味する。用語「ハロゲン」は、F、Cl、Br、またはIを意味する。

【0019】

用語「ヘテロ原子」とは、窒素、酸素または硫黄を意味し、窒素および硫黄の任意の酸化された形態および任意の塩基性窒素の4級化形態を含む。用語「窒素」はまた、複素環式環の置換可能な窒素を含む。例として、酸素、硫黄または窒素から選択される0～3個のヘテロ原子を有する飽和または部分的に不飽和の環において、窒素は、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルの場合)、NH(ピロリジニルの場合)またはNR⁺(N置換したピロリジニルの場合)であり得る。

【0020】

本明細書中で使用される場合、用語「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」、または「炭素環式」は、3～14員を有する、脂肪族環系を意味する。用語「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」、または「炭素環式」とはまた、飽和または部分的に不飽和のいずれに拘わらず、必要に応じて置換される環をもいう。用語「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」、または「炭素環式」はまた、デカヒドロナフチルまたはテトラヒドロナフチルにおけるような、1種以上の芳香族環または非芳香族環に縮合されている脂肪族環を含み、ラジカルまたは結合点は、脂肪族環上にある。

【0021】

単独でか、または「アラルキル」、「アラルコキシ」もしくは「アリアルオキシアルキル」におけるようなより大きな部分の一部として使用される、用語「アリアル」とは、5～14員を有する芳香族環基（例えば、フェニル、ベンジル、フェネチル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントラシルおよび2-アントラシル）をいう。用語「アリアル」とはまた、必要に応じて置換される環をもいう。用語「アリアル」は、用語「アリアル環」と交換可能に使用され得る。「アリアル」はまた、縮合された多環式の芳香族環系を含み、ここで、芳香族環は、1個以上の環に縮合される。例として、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントラシルおよび2-アントラシルが挙げられる。本明細書中で使用されるように、用語「アリアル」の範囲内にはまた、芳香族環が1個以上の非芳香族環に縮合さ

10

20

30

40

50

れている基（例えば、インダニル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロナフチル）が含まれ、ここで、ラジカルまたは結合点は、芳香族環上にある。

【0022】

本明細書中に使用される場合、用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、または「複素環式」には、5～14員、好ましくは、5～10員を有する非芳香族環系が含まれ、ここで、1個以上の環炭素、好ましくは1～4個の環炭素が、各々、N、OまたはSのようなヘテロ原子によって置換されている。複素環式環の例として、3-1H-ベンズイミダゾール-2-オン、(1-置換)-2-オキソ-ベンズイミダゾール-3-イル、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル、2-テトラヒドロピラニル、3-テトラヒドロピラニル、4-テトラヒドロピラニル、[1, 3]-ジオキサニル、[1, 3]-ジオキサニル、2-テトラヒドロチオフェニル、3-テトラヒドロチオフェニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、4-モルホリニル、2-チオモルホリニル、3-チオモルホリニル、4-チオモルホリニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、4-チアゾリジニル、ジアゾロニル、N-置換ジアゾロニル、1-フタルイミジニル、ベンズオキサニル、ベンゾピロリジニル、ベンゾピペリジニル、ベンズオキサニル、ベンゾチオラニル、およびベンゾチアニルが挙げられる。本明細書中で使用される場合、用語「ヘテロシクリル」または「複素環式」の範囲内にはまた、非芳香族ヘテロ原子含有環が1個以上の芳香族環または非芳香族環に縮合されている基（例えば、インドリニル、クロマニル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロキノリニル）が含まれ、ここで、ラジカルまたは結合点は、非芳香族ヘテロ原子含有環上である。用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、または「複素環式」とはまた、飽和または部分的に不飽和のいずれに拘わらず、必要に応じて置換される環をもいう。

【0023】

単独でか、または「ヘテロアラルキル」もしくは「ヘテロアリールアルコキシ」におけるような大きな部分の一部として使用される、用語「ヘテロアリール」とは、5～14員を有する、複素環式芳香族環基をいう。ヘテロアリール環の例としては、2-フラニル、3-フラニル、3-フラザニル、N-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル、2-オキサジアゾリル、5-オキサジアゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、1-ピラゾリル、2-ピラゾリル、3-ピラゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジル、4-ピリミジル、5-ピリミジル、3-ピリダジニル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、5-テトラゾリル、2-トリアゾリル、5-トリアゾリル、2-チエニル、3-チエニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、インドリル、キノリニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、イソキノリニル、インドリル、イソインドリル、アクリジニル、またはベンゾイソキサゾリルが挙げられる。本明細書中で使用される場合、用語「ヘテロアリール」の範囲内にはまた、複素芳香族環が1個以上の芳香族または非芳香族環に縮合されている基が含まれ、ここで、ラジカルまたは結合点は、複素芳香族環上にある。例としては、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、およびピリド[3, 4-d]ピリミジニルが挙げられる。用語「ヘテロアリール」とはまた、必要に応じて置換される環をもいう。用語「ヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール環」または用語「ヘテロ芳香族」と交換可能に使用され得る。

【0024】

アリール（アラルキル、アラルコキシ、アリールオキシアルキルなどを含む）またはヘテロアリール（ヘテロアラルキルおよびヘテロアリールアルコキシなどを含む）基は、1個以上の置換基を含み得る。アリール、ヘテロアリール、アラルキルまたはヘテロアラルキル基の不飽和炭素原子上の適切な置換基の例としては、ハロゲン、 $-R^O$ 、 $-OR^O$ 、-

10

20

30

40

50

SR⁰、1, 2-メチレンジオキシ、1, 2-エチレンジオキシ、保護されたOH（例えば、アシルオキシ）、フェニル（Ph）、置換されたPh、-O（Ph）、置換された-O（Ph）、-CH₂（Ph）、置換された-CH₂（Ph）、-CH₂CH₂（Ph）、置換された-CH₂CH₂（Ph）、-NO₂、-CN、-N（R⁰）₂、-NR⁰C（O）R⁰、-NR⁰C（O）N（R⁰）₂、-NR⁰CO₂R⁰、-NR⁰NR⁰C（O）R⁰、-NR⁰NR⁰C（O）N（R⁰）₂、-NR⁰NR⁰CO₂R⁰、-C（O）C（O）R⁰、-C（O）CH₂C（O）R⁰、-CO₂R⁰、-C（O）R⁰、-C（O）N（R⁰）₂、-OC（O）N（R⁰）₂、-S（O）₂R⁰、-SO₂N（R⁰）₂、-S（O）R⁰、-NR⁰SO₂N（R⁰）₂、-NR⁰SO₂R⁰、-C（=S）N（R⁰）₂、-C（=NH）-N（R⁰）₂、-（CH₂）_yNHC（O）R⁰、
-（CH₂）_yNHC（O）CH（V-R⁰）（R⁰）が挙げられ、ここで、R⁰は、水素、置換または非置換の脂肪族基、非置換のヘテロアリールまたは複素環式環、フェニル（Ph）、置換されたPh、-O（Ph）、置換された-O（Ph）、-CH₂（Ph）、または置換された-CH₂（Ph）から独立して選択され；yは0～6であり；Vはリンカー基である。R⁰の脂肪族基またはフェニル環の置換基の例としては、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、ハロゲン、アルキル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ヒドロキシ、ハロアルコキシ、またはハロアルキルが挙げられる。

10

20

【0025】

脂肪族基または非芳香族複素環式環は、1個以上の置換基を含み得る。脂肪族基または非芳香族複素環式環の飽和炭素上の適切な置換基の例としては、アリールまたはヘテロアリール基の不飽和炭素について上に列挙した置換基および以下：=O、=S、=NNHR^{*}、=NN（R^{*}）₂、=N-、=NNHC（O）R^{*}、=NNHCO₂（アルキル）、=NNHSO₂（アルキル）、または=NR^{*}が挙げられ、ここで、各R^{*}は、独立して、水素、非置換の脂肪族基または置換の脂肪族基から選択される。脂肪族基上の置換基の例として、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、ハロゲン、アルキル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ヒドロキシ、ハロアルコキシ、またはハロアルキルが挙げられる。

30

【0026】

非芳香族複素環式環の窒素上の適切な置換基としては、-R⁺、-N（R⁺）₂、-C（O）R⁺、-CO₂R⁺、-C（O）C（O）R⁺、-C（O）CH₂C（O）R⁺、-SO₂R⁺、-SO₂N（R⁺）₂、-C（=S）N（R⁺）₂、-C（=NH）-N（R⁺）₂、および-NR⁺SO₂R⁺が挙げられ、ここで、各R⁺は、水素、脂肪族基、置換脂肪族基、フェニル（Ph）、置換Ph、-O（Ph）、置換-O（Ph）、CH₂（Ph）、置換CH₂（Ph）、または非置換ヘテロアリール環もしくは非置換複素環式環から独立して選択される。脂肪族基またはフェニル基上の置換基の例としては、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、ハロゲン、アルキル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ヒドロキシ、ハロアルコキシ、またはハロアルキルが、挙げられる。

40

【0027】

用語「リンカー基」または「リンカー」は、1つの化合物のうちの2つの部分を連結する有機部分を意味する。リンカーは、代表的には、原子（例えば、酸素または硫黄）、単位（例えば、-NH-、-CH₂-、-C（O）-、-C（O）NH-）、または原子鎖（例えば、アルキルジエン鎖）から構成される。リンカーの分子量は、代表的には、約14

50

～200の範囲にあり、好ましくは、14～96の範囲にあり、約6原子までの長さである。リンカーの例としては、必要に応じて置換される、飽和または不飽和のC₁₋₆アルキルジエン鎖が挙げられ、この鎖の1つまたは2つの飽和炭素は、必要に応じて、-C(O)-、-C(O)C(O)-、-CONH-、-CONHNH-、-CO₂-、-OC(O)-、-NHCO₂-、-O-、-NHCONH-、-OC(O)NH-、-NHNH-、-NHCO-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NH-、-SO₂NH-、または-NHSO₂-により置換される。

【0028】

用語「アルキルジエン鎖」とは、必要に応じて置換された、直鎖または分枝鎖の、炭素鎖を指し、この炭素鎖は、完全に飽和され得るかまたは1つ以上の不飽和単位を有する。必要に応じた置換基は、脂肪族基について上記した通りである。

10

【0029】

置換基または可変基(variable)の組み合わせは、そのような組み合わせが、安定な化合物または化学的に実現可能な化合物を生じる場合にのみ、許容される。安定な化合物または化学的に実現可能な化合物は、水分または他の化学反応条件の非存在下で温度40℃以下にて少なくとも1週間維持された場合に、その化学構造が実質的には変化しない化合物である。

【0030】

他のように述べられない限り、本明細書中に示される構造はまた、その構造のすべての立体化学形態(すなわち、各不斉中心に関するR配置およびS配置)を含むことも意味する。従って、本発明の化合物の単一立体化学異性体、ならびに鏡像異性体とジアステレオ異性体との混合物は、本発明の範囲内にある。他のように示さない限り、本明細書中に示される構造はまた、1つ以上の同位体的に濃縮された原子の存在下でのみ異なる化合物を含むことを意味する。例えば、ジュウテリウムまたはトリチウムによる水素の置換または¹³C濃縮炭素もしくは¹⁴C濃縮炭素による炭素の置換以外は、本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内にある。

20

【0031】

式Iの化合物またはその塩は、組成物へと処方され得る。好ましい実施形態において、その組成物は、薬学的組成物である。1つの実施形態において、その組成物は、生物学的サンプル中または患者においてプロテインキナーゼ(特にAurora-2)を阻害するに有効な量のプロテインキナーゼインヒビターを含む。本発明の化合物およびその薬学的組成物は、患者への投与のために処方され得、これらは、Aurora-2媒介性状態を処置または予防するに有効な量のプロテインキナーゼインヒビターと、薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含む。

30

【0032】

本発明の別の局面は、Aurora-2インヒビターを用いて、Aurora-2媒介性疾患を処置または予防するための方法に関し、この方法は、そのような処置が必要な患者に、治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0033】

用語「Aurora-2媒介性疾患」または「Aurora-2媒介性状態」は、本明細書中で使用される場合、Auroraが役割を果たすことが公知である任意の疾患または他の有害状態を意味する。用語「Aurora-2媒介性疾患」または「Aurora-2媒介性状態」はまた、Aurora-2インヒビターを用いる処置により軽減される疾患または状態を意味する。このような状態としては、結腸癌、乳癌、胃癌、および卵巣癌が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0034】

本発明の別の局面は、生物学的サンプルにおいてAurora-2活性を阻害することに関し、この方法は、その生物学的サンプルを、式IのAurora-2インヒビターまたはその組成物と接触させる工程を包含する。

【0035】

50

本発明の別の局面は、患者においてA u r o r a - 2 活性を阻害する方法に関し、この方法は、その患者に、式 I の化合物またはその化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0036】

本発明の別の局面は、G S K - 3 インヒビターを用いてG S K - 3 媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、そのような処置を必要とする患者に、治療有効量の式 I の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0037】

用語「G S K - 3 媒介性疾患」または「G S K - 3 媒介性状態」とは、本明細書中で使用される場合、G S K - 3 が役割を果たすことが公知である任意の疾患または他の有害状態を意味する。そのような疾患または状態としては、糖尿病、アルツハイマー病、ハンティングトン病、パーキンソン病、A I D S 関連痴呆、筋萎縮性側索硬化症（A M L）、多発性硬化症（M S）、精神分裂病、心筋細胞（c a r d i o m y c e t e）肥大、再灌流／虚血、および禿頭症が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0038】

本発明の1つの局面は、グリコーゲン合成の増強および／または血液グルコースレベルの低下が必要な患者における、グリコーゲン合成の増強および／または血液グルコースレベルの低下の方法に関し、この方法は、その患者に、治療有効量の式 I の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。この方法は、糖尿病患者に特に有用である。別の方法は、過剰リン酸化T a u タンパク質の生成を阻害することに関し、これは、アルツハイマー病の進行を停止または遅延させる際に有用である。別の方法は、 β -カテシンのリン酸化を阻害することに関し、これは、精神分裂病を処置するために有用である。

20

【0039】

本発明の別の局面は、生物学的サンプルにおけるG S K - 3 活性を阻害することに関し、この方法は、その生物学的サンプルを、式 I のG S K - 3 インヒビターと接触させる工程を包含する。

【0040】

本発明の別の局面は、患者におけるG S K - 3 活性を阻害する方法に関し、この方法は、式 I の化合物またはこの化合物を含む組成物を、この患者に投与する工程を包含する。

【0041】

本発明の別の局面は、C D K - 2 インヒビターを用いてC D K - 2 媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置が必要な患者に、治療有効量の式 I の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

30

【0042】

用語「C D K - 2 媒介性疾患」または「C D K - 2 媒介性状態」は、本明細書中で使用される場合、C D K - 2 が役割を果たすことが公知である任意の疾患または他の有害状態を意味する。用語「C D K - 2 媒介性疾患」または「C D K - 2 媒介性状態」はまた、C D K - 2 インヒビターを用いる処置により軽減される疾患または状態も意味する。このような状態としては、癌、アルツハイマー病、再狭窄、新脈管形成、糸球体腎炎、サイトメガロウイルス、H I V、ヘルペス、乾癬、アテローム性動脈硬化症、脱毛症、および自己免疫疾患（例えば、慢性関節リウマチ）が挙げられるが、これらに限定されない。F i s c h e r, P. M. およびL a n e, D. P., C u r r e n t M e d i c i n a l C h e m i s t r y, 7, 1213-1245 (2000); M a n i, S., W a n g, C., W u, K., F r a n c i s, R. およびP e s t e l l, R., E x p. O p i n . I n v e s t. D r u g s, 9, 1849 (2000); F r y, D. W. およびG a r r e t t, M. D., C u r r e n t O p i n i o n i n O n c o l o g i c, E n d o c r i n e & M e t a b o l i c I n v e s t i g a t i o n a l D r u g s, 2, 40-59 (2000)を参照のこと。

40

【0043】

本発明の別の局面は、生物学的サンプルまたは患者におけるC D K - 2 活性を阻害するこ

50

とに関し、この方法は、式 I の化合物またはこの化合物を含む組成物を、その患者に投与する工程を包含する。

【0044】

本発明の別の局面は、ERK-2 インヒビターを用いて ERK-2 媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、そのような処置が必要な患者に、治療有効量の式 I の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0045】

用語「ERK 媒介性疾患」または「ERK 媒介性状態」とは、本明細書中で使用される場合、ERK が役割を果たすことが公知である任意の疾患または他の有害状態を意味する。用語「ERK-2 媒介性疾患」または「ERK-2 媒介性状態」はまた、ERK-2 インヒビターを用いる処置により軽減される疾患または状態も意味する。このような状態としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：癌、発作、糖尿病、肝腫、心血管疾患（心臓肥大を含む）、アルツハイマー病、嚢胞性線維症、ウイルス疾患、自己免疫疾患、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、乾癬、アレルギー障害（喘息を含む）、炎症、神経学的障害およびホルモン関連疾患。用語「癌」は、以下の癌を含むが、これらに限定されない：乳癌、卵巣癌、頸部癌、前立腺癌、精巣癌、尿生殖器管癌、食道癌、咽喉癌、神経膠芽細胞腫、神経芽細胞腫、胃癌、皮膚癌、角化棘細胞腫、肺癌、類表皮腫、大細胞癌、小細胞癌、肺腺癌、骨癌、結腸癌、腺腫、膵臓癌、腺癌、甲状腺癌、濾胞状癌、未分化細胞癌、乳頭状癌、精上皮腫、黒色腫、肉腫、膀胱癌、肝臓癌および胆管癌、腎臓癌、骨髄性障害、リンパ障害、ホジキン細胞癌、毛様細胞癌、口腔前庭および咽頭の癌（口腔癌）、口唇癌、舌癌、口の癌、咽喉癌、小腸癌、結腸直腸癌、大腸癌、直腸癌、脳および中枢神経系の癌、ならびに白血病。種々の疾患における ERK-2 プロテインキナーゼおよびその関連が、記載されている[Bokemeyer ら、1996、Kidney Int. 49, 1187; Anderson ら、1990、Nature 343, 651; Crews ら、1992、Science 258, 478; Bjorbaek ら、1995、J. Biol. Chem. 270, 18848; Rouse ら、1994、Cell 78, 1027; Raingeaud ら、1996、Mol. Cell Biol. 16, 1247; Raingeaud ら、1996; Chen ら、1993 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 10952; Oliver ら、1995、Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 210, 162; Moodie ら、1993、Science 260, 1658; Frey および Mulder、1997、Cancer Res. 57, 628; Sivaraman ら、1997、J. Clin. Invest. 99, 1478; Whelchel ら、1997、Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 16, 589]。

【0046】

本発明の別の局面は、生物学的サンプルまたは患者における ERK-2 活性を阻害することに関し、この方法は、式 I の化合物またはこの化合物を含む組成物をその患者に投与する工程を包含する。

【0047】

本発明の別の局面は、AKT インヒビターを用いて AKT 媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式 I の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0048】

用語「AKT 媒介性疾患」または「AKT 媒介性状態」は、本明細書中で使用される場合、AKT が役割を果たすことが公知である任意の疾患または他の有害状態を意味する。用語「AKT 媒介性疾患」または「AKT 媒介性状態」はまた、AKT インヒビターを用いる処置により軽減される疾患または状態も意味する。AKT 媒介性疾患または AKT 媒介性状態としては、増殖障害、癌、および神経変性障害が挙げられるが、これらに限定されない。AKT（プロテインキナーゼ B としても公知）と種々の疾患との関連は、記載されている [Khawaja A., Nature, pp. 33-34, 1990; Zang, Q

. Y. ら、Oncogene, 19 2000; Kazuhiko, N. ら、The Journal of Neuroscience, 20 2000]。

【0049】

本発明の別の局面は、生物学的サンプルまたは患者においてA K T活性を阻害することに関し、この方法は、式 I の化合物またはその化合物を含む組成物をこの患者に投与する工程を包含する。

【0050】

本発明の別の局面は、S r c インヒビターを用いてS r c 媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式 I の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

10

【0051】

用語「S r c 媒介性疾患」または「S r c 媒介性状態」は、本明細書中で使用される場合、S r c が役割を果たすことが公知である任意の疾患または他の有害状態を意味する。用語「S r c 媒介性疾患」または「S r c 媒介性状態」はまた、S r c インヒビターを用いる処置により軽減される疾患または状態も意味する。このような状態としては、高カルシウム血症、骨粗鬆症、変形性関節症、癌、骨転移の症状処置、およびパジェット病が挙げられ、これらに限定されない。種々の疾患におけるS r c プロテインキナーゼおよびその関連が、記載されている [Soriano, Cell, 69, 551 (1992); Soriano ら、Cell, 64, 693 (1991); Takayanagi, J. Clin. Invest., 104, 137 (1999); Boschelli, Drugs of the Future 2000, 25 (7), 717, (2000); Talamonti, J. Clin. Invest., 91, 53 (1993); Lutz, Biochem. Biophys. Res. 243, 503 (1998); Rosen, J. Biol. Chem., 261, 13754 (1986); Bolen, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 2251 (1987); Masaki, Hepatology, 27, 1257 (1998); Biscardi, Adv. Cancer Res., 76, 61 (1999); Lynch, Leukemia, 7, 1416 (1993); Wiener, Clin. Cancer Res., 5, 2164 (1999); Staley, Cell Growth Diff., 8, 269 (1997)]。

20

30

【0052】

本発明の別の局面は、生物学的サンプルまたは患者においてS r c 活性を阻害することに関し、この方法は、式 I の化合物またはその化合物を含む組成物をこの患者に投与する工程を包含する。

【0053】

本発明の別の局面は、L c k インヒビターを用いてL c k 媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式 I の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0054】

用語「L c k 媒介性疾患」または「L c k 媒介性状態」は、本明細書中で使用される場合、L c k が役割を果たすことが公知である任意の疾患状態または他の有害状態を意味する。用語「L c k 媒介性疾患」または「L c k 媒介性状態」はまた、L c k インヒビターを用いる処置により軽減される疾患または状態も意味する。L c k 媒介性疾患またはL c k 媒介性状態としては、自己免疫疾患（例えば、移植片拒絶）、アレルギー、慢性関節リウマチ、および白血病が挙げられるが、これらに限定されない。L c k と種々の疾患との関連が、記載されている [Molina ら、Nature, 357, 161 (1992)]。

40

【0055】

本発明の別の局面は、生物学的サンプルまたは患者におけるL c k 活性を阻害することに関し、この方法は、式 I の化合物またはこの化合物を含む組成物をその患者に投与する工程を包含する。

50

【0056】

用語「薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクル」とは、本発明の化合物と一緒に患者に投与され得、かつ本発明の化合物の薬学的活性を破壊しない、非毒性のキャリア、アジュバント、またはビヒクルを指す。

【0057】

用語「患者」とは、ヒト被験体および脊椎動物被験体を包含する。

【0058】

用語「生物学的サンプル」は、本明細書中で使用される場合、細胞培養物または細胞抽出物；インビトロアッセイに適する酵素調製物；哺乳動物またはその抽出物から得た生検物質；ならびに血液、唾液、子宮、糞便、精液、涙液、もしくは他の体液、またはそれらの抽出物を包含するが、これらに限定されない。

10

【0059】

プロテインキナーゼ（例えば、A u r o r a - 2 および G S K - 3）を阻害するに有効な量は、インヒビターの非存在下でのその酵素の活性と比較した場合に、そのキナーゼ活性の測定可能な阻害を生じる量である。任意の方法（例えば、下記の生物学的試験例）が、阻害を測定するために使用され得る。

【0060】

これらの薬学的組成物において使用され得る薬学的に受容可能なキャリアは、当該分野において一般的に公知である。これらとしては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミン）、緩衝物質（例えば、リン酸塩）、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質（例えば、硫酸プロタミン）、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベース物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ろう、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、ポリエチレングリコール、および羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0061】

本発明の組成物は、経口投与、非経口投与、吸入スプレー、局所投与、直腸投与、鼻投与、頬投与、膣投与、または移植レザバによって、投与され得る。用語「非経口」とは、本明細書中で使用される場合、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液包内、胸骨内、髄腔内注射、肝臓内、病変内、および頭蓋内の、注射または注入技術を包含する。好ましくは、この組成物は、経口投与、腹腔内投与、または静脈内投与される。

30

【0062】

本発明の組成物の滅菌した注射可能形態は、水性または油性の、懸濁物であり得る。これらの懸濁物はまた、適切な分散剤または湿潤剤、および懸濁剤を使用して、当該分野で公知の技術に従って処方され得る。この滅菌した注射可能な調製物は、非経口的に受容可能な非毒性の希釈剤または溶媒中にある、滅菌した注射可能な溶液または懸濁物（例えば、1, 3-ブタノール中の溶液）であり得る。使用され得る受容可能なビヒクルおよび溶媒には、水、リンゲル溶液、および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌した不揮発性油が、溶媒または懸濁媒質として従来使用される。このために、刺激性の低い任意の不揮発性油（合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドを含む）が、使用され得る。脂肪酸（例えば、オレイン酸およびそのグリセリド誘導体）が、この調製物または注射可能物質中で有用であり、同様に、天然の薬学的に受容可能な油（例えば、オリーブ油またはヒマシ油（特に、そのポリオキシエチル化形態））も、有用である。これらの油溶液または油懸濁物はまた、長鎖アルコール希釈剤または長鎖アルコール分散剤（例えば、カルボキシメチルセルロース）または薬学的に受容可能な投薬形態（エマルジョンおよび懸濁物を含む）の処方において一般的に使用される同様の分散剤も含み得る。他の一般的に使用される界面活性剤（例えば、T w e e n、S p a n、および薬学的に受容可能な固体、液体、もしくは他の投薬形態の製造において一般的に使用される他の乳化剤もしくはバイ

40

50

オアベイラビリティ増強剤)もまた、処方目的のために使用され得る。

【0063】

本発明の薬学的組成物は、経口的に受容可能な任意の投薬形態(カプセル、錠剤、水性懸濁物または水溶液を含むが、これらに限定されない)で経口投与され得る。経口使用のための錠剤の場合、一般的に使用されるキャリアとしては、ラクトースおよびコーンスターチが挙げられる。潤滑剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム)もまた、代表的に添加される。カプセル形態での経口投与のために、有用な希釈剤としては、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが挙げられる。水性懸濁物が経口使用のために必要とされる場合、その活性成分は、乳化剤および懸濁剤と合わされる。所望される場合、特定の甘味剤、矯味矯臭剤または着色剤もまた、添加され得る。

10

【0064】

あるいは、本発明の薬学的組成物は、直腸投与のために坐剤形態で投与され得る。これらは、室温では固体であるが直腸温度では液体である適切な非刺激性賦形剤とその薬剤とを混合することによって、調製され得、従って、直腸で融解してその薬物を放出する。このような物質としては、ココアバター、蜜蝋、およびポリエチレングリコールが挙げられる。

【0065】

本発明の薬学的組成物はまた、特に、処置標的が、局所適用により容易に接近可能な領域または器官を含む場合(眼の疾患、皮膚の疾患、または腸管下部の疾患)に、局所投与され得る。適切な局所処方物は、これらの領域または器官の各々のために容易に調製される。

20

【0066】

腸管下部のための局所適用は、直腸坐剤処方物(上記を参照のこと)または適切な浣腸処方物の状態で、もたらされ得る。局所的経皮パッチもまた、使用され得る。

【0067】

局所適用のために、この薬学的組成物は、1つ以上のキャリア中に懸濁または溶解された活性成分を含む、適切な軟膏中で処方され得る。本発明の化合物の局所投与のためのキャリアとしては、鉱物油、流動パラフィン、白色鉱油、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化剤および水が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、この薬学的組成物は、1つ以上の薬学的に受容可能なキャリア中に懸濁または溶解された活性成分を含む、適切なローションまたはクリームの状態で処方され得る。適切なキャリアとしては、鉱物油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステル、セテアリアルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、および水が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0068】

眼への使用のために、この薬学的組成物は、滅菌した等張性のpH調整生理食塩水中の微粉化懸濁物としてか、または好ましくは、保存剤(例えば、塩化ベンザルコニウム)を含むかもしくは含まない、滅菌した等張性のpH調整生理食塩水中の溶液として、処方され得る。あるいは、眼への使用のために、この薬学的組成物は、軟膏(例えば、ペトロラタム)中で処方され得る。

40

【0069】

本発明の薬学的組成物はまた、経鼻エアロゾルまたは吸入によっても、投与され得る。このような組成物は、薬学処方物の分野で周知の技術に従って調製され、そしてベンジルアルコールまたは他の適切な保存剤、バイオアベイラビリティを増強するための吸収促進剤、フッ化炭素、および/または他の従来の可溶化剤もしくは分散剤と使用して、生理食塩水中の溶液として調製され得る。

【0070】

本発明の化合物に加えて、本発明の化合物の薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラッグもまた、上記の疾患または障害を処置または予防するための組成物において使用され得る。

50

【0071】

「薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラッグ」とは、本発明の化合物の投与の際に、本発明の化合物またはその阻害的に活性な代謝産物もしくは残渣を、直接的または間接的のいずれかで提供することができる、本発明の化合物の任意の薬学的に受容可能な塩、エステル、エステル塩、または他の誘導体を意味する。特に好ましい誘導体またはプロドラッグは、本発明の化合物が（例えば、経口投与化合物を血液中により容易に吸収可能にすることによって）患者に投与される場合に本発明の化合物のバイオアベイラビリティを増加するものであるか、あるいは親種に対して生物学的区画（例えば、脳またはリンパ系）への親化合物の送達を増強させるものである。

【0072】

本発明の化合物の薬学的に受容可能なプロドラッグとしては、本発明の化合物の以下のエステル誘導体、アミノ酸エステル誘導体、リン酸エステル誘導体、金属塩誘導体、スルホン酸塩誘導体、カルバメート誘導体、およびアミド誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0073】

本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩としては、薬学的に受容可能な、無機酸および有機酸、ならびに無機塩基および有機塩基から誘導されたものが、挙げられる。適切な酸塩の例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホネート（c a m p h o r s u l f o n a t e）、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パルモン酸塩（p a l m o a t e）、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、およびウンデカン酸塩が挙げられる。他の酸（例えば、シュウ酸）は、それ自体は薬学的に受容可能ではないが、本発明の化合物およびその薬学的に受容可能な酸付加塩を得る際の中間体として有用な塩の調製において、使用され得る。

【0074】

適切な塩基由来の塩としては、以下が挙げられる：アルカリ金属（例えば、ナトリウムおよびカリウム）塩、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）塩、アンモニウム塩および N^+ （ C_{1-4} アルキル） $_4$ 塩。本発明はまた、本明細書中に開示される化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化を想定する。水溶性もしくは油溶性の生成物または水もしくは油に分散可能な生成物は、このような四級化によって得られ得る。

【0075】

単回投薬形態を産生するためにキャリア材料と組合わされ得るプロテインキナーゼインヒビターの量は、処置される患者および特定の投与形態に依存して変化する。好ましくは、組成物は、0.01~100mg/kg体重/日の間のインヒビターの投薬量がこれらの組成物を受ける患者に投与され得るように処方されるべきである。

【0076】

任意の特定の患者に対する特定の投薬量および処置レジメンが種々の要因（使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、全般的健康状態（g e n e r a l h e a l t h）、性別、食餌、投与時間、排泄速度、薬物の組み合わせ、および処置医の判断、および処置される特定の疾患の重篤度を含む）に依存することもまた、理解すべきである。インヒビターの量もまた、組成物中の特定の化合物に依存する。

【0077】

処置または予防されるべき、特定のプロテインキナーゼ媒介状態に依存して、その状態を処置または予防するために通常投与されるさらなる治療剤が、本発明のインヒビターと

10

20

30

40

50

もに投与され得る。例えば、癌の処置において、他の化学療法剤または他の抗増殖剤は、癌を処置するために本発明の化合物と組合わされ得る。これらの薬剤としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：アドリアマイシン、デキサメタゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、トポテカン (topotecan)、タキソール、インターフェロンおよび白金誘導体。

【0078】

薬剤の他の例について、本発明のインヒビターはまた、以下に挙げられるがこれらに限定されないものと組合わされ得る：糖尿病を処理するための薬剤（例えば、注入可能な形態または吸入形態でのインスリンまたはインスリンアナログ、グリタゾン (glitazone)、 α -グリコシダーゼインヒビター、ビグアナイド、インスリン感作物質、およびスルホニル尿素）；抗炎症剤（例えば、コルチコステロイド、TNFブロッカー、IL-1 RA、アザチオプリン、シクロホスファミド、およびスルファサラジン）；免疫調節剤および免疫抑制剤（例えば、シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノレートモフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、およびスルファサラジン）；神経栄養因子（例えば、アセチルコリンエステラーゼインヒビター、MAOインヒビター、インターフェロン、抗痙攣剤、イオンチャネルブロッカー、リルゾール (riluzole)、および抗パーキンソン症候群薬剤）；心血管疾患を処置するための薬剤（例えば、 β -ブロッカー、ACEインヒビター、利尿剤、ニトレート、カルシウムチャネルブロッカー、およびスタチン (statin)）；肝疾患を処置するための薬剤（例えば、コルチコステロイド、コレスチラミン、インターフェロン、および抗ウイルス剤）；血液障害を処置するための薬剤（例えば、コルチコステロイド、抗白血病剤、および増殖因子）；ならびに免疫不全障害を処置するための薬剤（例えば、 γ -グロブリン）。

【0079】

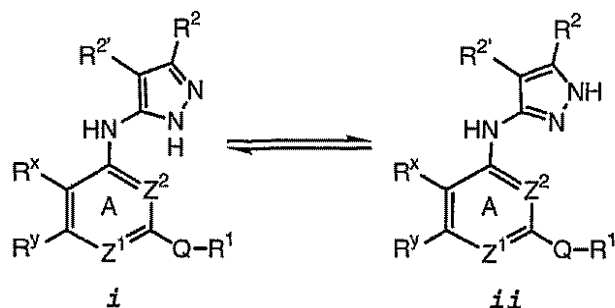
これらのさらなる薬剤は、複数回投与レジメンの一部として、プロテインキナーゼインヒビター含有組成物とは別々に投与され得る。あるいは、これらの薬剤は、単一の組成物中で本発明のプロテインキナーゼインヒビターとともに混合された、単回投与形態の一部であり得る。

【0080】

本発明の化合物は、以下に示した互変異性体 i および互変異性体 ii のように、代替的な互変異性形態で存在し得る。他で示されない限り、いずれかの互変異性体の表示は、他方を含むことを意味する。

【0081】

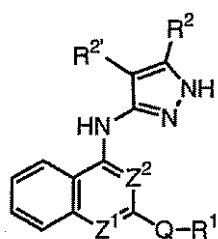
【化3】



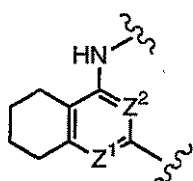
R^x および R^y は一緒になって、縮合環を形成して、環 A を含む二環式環系を提供し得る。好ましい R^x/R^y 環としては、0~2 のヘテロ原子を有する不飽和または部分的に不飽和な 5 員環、6 員環または 7 員環が挙げられ、ここで、この R^x/R^y 環は、必要に応じて置換されている。環 A を含む二環式環系の例を、化合物 I-A ~ I-BB として以下に示し、ここで、 Z^1 は窒素または C (R^8) であり、そして Z^2 は窒素または C (H) である。

【0082】

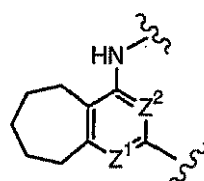
【化 4】



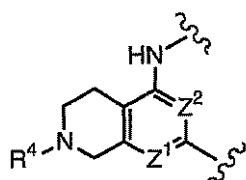
I-A



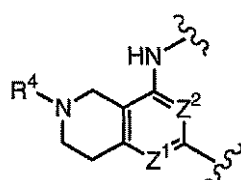
I-B



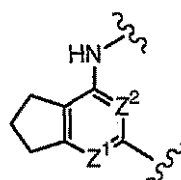
I-C



I-D

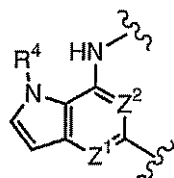


I-E

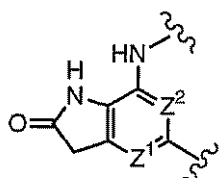


I-F

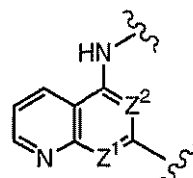
(化4の続き)



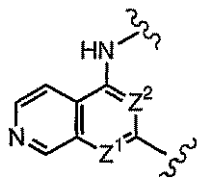
I-G



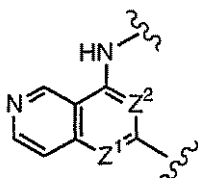
I-H



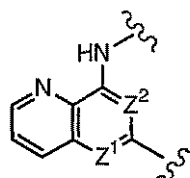
I-I



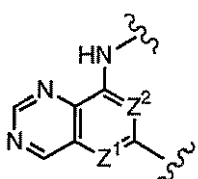
I-J



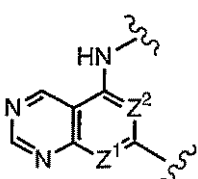
I-K



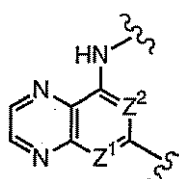
I-L



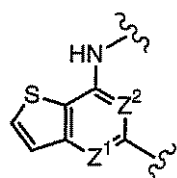
I-M



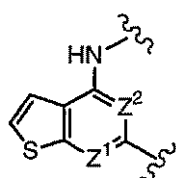
I-N



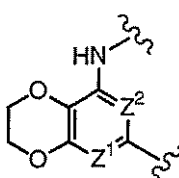
I-O



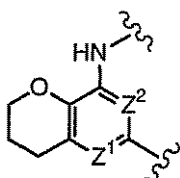
I-P



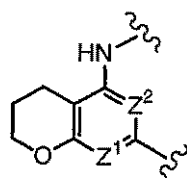
I-Q



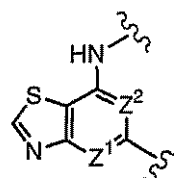
I-R



I-S



I-T



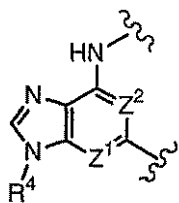
I-U

10

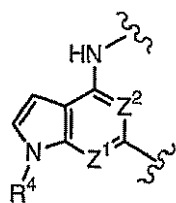
20

30

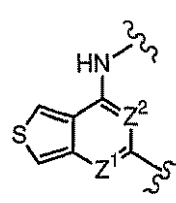
(化4の続き)



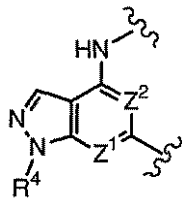
I-V



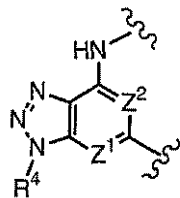
I-W



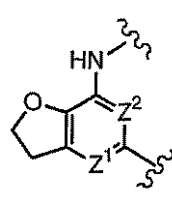
I-X



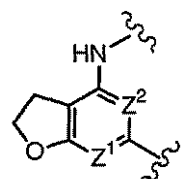
I-Y



I-Z



I-AA



I-BB

好ましい二環式環A系としては、I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-I、I-J、I-K、I-P、I-Q、I-VおよびI-Uが挙げられ、より好ましくは、I-A、I-B、I-D、I-E、I-J、I-PおよびI-Vが挙げられ、そして最も好ましくは、I-A、I-B、I-D、I-EおよびI-Jが挙げられる。

【0083】

単環式環A系において、存在する場合、好ましい R^x 基としては、水素、アルキルアミノ基もしくはジアルキルアミノ基、アセトアミド基、または C_{1-4} 脂肪族基（例えば、メチル、エチル、シクロプロピルまたはイソプロピル）が挙げられる。存在する場合、好ましい R^y 基としては、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ が挙げられ、ここでTは、原子価結合またはメチレンであり、Lは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-CO-$ または $-N(R^4)-$ であり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-N(R^4)_2$ 、または $-OR$ である。好ましい R^y 基としては、5員～6員のヘテロアリール環またはヘテロシクリル環（例えば、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはピペラジニル）； C_{1-6} 脂肪族（例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピルまたは t -ブチル）；アルコキシアルキルアミノ（例えば、メトキシエチルアミノ）；アルコキシアルキル（例えば、メトキシメチルまたはメトキシエチル）；アルキルアミノまたはジアルキルアミノ（例えば、エチルアミノまたはジメチルアミノ）；アルキルアミノアルコキシまたはジアルキルアミノアルコキシ（例えば、ジメチルアミノプロピルオキシ）；アセトアミド；および必要に応じて置換されたフェニル（例えば、フェニルまたはハロ置換されたフェニル）が挙げられる。

【0084】

二環式環A系において、 R^x および R^y が一緒になった場合に形成される環は、置換されていても、置換されていなくてもよい。適切な置換基としては、以下が挙げられる：

【0085】

【化4A】

10

20

30

40

-R, ハロ,

-O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -OR, -N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂,

-N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-R, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN,

-S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂,

-OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (必要に応じて置換された C₁₋₆

脂肪族), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR,

-N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, または

-OC(=O)N(R⁴)₂, ここで R および R⁴ は上記で定義されたとおりである。

10

好ましい R^x/R^y 環置換基としては、-ハロ, -R, -OR,

-COR, -CO₂R, -CON(R⁴)₂, -CN, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R,

-NO₂ -N(R⁴)₂, -NR⁴COR, -NR⁴SO₂R, -SO₂N(R⁴)₂ が挙げられ、ここで R は、

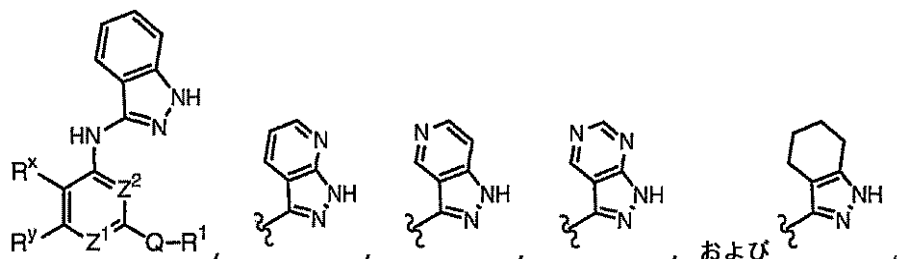
水素または必要に応じて置換された C₁₋₆ 脂肪族基である。

R² および R^{2'} は、一緒になって縮合環を形成し、従って、ピラゾール環を含む二環式環系を提供し得る。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分的に不飽和の 6 員炭素環式環が挙げられ、ここでこの縮合環は、必要に応じて置換されている。これらは、ピラゾール含有二環式環系を有する、以下の式 I の化合物で例示される：

20

【0086】

【化5】



30

R²/R^{2'} 縮合環上の好ましい置換基としては、以下の 1 以上が挙げられる：-ハロ、-N(R⁴)₂、-C₁₋₃ アルキル、-C₁₋₃ ハロアルキル、-NO₂、-O(C₁₋₃ アルキル)、-CO₂(C₁₋₃ アルキル)、-CN、-SO₂(C₁₋₃ アルキル)、-SO₂NH₂、-OC(O)NH₂、-NH₂SO₂(C₁₋₃ アルキル)、-NHC(O)(C₁₋₃ アルキル)、-C(O)NH₂、および-CO(C₁₋₃ アルキル)。ここで (C₁₋₃ アルキル) は、最も好ましくは、メチルである。

【0087】

ピラゾール環系が単環式の場合、好ましい R² 基としては、水素、C₁₋₄ 脂肪族、アルコキシカルボニル、置換されていないフェニル、置換されたフェニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニルまたはジアルキルアミノカルボニル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、フェニルアミノカルボニル、および (N-ヘテロシクリル) カルボニルが挙げられる。このような好ましい R² 置換基の例としては、メチル、シクロプロピル、エチル、イソプロピル、プロピル、t-ブチル、シクロペンチル、フェニル、CO₂H、CO₂CH₃、CH₂OH、CH₂OCH₃、CH₂CH₂CH₂OH、CH₂CH₂CH₂OCH₃、CH₂CH₂CH₂OCH₂Ph、CH₂CH₂CH₂NH₂、CH₂CH₂CH₂NHCOOC(CH₃)₃、CONHCH(CH₃)₂、CONHCH₂CH=CH₂、CONHCH₂CH₂OCH₃、CONHCH₂Ph、CONH(シクロヘキシル)、CON(Et)₂、CON(CH₃)CH₂Ph、CONH(n-C₃H₇)、CON(Et)CH₂CH₂CH₃、CONHCH₂CH(CH₃)₂、CON(n-C₃H₇

40

50

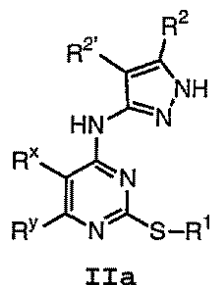
)₂、CO(3-メトキシメチルピロリジン-1-イル)、CONH(3-トリル)、CONH(4-トリル)、CONHCH₃、CO(モルホリン-1-イル)、CO(4-メチルピペラジン-1-イル)、CONHCH₂CH₂OH、CONH₂、およびCO(ピペリジン-1-イル)が挙げられる。好ましいR^{2'}基は、水素である。

【0088】

Aurora-2媒介性疾患を処置するために特に有用な実施形態は、式IIaの化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関する：

【0089】

【化6】



10

ここで；

R^xおよびR^yは、それらの間に存在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄または窒素から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有する、不飽和または部分的に不飽和の5～7員の縮合環を形成する。ここでR^xおよびR^yにより形成された上記縮合環の各置換可能な環炭素は、オキソ、T-R³またはL-Z-R³によって独立して置換されており、そしてR^xおよびR^yによって形成された上記環の各置換可能な環窒素は、R⁴により独立して置換され；

20

R¹は、T-(環D)であり；

環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5～7員の単環式環または8～10員の二環式環であり、該ヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される、1～4個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環Dの各々の置換可能な環炭素は、オキソまたはT-R⁵またはV-Z-R⁵によって独立して置換されており、そして環Dの各置換可能な環窒素は、-R⁴によって独立して置換されており；

30

Tは、原子価結合またはC₁～₄アルキリデン鎖であり；

Zは、C₁～₄アルキリデン鎖であり；

Lは、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-N(R⁶)SO₂-、-SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)-、-CO-、-CO₂-、-N(R⁶)CO-、-N(R⁶)C(O)O-、-N(R⁶)CON(R⁶)-、-N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)N(R⁶)-、-C(O)N(R⁶)-、-OC(O)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂O-、-C(R⁶)₂S-、-C(R⁶)₂SO-、-C(R⁶)₂SO₂-、-C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-、-C(R⁶)=NN(R⁶)-、-C(R⁶)=N-O-、-C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、または-C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-であり；

40

R²およびR^{2'}は、-R、-T-W-R⁶から独立して選択されるか、またはR²およびR^{2'}はそれらの間に存在する原子と一緒にあって、窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有する、不飽和または部分的に不飽和の5～8員の縮合環を形成し、ここで、R²およびR^{2'}によって形成される上記縮合環の各置換可能な環炭素は、ハロ、オキソ、-CN、-NO₂、-R⁷、または-V-R⁶によって独立して置換されており、そしてR²およびR^{2'}によって形成される上記環の各置換可能な環窒素は、R⁴によって独立して置換されており；

50

R^3 は、 $-R$ 、 $-H$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2(C_1 \sim 6 \text{ 脂肪族})$ 、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^7)_2$ から選択され；

各 R は、水素、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環、もしくは5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換される基から独立して選択され；

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-CON(R^7)_2$ 、もしくは $-SO_2R^7$ から独立して選択され；

10

各 R^5 は、 $-R$ 、 H 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、もしくは $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択され；

V は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

20

W は、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 、または $-CON(R^6)-$ であり；

30

各 R^6 は、水素もしくは必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族基から独立して選択されるか、または同じ窒素原子上の2個の R^6 基が、この窒素原子と一緒に5～6員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；そして

各 R^7 は、水素もしくは必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から独立して選択されるか、または同じ窒素上の2個の R^7 がこの窒素と一緒に、5～8員環のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成する。

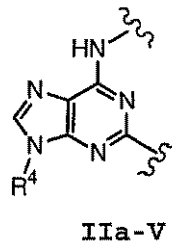
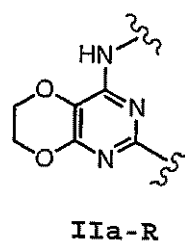
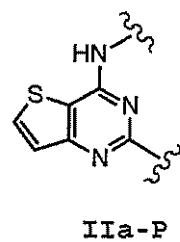
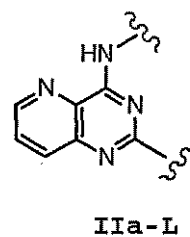
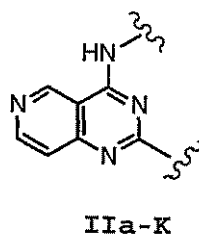
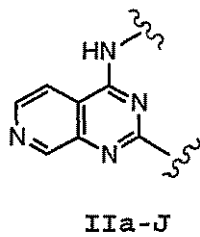
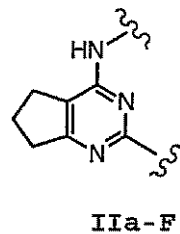
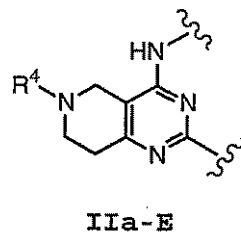
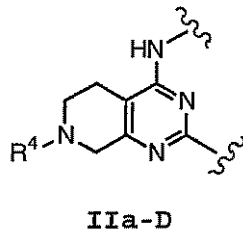
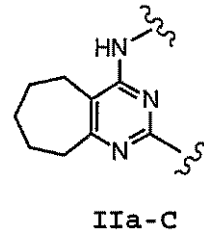
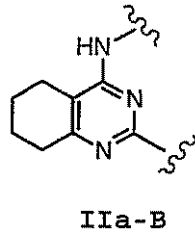
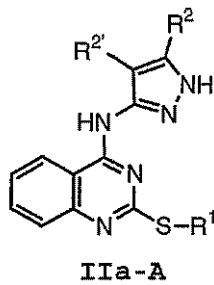
40

【0090】

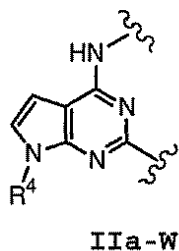
R^x および R^y によって形成される好ましい環としては、0～2個のヘテロ原子を有する5員、6員または7員の不飽和または部分的に不飽和の環が挙げられ、ここで、上記 R^x/R^y 環は、必要に応じて置換されている。これは、ピリミジン環を含む二環式環系を提供する。式 I I a の好ましいピリミジン環系の例を、以下に示す。

【0091】

【化7】



(化7の続き)



式IIaのより好ましいピリミジン環系としては、IIa-A、IIa-B、IIa-D、IIa-E、IIa-J、IIa-P、およびIIa-Vが挙げられ、最も好ましくは、IIa-A、IIa-B、IIa-D、IIa-EおよびIIa-Jが挙げられる。

【0092】

R^x および R^y が一緒になった場合に形成される環は、置換されていても置換されていなくてもよい。適切な置換基としては、以下が挙げられる：

【0093】

【化7A】

10

20

30

40

-R, ハロ, $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$,
 $-O(CH_2)_{2-4}-R$, $-OR$, $-N(R^4)-(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$, $-N(R^4)-(CH_2)_{2-4}-R$,
 $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$,
 $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$,
 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族),
 $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$,
 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, または $-OC(=O)N(R^4)_2$, ここで R および
 R^4 は、上記で定義されたとおりである。好ましい R^x/R^y 環置換基としては、

10

-ハロ, $-R$, $-OR$, $-COR$, $-CO_2R$,
 $-CON(R^4)_2$, $-CN$, $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$, $-O(CH_2)_{2-4}-R$, $-NO_2$
 $-N(R^4)_2$, $-NR^4COR$, $-NR^4SO_2R$, $-SO_2N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで R は水素

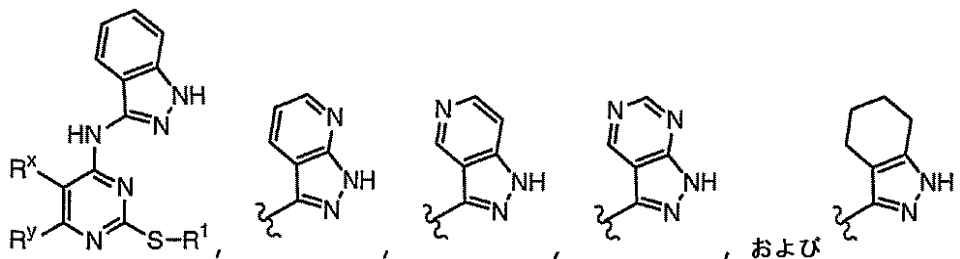
または必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基である。

式 I I a の R^2 基および $R^{2'}$ 基は、一緒になって縮合環を形成し、従って、ピラゾール環を含む二環式環系を提供し得る。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分的に不飽和の 6 員の炭素環式環が挙げられる。これらは、ピラゾール含有二環式環系を有する以下の式 I I a の化合物において例示される：

【0094】

20

【化 8】



式 I I a の $R^2/R^{2'}$ 縮合環上の好ましい置換基としては、以下のうちの 1 以上が挙げられる： $-ハロ$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、および $-CO(C_{1-4}$ アルキル) が挙げられ、ここで (C_{1-4} アルキル) は、直鎖、分枝鎖、もしくは環式のアシル基である。好ましくは、(C_{1-4} アルキル) 基は、メチルまたはエチルである。

30

【0095】

式 I I a のピラゾール環系が単環式である場合、好ましい R^2 基としては、水素、またはアリール、ヘテロアリール、もしくは C_{1-6} 脂肪族基から選択される置換されているかもしくは置換されていない基が挙げられる。このような好ましい R^2 基の例としては、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、i-プロピル、シクロペンチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピル、およびベンジルオキシプロピルが挙げられる。好ましい $R^{2'}$ 基は、水素である。

40

【0096】

式 I I a の環 D が単環式である場合、好ましい環 D 基としては、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニルおよびピラジニルが挙げられる。

【0097】

式 I I a の環 D が二環式である場合、好ましい二環式環 D 基としては、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾ [b] フリル、ベンゾ [b] チオフェニル、インダゾリル

50

、ベンゾチアゾリル、シンノリニル、フタルアジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、1, 8-ナフチリジニル (1, 8-naphthyridinyl) およびイソキノリニルが挙げられる。

【0098】

式 I I a の環 D 上で、好ましい T-R⁵ 置換基または V-Z-R⁵ 置換基としては、-ハロ、-CN、-NO₂、-N(R⁴)₂、必要に応じて置換された C₁₋₆ 脂肪族基、-OR、-C(O)R、-CO₂R、-CONH(R⁴)、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂R、-SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、-N(R⁶)COCH₂N(R⁴)₂、-N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂ および -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂ が挙げられ、ここで、R は、水素、C₁₋₆ 脂肪族、フェニル、5~6 員のヘテロアリール環、または 5~6 員の複素環式環から選択される。より好ましい R⁵ 置換基としては、-Cl、-Br、-F、-CN、-CF₃、-COOH、-CONHMe、-CONHEt、-NH₂、-NHAc、-NHSO₂Me、-NHSO₂Et、-NHSO₂(n-プロピル)、-NHSO₂(イソプロピル)、-NHCOEt、-NHCOCH₂NHCH₃、-NHCOCH₂N(CO₂t-Bu)CH₃、-NHCOCH₂N(CH₃)₂、-NHCOCH₂CH₂N(CH₃)₂、-NHCOCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、-NHCO(シクロプロピル)、-NHCO(イソブチル)、-NHCOCH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCOCH₂CH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCOCH₂CH₂CH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCO₂(t-ブチル)、-NH(C₁₋₄ 脂肪族) (例えば、-NHMe)、-N(C₁₋₄ 脂肪族)₂ (例えば、-NMe₂)、OH、-O(C₁₋₄ 脂肪族) (例えば、-OMe)、C₁₋₄ 脂肪族 (例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピルまたは t-ブチル)、および -CO₂(C₁₋₄ 脂肪族) が挙げられる。

【0099】

好ましい式 I I a の化合物は、以下からなる群より選択される特徴のうちの 1 以上、より好ましくは全てを有する：

(a) R^x および R^y は、それらの間に存在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄または窒素から選択される 0~2 個のヘテロ原子を有する、不飽和または部分的に不飽和の 5~6 員の縮合環を形成し、ここで R^x および R^y により形成された上記縮合環の各置換可能な環炭素は、オキソ、T-R³ または L-Z-R³ によって独立して置換されており、そして R^x および R^y によって形成された上記環の各置換可能な環窒素は、R⁴ により独立して置換されている；

(b) R¹ は、T-(環 D) であり、ここで、T は、原子価結合またはメチレン単位である；

(c) 環 D は、アリール環またはヘテロアリール環から選択される、5~7 員の単環式環または 8~10 員の二環式環である；

(d) R² は、-R または -T-W-R⁶ であり、そして R^{2'} は、水素であるか；または R² および R^{2'} は一緒にあって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成する；ならびに

(e) R³ は、-R、-ハロ、-OR、または -N(R⁴)₂ から選択される。

【0100】

式 I I a のより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される特徴のうちの 1 以上、より好ましくは全てを有する：

(a) R^x および R^y は一緒にあって、ベンゾ環、ピリド環、シクロペント環、シクロヘキソ環、シクロヘプト環、チエノ環、ピペリジノ環、またはイミダゾ環を形成する；

(b) R¹ は、T-(環 D) であり、ここで T は、原子価結合であり、そして環 D は、アリール環またはヘテロアリール環から選択される、5~6 員の単環式環または 8~10 員の二環式環である；

(c) R² は、-R であり、そして R^{2'} は、水素であり、ここで R は、水素、C₁₋₆ 脂肪族、フェニル、5~6 員のヘテロアリール環、または 5~6 員の複素環式環から選択

10

20

30

40

50

される；ならびに

(d) R^3 は、 $-R$ 、 $-H$ 、 $-OR$ 、または $-N(R^4)_2$ から選択され、ここで R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、または5～6員のヘテロシクリル、フェニル、または5～6員のヘテロアリールから選択され、そして L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^4)-$ である。

【0101】

式IIaのなおより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される特徴のうちの1以上、より好ましくは全てを有する：

(a) R^x および R^y は一緒になって、ベンゾ環、ピリド環、ピペリジノ環、またはシクロヘキソ環を形成する；

(b) R^1 は、 T -環Dであり、ここで T は、原子価結合であり、そして環Dは、5～6員のアリール環またはヘテロアリール環である；

(c) R^2 は、水素または C_{1-4} 脂肪族であり、そして $R^{2'}$ は、水素である；

(d) R^3 は、 $-R$ 、 $-OR$ 、または $-N(R^4)_2$ から選択され、ここで R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、5～6員のヘテロシクリル、フェニル、または5～6員のヘテロアリールから選択され、そして L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NH-$ である；ならびに

(e) 環Dは、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ または $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ から選択される3個までの置換基によって置換されており、ここで R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5～6員のヘテロアリール環、または5～6員の複素環式環から選択される。

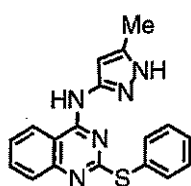
【0102】

式IIaの代表的化合物は、以下の表1に示される。

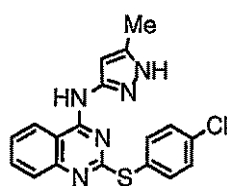
【0103】

【表1】

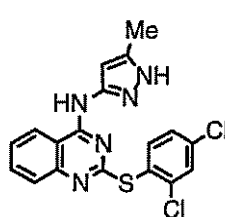
表 1.



IIa-1



IIa-2



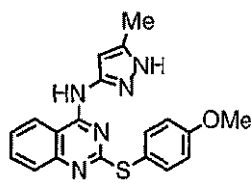
IIa-3

10

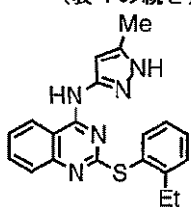
20

30

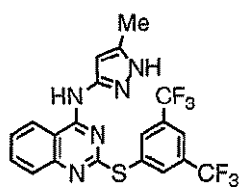
(表 1 の続き)



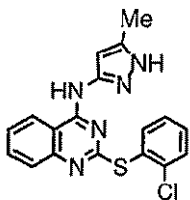
IIa-4



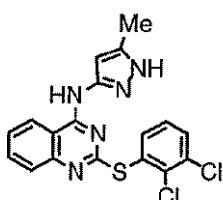
IIa-5



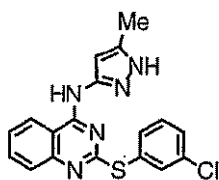
IIa-6



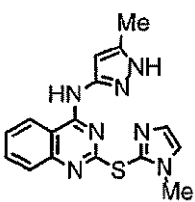
IIa-7



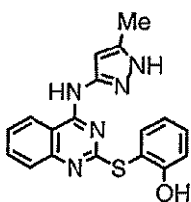
IIa-8



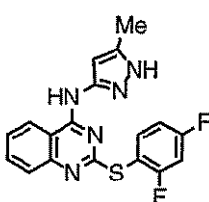
IIa-9



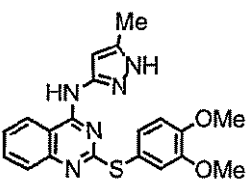
IIa-10



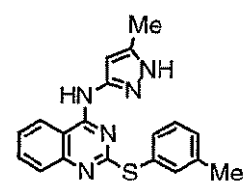
IIa-11



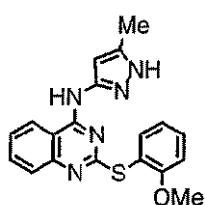
IIa-12



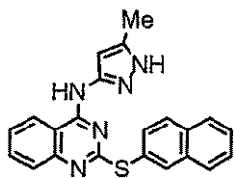
IIa-13



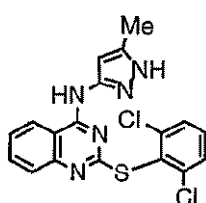
IIa-14



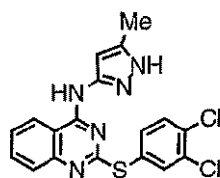
IIa-15



IIa-16



IIa-17



IIa-18

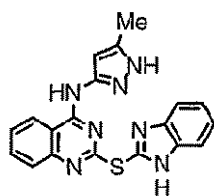
10

20

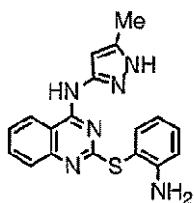
30

40

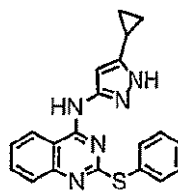
(表 1 の続き)



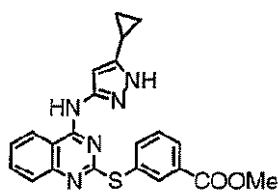
IIa-19



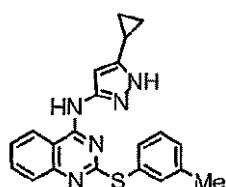
IIa-20



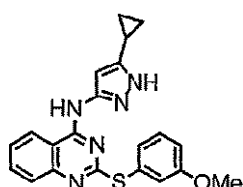
IIa-21



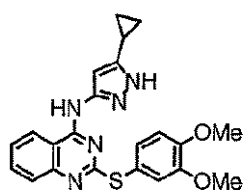
IIa-22



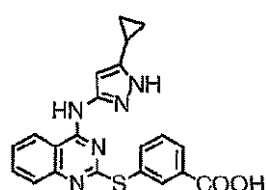
IIa-23



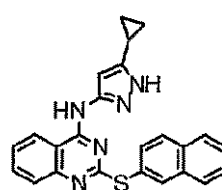
IIa-24



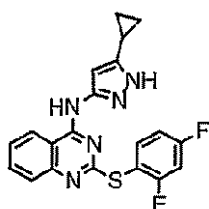
IIa-25



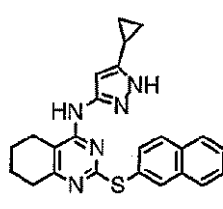
IIa-26



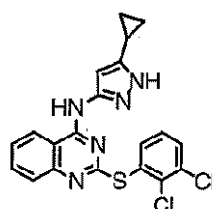
IIa-27



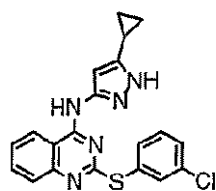
IIa-28



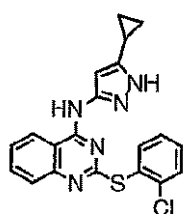
IIa-29



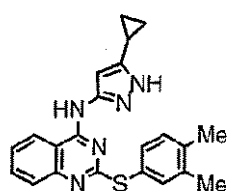
IIa-30



IIa-31



IIa-32



IIa-33

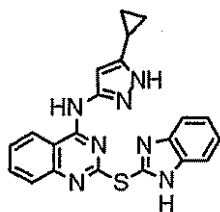
10

20

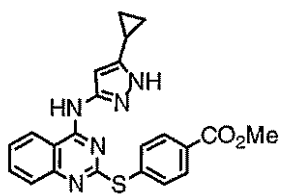
30

40

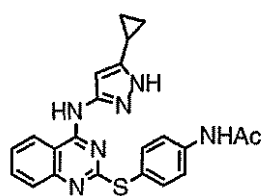
(表 1 の続き)



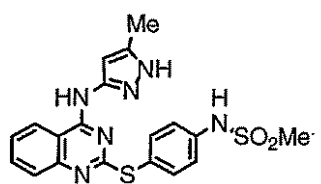
IIa-34



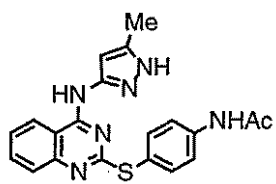
IIa-35



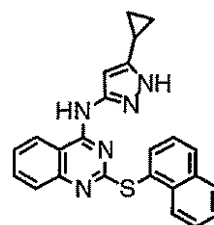
IIa-36



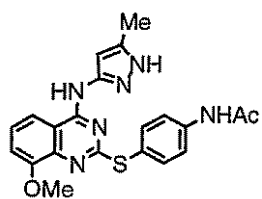
IIa-37



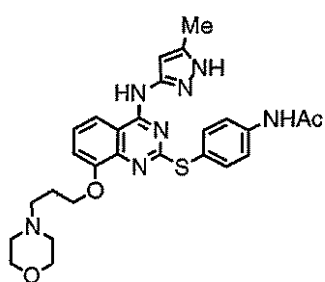
IIa-38



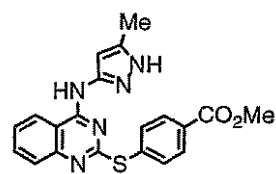
IIa-39



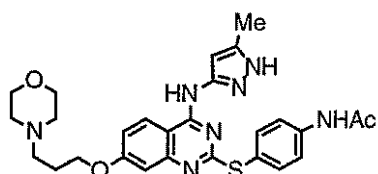
IIa-40



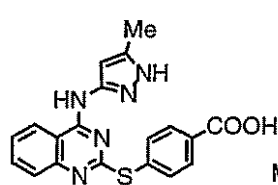
IIa-41



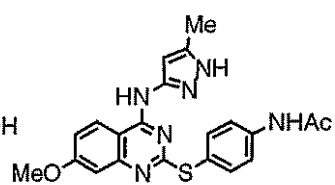
IIa-42



IIa-43

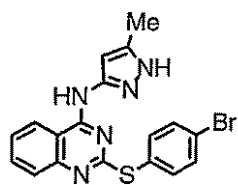


IIa-44

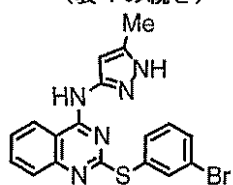


IIa-45

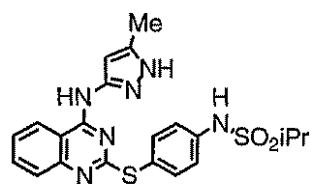
(表 1 の続き)



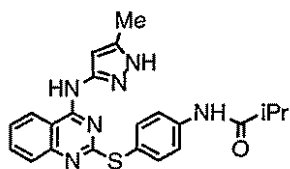
IIa-46



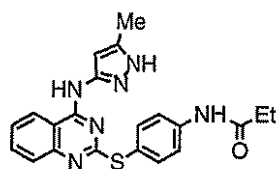
IIa-47



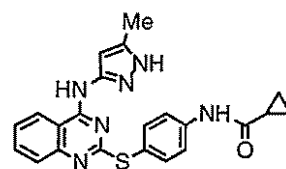
IIa-48



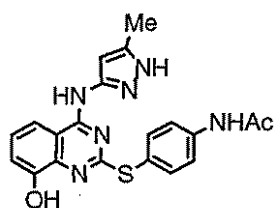
IIa-49



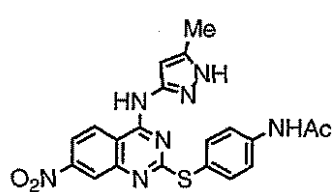
IIa-50



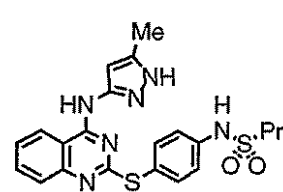
IIa-51



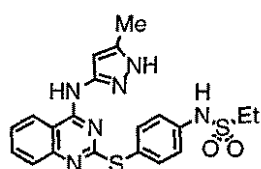
IIa-52



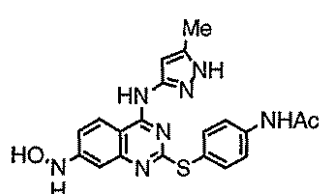
IIa-53



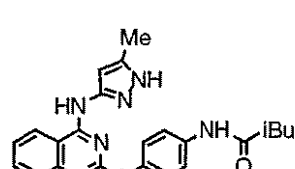
IIa-54



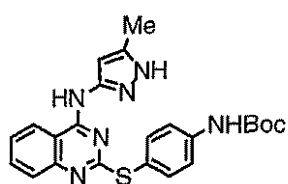
IIa-55



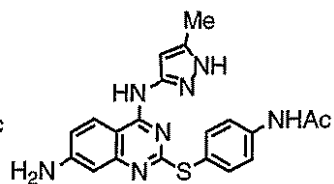
IIa-56



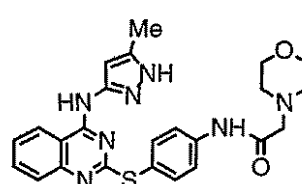
IIa-57



IIa-58



IIa-59



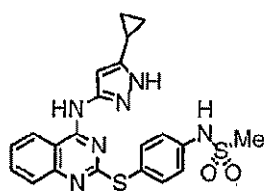
IIa-60

10

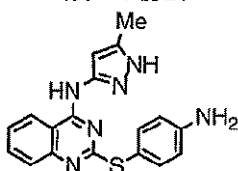
20

30

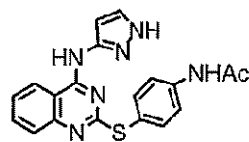
(表 1 の続き)



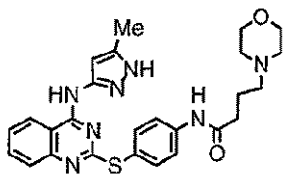
IIa-61



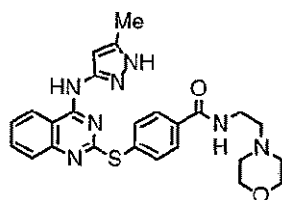
IIa-62



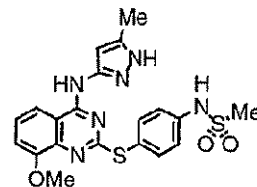
IIa-63



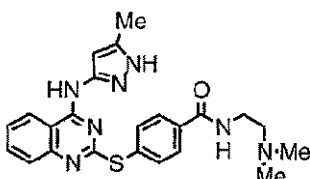
IIa-64



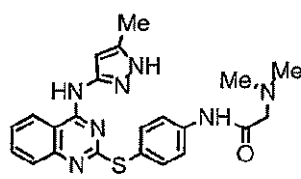
IIa-65



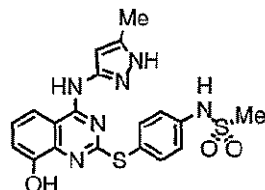
IIa-66



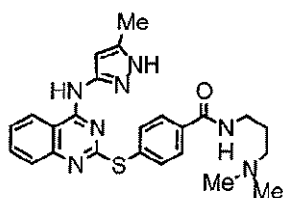
IIa-67



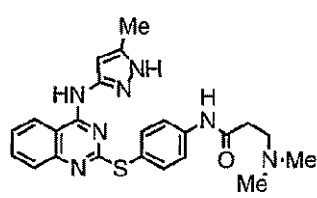
IIa-68



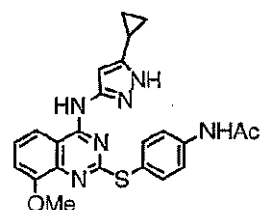
IIa-69



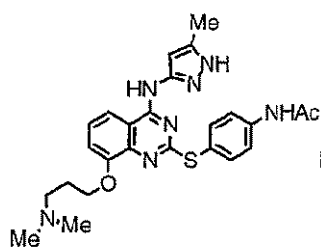
IIa-70



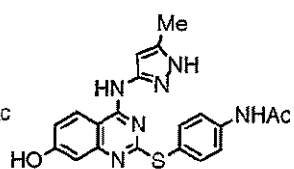
IIa-71



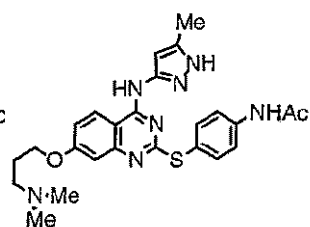
IIa-72



IIa-73



IIa-74



IIa-75

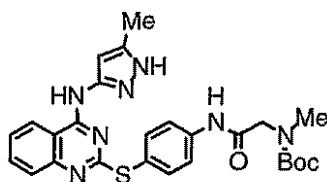
10

20

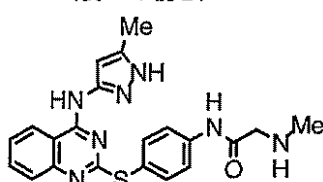
30

40

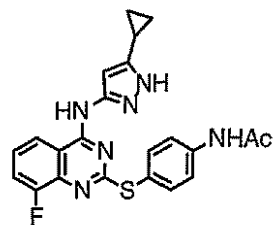
(表 1 の続き)



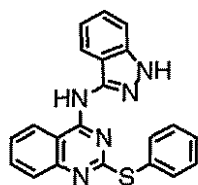
IIa-76



IIa-77



IIa-78



IIa-79

別の実施形態において、本発明は、式 II a の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含有する組成物を提供する。

【0104】

本発明の別の局面は、Aurora-2 媒介性疾患を、Aurora-2 インヒビターを用いて処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式 II a の化合物、またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0105】

本発明の別の局面は、患者における Aurora-2 活性を阻害する方法に関し、この方法は、この患者に、式 II a の化合物またはこの化合物を含有する組成物を投与する工程を包含する。

【0106】

本発明の別の局面は、GSK-3 により媒介される疾患を、GSK-3 インヒビターを用いて処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式 II a の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0107】

本発明の 1 つの局面は、グリコーゲン合成を増加させ、そして／またはグルコースの血中レベルを低下させることを必要とする患者において、グリコーゲン合成を増加させ、そして／またはグルコースの血中レベルを低下させる方法に関し、この方法は、この患者に、治療有効量の式 II a の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。この方法は、糖尿病患者に対して特に有用である。別の方法は、過ホスホリル化 Tau タンパク質の産生を阻害することに関し、この方法は、アルツハイマー病を停止させるかまたはその進行を減速させる際に有用である。別の方法は、 β -カテニンのリン酸化を阻害することに関し、この方法は、精神分裂病を処置するために有用である。

【0108】

本発明の別の局面は、患者において GSK-3 活性を阻害する方法に関し、この方法は、この患者に、式 II a の化合物またはこの化合物を含有する組成物を投与する工程を包含する。

【0109】

本発明の別の局面は、CDK-2 により媒介される疾患を、CDK-2 インヒビターを用いて処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式 II a の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0110】

本発明の別の局面は、患者において CDK-2 活性を阻害することに関し、この方法は、この患者に、式 II a の化合物またはこの化合物を含有する組成物を投与する工程を包含

10

20

30

40

50

する。

【0111】

本発明の別の局面は、Srcにより媒介される疾患を、Srcインヒビターを用いて処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式IIaの化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0112】

本発明の別の局面は、患者においてSrc活性を阻害することに関し、この方法は、この患者に、式IIaの化合物またはこの化合物を含有する組成物を投与する工程を包含する。

【0113】

別の方法は、生物学的サンプルにおいて、Aurora-2、GSK-3、CDK2、またはSrcの活性を阻害することに関し、この方法は、この生物学的サンプルを、Aurora-2、GSK-3、CDK2、またはSrcを阻害するために有効な量の、式IIaのAurora-2インヒビター、GSK-3インヒビター、CDK2インヒビター、またはSrcインヒビター、あるいはその薬学的組成物と接触させる工程を包含する。

【0114】

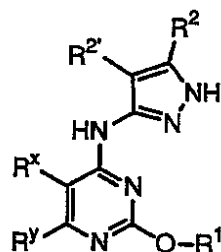
Aurora-2、GSK-3、CDK2、またはSrcの阻害、あるいはそれによって軽減される疾患の処置に関する、上記方法の各々は、好ましくは、上記のような式IIaの好ましい化合物を用いて実施される。

【0115】

本発明の別の実施形態は、式IIbの化合物：

【0116】

【化9】



IIb

またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関し、ここで；

R^xおよびR^yは、これらに介在する原子と一緒に、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の5～7員環を形成し、この環は、酸素、硫黄、または窒素から選択される、0～3個の環ヘテロ原子を有し、ここで、R^xおよびR^yによって形成されるこの縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、T-R³、またはL-Z-R³によって置換されており、そしてR^xおよびR^yによって形成されるこの環の各置換可能な環窒素が、独立して、R⁴によって置換されており；

R¹は、T-（環D）であり；

環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5～7員の単環式環または8～10員の二環式環であり、このヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される1～4個の環ヘテロ原子を有し、環Dの各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、T-R⁵、またはV-Z-R⁵によって置換されており、そして環Dの各置換可能な環窒素は、独立して-R⁴によって置換されており；

Tは、原子価結合またはC₁～₄アルキリデン鎖であり；

Zは、C₁～₄アルキリデン鎖であり；

Lは、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-N(R⁶)SO₂-、-SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)-、-CO-、-CO₂-、-N(R⁶)CO-、-N(R⁶)C

10

20

30

40

50

(O) O-、-N(R⁶)CON(R⁶)-、-N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)N(R⁶)-、-C(O)N(R⁶)-、-OC(O)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂O-、-C(R⁶)₂S-、-C(R⁶)₂SO-、-C(R⁶)₂SO₂-、-C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-、-C(R⁶)=NN(R⁶)-、-C(R⁶)=N-O-、-C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、または-C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-であり；

R² および R^{2'} は、独立して、-R、-T-W-R⁶ から選択されるか、または R² および R^{2'} は、これらに介在する原子と一緒に、縮合した 5～8 員の不飽和または部分的に不飽和な環を形成し、この環は、窒素、酸素、または硫黄から選択される 0～3 個の環ヘテロ原子を有し、ここで、R² および R^{2'} により形成されるこの縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、ハロ、オキソ、-CN、-NO₂、-R⁷、または -V-R⁶ によって置換されており、そして R² および R^{2'} により形成されるこの環の各置換可能な環窒素は、独立して、R⁴ によって置換されており；

R³ は、-R、-ハロ、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-COCOR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-S(O)₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁷)₂、-SO₂N(R⁷)₂、-OC(=O)R、-N(R⁷)COR、-N(R⁷)CO₂(C₁～₆ 脂肪族)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁷)CON(R⁷)₂、-N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂、-N(R⁴)SO₂R、または -OC(=O)N(R⁷)₂ から選択され；

各 R は、独立して、水素、または C₁～₆ 脂肪族、C₆～₁₀ アリール、5～10 個の環原子を有するヘテロアリール環、もしくは 5～10 個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換された基から選択され；

各 R⁴ は、-R⁷、-COR⁷、-CO₂ (必要に応じて置換された C₁～₆ 脂肪族)、-CON(R⁷)₂、または -SO₂R⁷ から独立して選択され；

各 R⁵ は、-R、ハロ、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-SO₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁴)₂、-SO₂N(R⁴)₂、-OC(=O)R、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂(必要に応じて置換された C₁～₆ 脂肪族)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁴)CON(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、または -OC(=O)N(R⁴)₂ から独立して選択され；

V は、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-N(R⁶)SO₂-、-SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)-、-CO-、-CO₂-、-N(R⁶)CO-、-N(R⁶)C(O)O-、-N(R⁶)CON(R⁶)-、-N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)N(R⁶)-、-C(O)N(R⁶)-、-OC(O)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂O-、-C(R⁶)₂S-、-C(R⁶)₂SO-、-C(R⁶)₂SO₂-、-C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-、-C(R⁶)=NN(R⁶)-、-C(R⁶)=N-O-、-C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、または -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-であり；

W は、-C(R⁶)₂O-、-C(R⁶)₂S-、-C(R⁶)₂SO-、-C(R⁶)₂SO₂-、-C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)-、-CO-、-CO₂-、-C(R⁶)OC(O)-、-C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)CO-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-、-C(R⁶)=NN(R⁶)-、-C(R⁶)=N-O-、-C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-、または -CON(R⁶)-であり；

10

20

30

40

50

各 R^6 は、水素、または必要に応じて置換された $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族基から独立して選択されるか、あるいは同じ窒素原子上の 2 つの R^6 基が、この窒素原子と一緒に、5～6 員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し；そして

各 R^7 は、水素、または必要に応じて置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族基から独立して選択されるか、あるいは同じ窒素上の 2 つの R^7 が、この窒素と一緒に、5～8 員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成する。

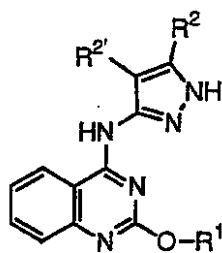
【0117】

R^x および R^y によって形成される好ましい環としては、5 員、6 員、または 7 員の、不飽和または部分的に不飽和の、0～2 個のヘテロ原子を有する環が挙げられ、ここで、この R^x/R^y 環は、必要に応じて置換されている。このことは、ピリミジン環を含む二環式環系を提供する。式 I I b の好ましいピリミジン環系の例を、以下に示す。

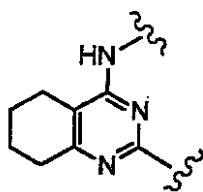
10

【0118】

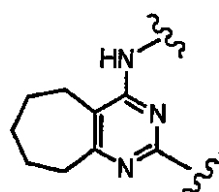
【化10】



IIb-A

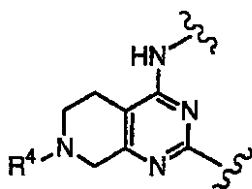


IIb-B

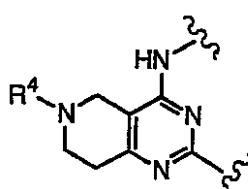


IIb-C

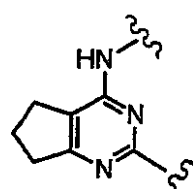
20



IIb-D

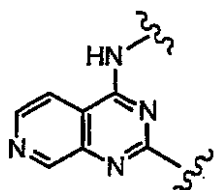


IIb-E

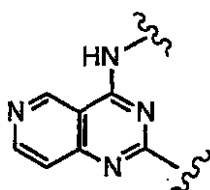


IIb-F

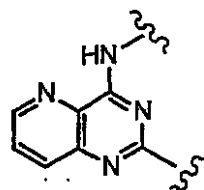
30



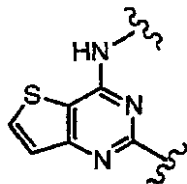
IIb-J



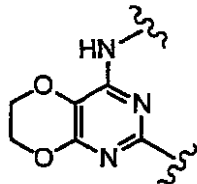
IIb-K



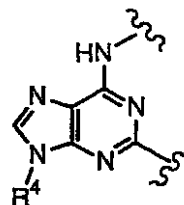
IIb-L



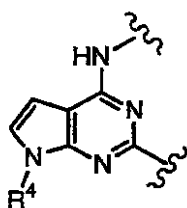
IIb-P



IIb-R



IIb-V



IIb-W

式 IIb の、より好ましいピリミジン環系としては、IIb-A、IIb-B、IIb-D、IIb-E、IIb-J、IIb-P、および IIb-V が挙げられ、最も好ましくは、IIb-A、IIb-B、IIb-D、IIb-E、および IIb-J である。

【0119】

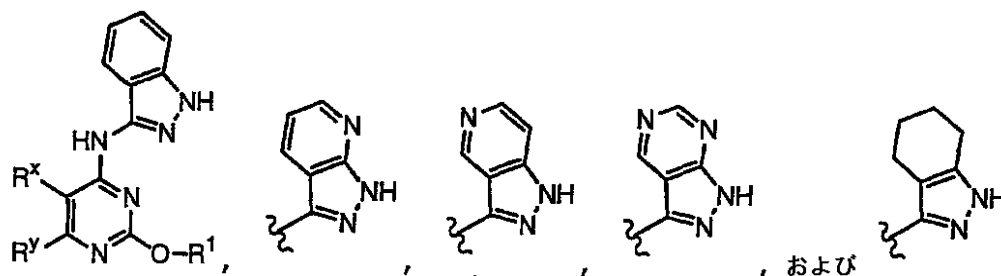
R^x および R^y が一緒になって形成される環は、置換されても置換されなくてもよい。適切な置換基としては、-R、ハロ、-O(CH₂)_{2~4}-N(R⁴)₂、-O(CH₂)_{2~4}-R、-OR、-N(R⁴)-(CH₂)_{2~4}-N(R⁴)₂、-N(R⁴)-(CH₂)_{2~4}-R、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-SO₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁴)₂、-SO₂N(R⁴)₂、-OC(=O)R、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂ (必要に応じて置換された C_{1~6} 脂肪族)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁴)CON(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、または -OC(=O)N(R⁴)₂ が挙げられ、R および R⁴ は、上記で定義される通りである。好ましい R^x/R^y 環の置換基としては、-ハロ、-R、-OR、-COR、-CO₂R、-CON(R⁴)₂、-CN、-O(CH₂)_{2~4}-N(R⁴)₂、-O(CH₂)_{2~4}-R、-NO₂-N(R⁴)₂、-NR⁴COR、-NR⁴SO₂R、-SO₂N(R⁴)₂ が挙げられ、ここで、R は、水素または必要に応じて置換された C_{1~6} 脂肪族基である。

【0120】

式 IIb の R² 基および R^{2'} 基は、一緒になって縮合環を形成し得、これによって、ピラゾール環を含む二環式環系を提供する。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分的に不飽和の 6 員のカルボシクロ環が挙げられる。これらは、ピラゾール含有二環式環系を有する、以下の式 IIb の化合物に例示される：

【0121】

【化11】



式 I I b の $R^2 / R^{2'}$ 縮合環における好ましい置換基としては、以下の 1 つ以上が挙げられる：－ハロ、－ $N(R^4)_2$ 、－ $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、－ NO_2 、－ $O(C_1 \sim 4$ アルキル)、－ $CO_2(C_1 \sim 4$ アルキル)、－ CN 、－ $SO_2(C_1 \sim 4$ アルキル)、－ SO_2NH_2 、－ $OC(O)NH_2$ 、－ $NH_2SO_2(C_1 \sim 4$ アルキル)、－ $NHC(O)(C_1 \sim 4$ アルキル)、－ $C(O)NH_2$ 、および－ $CO(C_1 \sim 4$ アルキル) (ここで、 $(C_1 \sim 4$ アルキル) は、直鎖、分枝鎖、または環式のアルキル基である)。好ましくは、 $(C_1 \sim 4$ アルキル) 基は、メチルまたはエチルである。

【0122】

式 I I b のピラゾール環系が単環式である場合、好ましい R^2 基としては、水素、またはアリール基、ヘテロアリール基、もしくは $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から選択される、置換もしくは非置換の基が挙げられる。このような好ましい R^2 基の例としては、 H 、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、 i －プロピル、シクロペンチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピル、およびベンジルオキシプロピルが挙げられる。好ましい $R^{2'}$ 基は、水素である。

【0123】

式 I I b の環 D が単環式である場合、好ましい環 D 基としては、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルが挙げられる。

【0124】

式 I I b の環 D が二環式である場合、好ましい二環式環 D 基としては、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾ [b] フリル、ベンゾ [b] チオフェニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、1, 8－ナフチリジニルおよびイソキノリニルが挙げられる。

【0125】

式 I I b の環 D において、好ましい $T-R^5$ 置換基または $V-Z-R^5$ 置換基としては、－ハロ、－ CN 、－ NO_2 、－ $N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基、－ OR 、－ $C(O)R$ 、－ CO_2R 、－ $CONH(R^4)$ 、－ $N(R^4)COR$ 、－ $N(R^4)CO_2R$ 、－ $SO_2N(R^4)_2$ 、－ $N(R^4)SO_2R$ 、－ $N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、－ $N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、および－ $N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで、 R は、水素、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、フェニル、5～6 員のヘテロアリール環、または 5～6 員の複素環式環から選択される。より好ましい R^5 置換基としては、－ Cl 、－ Br 、－ F 、－ CN 、－ CF_3 、－ $COOH$ 、－ $CONHMe$ 、－ $CONHEt$ 、－ NH_2 、－ $NHAc$ 、－ $NHSO_2Me$ 、－ $NHSO_2Et$ 、－ $NHSO_2(n$ －プロピル)、－ $NHSO_2$ (イソプロピル)、－ $NHCOEt$ 、－ $NHCOCH_2NHCH_3$ 、－ $NHCOCH_2N(CO_2t$ － $Bu)CH_3$ 、－ $NHCOCH_2N(CH_3)_2$ 、－ $NHCOCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、－ $NHCOCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、－ $NHCO$ (シクロプロピル)、－ $NHCO$ (イソブチル)、－ $NHCOCH_2$ (モルホリン－4－イル)、－ $NHCOCH_2CH_2$ (モルホリン－4－イル)、－ $NHCOCH_2CH_2CH_2$ (モルホリン－4－イル)、－ $NHCO_2$ (t－ブチル)、－ $NH(C_1 \sim 4$ 脂肪族) (例えば、－ $NHMe$)、－ $N(C_1 \sim 4$ 脂肪族) $_2$ (例えば、－ NMe_2)、 OH 、－ $O(C_1 \sim 4$ 脂肪族) (例えば、－ OMe)、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族 (例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、

または t -ブチル)、および $-CO_2$ ($C_1 \sim 4$ 脂肪族)が挙げられる。

【0126】

好ましい式 I I b の化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1つ以上、そしてより好ましくは全てを有する：

(a) R^x および R^y が、それらに介在する原子と一緒にあって、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の5～6員環を形成し、この環は、酸素、硫黄、または窒素から選択される、0～2個のヘテロ原子を有し、ここで、 R^x および R^y によって形成されるこの縮合環の各置換可能な環炭素が、オキソ、 $T-R^3$ 、または $L-Z-R^3$ によって独立して置換されており、そして R^x および R^y によって形成されるこの環の各置換可能な環窒素が、 R^4 によって独立して置換されていること；

(b) R^1 が、 T -(環D)であり、ここで、 T は、原子価結合またはメチレンユニットであること；

(c) 環Dが、アリール環またはヘテロアリール環から選択される、5～7員の単環式環または8～10員の二環式環であること；

(d) R^2 が、 $-R$ または $-T-W-R^6$ であり、そして $R^{2'}$ が、水素であること；あるいは R^2 および $R^{2'}$ が一緒になって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成すること；ならびに

(e) R^3 が、 $-R$ 、 $-ハロ$ 、 $-OR$ 、または $-N(R^4)_2$ から選択されること。

【0127】

式 I I b のより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1つ以上、そしてより好ましくは全てを有する：

(a) R^x および R^y が、一緒になって、ベンゾ環、ピリド環、シクロペント環、シクロヘキソ環、シクロヘプト環、チエノ環、ピペリジノ環、またはイミダゾ環を形成すること；

(b) R^1 が、 T -(環D)であり、ここで、 T が、原子価結合であり、そして環Dが、アリール環またはヘテロアリール環から選択される、5～6員の単環式環または8～10員の二環式環であること；

(c) R^2 が $-R$ であり、そして $R^{2'}$ が水素であり、ここで、 R は、水素、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、フェニル、5～6員のヘテロアリール環、または5～6員の複素環式環から選択されること；ならびに

(d) R^3 が、 $-R$ 、 $-ハロ$ 、 $-OR$ 、または $-N(R^4)_2$ から選択され、ここで、 R が、水素、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、または5～6員のヘテロシクリル、フェニル、または5～6員のヘテロアリールから選択され、そして L が $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^4)-$ であること。

【0128】

式 I I b のなおより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1つ以上、そしてより好ましくは全てを有する：

(a) R^x および R^y が、一緒になって、ベンゾ環、ピリド環、ピペリジノ環、またはシクロヘキソ環を形成すること；

(b) R^1 が、 T -環Dであり、ここで T が、原子価結合であり、そして環Dが、5～6員のアリール環またはヘテロアリール環であること；

(c) R^2 が、水素または $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり、そして $R^{2'}$ が水素であること；

(d) R^3 が、 $-R$ 、 $-OR$ 、または $-N(R^4)_2$ から選択され、ここで、 R が、水素、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、5～6員のヘテロシクリル、フェニル、または5～6員のヘテロアリールから選択され、そして L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NH-$ であること；ならびに

(e) 環Dが、3つまでの置換基によって置換されており、この置換基が、 $-ハロ$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、または $-N(R^6)COCH_2CH$

10

20

30

40

50

$2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ から選択され、ここで、Rが、水素、 $\text{C}_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、5～6員のヘテロアリール環、または5～6員の複素環式環から選択されること。

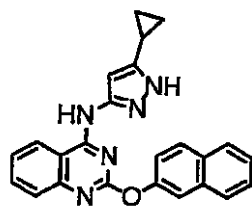
【0129】

式 I I b の代表的な化合物は、以下の表 2 に示される。

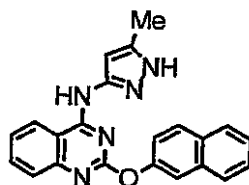
【0130】

【表 2】

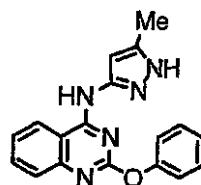
表 2.



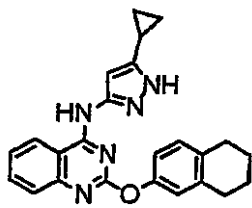
IIb-1



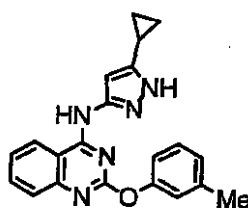
IIb-2



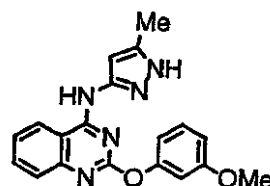
IIb-3



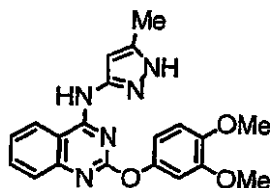
IIb-4



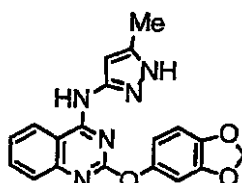
IIb-5



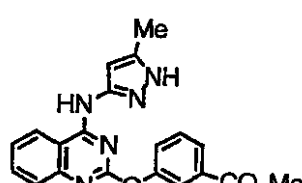
IIb-6



IIb-7



IIb-8



IIb-9

別の実施形態において、本発明は、式 I I b の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含有する組成物を提供する。

【0131】

本発明の別の局面は、Aurora-2 媒介性疾患を、Aurora-2 インヒビターを用いて処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式 I I b の化合物、またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0132】

本発明の別の局面は、患者における Aurora-2 活性を阻害する方法に関し、この方法は、この患者に、式 I I b の化合物またはこの化合物を含有する組成物を投与する工程を包含する。

【0133】

本発明の別の局面は、GSK-3 により媒介される疾患を、GSK-3 インヒビターを用いて処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式 I I b の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0134】

本発明の1つの局面は、グリコーゲン合成を増加させ、そして／またはグルコースの血中

10

20

30

40

50

レベルを低下させることを必要とする患者において、グリコーゲン合成を増加させ、そして／またはグルコースの血中レベルを低下させる方法に関し、この方法は、この患者に、治療有効量の式 I I b の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。この方法は、糖尿病患者に対して特に有用である。別の方法は、過ホスホリル化 T a u タンパク質の産生を阻害することに関し、この方法は、アルツハイマー病を停止させるかまたはその進行を減速させる際に有用である。別の方法は、 β -カテニンのリン酸化を阻害することに関し、この方法は、精神分裂病を処置するために有用である。

【0135】

本発明の別の局面は、患者において G S K-3 活性を阻害する方法に関し、この方法は、この患者に、式 I I b の化合物またはこの化合物を含有する組成物を投与する工程を包含する。

10

【0136】

別の方法は、生物学的サンプルにおける A u r o r a-2 または G S K-3 の活性を阻害することに関し、この方法は、この生物学的サンプルを、式 I I b の A u r o r a-2 インヒビターまたは G S K-3 インヒビター、またはその薬学的組成物に、A u r o r a-2 または G S K-3 を阻害するために有効な量で接触させる工程を包含する。

【0137】

A u r o r a-2 または G S K-3 の阻害、あるいはそれによって緩和される疾患の処置に関する上記方法の各々は、好ましくは、上記のような、式 I I b の好ましい化合物を用いて実施される。

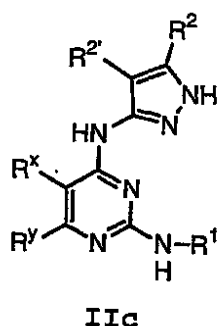
20

【0138】

本発明の別の実施形態は、式 I I c の化合物：

【0139】

【化12】



30

またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関し、ここで；

R^x および R^y は、これらに介在する原子と一緒に、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の 5～7 員環を形成し、この環は、酸素、硫黄、または窒素から選択される、0～3 個の環ヘテロ原子を有し、ここで、 R^x および R^y によって形成されるこの縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、 $T-R^3$ 、または $L-Z-R^3$ によって置換されており、そして R^x および R^y によって形成されるこの環の各置換可能な環窒素が、独立して、 R^4 によって置換されており；

40

R^1 は、 T -(環 D) であり；

環 D は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5～7 員の単環式環または 8～10 員の二環式環であり、このヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される 1～4 個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環 D の各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、 $T-R^5$ 、または $V-Z-R^5$ によって置換されており、そして環 D の各置換可能な環窒素は、独立して $-R^4$ によって置換されており；

T は、原子価結合または C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

Z は、 C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

50

Lは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

10

R^2 および $R^{2'}$ は、独立して、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ から選択されるか、または R^2 および $R^{2'}$ は、これらに介在する原子と一緒にあって、縮合した5～8員の不飽和または部分的に不飽和な環を形成し、この環は、窒素、酸素、または硫黄から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有し、ここで、 R^2 および $R^{2'}$ により形成されるこの縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、または $-V-R^6$ によって置換されており、そして R^2 および $R^{2'}$ により形成されるこの環の各置換可能な環窒素は、独立して、 R^4 によって置換されており；

R^3 は、 $-R$ 、 $-ハロ$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2(C_1 \sim 6 \text{ 脂肪族})$ 、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^7)_2$ から選択される、必要に応じて置換された基から選択され；

20

各 R は、独立して、水素、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環、もしくは5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択され；

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ (必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族)、 $-CON(R^7)_2$ 、または $-SO_2R^7$ から独立して選択され；

各 R^5 は、 $-R$ 、 $-ハロ$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択され；

30

Vは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

40

Wは、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)$

50

$=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ 、または $-\text{CON}(\text{R}^6)-$ であり；

各 R^6 は、水素、または必要に応じて置換された $\text{C}_{1\sim 4}$ 脂肪族基から独立して選択されるか、あるいは同じ窒素原子上の2つの R^6 基が、この窒素原子と一緒に、5～6員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し；そして

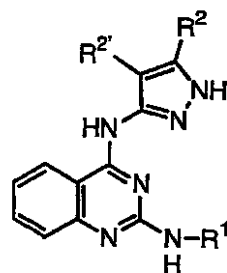
各 R^7 は、水素、または必要に応じて置換された $\text{C}_{1\sim 6}$ 脂肪族基から独立して選択されるか、あるいは同じ窒素上の2つの R^7 が、この窒素と一緒に、5～8員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成する。

【0140】

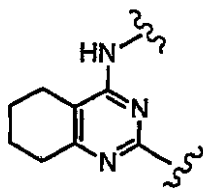
R^x および R^y によって形成される好ましい環としては、0～2個のヘテロ原子を有する5員、6員、または7員の不飽和または部分的に不飽和の環が挙げられ、ここで、この R^x/R^y 環は、必要に応じて置換される。このことは、ピリミジン環を含む二環式環系を提供する。式I Icの好ましいピリミジン環系の例を、以下に示す：

【0141】

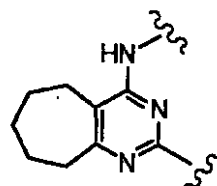
【化13】



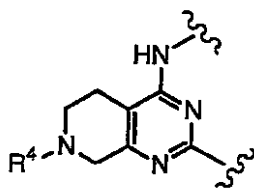
IIc-A



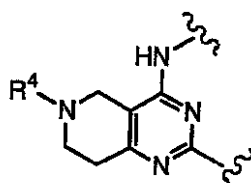
IIc-B



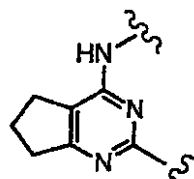
IIc-C



IIc-D



IIc-E

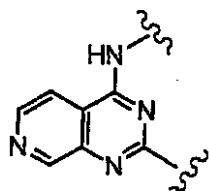


IIc-F

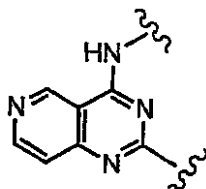
10

20

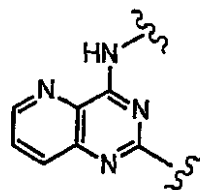
30



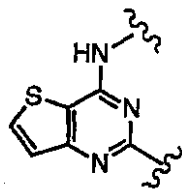
IIc-J



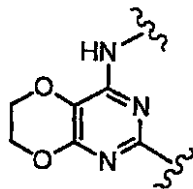
IIc-K



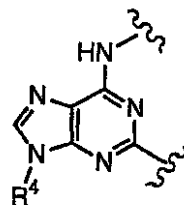
IIc-L



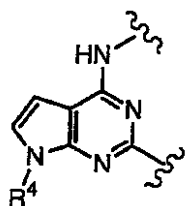
IIc-P



IIc-R



IIc-V



IIc-W

式 IIc のより好ましいピリミジン環系としては、IIc-A、IIc-B、IIc-D、IIc-E、IIc-J、IIc-P、および IIc-V が挙げられ、最も好ましくは、IIc-A、IIc-B、IIc-D、IIc-E、および IIc-J である。

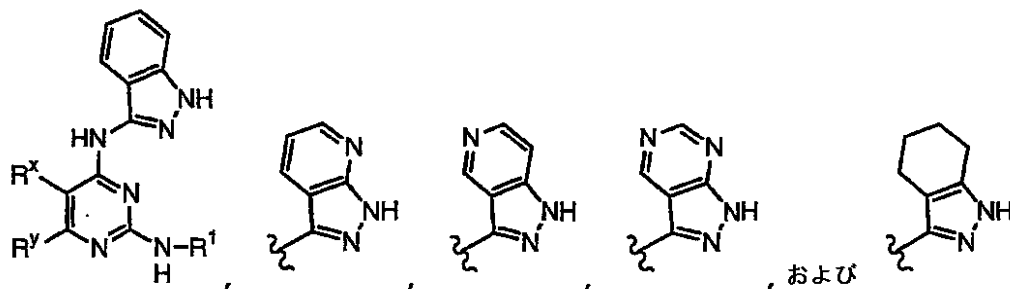
【0142】

式 IIc の R^x および R^y が一緒になる場合に形成される環は、置換されても非置換でもよい。適切な置換基としては、 $-R$ 、ハロ、 $-O(CH_2)_{2 \sim 4}-N(R^4)_2$ 、 $-O(CH_2)_{2 \sim 4}-R$ 、 $-OR$ 、 $-N(R^4)-(CH_2)_{2 \sim 4}-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)-(CH_2)_{2 \sim 4}-R$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ が挙げられ、 R および R^4 は、上記で定義される通りである。好ましい R^x/R^y 環の置換基としては、ハロ、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-COR$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-CN$ 、 $-O(CH_2)_{2 \sim 4}-N(R^4)_2$ 、 $-O(CH_2)_{2 \sim 4}-R$ 、 $-NO_2-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4COR$ 、 $-NR^4SO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで、 R は、水素または必要に応じて置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族基である。

式 IIc の R^2 基および $R^{2'}$ 基は、一緒になって縮合環を形成し得、これによって、ピラゾール環を含む二環式環系を提供する。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分的に不飽和の 6 員カルボシクロ環が挙げられる。これらは、ピラゾール含有二環式環系を有する、以下の式 IIc の化合物に例示される：

【0143】

【化14】



式 I I c の $R^2 / R^{2'}$ 縮合環における好ましい置換基としては、以下のうちの 1 つ以上が挙げられる：－ハロ、－ $N(R^4)_2$ 、－ $C_{1\sim 4}$ アルキル、－ $C_{1\sim 4}$ ハロアルキル、－ NO_2 、－ $O(C_{1\sim 4}$ アルキル)、－ $CO_2(C_{1\sim 4}$ アルキル)、－CN、－ $SO_2(C_{1\sim 4}$ アルキル)、－ SO_2NH_2 、－ $OC(O)NH_2$ 、－ $NH_2SO_2(C_{1\sim 4}$ アルキル)、－ $NHC(O)(C_{1\sim 4}$ アルキル)、－ $C(O)NH_2$ 、および－ $CO(C_{1\sim 4}$ アルキル)（ここで、 $(C_{1\sim 4}$ アルキル) は、直鎖、分枝鎖、または環式のアシル基である）。好ましくは、 $(C_{1\sim 4}$ アルキル) 基は、メチルである。

【0144】

式 I I c のピラゾール環系が単環式である場合、好ましい R^2 基としては、水素、あるいはアリール、ヘテロアリール、または $C_{1\sim 6}$ 脂肪族基から選択される置換型基または非置換型基が挙げられる。このような好ましい R^2 基の例としては、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、i-プロピル、シクロペンチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピル、およびベンジルオキシプロピルが挙げられる。好ましい $R^{2'}$ 基は、水素である。

【0145】

式 I I c の環 D が単環式である場合、好ましい環 D 基としては、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルが挙げられる。

【0146】

式 I I c の環 D が二環式である場合、好ましい二環式環 D 基としては、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾ[b]フリル、ベンゾ[b]チオフェニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、1,8-ナフチリジニル、およびイソキノリニルが挙げられる。

【0147】

式 I I c の環 D 上の、好ましい $T-R^5$ または $V-Z-R^5$ の置換基としては、－ハロ、－CN、－ NO_2 、－ $N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された $C_{1\sim 6}$ 脂肪族基、－OR、－ $C(O)R$ 、－ CO_2R 、－ $CONH(R^4)$ 、－ $N(R^4)COR$ 、－ $N(R^4)CO_2R$ 、－ $SO_2N(R^4)_2$ 、－ $N(R^4)SO_2R$ 、－ $N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、－ $N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、および－ $N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで R は、水素、 $C_{1\sim 6}$ 脂肪族、フェニル、5～6 員のヘテロアリール環、または 5～6 員の複素環式環から選択される。より好ましい R^5 置換基としては、－Cl、－Br、－F、－CN、－ CF_3 、－ $COOH$ 、－ $CONHMe$ 、－ $CONHEt$ 、－ NH_2 、－ $NHAc$ 、－ $NHSO_2Me$ 、－ $NHSO_2Et$ 、－ $NHSO_2(n\text{-プロピル})$ 、－ $NHSO_2(イソプロピル)$ 、－ $NHCOEt$ 、－ $NHCOCH_2NHCH_3$ 、－ $NHCOCH_2N(CO_2t\text{-Bu})CH_3$ 、－ $NHCOCH_2N(CH_3)_2$ 、－ $NHCOCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、－ $NHCOCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、－ $NHCO(シクロプロピル)$ 、－ $NHCO(イソブチル)$ 、－ $NHCOCH_2(モルホリン-4-イル)$ 、－ $NHCOCH_2CH_2(モルホリン-4-イル)$ 、－ $NHCOCH_2CH_2CH_2(モルホリン-4-イル)$ 、－ $NHCO_2(t\text{-ブチル})$ 、－ $NH(C_{1\sim 4}$ 脂肪族)（例えば、－ $NHMe$ ）、－ $N(C_{1\sim 4}$ 脂肪族) $_2$ （例えば、－ NMe_2 ）、OH、－ $O(C_{1\sim 4}$ 脂肪族)（例えば、－ OMe ）、

C₁ - 4 脂肪族 (例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、またはターブチル)、および -CO₂ (C₁ - 4 脂肪族) が挙げられる。

【0148】

好ましい式 I I c の化合物は、以下からなる群より選択される特徴の 1 以上またはより好ましくは全てを有する：

(a) R^x および R^y は、それらの介在原子と一緒に、縮合した、不飽和かまたは部分的に不飽和の、酸素、硫黄または窒素から選択される 0 ~ 2 のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員環を形成し、ここで R^x および R^y により形成されるこの縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、T-R³、または L-Z-R³ により置換され、あるいは R^x および R^y により形成されるこの環の各置換可能な環窒素は、独立して、R⁴ により置換され；

10

(b) R¹ は、T- (環 D) であり、ここで T は、原子価結合またはメチレン単位であり；

(c) 環 D は、アリール環またはヘテロアリール環から選択される 5 ~ 7 員の単環式環または 8 ~ 10 員の二環式環であり；

(d) R² は、-R もしくは -T-W-R⁶ であり、かつ R^{2'} が、水素であるか；または R² および R^{2'} が一緒になって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成し；そして

(e) R³ は、-R、-ハロ、-OR、または -N(R⁴)₂ から選択される。

【0149】

式 I I c のより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される特徴の 1 以上、より好ましくは全てを有する：

20

(a) R^x および R^y は、一緒になって、ベンゾ環、ピリド環、シクロペント環、シクロヘキソ環、シクロヘプト環、チエノ環、ピペリジノ環、またはイミダゾ環を形成し；

(b) R¹ は、T- (環 D) であり、ここで T は、原子価結合であり、環 D は、アリールまたはヘテロアリール環から選択される 5 ~ 6 員の単環式環または 8 ~ 10 員の二環式環であり；

(c) R² は、-R であり、R^{2'} は、水素であり、ここで R は、水素、C₁ ~ 6 脂肪族、フェニル、5 ~ 6 員のヘテロアリール環、または 5 ~ 6 員の複素環式環から選択され；そして

(d) R³ は、-R、-ハロ、-OR、または -N(R⁴)₂ から選択され、ここで R は、水素、C₁ ~ 6 脂肪族、または 5 ~ 6 員のヘテロシクリル、フェニル、または 5 ~ 6 員のヘテロアリールから選択され、そして L は、-O-、-S- または -N(R⁴)- である。

30

【0150】

式 I I c のなおより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される特徴の 1 以上、より好ましくは、全てを有する：

(a) R^x および R^y は、一緒になって、ベンゾ環、ピリド環、ピペリジノ環、またはシクロヘキソ環を形成し；

(b) R¹ は、T-環 D であり、ここで T は、原子価結合であり、環 D は、5 ~ 6 員のアリール環またはヘテロアリール環であり；

40

(c) R² は、水素または C₁ - 4 脂肪族であり、R^{2'} は、水素であり；

(d) R³ は、-R、-OR、または -N(R⁴)₂ から選択され、ここで R は、水素、C₁ ~ 6 脂肪族、5 ~ 6 員のヘテロシクリル、フェニル、または 5 ~ 6 員のヘテロアリールから選択され、L は、-O-、-S-、または -NH- であり；そして

(e) 環 D は、-ハロ、-CN、-NO₂、-N(R⁴)₂、必要に応じて置換された C₁ ~ 6 脂肪族基、-OR、-C(O)R、-CO₂R、-CONH(R⁴)、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂R、-SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、-N(R⁶)COCH₂N(R⁴)₂、-N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂、または -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂ から選択される 3 つまでの置換基により置換されており、ここで R は、水素、C₁ ~ 6 脂肪族、フェニル、5 ~ 6 員のヘテロア

50

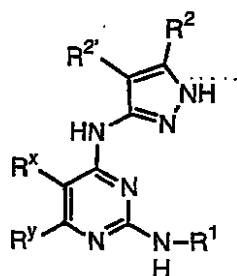
リール環、または5～6員の複素環式環から選択される。

【0151】

式IIcの好ましい化合物は、以下の式IIc'：

【0152】

【化15】



IIc'

10

の化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグを含む。ここで、 R^x および R^y は、それらの介在原子と一緒に、縮合ベンゾ環を形成し、ここで、この R^x および R^y により形成された縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、 $T-R^3$ 、または $L-Z-R^3$ により置換され；

R^1 は、 T -(環D)であり；

20

環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルもしくはカルボシクリルから選択される5～7員の単環式環もしくは8～10員の二環式環であり、このヘテロアリールもしくはヘテロシクリル環は、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される1～4の環ヘテロ原子を有し、ここで環Dの各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、 $T-R^5$ 、または $V-Z-R^5$ により置換され、環Dの各置換可能な環窒素は、独立して、 $-R^4$ により置換され；

T は原子価結合または C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

Z は、 C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ である。

30

【0153】

R^2 および $R^{2'}$ は、独立して、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ から選択されるか、あるいは R^2 および $R^{2'}$ は、それらの介在原子と一緒に、縮合した5～8員の不飽和もしくは部分的に不飽和の、窒素、酸素または硫黄から選択される0～3の環ヘテロ原子を有する環を形成し、ここで R^2 および $R^{2'}$ から形成された縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、または $-V-R^6$ により置換され、 R^2 および $R^{2'}$ から形成された縮合環の各置換可能な環窒素は、独立して R^4 により置換され；

40

R^3 は、 $-R$ 、 $-ハロ$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2$ (C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN$ (

50

$R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^7)_2$ から選択され；

各 R は、独立して、水素または、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環、もしくは5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換された基から選択され；

各 R^4 は、独立して、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-CON(R^7)_2$ 、または $-SO_2R^7$ から選択され；

各 R^5 は、独立して、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択され；

V は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

W は、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 、または $-CON(R^6)-$ であり；

各 R^6 は、独立して、水素または必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族基から選択されるか、あるいは同じ窒素原子上の2つの R^6 基がこの窒素原子と一緒にあって、5～6員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し；そして

各 R^7 は、独立して、水素または必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から選択されるか、あるいは同じ窒素原子上の2つの R^7 基がこの窒素原子と一緒にあって、5～8員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成する。

【0154】

式I I c'の R^x および R^y が一緒になった場合に形成される環は、置換されていてもされていなくてもよい。適切な置換基として、 $-R$ 、ハロ、 $-O(CH_2)_{2 \sim 4}-N(R^4)_2$ 、 $-O(CH_2)_{2 \sim 4}-R$ 、 $-OR$ 、 $-N(R^4)-(CH_2)_{2 \sim 4}-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)-(CH_2)_{2 \sim 4}-R$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ が挙げられる。ここで、 R はおよび R^4 は、上記で定義された通りである。好ましい R^x/R^y 環置換基としてハロ、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-COR$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-CN$ 、 $-O(CH_2)_{2 \sim 4}-N(R^4)_2$ 、 $-O(CH_2)_{2 \sim 4}-R$ 、 $-NO_2-N$

10

20

30

40

50

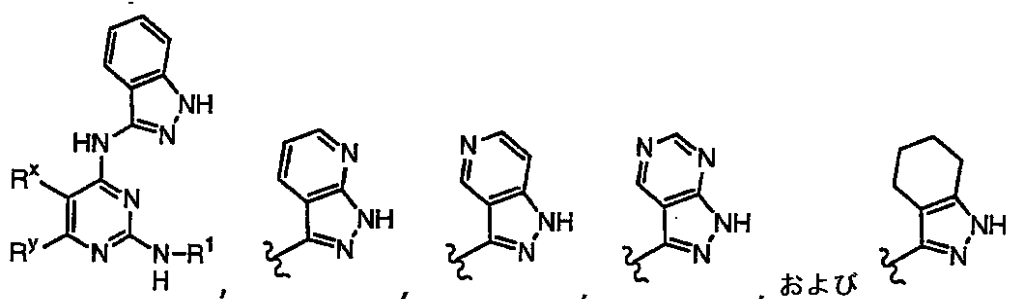
(R^4)₂、 $-NR^4COR$ 、 $-NR^4SO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ が挙げられる。ここで、Rは水素または必要に応じて置換されたC₁～₆脂肪族基である。

【0155】

式I I c'のR²およびR^{2'}基は一緒になって縮合環を形成し得、それによって、ピラゾール環を含む二環式環系を提供する。好ましい縮合環として、ベンゾ環、ピリド環、ピリミド環、および部分的に不飽和の6員の炭素環式環が挙げられる。これらは、ピラゾール含有二環式環系を有する以下の式I I c'の化合物において例証される。

【0156】

【化16】



式I I c'のR²/R^{2'}縮合環上の好ましい置換基として、以下の基の1つ以上が挙げられる；-ハロ、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-C_{1\sim4}$ ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-O(C_{1\sim4}$ アルキル)、 $-CO_2(C_{1\sim4}$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_{1\sim4}$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_{1\sim4}$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_{1\sim4}$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、および $-CO(C_{1\sim4}$ アルキル)。ここで、(C₁～₄アルキル)は、直鎖、分枝鎖、または環状アルキル基である。好ましくは、(C₁～₄アルキル)は、メチルである。

【0157】

式I I c'のピラゾール環系が単環式である場合、好ましいR²基として、水素またはアリール、ヘテロアリール、もしくはC₁～₆脂肪族基から選択される置換基もしくは非置換基が挙げられる。このような好ましいR²基の例として、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、i-プロピル、シクロペンチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピル、およびベンジルオキシプロピルが挙げられる。好ましいR^{2'}基は水素である。

【0158】

式I I c'の環Dが単環式である場合、好ましい環D基として、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルが挙げられる。

【0159】

式I I c'の環Dが二環式である場合、好ましい二環式環D基として、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾ[b]フリル、ベンゾ[b]チオフェニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、1,8-ナフチリジニル、およびイソキノリニルが挙げられる。

【0160】

式I I c'の環Dにおいて、好ましいT-R⁵またはV-Z-R⁵置換基として、-ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換されたC₁～₆脂肪族基、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、および $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ が挙げられる。ここで、Rは、水素、C₁～₆脂肪族、フェニル、5～6員のヘテロアリール環、または5～6員の複素環式環から選択される。より好ましいR⁵置換基として、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONHt$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHAc$ 、 $-NHSO_2Me$ 、 $-NHSO$

10

20

30

40

50

Et 、 $-\text{NH}\text{SO}_2$ (n -プロピル)、 $-\text{NH}\text{SO}_2$ (イソプロピル)、 $-\text{NHCOEt}$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CO}_2t\text{-Bu})\text{CH}_3$ 、 $-\text{HCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCO}$ (シクロプロピル)、 $-\text{NHCO}$ (イソブチル)、 $-\text{NHCOCH}_2$ (モルホリン-4-イル)、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2$ (モルホリン-4-イル)、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (モルホリン-4-イル)、 $-\text{NHCO}_2$ (t -ブチル)、 $-\text{NH}(\text{C}_1\sim 4\text{ 脂肪族})$ (例えば、 $-\text{NHMe}$)、 OH 、 $-\text{N}(\text{C}_1\sim 4\text{ 脂肪族})_2$ (例えば、 $-\text{NMe}_2$)、 OH 、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim 4\text{ 脂肪族})$ (例えば、 $-\text{OMe}$)、 $\text{C}_1\sim 4\text{ 脂肪族}$ (例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、または t -ブチル)、および $-\text{CO}_2(\text{C}_1\sim 4\text{ 脂肪族})$ が挙げられる。

10

【0161】

好ましい式 I I c' の化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1以上、より好ましくは全てを有する：

(a) R^1 は T (環 D) であり、ここで T は、原子価結合またはメチレン単位であること；

(b) 環 D は、アリール環もしくはヘテロアリール環から選択される5～7員の単環式環もしくは8～10員の二環式環であること；

(c) R^2 は、 $-\text{R}$ もしくは $-\text{T}-\text{W}-\text{R}^6$ であり、かつ $\text{R}^{2'}$ は、水素であるか、または R^2 および $\text{R}^{2'}$ は一緒になって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成すること；

20

(d) R^3 は、 $-\text{R}$ 、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{OR}$ または $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ から選択されること。

【0162】

より好ましい式 I I c' の化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1以上、より好ましくは全てを有する：

(a) R^1 は T (環 D) であり、ここで T は、原子価結合であり、そして環 D は、アリール環もしくはヘテロアリール環から選択される5～6員の単環式環もしくは8～10員の二環式環であること；

(b) R^2 は $-\text{R}$ であり、かつ $\text{R}^{2'}$ は水素であり、ここで R は、水素、 $\text{C}_1\sim 6\text{ 脂肪族}$ 、フェニル、5～6員のヘテロアリール環または5～6員の複素環式環から選択されること；

30

(c) R^3 は、 $-\text{R}$ 、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{OR}$ または $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ から選択され、ここで R は、水素、 $\text{C}_1\sim 6\text{ 脂肪族}$ 、5～6員のヘテロシクリル、フェニル、または5～6員のヘテロアリールから選択され、そして L は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{N}(\text{R}^4)-$ であること。

【0163】

さらにより好ましい式 I I c' の化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1以上、より好ましくは全てを有する：

(a) R^1 は T 環 D であり、ここで T は、原子価結合であり、そして環 D は、5～6員のアリール環もしくはヘテロアリール環であること；

(b) R^2 は水素または $\text{C}_1\sim 4\text{ 脂肪族}$ であり、かつ $\text{R}^{2'}$ は水素であること；

(c) R^3 は、 $-\text{R}$ 、 $-\text{OR}$ または $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ から選択され、ここで R は、水素、 $\text{C}_1\sim 6\text{ 脂肪族}$ 、5～6員のヘテロシクリル、フェニル、または5～6員のヘテロアリールから選択され、そして L は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NH}-$ であること；

40

(d) 環 D は、3つまでの置換基によって置換され、この置換基は、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、必要に応じて置換された $\text{C}_1\sim 6\text{ 脂肪族基}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CONH}(\text{R}^4)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ または $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ から選択され、ここで R は、水素、 $\text{C}_1\sim 6\text{ 脂肪族}$ 、フェニル、5～6員のヘテロアリール環または5～6員の複素環式環から選択されること。

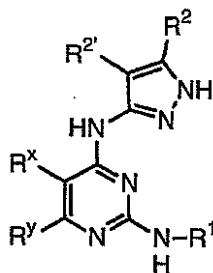
【0164】

50

他の好ましい式 I I c の化合物としては、式 I I c ”

【0165】

【化17】



IIc''

10

の化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグが挙げられ、ここで

R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の 5～7 員の環を形成し、この環は、酸素、硫黄または窒素から選択される 0～3 個の環ヘテロ原子を有し、ここで、R^x および R^y によって形成されるこの縮合環の各置換可能な環炭素は、オキソ、T-R³ または L-Z-R³ によって必要に応じて置換され、そして、R^x および R^y によって形成されるこの環の各置換可能な環窒素は、R⁴ によって必要に応じて置換され；但し、R^x および R^y によって形成されるこの縮合環は、ベンゾ以外である；

20

R¹ は、T-（環 D）であり；

環 D は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される 5～7 員の単環式環または 8～10 員の二環式環であり、このヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される 1～4 個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環 D の各置換可能な環炭素は、オキソ、T-R⁵ または V-Z-R⁵ によって独立して置換され、そして環 D の各置換可能な環窒素は、-R⁴ によって独立して選択され；

T は、原子価結合または C₁～4 アルキリデン鎖であり；

Z は、C₁～4 アルキリデン鎖であり；

30

L は、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-N(R⁶)SO₂-、-SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)-、-CO-、-CO₂-、-N(R⁶)CO-、-N(R⁶)C(O)O-、-N(R⁶)CON(R⁶)-、-N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)N(R⁶)-、-C(O)N(R⁶)-、-OC(O)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂O-、-C(R⁶)₂S-、-C(R⁶)₂SO-、-C(R⁶)₂SO₂-、-C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-、-C(R⁶)=NN(R⁶)-、-C(R⁶)=N-O-、-C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-または -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-であり；

R² および R^{2'} は、-R、-T-W-R⁶ から独立して選択されるか、または R² および R^{2'} は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、縮合した、5～8 員の不飽和または部分的に不飽和の環を形成し、この環は、窒素、酸素または硫黄から選択される 0～3 個の環ヘテロ原子を有し、ここで、R² および R^{2'} によって形成されるこの縮合環の各置換可能な環炭素は、ハロ、オキソ、-CN、-NO₂、-R⁷ もしくは -V-R₆ によって独立して置換され、そして R² および R^{2'} によって形成されるこの環の各置換可能な環窒素は、R⁴ によって独立して置換され、

40

R³ は、-R、-ハロ、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-COC(H₂)COR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-S(O)₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁷)₂、-SO₂N(R⁷)₂、-OC(=O)R、-N(R⁷)COR、-N(R⁷)CO₂(C₁～6 脂肪族)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(

50

$R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ または $-OC(=O)N(R^7)_2$ から選択され；

各 R は、水素または $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環もしくは5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換された基から独立して選択され；

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-CON(R^7)_2$ または $-SO_2R^7$ から独立して選択され；

各 R^5 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択され；

V は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；
 W は、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ または $-CON(R^6)-$ であり；

各 R^6 は、水素もしくは必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族基から独立して選択されるか、または同じ窒素原子上の2つの R^6 基は、この窒素と一緒に5～6員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；そして

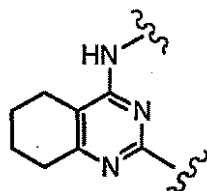
各 R^7 は、水素もしくは必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から独立して選択されるか、または同じ窒素原子上の2つの R^7 基は、この窒素と一緒に5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成する。

【0166】

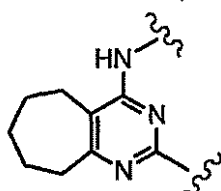
式 I I c " の R^x および R^y によって形成される好ましい環としては、5員、6員または7員の、1～2個のヘテロ原子を有する、不飽和または部分的に不飽和の環、あるいは部分的に不飽和のカルボシクロ環が挙げられ、この環は、し、ここで、この R^x/R^y 環は、必要に応じて置換される。これは、ピリミジン環を含む二環式環系を提供する。式 I I c " の好ましいピリミジン環系の例を以下に示す。

【0167】

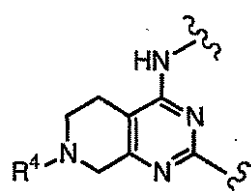
【化18】



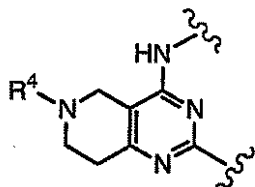
IIc"-B



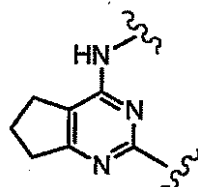
IIc"-C



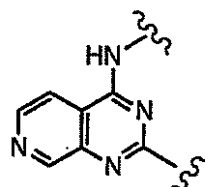
IIc"-D



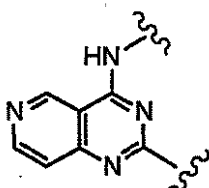
IIc"-E



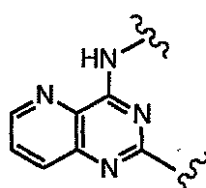
IIc"-F



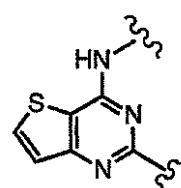
IIc"-J



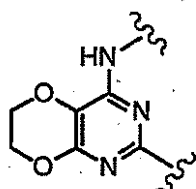
IIc"-K



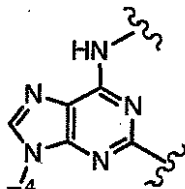
IIc"-L



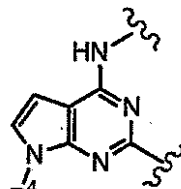
IIc"-P



IIc"-R



IIc"-V



IIc"-W

式IIc"のより好ましいピリミジン環系としては、IIc"-B、IIc"-D、IIc"-E、IIc"-J、IIc"-PおよびIIc"-Vが挙げられ、最も好ましくはIIc"-B、IIc"-D、IIc"-EおよびIIc"-Jである。

【0168】

式IIc"のR^xおよびR^yが一緒になった場合に形成される環は、置換されていてもされていなくてもよい。適切な置換基としては、-R、ハロ、-O(CH₂)_{2~4}-N(R⁴)₂、-O(CH₂)_{2~4}-R、-OR、-N(R⁴)-(CH₂)_{2~4}-N(R⁴)₂、-N(R⁴)-(CH₂)_{2~4}-R、-C(=O)R、-CO₂R、-COR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-SO₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁴)₂、-SO₂N(R⁴)₂、-OC(=O)R、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂(必要に応じて置換されたC_{1~6}脂肪族)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁴)CON(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂Rまたは-OC(=O)N(R⁴)₂が挙げられ、ここで、RおよびR⁴は、上で定義した通りである。好ましいR^x/R^y環置換基としては、-ハロ、-R、-OR、-COR、-CO₂R、-CON(R⁴)₂、-CN、-O(CH₂)_{2~4}-N(R⁴)₂、-O(CH₂)_{2~4}-R、-NO₂-N(R⁴)₂、-NR⁴COR、-NR⁴SO₂R、-SO₂N(R⁴)₂が挙げられ、ここで、Rは、水素または必要に応じて置換されたC_{1~6}脂肪族基である。

10

20

30

40

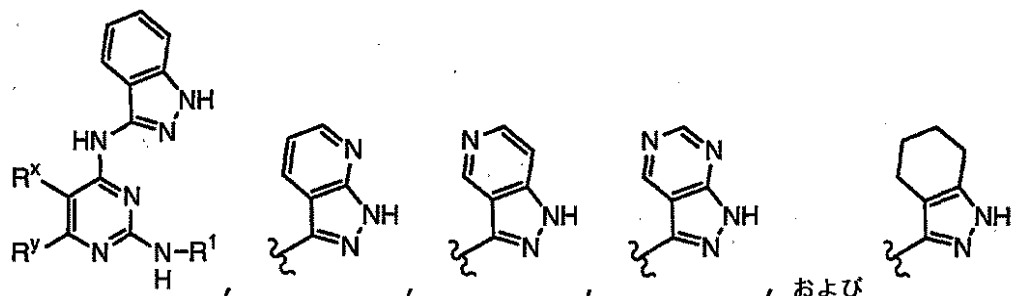
50

【0169】

式 I I c ”の R^2 基および $R^{2'}$ 基は、一緒になって縮合環を形成し得、従って、ピラゾール環を含む二環式環系を提供する。好ましい縮合環としては、ベンゾ環、ピリド環、ピリミド環および部分的に不飽和の6員のカルボシクロ環が挙げられる。これらは、ピラゾール含有二環式環系を有する以下の式 I I c ”の化合物：

【0170】

【化19】



において例示される。

【0171】

式 I I c ”の $R^2 / R^{2'}$ 縮合環の好ましい置換基として、以下：—ハロ、— $N(R^4)_2$ 、— $C_{1\sim4}$ アルキル、— $C_{1\sim4}$ —ハロアルキル、— NO_2 、— $O(C_{1\sim4}$ アルキル)、— $CO_2(C_{1\sim4}$ アルキル)、— CN 、— $SO_2(C_{1\sim4}$ アルキル)、— SO_2NH_2 、— $OC(O)NH_2$ 、— $NH_2SO_2(C_{1\sim4}$ アルキル)、— $NHC(O)(C_{1\sim4}$ アルキル)、— $C(O)NH_2$ 、および— $CO(C_{1\sim4}$ アルキル)の1つ以上が挙げられ、ここで、($C_{1\sim4}$ アルキル)は、直鎖または分枝鎖または環式のアシル基である。好ましくは、この($C_{1\sim4}$ アルキル)基はメチルである。

【0172】

式 I I c ”のピラゾール環系が単環式である場合、好ましい R^2 基として、水素、あるいはアリール、ヘテロアリールまたは $C_{1\sim6}$ 脂肪族基から選択される置換もしくは非置換の基が挙げられる。このような好ましい R^2 基の例として、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、i-プロピル、シクロペンチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピル、およびベンジルオキシプロピルが挙げられる。好ましい $R^{2'}$ 基は、水素である。

【0173】

式 I I c ”の D 環が単環式である場合、好ましい D 環基として、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルが挙げられる。

【0174】

式 I I c ”の D 環が二環式である場合、好ましい二環式 D 環基として、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾ[b]フリル、ベンゾ[b]チオフェニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、1,8-ナフチリジニルおよびイソキノリニルが挙げられる。

【0175】

式 I I c ”の D 環において、好ましい T— R^5 または V—Z— R^5 置換基として、—ハロ、— CN 、— NO_2 、— $N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族基、— OR 、— $C(O)R$ 、— CO_2R 、— $CONH(R^4)$ 、— $N(R^4)COR$ 、— $N(R^4)CO_2R$ 、— $SO_2N(R^4)_2$ 、— $N(R^4)SO_2R$ 、— $N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、— $N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、および— $N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで、R は、水素、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、5～6員環のヘテロアリール環、または5～6員環の複素環式環から選択される。より好ましい R^5 置換基として、—Cl、—Br、—F、— CN 、— CF_3 、— $COOH$ 、— $CONHMe$ 、— $CONHt$ 、— NH_2 、— $NHAc$ 、— $NHSO_2Me$ 、— NHS

10

20

30

40

50

O_2Et 、 $-\text{NH}\text{SO}_2$ (n -プロピル)、 $-\text{NH}\text{SO}_2$ (イソプロピル)、 $-\text{NHCOEt}$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CO}_2t\text{-Bu})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCO}$ (シクロプロピル)、 $-\text{NHCO}$ (イソブチル)、 $-\text{NHCOCH}_2$ (モルホリン-4-イル)、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2$ (モルホリン-4-イル)、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (モルホリン-4-イル)、 $-\text{NHCO}_2$ (t -ブチル)、 $-\text{NH}(\text{C}_1\sim 4\text{ 脂肪族})$ (例えば、 $-\text{NHMe}$)、 $-\text{N}(\text{C}_1\sim 4\text{ 脂肪族})_2$ (例えば、 $-\text{NMe}_2$)、 OH 、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim 4\text{ 脂肪族})$ (例えば、 $-\text{OMe}$)、 $\text{C}_1\sim 4\text{ 脂肪族}$ (例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、または t -ブチル)、および $-\text{CO}_2(\text{C}_1\sim 4\text{ 脂肪族})$ が挙げられる。

10

【0176】

好ましい式 I I c " の化合物は、以下からなる群から選択される特徴の 1 つ以上、そしてより好ましくは全てを有する：

(a) R^X および R^Y がそれらの介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄、または窒素から選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分不飽和した 5 ～ 6 員環、あるいは部分的に不飽和した 6 員環炭素環式環を形成し、ここで、 R^X および R^Y によって形成された上記縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、 $\text{T}-\text{R}^3$ 、または $\text{L}-\text{Z}-\text{R}^3$ によって置換され、そして、 R^X および R^Y によって形成される上記環の各置換可能な環窒素は、独立して、 R^4 によって置換される；

(b) R^1 は $\text{T}-$ (D 環) であり、ここで T は、原子価結合またはメチレン単位であり、そして D 環は、5 ～ 7 員環の単環式または 8 ～ 10 員環の二環式アリールもしくはヘテロアリール環である；

20

(c) R^2 は、 $-\text{R}$ または $-\text{T}-\text{W}-\text{R}^6$ であり、かつ $\text{R}^{2'}$ は水素であるか；あるいは R^2 および $\text{R}^{2'}$ は一緒にあって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成する；および

(d) R^3 は、 $-\text{R}$ 、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{OR}$ 、または $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ である。

【0177】

式 I I c " のより好ましい化合物は、以下からなる群から選択される特徴の 1 つ以上、そしてより好ましくは全てを有する：

(a) R^X および R^Y が一緒にあって、ベンゾ環、ピリド環、シクロペント環、シクロヘキソ環、シクロヘプト環、チエノ環、ピペリジノ環、またはイミダゾ環を形成し、ここで、 R^X および R^Y によって形成される上記縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、 $\text{T}-\text{R}^3$ 、または $\text{L}-\text{Z}-\text{R}^3$ によって置換され、そして R^X および R^Y によって形成される上記環の各置換可能な環窒素は、独立して、 R^4 によって置換される；

30

(b) R^1 は $\text{T}-$ (D 環) であり、ここで T は、原子価結合、そして D 環は、5 ～ 6 員環の単環式またはアリール環もしくはヘテロアリール環から選択される 8 ～ 10 員環の二環式環である；

(c) R^2 は $-\text{R}$ であり、そして $\text{R}^{2'}$ は水素であり、ここで、R は水素、 $\text{C}_1\sim 6$ 脂肪族、フェニル、5 ～ 6 員環のヘテロアリール環、または 5 ～ 6 員環の複素環式環である；および

(d) R^3 は、 $-\text{R}$ 、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{OR}$ 、または $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ から選択され、ここで、R は、水素、 $\text{C}_1\sim 6$ 脂肪族、または 5 ～ 6 員環のヘテロシクリル、フェニル、または 5 ～ 6 員環のヘテロアリールであり、そして L は $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{N}(\text{R}^4)-$ である。

40

【0178】

式 I I c " のさらにより好ましい化合物は、以下からなる群から選択される特徴の 1 つ以上、そしてより好ましくは全てを有する：

(a) R^X および R^Y が一緒にあって、ピリド環、ピペリジノ環、またはシクロヘキソ環を形成し、ここで、 R^X および R^Y によって形成される上記縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、 $\text{T}-\text{R}^3$ 、または $\text{L}-\text{Z}-\text{R}^3$ によって置換され、そして R^X および R^Y によって形成される上記環の各置換可能な環窒素は、独立して、 R^4 によって置

50

換される；

(b) R^1 は T-D 環であり、ここで T は、原子価結合、そして D 環は、5～6 員環のアリール環もしくはヘテロアリール環である；

(c) R^2 は水素または $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり、そして、 $R^{2'}$ は水素である；

(d) R^3 は、 $-R$ 、 $-OR$ 、または $-N(R^4)_2$ から選択され、ここで、R は、水素、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、または 5～6 員環のヘテロシクリル、フェニル、または 5～6 員環のヘテロアリールであり、そして L は $-O-$ 、 $-S-$ または $-NH-$ である；および

(e) D 環は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、または $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ から選択される 3 個までの置換基によって置換され、ここで、R は、水素、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、フェニル、5～6 員環のヘテロアリール環、または 5～6 員環の複素環式環から選択される。

【0179】

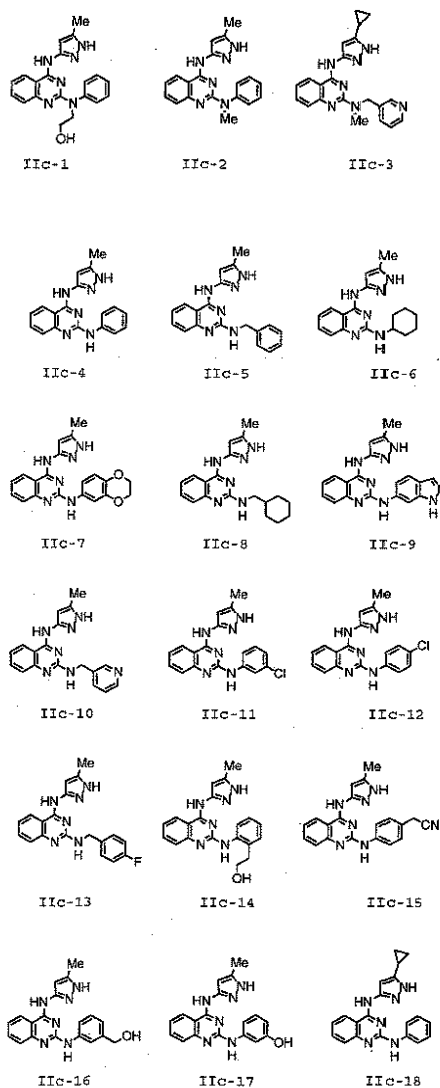
式 I I c の代表的な化合物は、以下の表 3 に示される。

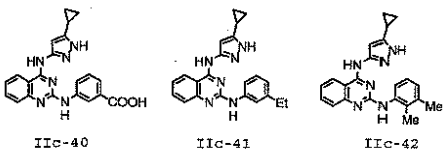
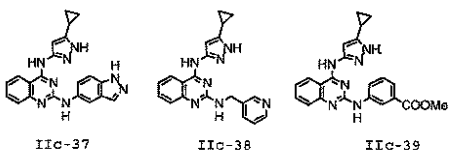
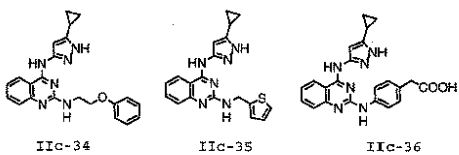
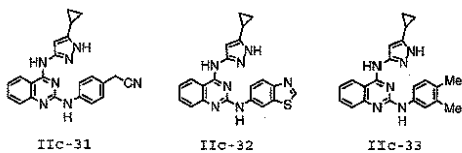
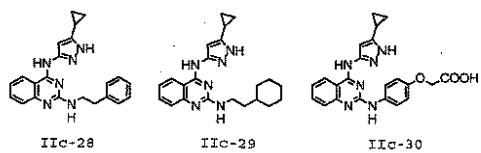
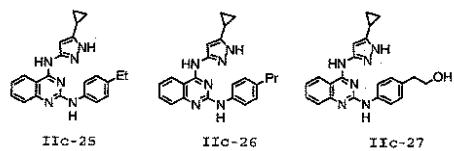
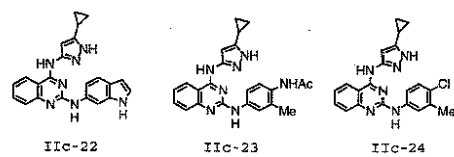
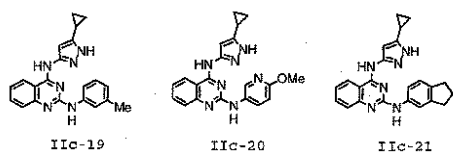
【0180】

(表 3)

【0181】

【表 3】



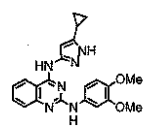


10

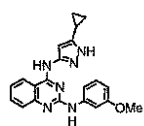
20

30

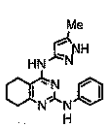
40



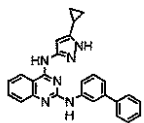
IIC-43



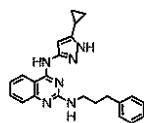
IIC-44



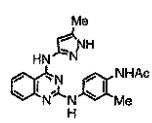
IIC-45



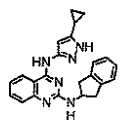
IIC-46



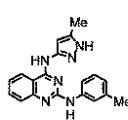
IIC-47



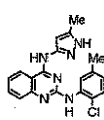
IIC-48



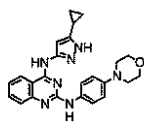
IIC-49



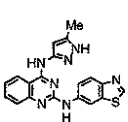
IIC-50



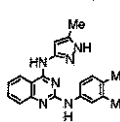
IIC-51



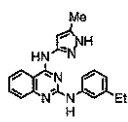
IIC-52



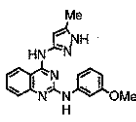
IIC-53



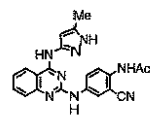
IIC-54



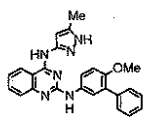
IIC-55



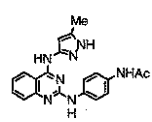
IIC-56



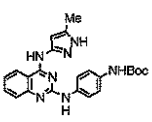
IIC-57



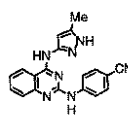
IIC-58



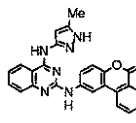
IIC-59



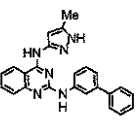
IIC-60



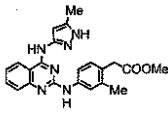
IIC-61



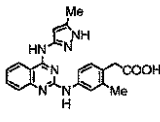
IIC-62



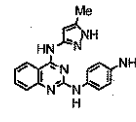
IIC-63



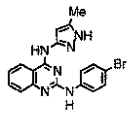
IIC-64



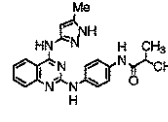
IIC-65



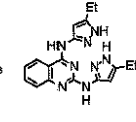
IIC-66



IIC-67



IIC-68



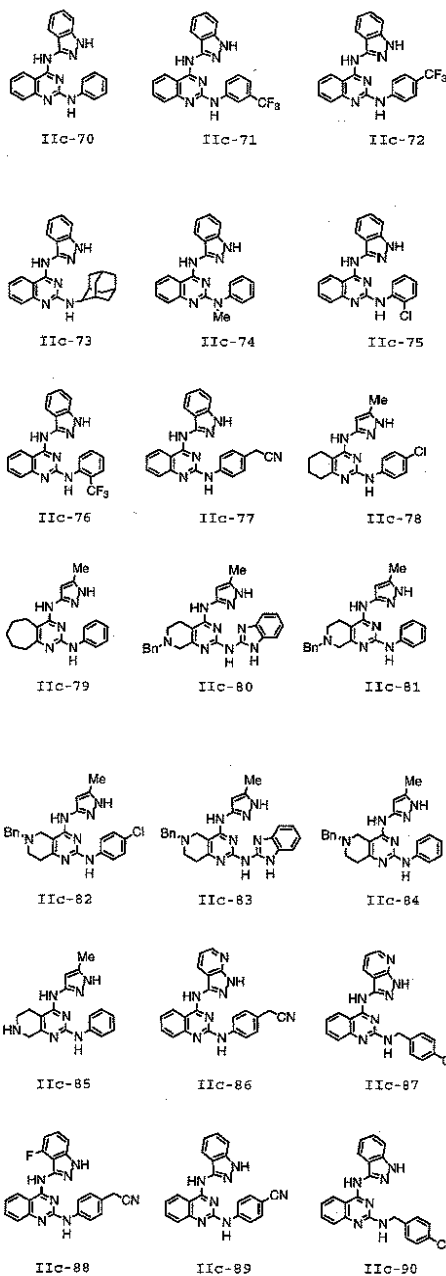
IIC-69

10

20

30

40



10

20

30

40

別の実施形態において、本発明は、式 II c、II c'、または II c'' の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物を提供する。

【0182】

本発明の別の局面は、Aurora-2インヒビターを用いてAurora-2-媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、治療有効量の式 II c、II c'、もしくは II c'' の化合物またはその薬学的組成物をこのような処置を必要とする患者に投与する工程を包含する。

【0183】

本発明の別の局面は、患者におけるAurora-2活性を阻害する方法に関し、この方法は、式 II c、II c'、もしくは II c'' の化合物またはその化合物を含む組成物を患者に投与する工程を包含する。

【0184】

本発明の別の局面は、GSK-3インヒビターを用いてGSK-3-媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、治療有効量の式 II c、II c'、もしくは II c'' の化合物またはその薬学的組成物をこのような処置を必要とする患者に投与する工程を包含する。

50

【0185】

本発明の1つの局面は、それらを必要とする患者において、グリコーゲン合成を増強し、および／または血液のグルコースレベルを低下させる方法に関し、この方法は、治療有効量の式 I I c、I I c'、もしくは I I c" の化合物あるいはその薬学的組成物を患者に投与する工程を包含する。この方法は、特に糖尿病患者に有用である。別の方法は、過リン酸化 T a u タンパク質の産生を阻害することに関し、これは、アルツハイマー病の進行の停止または遅延に有用である。別の方法は、 β -カテニンのリン酸化の阻害に関し、これは、精神分裂症の処置に有用である。

【0186】

本発明の別の局面は、患者における G S K-3 活性の阻害する方法に関し、この方法は、式 I I c、I I c'、もしくは I I c" の化合物またはその化合物を含む組成物を患者に投与する工程を包含する。

10

【0187】

本発明の別の局面は、S r c インヒビターを用いて S r c-媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、治療有効量の式 I I c、I I c'、もしくは I I c" の化合物またはその薬学的組成物をこのような処置を必要とする患者に投与する工程を包含する。

【0188】

本発明の別の局面は、患者における S r c 活性の阻害に関し、この方法は、式 I I c、I I c'、もしくは I I c" の化合物またはその化合物を含む組成物を患者に投与する工程を包含する。

20

【0189】

本発明の別の局面は、E R K-2 インヒビターを用いて E R K-2-媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、治療有効量の式 I I c、I I c'、もしくは I I c" の化合物またはその薬学的組成物をこのような処置を必要とする患者に投与する工程を包含する。

【0190】

本発明の別の局面は、患者における E R K-2 活性の阻害に関し、この方法は、式 I I c、I I c'、もしくは I I c" の化合物またはその化合物を含む組成物を患者に投与する工程を包含する。

30

【0191】

本発明の別の局面は、A K T インヒビターを用いて A K T-媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、治療有効量の式 I I c、I I c'、もしくは I I c" の化合物またはその薬学的組成物をこのような処置を必要とする患者に投与する工程を包含する。

【0192】

本発明の別の局面は、患者における A K T 活性の阻害に関し、この方法は、式 I I c、I I c'、もしくは I I c" の化合物またはその化合物を含む組成物を患者に投与する工程を包含する。

【0193】

別の方法は、生物学的サンプルにおいて、A u r o r a-2 活性、G S K-3 活性、S r c 活性、E R K-2 活性、または A K T 活性の阻害に関し、この方法は、A u r o r a-2、G S K-3、S r c、E R K-2、または A K T を阻害するのに有効な量で、生物学的サンプルと、式 I I c、I I c'、もしくは I I c" の A u r o r a-2 インヒビター、G S K-3 インヒビター、S r c インヒビター、E R K-2 インヒビター、または A K T インヒビターあるいはその薬学的組成物とを接触させる工程を包含する。

40

【0194】

A u r o r a-2、G S K-3、S r c、E R K-2、もしくは A K T の阻害、またはそれによって緩和される疾患の処置に関する上記方法の各々は、好ましくは、上述したように、式 I I c、I I c'、もしくは I I c" の好ましい化合物を用いて実施される。

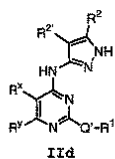
50

【0195】

Aurora-2-媒介性疾患を処置するのに特に有用である別の実施形態は、以下：

【0196】

【化20】



の式 II d の化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関し、
ここで、

Q' は、 $-C(R^{6'})_2-$ 、1,2-シクロプロパンジイル、1,2-シクロブタンジイル、または1,3-シクロブタンジイルから選択され；

R^x および R^y は、それらの介在する原子と一緒に、酸素、硫黄、または窒素から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和、または部分不飽和の5～7員環を形成し、ここで、R^x および R^y によって形成される上記縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、 $T-R^3$ 、または $L-Z-R^3$ によって置換され、そして R^x および R^y によって形成される上記環の各置換可能な環窒素は、独立して、R⁴ によって置換され；

R¹ は、T-(D環)であり；

D環は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5～7員環の単環式環または8～10員環の二環式環であり、上記ヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される1～4個の環ヘテロ原子を有し、ここで、D環の各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、 $T-R^5$ 、または $V-Z-R^5$ によって置換され、そしてD環の各置換可能な環窒素は、独立して、 $-R^4$ によって置換され；

Tは、原子価結合またはC₁～4アルキリデン鎖であり、ここで、Q' が $-C(R^{6'})_2$ である場合、上記C₁～4アルキリデン鎖のメチレン基は、必要に応じて、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NHCO_2-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、または $-NHCO_2-$ によって置換され；

Zは、C₁～4アルキリデン鎖であり；

Lは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

R² および R^{2'} は、独立して、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ から選択されるか、または R² および R^{2'} は、それらの介在する原子と一緒に、窒素、酸素、または硫黄から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有する、縮合した、5～8員の、不飽和または部分不飽和の環を形成し、ここで、R² および R^{2'} によって形成される上記縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、または $-V-R^6$ によって置換され、そして R² および R^{2'} によって形成される上記環の各置換可能な環窒素は、独立して、R⁴ によって置換され；

R³ は、 $-R$ 、 $-ハロ$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COC$

10

20

30

40

50

H_2COR 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2(\text{C}_1 \sim 6 \text{ 脂肪族})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、または $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ から選択され；

各 R は、独立して、水素、あるいは $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族、 $\text{C}_6 \sim 10$ アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環、または5～10個の環原子を有する複素環式環から選択される、必要に応じて置換された基から選択され；

各 R^4 は、独立して、 $-\text{R}^7$ 、 $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{CO}_2$ （必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、または $-\text{SO}_2\text{R}^7$ から選択され；

10

各 R^5 は、独立して、 $-\text{R}$ 、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCO}\text{R}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ （必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、または $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ から選択され；

V は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、または $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ であり；

20

W は、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ 、または $-\text{CON}(\text{R}^6)-$ であり；

30

各 R^6 は、独立して、水素または必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim 4$ 脂肪族基から選択されるか、あるいは同じ窒素原子上の2個の R^6 基がその窒素原子と一緒に、5～6員環のヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成し；

各 $\text{R}^{6'}$ は、独立して、水素または $\text{C}_1 \sim 4$ 脂肪族基から選択されるか、あるいは、同じ炭素原子上の2個の $\text{R}^{6'}$ が一緒に、3～6員環の炭素環式環を形成し；そして

各 R^7 は、独立して、水素または必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族基から選択されるか、あるいは同じ窒素上の2個の R^7 がその窒素と一緒に、5～8員環のヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成する。

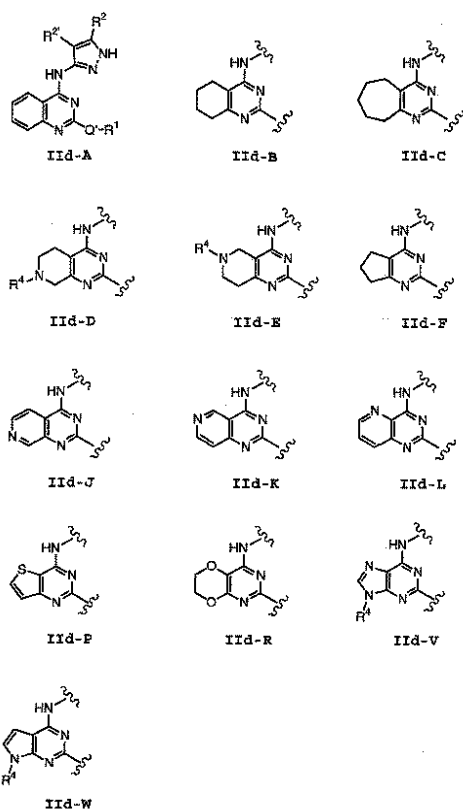
40

【0197】

R^x および R^y によって形成される好ましい環として、5員、6員、または7員の不飽和または部分不飽和の、0～2個のヘテロ原子を有する環が挙げられ、ここで、この R^x/R^y 環は、必要に応じて置換される。これは、ピリミジン環を含む二環式環系を提供する。式 I I d の好ましいピリミジン環系の例は、以下に示される。

【0198】

【化21】



10

20

式 I I d のより好ましいピリミジン環系として、I I d - A、I I d - B、I I d - D、I I d - E、I I d - J、I I d - P、および I I d - V が挙げられ、最も好ましくは、I I d - A、I I d - B、I I d - D、I I d - E、および I I d - J が挙げられる。

【0199】

式 I I d の R^x および R^y が一緒になって形成される環は、置換されても置換されなくてもよい。適切な置換基として、 $-R$ 、 $-H$ 、 $-O(CH_2)_{2 \sim 4}-N(R^4)_2$ 、 $-O(CH_2)_{2 \sim 4}-R$ 、 $-OR$ 、 $-N(R^4)-(CH_2)_{2 \sim 4}-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)-(CH_2)_{2 \sim 4}-R$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ が挙げられ、 R および R^4 は、上に定義される通りである。好ましい R^x/R^y 環置換基として、 $-H$ 、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-COR$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-CN$ 、 $-O(CH_2)_{2 \sim 4}-N(R^4)_2$ 、 $-O(CH_2)_{2 \sim 4}-R$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4COR$ 、 $-NR^4SO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで、 R は、水素または必要に応じて置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族基である。

30

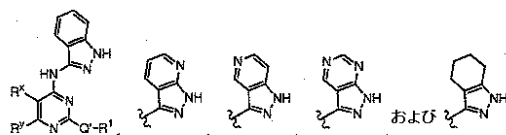
40

【0200】

式 I I d の R^2 および $R^{2'}$ 基は、一緒になって、縮合環を形成し、ピラゾール環を含む二環式環系を提供する。好ましい縮合環として、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分不飽和の 6 員炭素環式環が挙げられる。これらは、以下：

【0201】

【化22】



のピラゾール含有二環式環系を有する式 I I d 化合物に例示される。

【0202】

式 I I d の $R^2 / R^{2'}$ 縮合環の好ましい置換基として、以下：－ハロ、－ $N(R^4)_2$ 、－ $C_{1\sim4}$ アルキル、－ $C_{1\sim4}$ －ハロアルキル、－ NO_2 、－ $O(C_{1\sim4}$ アルキル)、－ $CO_2(C_{1\sim4}$ アルキル)、－ CN 、－ $SO_2(C_{1\sim4}$ アルキル)、－ SO_2NH_2 、－ $OC(O)NH_2$ 、－ $NH_2SO_2(C_{1\sim4}$ アルキル)、－ $NHC(O)(C_{1\sim4}$ アルキル)、－ $C(O)NH_2$ 、および－ $CO(C_{1\sim4}$ アルキル)の1つ以上が挙げられ、ここで、この($C_{1\sim4}$ アルキル)は、直鎖、分枝鎖、または環式のアルキル基である。好ましくは、この($C_{1\sim4}$ アルキル)基は、メチルである。

10

【0203】

式 I I d のピラゾール環系が単環式である場合、好ましい R^2 基として、水素あるいはアリール、ヘテロアリール、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族基から選択される、置換または非置換の基が挙げられる。このような好ましい R^2 基として、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、i-プロピル、シクロペンチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピル、およびベンジルオキシプロピルが挙げられる。好ましい $R^{2'}$ 基は、水素である。

20

【0204】

式 I I d の D 環が単環式である場合、好ましい D 環基として、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルが挙げられる。

【0205】

式 I I d の D 環が二環式である場合、好ましい二環式 D 環基として、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾ[b]フリル、ベンゾ[b]チオフェニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、1,8-ナフチリジニルおよびイソキノリニルが挙げられる。

【0206】

式 I I d の D 環の好ましい $T-R^5$ 置換基または $V-Z-R^5$ 置換基として、－ハロ、－ CN 、－ NO_2 、－ $N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族基、－ OR 、－ $C(O)R$ 、－ CO_2R 、－ $CONH(R^4)$ 、－ $N(R^4)COR$ 、－ $N(R^4)CO_2R$ 、－ $SO_2N(R^4)_2$ 、－ $N(R^4)SO_2R$ 、－ $N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、－ $N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、および－ $N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで、R は、水素、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、5～6員環のヘテロアリール環、または5～6員環の複素環式環から選択される。より好ましい R^5 置換基として、－Cl、－Br、－F、－ CN 、－ CF_3 、－ $COOH$ 、－ $CONHMe$ 、－ $CONHEt$ 、－ NH_2 、－ $NHAc$ 、－ $NHSO_2Me$ 、－ $NHSO_2Et$ 、－ $NHSO_2(n\text{-プロピル})$ 、－ $NHSO_2(イソプロピル)$ 、－ $NHCOEt$ 、－ $NHCOCH_2NHCH_3$ 、－ $NHCOCH_2N(CO_2t\text{-Bu})CH_3$ 、－ $NHCOCH_2N(CH_3)_2$ 、－ $NHCOCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、－ $NHCOCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、－ $NHCO(シクロプロピル)$ 、－ $NHCO(イソブチル)$ 、－ $NHCOCH_2(モルホリン-4-イル)$ 、－ $NHCOCH_2CH_2(モルホリン-4-イル)$ 、－ $NHCOCH_2CH_2CH_2(モルホリン-4-イル)$ 、－ $NHCO_2(t\text{-ブチル})$ 、－ $NH(C_{1\sim4}$ 脂肪族) (例えば、－ $NHMe$)、－ $N(C_{1\sim4}$ 脂肪族) $_2$ (例えば、－ NMe_2)、OH、－ $O(C_{1\sim4}$ 脂肪族) (例えば、－ OMe)、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族 (例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、またはt-ブチル)、および－ $CO_2(C_{1\sim4}$ 脂肪族)が挙げられる。

30

40

【0207】

50

式 I I d の好ましい Q' 基として、 $-C(R^{6'})_2-$ または 1, 2-シクロプロパンジイルであり、ここで、各 $R^{6'}$ は、独立して、水素またはメチルから選択される。より好ましい Q' 基は、 $-CH_2-$ である。

【0208】

好ましい式 I I c の化合物は、以下からなる群から選択される特徴の 1 つ以上、そしてより好ましくは、全てを有する：

(a) R^x および R^y は、それらの介在する原子と一緒に、縮合した、不飽和、または部分不飽和の、酸素、硫黄、または窒素から選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する 5～6 員環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成される上記縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、 $T-R^3$ 、または $L-Z-R^3$ によって置換され、そして R^x および R^y によって形成される上記環の各置換可能な環窒素は、独立して、 R^4 によって置換される；

(b) R^1 は、 $T-(D)$ 環であり、ここで、 T は、原子価結合またはメチレン単位であり、そしてここで、上記メチレン単位は、必要に応じて、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、または $-S-$ によって置き換えられる；

(c) D 環は、5～7 員環の単環式環であるか、またはアリール環もしくはヘテロアリール環から選択される 8～10 員環の二環式環である；

(d) R^2 は、 $-R$ または $-T-W-R^6$ であり、かつ R^2' は水素であるか；あるいは R^2 および R^2' は一緒になって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成する；および

(e) R^3 は、 $-R$ 、 $-ハロ$ 、 $-OR$ 、または $-N(R^4)_2$ から選択される。

【0209】

式 I I c のより好ましい化合物は、以下からなる群から選択される特徴の 1 つ以上、そしてより好ましくは、全てを有する：

(a) R^x および R^y は一緒になって、ベンゾ環、ピリド環、シクロペント環、シクロヘキソ環、シクロヘプト環、チエノ環、ピペリジノ環、またはイミダゾ環を形成する；

(b) R^1 は、 $T-(D)$ 環であり、ここで、 T は、原子価結合またはメチレン単位であり、ここで、上記メチレン単位は、必要に応じて、 $-O-$ と置き換えられ、そして D 環は、アリール環またはヘテロアリール環から選択される 5～6 員環の単環式環または 8～10 員環の二環式環である；

(c) R^2 は、 $-R$ であり、かつ R^2' は、水素であり、ここで、 R は、水素、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、5～6 員環のヘテロアリール環、または 5～6 員環の複素環式環から選択される；

(d) R^3 は、 $-R$ 、 $-ハロ$ 、 $-OR$ 、または $-N(R^4)_2$ から選択され、ここで、 R は、水素、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、または 5～6 員環のヘテロシクリル、フェニル、または 5～6 員環のヘテロアリールであり、そして L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-N(R^4)-$ であり、および

(e) Q' は、 $-C(R^{6'})_2-$ または 1, 2-シクロプロパンジイルであり、ここで、各 $R^{6'}$ は、独立して、水素またはメチルから選択される。

【0210】

式 I I c のさらにより好ましい化合物は、以下からなる群から選択される特徴の 1 つ以上、そしてより好ましくは、全てを有する：

(a) R^x および R^y は、一緒になって、ベンゾ環、ピリド環、ピペリジノ環、またはシクロヘキソ環を形成する；

(b) R^1 は、 $T-D$ 環であり、ここで、 T は、原子価結合であり、そして D 環は、5～6 員環のアリール環またはヘテロアリール環である；

(c) R^2 は、水素または $C_{1\sim4}$ 脂肪族であり、 R^2' は、水素である；

(d) R^3 は、 $-R$ 、 $-OR$ 、または $-N(R^4)_2$ から選択され、ここで、 R は、水素、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、5～6 員環のヘテロシクリル、フェニル、または 5～6 員環のヘテロアリールから選択され、そして L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NH-$ である；

(e) D 環は、 $-ハロ$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C

$1 \sim 6$ 脂肪族基、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CONH}(\text{R}^4)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、または $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ から選択される 3 個までの置換基によって置換され、ここで、 R は、水素、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ 脂肪族、フェニル、5～6 員環のヘテロアリール環、または 5～6 員環の複素環式環から選択される；および
(f) Q' は、 $-\text{CH}_2-$ である。

【0211】

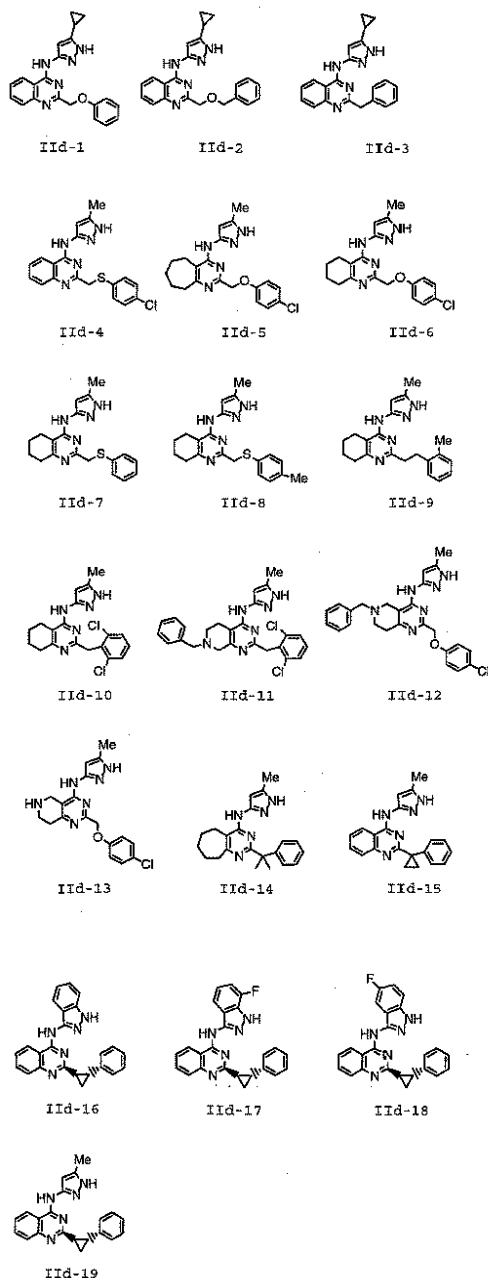
式 IId の代表的な化合物は、以下の表 4 に示される。

【0212】

(表 4)

【0213】

【表 4】



別の実施形態において、本発明は、式 IId の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物を提供する。

【0214】

10

20

30

40

50

本発明の別の局面は、A u r o r a - 2 媒介性疾患をA u r o r a - 2 インヒビターを用いて処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式 I I d の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0215】

本発明の別の局面は、患者においてA u r o r a - 2 活性を阻害する方法に関し、この方法は、その患者に式 I I d の化合物またはその化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0216】

本発明の別の局面は、G S K - 3 媒介性疾患を、G S K - 3 インヒビターを用いて処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式 I I d の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

10

【0217】

本発明の1つの局面は、グリコーゲン合成の増強および／またはグルコースの血中レベルの低下を必要とする患者において、グリコーゲン合成を増強および／またはグルコースの血中レベルを低下させる方法に関し、この方法は、その患者に、治療有効量の式 I I d の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。この方法は、糖尿病患者に対して特に有用である。別の方法は、高リン酸化T a u タンパク質の産生の阻害に関し、この方法は、アルツハイマー病の進行を停止させるかまたは遅らせる際に有用である。別の方法は、 β -カテニンのリン酸化を阻害することに関し、この方法は、精神分裂病の処置に有用である。

20

【0218】

本発明の別の局面は、患者においてG S K - 3 活性を阻害する方法に関し、この方法は、その患者に式 I I d の化合物またはその化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0219】

別の方法は、A u r o r a - 2 活性またはG S K - 3 活性を生物学的サンプルにおいて阻害することに関し、この方法は、その生物学的サンプルを、式 I I d のA u r o r a - 2 インヒビターもしくはG S K - 3 インヒビターまたはそれらの薬学的組成物と、A u r o r a - 2 またはG S K - 3 を阻害するのに有効な量で接触させる工程を包含する。

【0220】

上述の方法の各々は、A u r o r a - 2 もしくはG S K - 3 の阻害、またはそれにより軽減される疾患の処置に関し、これは、好ましくは、上記のように、式 I I d の好ましい化合物を用いて行われる。

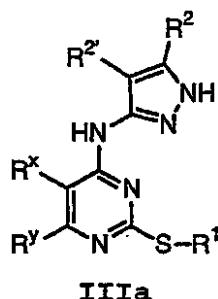
30

【0221】

本発明の別の実施形態は、以下の式 I I I a :

【0222】

【化23】



40

の化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関し、ここで：

R^x および R^y は、T - R³ または L - Z - R³ から独立して選択され；

R¹ は、T - (環D) であり；

環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される5～7員の単環式環または8～10員の二環式環であり、このヘテロアリール環または

50

ヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される1～4個の環ヘテロ原子を有し、ここで環Dの置換可能な各環炭素は、独立してオキソ、 $T-R^5$ 、または $V-Z-R^5$ により置換され、そして環Dの置換可能な各環窒素は、独立して $-R^4$ により置換され；

Tは、原子価結合または $C_{1\sim4}$ アルキリデン鎖であり；

Zは、 $C_{1\sim4}$ アルキリデン鎖であり；

Lは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

R^2 および $R^{2'}$ は、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ から独立して選択されるか、または R^2 および $R^{2'}$ は、これらの間にある原子と一緒に、5～8員の不飽和もしくは部分的に不飽和の縮合環を形成し、この縮合環は、窒素、酸素、または硫黄から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有し、ここで R^2 および $R^{2'}$ により形成されるこの縮合環の置換可能な各環炭素は、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、または $-V-R^6$ により独立して置換され、そして R^2 および $R^{2'}$ により形成されるこの縮合環の置換可能な各環窒素は、 R^4 により独立して置換され；

R^3 は、 $-R$ 、 $-ハロ$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2(C_{1\sim6} \text{脂肪族})$ 、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^7)_2$ から選択され；

各Rは、水素、または $C_{1\sim6}$ 脂肪族、 $C_{6\sim10}$ アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環もしくは5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換される基から独立して選択され；

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ （必要に応じて置換される $C_{1\sim6}$ 脂肪族）、 $-CON(R^7)_2$ 、または $-SO_2R^7$ から独立して選択され；

各 R^5 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2(C_{1\sim6} \text{脂肪族})$ 、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択され；

Vは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり

；
 Wは、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 、または $-CON(R^6)-$ であり；

各 R^6 は、水素もしくは必要に応じて置換される $C_1 \sim 4$ 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一窒素原子上の2つの R^6 基が、その窒素原子と一緒になって5～6員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し；そして

各 R^7 は、水素もしくは必要に応じて置換される $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一窒素上の2つの R^7 が、その窒素と一緒になって5～8員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成する。

【0223】

式I I I aの好ましい R^x 基としては、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、または $C_1 \sim 4$ 脂肪族基（例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、またはイソプロピル）が挙げられる。

【0224】

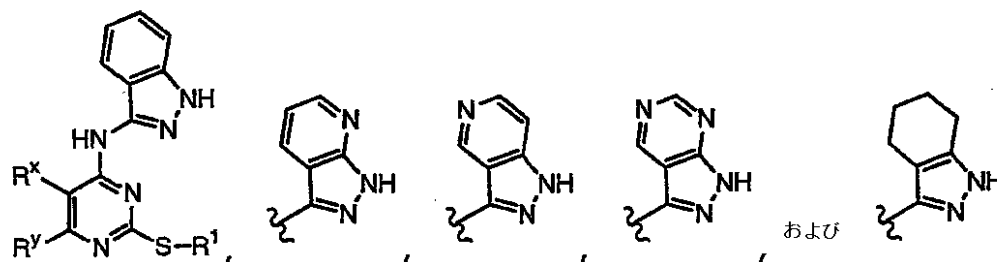
式I I I aの好ましい R^y 基としては、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ が挙げられ、ここでTは、原子価結合またはメチレンであり、Lは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^4)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-CO-$ であり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-N(R^4)_2$ 、または $-OR$ である。好ましい R^y 基の例としては、以下が挙げられる：2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、 t -ブチル、アルコキシアルキルアミノ（例えば、メトキシエチルアミノ）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシメチルまたはメトキシエチル、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ（例えば、エチルアミノまたはジメチルアミノ）、アルキルアミノアルコキシもしくはジアルキルアミノアルコキシ（例えば、ジメチルアミノプロピルオキシ）、アセトアミド、必要に応じて置換されるフェニル（例えば、フェニルまたはハロ置換フェニル）。

【0225】

式I I I aの R^2 基および $R^{2'}$ 基は、一緒になって縮合環を形成し、従って、ピラゾール環を含む二環式環系を与える。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分的に不飽和の6員の炭素環式環が挙げられる。これらは、以下のピラゾール含有二環式環系：

【0226】

【化24】



を有する式I I I a化合物において例示される。

【0227】

式I I I aの $R^2/R^{2'}$ 縮合環上の好ましい置換基としては、以下の1つ以上が挙げられる： $-H$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-O(C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-CO_2(C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C$

10

20

30

40

50

$C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}_2\text{SO}_2$ ($C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-\text{NHC}(\text{O})$ ($C_1 \sim 4$ アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、および $-\text{CO}$ ($C_1 \sim 4$ アルキル) (ここで、($C_1 \sim 4$ アルキル) は、直鎖、分枝、または環状のアルキル基である)。好ましくは、($C_1 \sim 4$ アルキル) 基は、メチルである。

【0228】

式 I I I a のピラゾール環系が単環式である場合、好ましい R^2 基としては、水素、またはアリール、ヘテロアリール、もしくは $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から選択される、置換された基または無置換の基が挙げられる。このような好ましい R^2 基の例としては、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、*i*-プロピル、シクロペンチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピル、およびベンジルオキシプロピルが挙げられる。好ましい $R^{2'}$ 基は、水素である。

10

【0229】

式 I I I a の環 D が、単環式である場合、好ましい環 D 基としては、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルが挙げられる。

【0230】

式 I I I a の環 D が二環式である場合、好ましい二環式環 D 基としては、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾ [b] フリル、ベンゾ [b] チオフェニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、1, 8-ナフチリジニルおよびイソキノリニルが挙げられる。

20

【0231】

式 I I I a の環 D 上において、好ましい $T-R^5$ 置換基または $V-Z-R^5$ 置換基としては、 $-\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、必要に応じて置換される $C_1 \sim 6$ 脂肪族基、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CONH}(\text{R}^4)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、および $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ が挙げられ、ここで R は、水素、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、フェニル、5~6 員のヘテロアリール環、または 5~6 員の複素環式環から選択される。より好ましい R^5 置換基としては、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONHMe}$ 、 $-\text{CONHEt}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHAc}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{Et}$ 、 $-\text{NHSO}_2$ (*n*-プロピル)、 $-\text{NHSO}_2$ (イソプロピル)、 $-\text{NHCOEt}$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CO}_2\text{t-Bu})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCO}$ (シクロプロピル)、 $-\text{NHCO}$ (イソブチル)、 $-\text{NHCOCH}_2$ (モルホリン-4-イル)、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2$ (モルホリン-4-イル)、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (モルホリン-4-イル)、 $-\text{NHCO}_2$ (*t*-ブチル)、 $-\text{NHMe}$ のような $-\text{NH}$ ($C_1 \sim 4$ 脂肪族)、 $-\text{NMe}_2$ のような $-\text{N}$ ($C_1 \sim 4$ 脂肪族)、 OH 、 $-\text{OMe}$ のような $-\text{O}$ ($C_1 \sim 4$ 脂肪族)、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族 (例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、または *t*-ブチル)、および $-\text{CO}_2$ ($C_1 \sim 4$ 脂肪族) が挙げられる。

30

40

【0232】

好ましい式 I I I a の化合物は、以下の (a) ~ (e) からなる群から選択される特徴のうちの 1 つ以上、およびより好ましくは全てを有する：

(a) R^x は、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、または $C_1 \sim 4$ 脂肪族基である；

(b) R^y は、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ であり、ここで T は、原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 は、 $-\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、または $-\text{OR}$ である；

(c) R^1 は、 T (環 D) であり、ここで T は、原子価結合またはメチレン単位である；

(d) 環 D は、5~7 員の単環式または 8~10 員の二環式の、アリール環またはヘテロ

50

アリール環である；ならびに

(e) R^2 が $-R$ もしくは $-T-W-R^5$ であり、かつ $R^{2'}$ が水素であるか、または R^2 および $R^{2'}$ が一緒になって、必要に応じて置換されるベンゾ環を形成する。

【0233】

式 I I I a のより好ましい化合物は、以下 (a) ~ (e) からなる群から選択される特徴の1つ以上、およびより好ましくは全てを有する：

(a) R^y は、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ であり、ここで T は、原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-OR$ 、または $-N(R^4)_2$ から選択され、ここで R は、水素、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、または 5 ~ 6 員のヘテロシクリル、フェニル、もしくは 5 ~ 6 員のヘテロアリールから選択される；

(b) R^1 は、 $T-(環D)$ であり、ここで T は、原子価結合である；

(c) 環 D は、5 ~ 6 員の単環式または 8 ~ 10 員の二環式の、アリールまたはヘテロアリール環である；

(d) R^2 が $-R$ であり、そして $R^{2'}$ が水素であり、ここで R は、水素、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、5 ~ 6 員のヘテロアリール環、または 5 ~ 6 員の複素環式環から選択される；ならびに

(e) L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^4)-$ である。

【0234】

式 I I I a のさらにより好ましい化合物は、以下 (a) ~ (d) からなる群から選択される特徴の1つ以上、およびより好ましくは全てを有する：

(a) R^x は、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、メチルアミノまたはアセトイミド (acetimido) である；

(b) R^y は、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、 t -ブチル、アルコキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アルキルアミノアルコキシもしくはジアルキルアミノアルコキシ、アセトアミド、必要に応じて置換されるフェニル、またはメトキシメチルから選択される；

(c) R^1 は、 $T-(環D)$ であり、ここで T は、原子価結合であり、そして環 D は、5 ~ 6 員のアリール環またはヘテロアリール環であり、ここで環 D は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換される $C_{1\sim6}$ 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、または $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ から選択される 1 ~ 2 の基で必要に応じて置換される；ならびに

(d) R^2 は、水素または置換もしくは無置換の $C_{1\sim6}$ 脂肪族であり、そして L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NH-$ である。

【0235】

式 I I I a の代表的な化合物は、以下の表 5 に示される。

【0236】

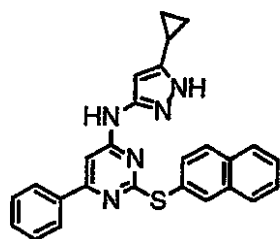
【表 5】

10

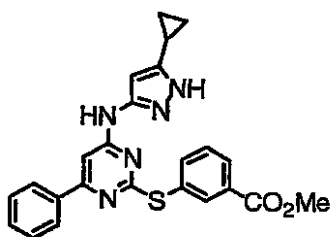
20

30

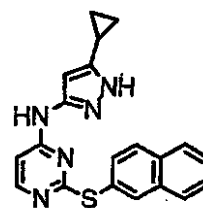
表 5.



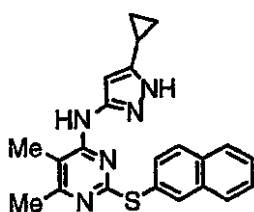
IIIa-1



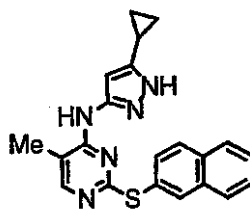
IIIa-2



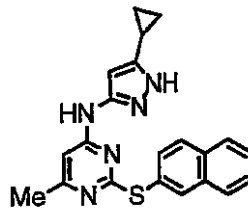
IIIa-3



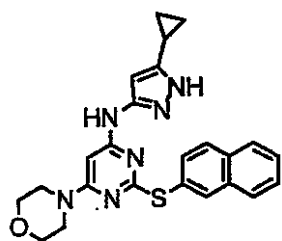
IIIa-4



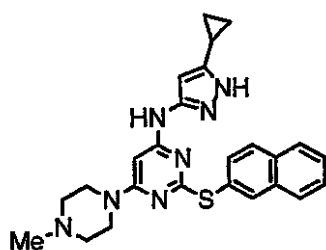
IIIa-5



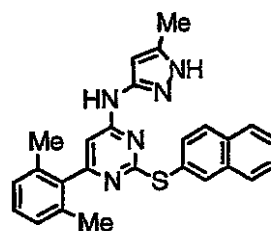
IIIa-6



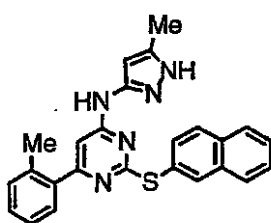
IIIa-7



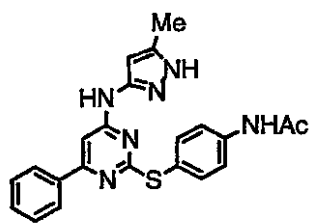
IIIa-8



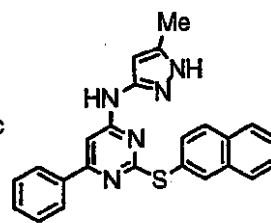
IIIa-9



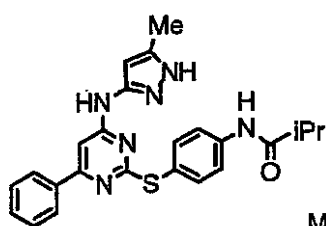
IIIa-10



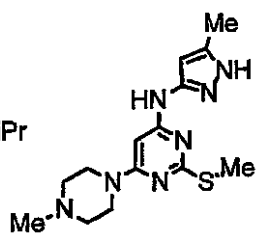
IIIa-11



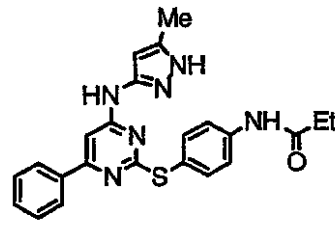
IIIa-12



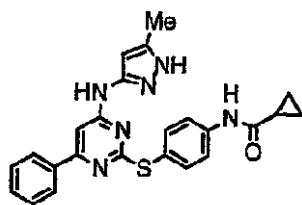
IIIa-13



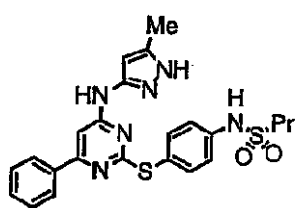
IIIa-14



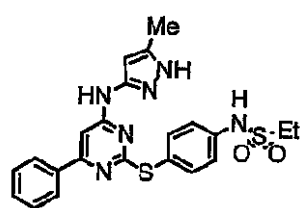
IIIa-15



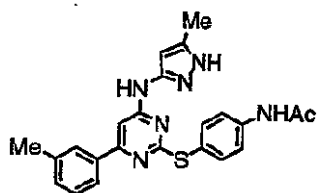
IIIa-16



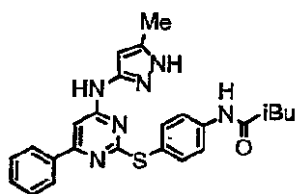
IIIa-17



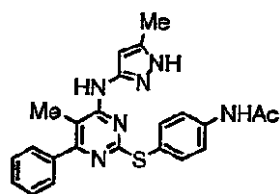
IIIa-18



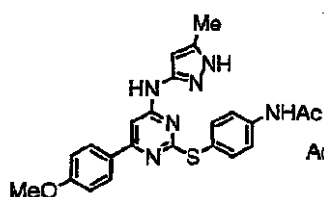
IIIa-19



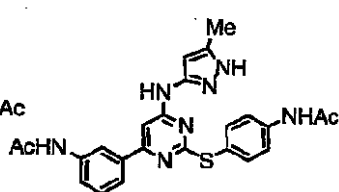
IIIa-20



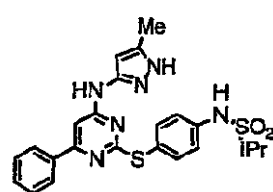
IIIa-21



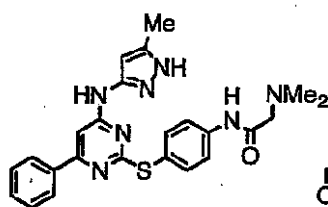
IIIa-22



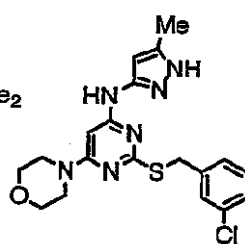
IIIa-23



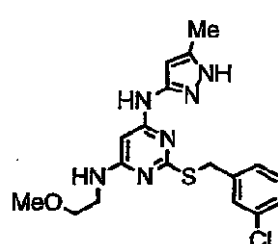
IIIa-24



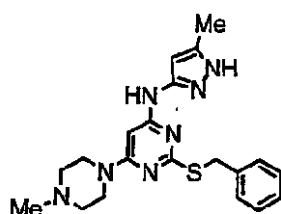
IIIa-25



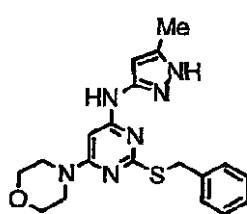
IIIa-26



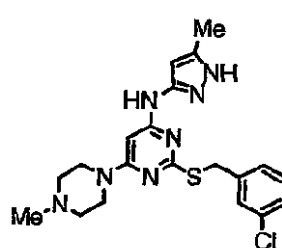
IIIa-27



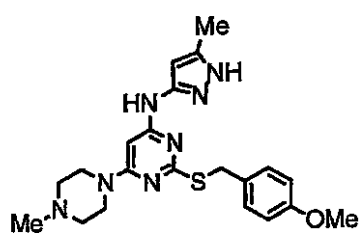
IIIa-28



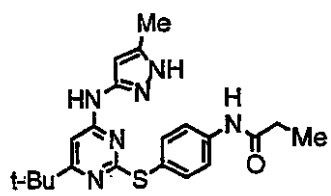
IIIa-29



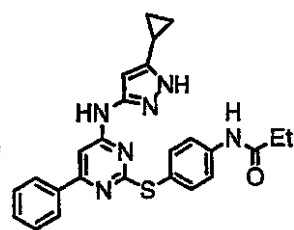
IIIa-30



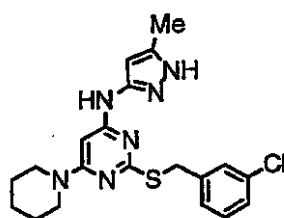
IIIa-31



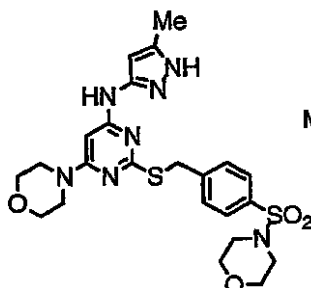
IIIa-32



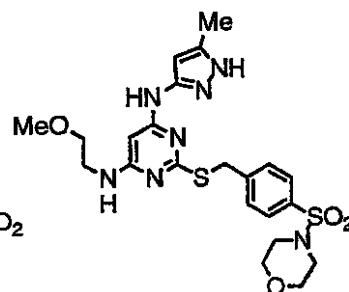
IIIa-33



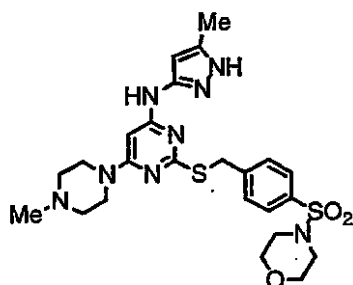
IIIa-34



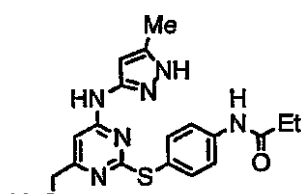
IIIa-35



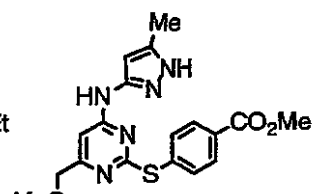
IIIa-36



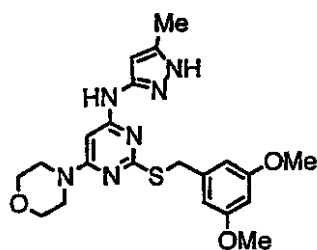
IIIa-37



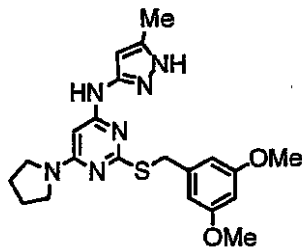
IIIa-38



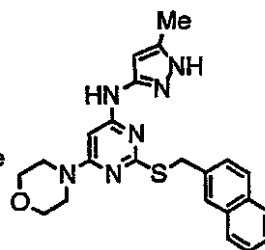
IIIa-39



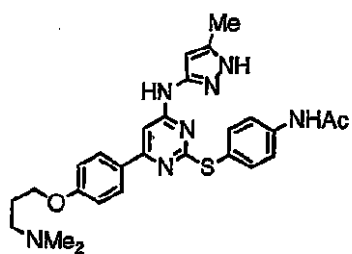
IIIa-40



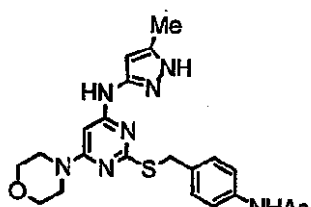
IIIa-41



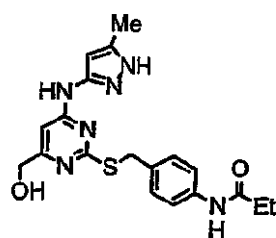
IIIa-42



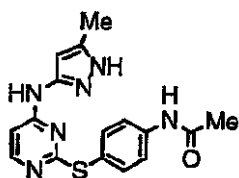
IIIa-43



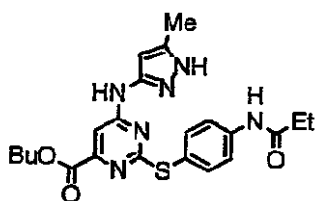
IIIa-44



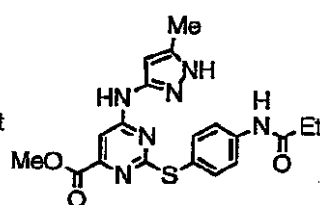
IIIa-45



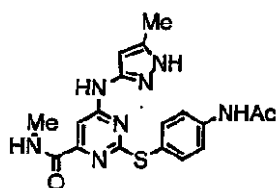
IIIa-46



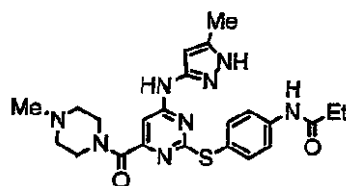
IIIa-47



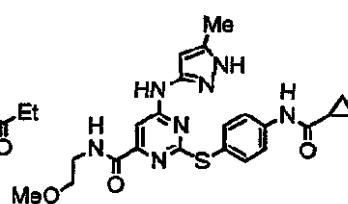
IIIa-48



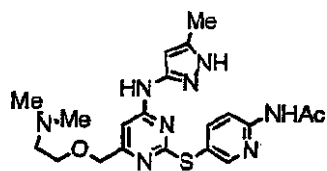
IIIa-49



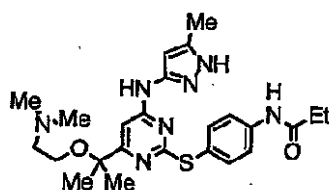
IIIa-50



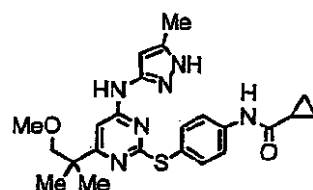
IIIa-51



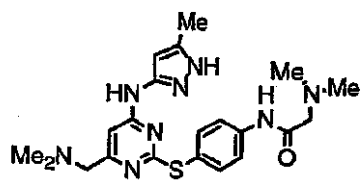
IIIa-52



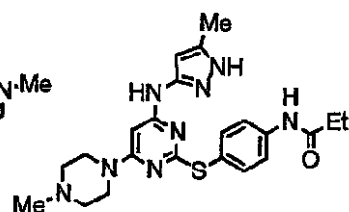
IIIa-53



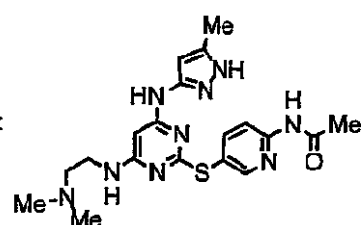
IIIa-54



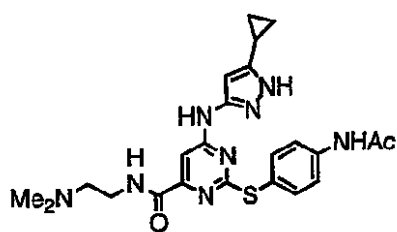
IIIa-55



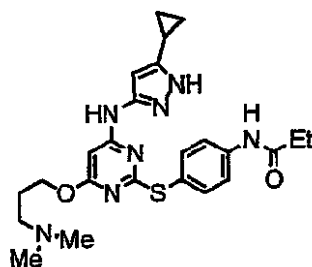
IIIa-56



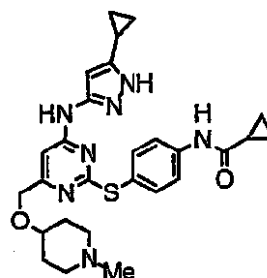
IIIa-57



IIIa-58

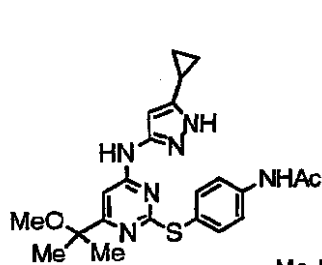


IIIa-59

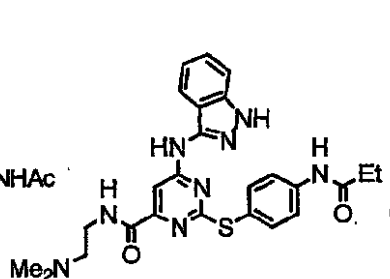


IIIa-60

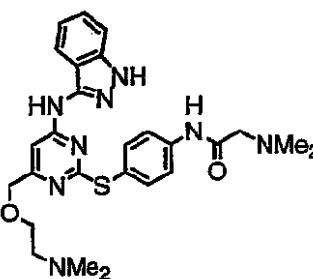
10



IIIa-61



IIIa-62



IIIa-63

20

別の実施形態において、本発明は、式 I I I a の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物を提供する。

【0237】

本発明の別の局面は、Aurora-2 インヒビターを用いて Aurora-2 媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式 I I I a の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0238】

本発明の別の局面は、患者において Aurora-2 活性を阻害する方法に関し、この方法は、その患者に、式 I I I a の化合物またはその化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

30

【0239】

本発明の別の局面は、GSK-3 インヒビターを用いて GSK-3 媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式 I I I a の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0240】

本発明の1つの局面は、グリコーゲン合成の増強および／またはグルコースの血中レベルの低下を必要とする患者において、グリコーゲン合成を増強および／またはグルコースの血中レベルを低下させる方法に関し、この方法は、その患者に、治療有効量の式 I I I a の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。この方法は、糖尿病患者に対して特に有用である。別の方法は、高リン酸化 Tau タンパク質の産生の阻害に関し、この方法は、アルツハイマー病の進行を停止させるかまたは遅らせる際に有用である。別の方法は、β-カテニンのリン酸化を阻害することに関し、この方法は、精神分裂病の処置に有用である。

40

【0241】

本発明の別の局面は、患者において GSK-3 活性を阻害する方法に関し、この方法は、その患者に式 I I I a の化合物またはその化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0242】

本発明の別の局面は、Src インヒビターを用いて、Src 媒介性疾患を処置または予防

50

する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式 I I a の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0243】

本発明の別の局面は、患者において S r c 活性を阻害する方法に関し、この方法は、その患者に式 I I I a の化合物またはその化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0244】

別の方法は、生物学的サンプルにおける A u r o r a - 2 活性、G S K - 3 活性、または S r c 活性を阻害することに関し、この方法は、その生物学的サンプルを、式 I I I a の A u r o r a - 2 インヒビター、G S K - 3 インヒビターもしくは S r c インヒビター、またはそれらの薬学的組成物と、A u r o r a - 2、G S K - 3、または S r c を阻害するの

10

【0245】

に有効な量で接触させる工程を包含する。
A u r o r a - 2、G S K - 3、もしくは S r c の阻害、またはこれらにより軽減される疾患の処置に関する、上述の方法の各々は、好ましくは、上記のような、式 I I I a の好ましい化合物を用いて行われる。

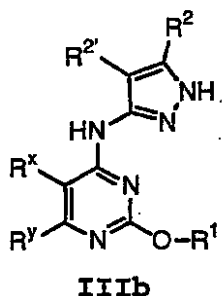
【0246】

本発明の別の実施形態は、下式 I I I b :

【0247】

【化25】

20



の化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関し、式中：

30

R^x および R^y は、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ から独立して選択され；

R^1 は、 $T-(\text{環D})$ であり；

環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される5～7員の単環式環または8～10員の二環式環であり、このヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される1～4個の環ヘテロ原子を有し、ここで環Dの置換可能な各環炭素は、オキソ、 $T-R^5$ 、または $V-Z-R^5$ により独立して置換され、そして環Dの置換可能な各環窒素は、 $-R^4$ により独立して選択され；

Tは、原子価結合または C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

Zは、 C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

40

Lは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

50

R^2 および $R^{2'}$ は、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ から独立して選択されるか、または R^2 および $R^{2'}$ は、これらの間にある原子と一緒に、5～8員の不飽和もしくは部分的に不飽和の縮合環を形成し、この縮合環は、窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有し、ここで R^2 および $R^{2'}$ により形成されるこの縮合環の置換可能な各環炭素は、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、または $-V-R^6$ により独立して置換され、そして R^2 および $R^{2'}$ により形成されるこの縮合環の置換可能な各環窒素は、 R^4 により独立して置換され；

R^3 は、 $-R$ 、 $-ハロ$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2(C_1 \sim 6 \text{ 脂肪族})$ 、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-CO(=O)N(R^7)_2$ から選択され；

各 R は、水素、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環もしくは5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換される基から独立して選択され；

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ (必要に応じて置換される $C_1 \sim 6$ 脂肪族)、 $-CON(R^7)_2$ 、または $-SO_2R^7$ から独立して選択され；

各 R^5 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換される $C_1 \sim 6$ 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択され；

V は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

W は、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 、または $-CON(R^6)-$ であり；

各 R^6 は、水素もしくは必要に応じて置換される $C_1 \sim 4$ 脂肪族基から独立して選択されるか、または同じ窒素原子上の2つの R^6 基が、その窒素原子と一緒に5～6員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し；そして

各 R^7 は、水素もしくは必要に応じて置換される $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から独立して選択されるか、または同じ窒素上の2つの R^7 が、その窒素と一緒に5～8員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成する。

【0248】

式 I I I b の好ましい R^x 基としては、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ 50

、アセトアミド、または $C_1 \sim 4$ 脂肪族基（例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、またはイソプロピル）が挙げられる。

【0249】

式 I I I b の好ましい R^y 基としては、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ が挙げられ、ここで T は、原子価結合またはメチレンであり、L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^4)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-CO-$ であり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-N(R^4)_2$ 、または $-OR$ である。好ましい R^y 基の例としては、以下が挙げられる：2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、 t -ブチル、アルコシアルキルアミノ（例えば、メトキシエチルアミノ）、アルコシアルキル（例えば、メトキシメチルまたはメトキシエチル）、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ（例えば、エチルアミノまたはジメチルアミノ）、アルキルアミノアルコキシもしくはジアルキルアミノアルコキシ（例えば、ジメチルアミノプロピルオキシ）、アセトアミド、必要に応じて置換されるフェニル（例えば、フェニルまたはハロ置換フェニル）。

10

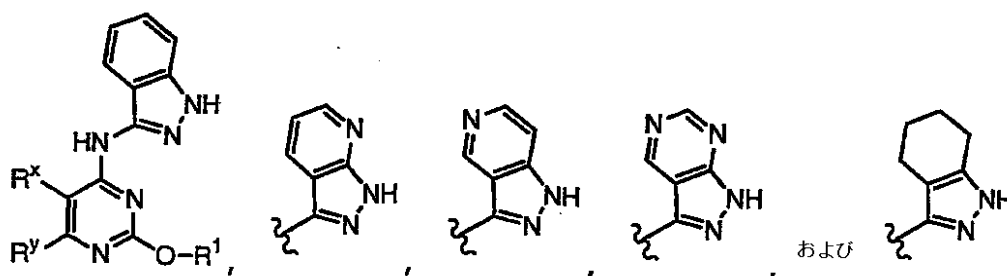
【0250】

式 I I I b の R^2 基および $R^{2'}$ 基は、一緒になって縮合環を形成し得、従って、ピラゾール環を含む二環式環系を与える。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分的に不飽和の6員の炭素環式環が挙げられる。これらは、以下のピラゾール含有二環式環系：

【0251】

20

【化26】



を有する式 I I I b の化合物において例示される。

30

【0252】

式 I I I b の $R^2/R^{2'}$ 縮合環上の好ましい置換基としては、以下の1つ以上が挙げられる： $-H$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、および $-CO(C_{1-4}$ アルキル)（ここで、 $(C_{1-4}$ アルキル)は、直鎖基、分枝基、または環式アルキル基である）。好ましくは、この $(C_{1-4}$ アルキル)基は、メチルである。

【0253】

式 I I I b のピラゾール環構造が単環式である場合、好ましい R^2 基としては、水素あるいはアリール、ヘテロアリール、または C_1-6 脂肪族基から選択される置換された基または非置換基が挙げられる。このような好ましい R^2 基の例としては、 H 、メチル、エチル、プロピル、シクルプロピル、 i -プロピル、シクロペンチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピル、およびベンジルオキシプロピルが挙げられる。好ましい $R^{2'}$ 基は、水素である。

40

【0254】

式 I I I b の環 D が単環式である場合、好ましい環 D 基としては、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルが挙げられる。

【0255】

式 I I I b の環 D が二環式である場合、好ましい二環式環 D 基としては、ナフチル、テト

50

ラヒドロナフチル、インダニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾ [b] フリル、ベンゾ [b] チオフェニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、1, 8-ナフチリジニルおよびイソキノリニルが挙げられる。

【0256】

式 I I I b の環 D において、好ましい T-R⁵ 置換基または V-Z-R⁵ 置換基としては、-ハロ、-CN、-NO₂、-N(R⁴)₂、必要に応じて置換された C₁-₆ 脂肪族基、-OR、-C(O)R、-CO₂R、-CONH(R⁴)、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂R、-SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、-N(R⁶)COCH₂N(R⁴)₂、-N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂、および -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂ (ここで、R は、水素、C₁-₆ 脂肪族、フェニル、5~6 員のヘテロアリール環、または 5~6 員の複素環式環から選択される) が挙げられる。より好ましい R⁵ 置換基としては、-Cl、-Br、-F、-CN、-CF₃、-COOH、-CONHMe、-CONHEt、-NH₂、-NHAc、-NHSO₂Me、-NHSO₂Et、-NHSO₂(n-プロピル)、-NHSO₂(イソプロピル)、-NHCOEt、-NHCOCH₂NHCH₃、-NHCOCH₂N(CO₂t-Bu)CH₃、-NHCOCH₂N(CH₃)₂、-NHCOCH₂CH₂N(CH₃)₂、-NHCOCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、-NHCO(シクロプロピル)、-NHC(O)(イソブチル)、-NHCOCH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCOCH₂CH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCOCH₂CH₂CH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCO₂(t-ブチル)、-NH(C₁-₄ 脂肪族) (例えば、-NHMe)、-N(C₁-₄ 脂肪族)₂ (例えば、-NMe₂)、OH、-O(C₁-₄ 脂肪族) (例えば、-OMe)、C₁-₄ 脂肪族 (例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、または t-ブチル) および -CO₂(C₁-₄ 脂肪族) が挙げられる。

【0257】

好ましい式 I I I b 化合物は、以下からなる群より選択される特徴の 1 つ以上、より好ましくは、全てを有する：

(a) R^x は、水素、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アセトアミド、または C₁-₄ 脂肪族基である；

(b) R^y は、T-R³ または L-Z-R³ であり、ここで、T は、原子価結合またはメチレンであり、そして R³ は、-R、-N(R⁴)₂、または -OR である；

(c) R¹ は、T-(環 D) であり、ここで、T が原子価結合またはメチレン単位である；

(d) 環 D は、5~7 員の単環式または 8~10 員の二環式のアリール環またはヘテロアリール環である；そして

(e) R² が、-R または -T-W-R⁶ であり、そして R^{2'} が水素であるか、R² および R^{2'} が一緒になって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成する。

【0258】

式 I I I b のより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される特徴の 1 つ以上、より好ましくは、全てを有する：

(a) R^y は、T-R³ または L-Z-R³ であり、ここで、T は、原子価結合またはメチレンであり、そして R³ は、-R、-OR、または -N(R⁴)₂ であり、ここで、R は、水素、C₁-₆ 脂肪族基、または 5~6 員のヘテロシクリル、フェニル、または 5~6 員のヘテロアリールから選択される；

(b) R¹ は、T-(環 D) であり、ここで、T が、原子価結合である；

(c) 環 D は、5~6 員の単環式または 8~10 員の二環式のアリール環またはヘテロアリール環である；

(d) R² が、-R であり、そして R^{2'} が水素であり、ここで、R は、水素、C₁-₆ 脂肪族基、フェニル、5~6 員のヘテロアリール環、または 5~6 員の複素環式環から選択される；そして

10

20

30

40

50

(e) Lは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^4)-$ である。

【0259】

式 I I I b のさらにより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1つ以上、より好ましくは、全てを有する：

(a) R^x は、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、メチルアミノ、またはアセトイミドである；

(b) R^y は、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、 t -ブチル、アルコキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミノアルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル、またはメトキシメチルから選択され；

(c) R^1 は、 $T-$ (環 D) であり、ここで、 T が、原子価結合であり、そして環 D は、5～6員のアリール環またはヘテロアリール環であり、ここで、環 D は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、または $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ である；そして

(d) R^2 は、水素あるいは置換された C_{1-6} 脂肪族または非置換の C_{1-6} 脂肪族であり、そして L が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NH-$ である。

【0260】

式 I I I b の代表的な化合物は、表 6 で以下に示される。

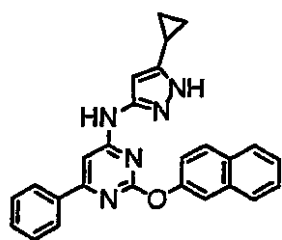
【0261】

【表 6】

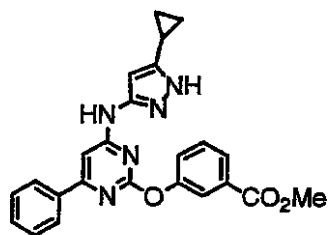
10

20

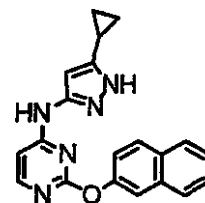
表 6.



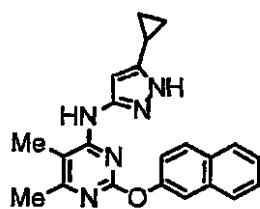
IIIb-1



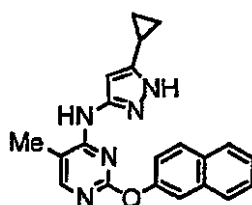
IIIb-2



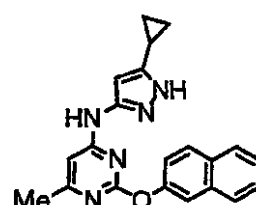
IIIb-3



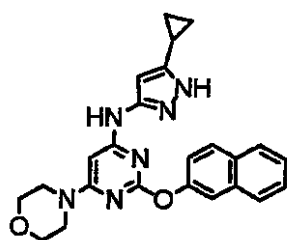
IIIb-4



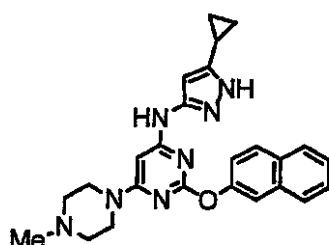
IIIb-5



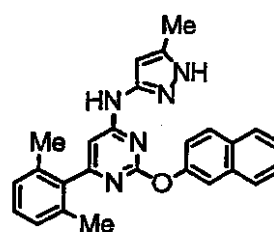
IIIb-6



IIIb-7



IIIb-8

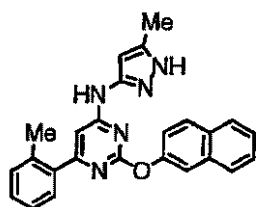


IIIb-9

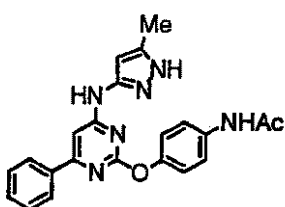
10

20

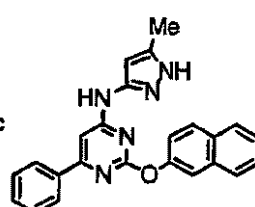
30



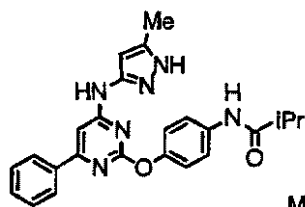
IIIb-10



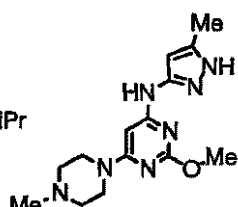
IIIb-11



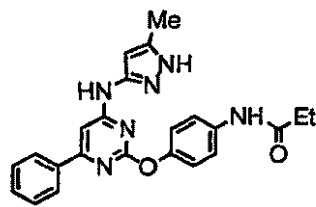
IIIb-12



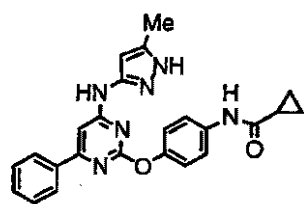
IIIb-13



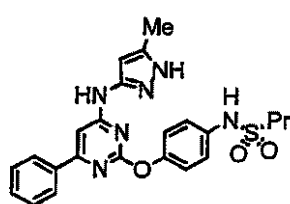
IIIb-14



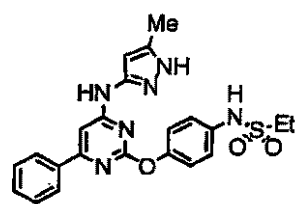
IIIb-15



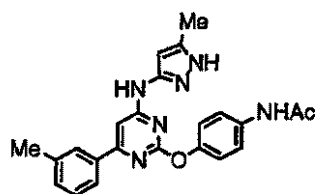
IIIb-16



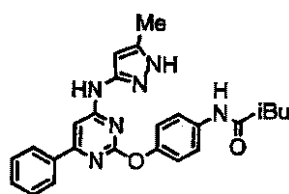
IIIb-17



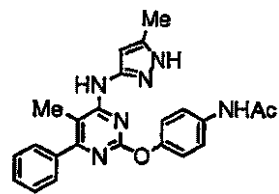
IIIb-18



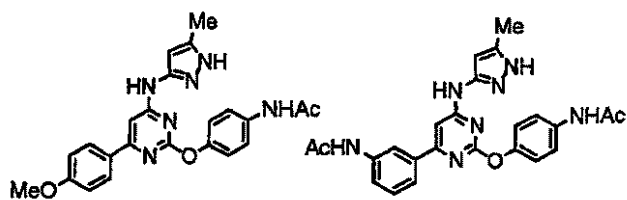
IIIb-19



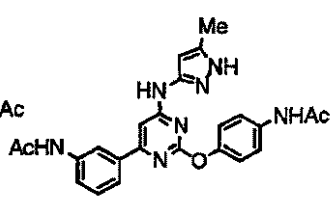
IIIb-20



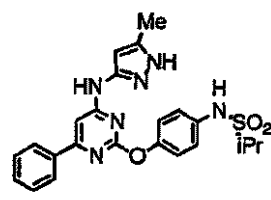
IIIb-21



IIIb-22



IIIb-23



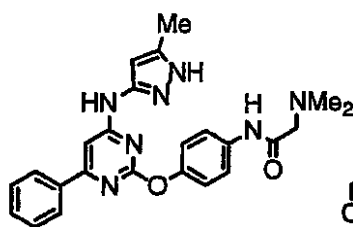
IIIb-24

10

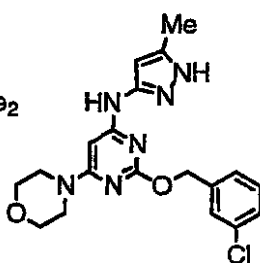
20

30

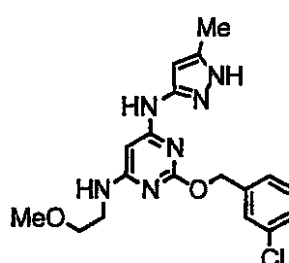
40



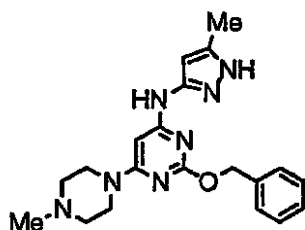
IIIb-25



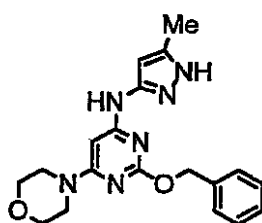
IIIb-26



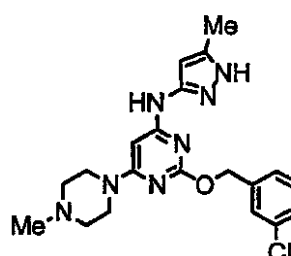
IIIb-27



IIIb-28



IIIb-29



IIIb-30

別の実施形態において、本発明は、式 I I I b の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物を提供する。

【0262】

本発明の別の局面は、Aurora-2 インヒビターを用いて、Aurora-2 媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置が必要な患者に、治療有効量の式 I I I b の化合物またはその薬学的組成物を投与することを包含する。

【0263】

本発明の別の局面は、患者における Aurora-2 活性を阻害する方法に関し、この方法は、患者に、式 I I I b の化合物またはこの化合物を含む薬学的組成物を投与することを包含する。

【0264】

本発明の別の局面は、GSK-3 インヒビターを用いた、GSK-3 媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置が必要な患者に、治療有効量の式 I I I b の化合物またはその薬学的組成物を投与することを包含する。

【0265】

本発明の1つの局面は、必要性な患者において、グリコーゲン合成を増強し、そして／またはグルコースの血中レベルを低下する方法に関し、この方法は、この患者に、治療有効量の式 I I I b の化合物またはその薬学的組成物を投与することを包含する。この方法は、糖尿病患者に特に有用である。別の方法は、過リン酸化 (hyperphosphorylated) Tau タンパク質の産生を阻害することに関し、これは、アルツハイマー病の進行を停止または遅延させることに有用である。別の方法は、 β -カテニンのリン酸化を阻害することに関連し、これは、精神分裂病を処置するのに有用である。

【0266】

本発明の別の局面は、患者の GSK-3 活性を阻害する方法に関し、これは、患者に、式 I I I b の化合物またはこの化合物を含む組成物を投与することを包含する。

【0267】

別の方法は、生物学的サンプルにおいて、Aurora-2 活性または GSK-3 活性を阻害することに関し、これは、この生物学的サンプルに、式 I I I b の Aurora-2 インヒビターまたは GSK-3 インヒビターあるいはそれらの薬学的組成物を、Aurora-2 または GSK-3 を阻害するのに有効な量で接触することを包含する。

【0268】

10

20

30

40

50

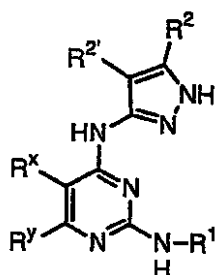
Aurora-2もしくはGSK-3の阻害、またはそれによって軽減される疾患の処置に関する上記方法のそれぞれは、好ましくは、上記のように、式IIIbの好ましい化合物を用いて実施される。

【0269】

本発明の別の実施形態は、式IIIc：

【0270】

【化27】



IIIc

10

の化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラッグに関し、ここで：

R^x および R^y は、独立して、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ から選択され；

R^1 は、 T - (環D) であり；

20

環Dは、5～7員の単環式または8～10員の二環式の環であり、これは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択され、このヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素またはイオウから選択される1～4個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環Dの各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、 $T-R^5$ 、または $V-Z-R^5$ によって置換され、そして環Dの各置換可能な環窒素は、独立して $-R^4$ で置換され；

T は、原子価結合または C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

Z は、 C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

30

R^2 および $R^{2'}$ は、独立して、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ から選択されるか、または R^2 および $R^{2'}$ は、それらの介在する原子と一緒に、窒素、酸素、またはイオウから選択される0～3の環ヘテロ原子を有する、縮合した5～8員の不飽和または部分的に飽和の環を形成し、ここで、 R^2 および $R^{2'}$ によって形成されるこの縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、または $-V-R^6$ によって置換され、そして R^2 および $R^{2'}$ によって形成されるこの環の各置換可能な環窒素は、 R^4 によって独立して置換され；

40

R^3 は、 $-R$ 、 $-ハロ$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2(C_{1-6} \text{ 脂肪族})$ 、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^7)_2$ から選択され；

50

それぞれのRは、独立して、水素、あるいはC₁ - 6 脂肪族基、C₆ - 10 アリール、5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロアリール環、または5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロシクリルから選択される必要に応じて置換される基から選択され；

それぞれのR⁴は、独立して、-R⁷、-COR⁷、-CO₂ (必要に応じて置換されたC₁ - 6 脂肪族基)、-CON(R⁷)₂、または-SO₂R⁷から選択され；

それぞれのR⁵は、独立して、-R、-ハロ、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-SO₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁴)₂、-SO₂N(R⁴)₂、-OC(=O)R、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂ (必要に応じて置換されたC₁ - 6 脂肪族)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁴)CON(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、または-OC(=O)N(R⁴)₂から選択され；

Vは、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-N(R⁶)SO₂-、-SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)-、-CO-、-CO₂-、-N(R⁶)CO-、-N(R⁶)C(O)O-、-N(R⁶)CON(R⁶)-、-N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)N(R⁶)-、-C(O)N(R⁶)-、-OC(O)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂O-、-C(R⁶)₂S-、-C(R⁶)₂SO-、-C(R⁶)₂SO₂-、-C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-、-C(R⁶)=NN(R⁶)-、-C(R⁶)=N-O-、-C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、または-C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-であり；

Wは、-C(R⁶)₂O-、-C(R⁶)₂S-、-C(R⁶)₂SO-、-C(R⁶)₂SO₂-、-C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)-、-CO-、-CO₂-、-C(R⁶)OC(O)-、-C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)CO-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-、-C(R⁶)=NN(R⁶)-、-C(R⁶)=N-O-、-C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-、または-CON(R⁶)-であり；

それぞれのR⁶は、独立して、水素または必要に応じて置換されたC₁ - 4 脂肪族基から選択されるか、あるいは同じ窒素原子上の2つのR⁶基は、窒素原子と一緒にあって、5 ~ 6 員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し；そして

それぞれのR⁷は、独立して、水素または必要に応じて置換されたC₁ - 6 脂肪族基から選択されるか、あるいは同じ窒素原子上の2つのR⁷基は、窒素原子と一緒にあって、5 ~ 8 員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成する。

【0271】

式I I I cの好ましいR^x基としては、水素、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アセトアミド、またはC₁ - 4 脂肪族基 (例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、またはイソプロピル) が挙げられる。

【0272】

式I I I cの好ましいR^y基としては、T-R³またはL-Z-R³が挙げられ、ここで、Tは、原子価結合またはメチレンであり、Lは、-O-、-S-、または-N(R⁴)-、-(R⁶)₂O-、-CO-であり、そしてR³は、-R、-N(R⁴)₂、または-ORである。好ましいR^y基の例としては、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、t-ブチル、アルコキシアルキルアミノ (例えば、メトキシエチルアミノ)、アルコキシアルキル (例えば、メトキシメチルまたはメトキシエチル)、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ (例えば、エチルアミノまたはジメチルアミノ)、アルキルアミノアルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ (例えば、ジメチルアミノプロピルオキシ)、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル (例えば、フェニルまたはハロ置換フェ

10

20

30

40

50

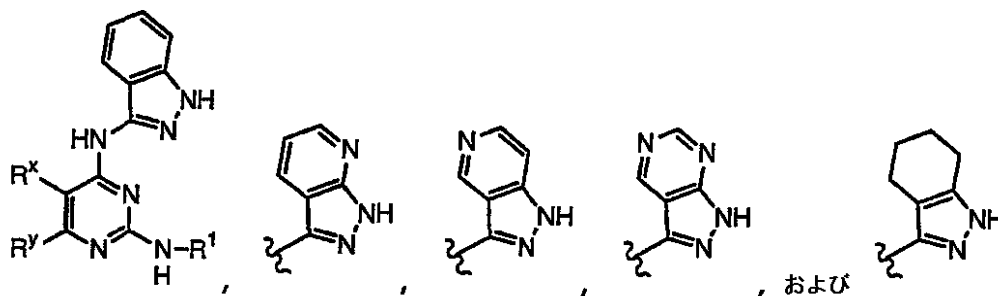
ニル)が挙げられる。

【0273】

式 I I I c の R^2 基および $R^{2'}$ 基は、一緒になって、縮合環を形成し得、従って、ピラゾール環を含む二環式環構造を提供する。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分的に不飽和の6員のカルボシクロ環が挙げられる。これらは、ピラゾール含有二環式環構造を有する以下の式 I I I c 化合物で例示される：

【0274】

【化28】



10

式 I I I c の R^2 / $R^{2'}$ 縮合環上の好ましい置換基としては、以下の1つ以上が挙げられる：-ハロ、- $N(R^4)_2$ 、- C_{1-4} アルキル、- C_{1-4} ハロアルキル、- NO_2 、- $O(C_{1-4}$ アルキル)、- $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、-CN、- $SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、- SO_2NH_2 、- $OC(O)NH_2$ 、- $NH_2SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、- $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、- $C(O)NH_2$ 、および- $CO(C_{1-4}$ アルキル) (ここで、 $(C_{1-4}$ アルキル)は、直鎖基、分枝基、または環式アルキル基である)。好ましくは、 $(C_{1-4}$ アルキル)基は、メチルである。

20

【0275】

式 I I I c のピラゾール環構造が単環式である場合、好ましい R^2 基としては、水素あるいはアリール、ヘテロアリール、または C_{1-6} 脂肪族基から選択される置換された基または非置換基が挙げられる。このような好ましい R^2 基の例としては、H、メチル、エチル、プロピル、シクルプロピル、i-プロピル、シクロペンチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピル、およびベンジルオキシプロピルが挙げられる。好ましい $R^{2'}$ 基は、水素である。

30

【0276】

式 I I I c の環 D が単環式である場合、好ましい環 D 基としては、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルが挙げられる。

【0277】

式 I I I c の環 D が二環式である場合、好ましい二環式環 D 基としては、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ベンゾイミダゾリル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾ[b]フリル、ベンゾ[b]チオフェニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、1,8-ナフチリジニルおよびイソキノリニルが挙げられる。

40

【0278】

式 I I I c の環 D において、好ましい $T-R^5$ 置換基または $V-Z-R^5$ 置換基としては、-ハロ、-CN、- NO_2 、- $N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、-OR、- $C(O)R$ 、- CO_2R 、- $CONH(R^4)$ 、- $N(R^4)COR$ 、- $N(R^4)CO_2R$ 、- $SO_2N(R^4)_2$ 、- $N(R^4)SO_2R$ 、- $N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、- $N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、および- $N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ (ここで、Rは、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリール環、または5~6員の複素環式環から選択される)が挙げられる。より好ましい R^5 置換基としては、-Cl、-Br、-F、-CN、- CF_3 、-

50

COOH、-CONHMe、-CONHEt、-NH₂、-NHAc、-NHSO₂Me、-NHSO₂Et、-NHSO₂(n-プロピル)、-NHSO₂(イソプロピル)、-NHCOEt、-NHCOCH₂NHCH₃、-NHCOCH₂N(CO₂t-Bu)CH₃、-NHCOCH₂N(CH₃)₂、-NHCOCH₂CH₂N(CH₃)₂、-NHCOCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、-NHCO(シクロプロピル)、-NHCO(イソブチル)、-NHCOCH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCOCH₂CH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCOCH₂CH₂CH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCO₂(t-ブチル)、-NH(C₁₋₄脂肪族)(例えば、-NHMe)、-N(C₁₋₄脂肪族)₂(例えば、-NMe₂)、OH、-O(C₁₋₄脂肪族)(例えば、-OMe)、C₁₋₄脂肪族(メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、またはt-ブチル)および-CO₂(C₁₋₄脂肪族)が挙げられる。

10

【0279】

好ましい式IIIcの化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1つ以上、より好ましくは、全てを有する：

(a) R^xは、水素、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アセトアミド、またはC₁₋₄脂肪族基である；

(b) R^yは、T-R³またはL-Z-R³であり、ここで、Tは、原子価結合またはメチレンであり、そしてR³は、-R、-N(R⁴)₂、または-ORである；

(c) R¹は、T-(環D)であり、ここで、Tが原子価結合またはメチレン単位である；

20

(d) 環Dは、5～7員の単環式または8～10員の二環式のアリール環またはヘテロアリール環である；そして

(e) R²が、-Rまたは-T-W-R⁶であり、そしてR^{2'}が水素であるか、R²およびR^{2'}が一緒になって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成する。

【0280】

式IIIcのより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1つ以上、より好ましくは、全てを有する：

(a) R^yは、T-R³またはL-Z-R³であり、ここで、Tは、原子価結合またはメチレンであり、そしてR³は、-R、-OR、または-N(R⁴)₂であり、ここで、Rは、C₁₋₆脂肪族基、または5～6員のヘテロシクリル、フェニル、または5～6員のヘテロアリールから選択される；

30

(b) R¹は、T-(環D)であり、ここで、Tが、原子価結合である；

(c) 環Dは、5～6員の単環式または8～10員の二環式のアリール環またはヘテロアリール環である；

(d) R²が、-Rであり、そしてR^{2'}が水素であり、ここで、Rは、水素、C₁₋₆脂肪族基、フェニル、5～6員のヘテロアリール環、または5～6員の複素環式環から選択される；そして

(e) Lは、-O-、-S-、または-N(R⁴)-である。

【0281】

式IIIcのさらにより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1つ以上、より好ましくは、全てを有する：

40

(a) R^xは、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、メチルアミノ、またはアセトイミドである；

(b) R^yは、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、t-ブチル、アルコキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミノアルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル、またはメトキシメチルから選択され；

(c) R¹は、T-(環D)であり、ここで、Tが、原子価結合であり、そして環Dは、5～6員のアリール環またはヘテロアリール環であり、ここで、環Dは、-ハロ、-CN

50

、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CONH}(\text{R}^4)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、または $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ である；そして

(d) R^2 は、水素あるいは置換された C_{1-6} 脂肪族または非置換の C_{1-6} 脂肪族であり、そして L が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{NH}-$ である。

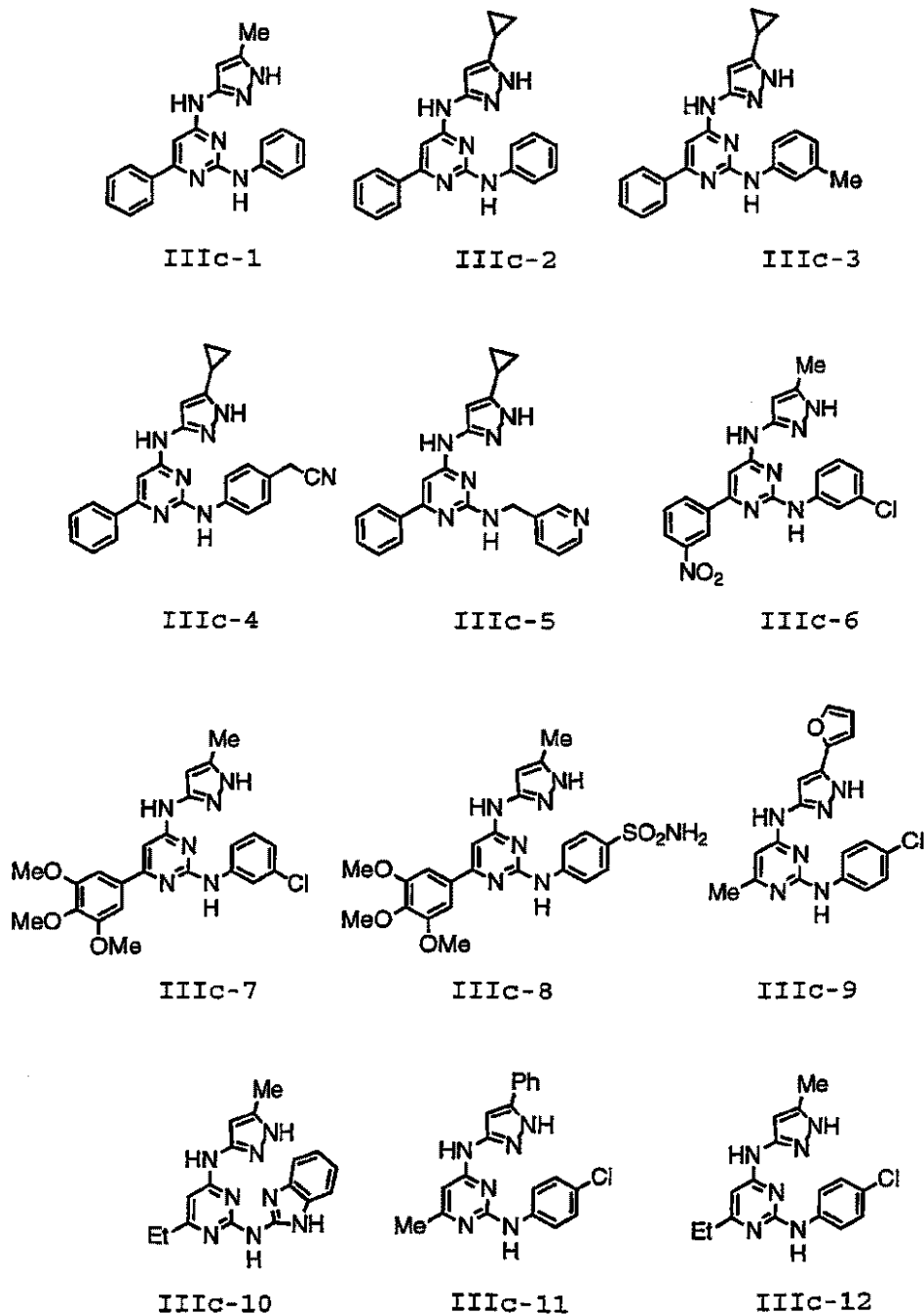
【0282】

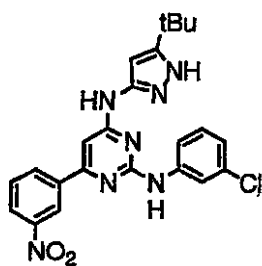
式 I I I c の代表的な化合物は、表 7 で以下に示される。

【0283】

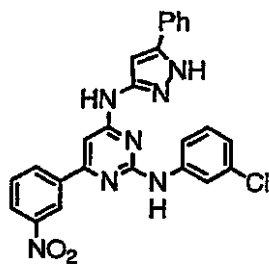
【表 7】

表 7.

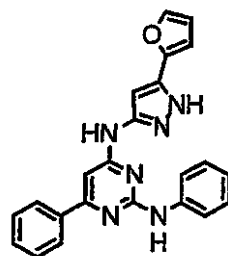




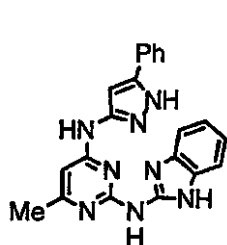
IIIc-13



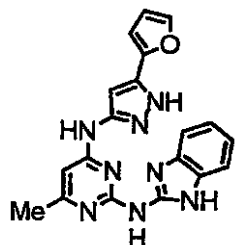
IIIc-14



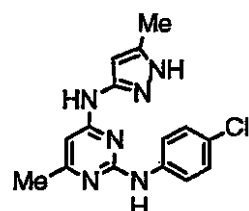
IIIc-15



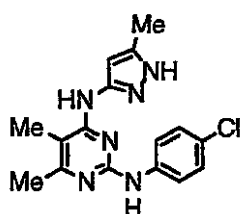
IIIc-16



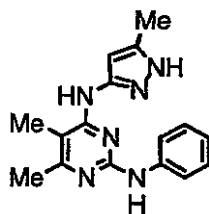
IIIc-17



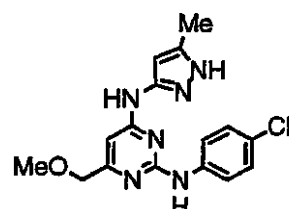
IIIc-18



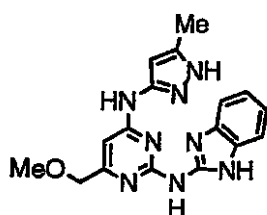
IIIc-19



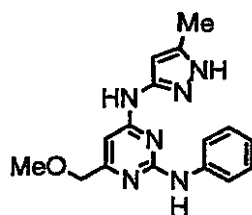
IIIc-20



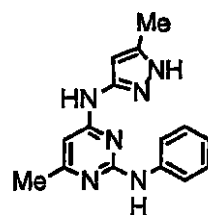
IIIc-21



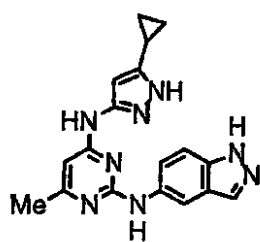
IIIc-22



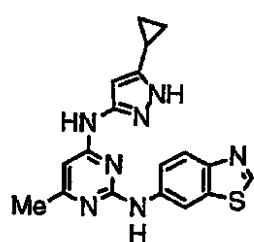
IIIc-23



IIIc-24



IIIc-25



IIIc-26

別の実施形態において、本発明は、式 III c の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物を提供する。

【0284】

本発明の別の局面は、A u r o r a - 2 インヒビターを用いて、A u r o r a - 2 媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置が必要な患者に、治療有効量の式 I I I c の化合物またはその薬学的組成物を投与することを包含する。

【0285】

本発明の別の局面は、患者におけるA u r o r a - 2 活性を阻害する方法に関し、この方法は、患者に、式 I I I c の化合物またはその化合物を含む薬学的組成物を投与することを包含する。

【0286】

本発明の別の局面は、G S K - 3 インヒビターを用いた、G S K - 3 媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置が必要な患者に、治療有効量の式 I I I c の化合物またはその薬学的組成物を投与することを包含する。

10

【0287】

本発明の1つの局面は、必要性な患者において、グリコーゲン合成を増強し、そして／またはグルコースの血中レベルを低下する方法に関し、この方法は、この患者に、治療有効量の式 I I I c の化合物またはその薬学的組成物を投与することを包含する。この方法は、糖尿病患者に特に有用である。別の方法は、過リン酸化T a u タンパク質の産生を阻害することに関し、これは、アルツハイマー病の進行を停止または遅延させることに有用である。別の方法は、 β -カテニンのリン酸化を阻害することに関連し、これは、精神分裂病を処置するのに有用である。

【0288】

20

本発明の別の局面は、患者のG S K - 3 活性を阻害する方法に関し、この方法は、患者に、式 I I I c の化合物またはこの化合物を含む組成物を投与することを包含する。

【0289】

本発明の別の局面は、S r c インヒビターを用いて、S r c 媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置が必要な患者に、治療有効量の式 I I I c の化合物またはその薬学的組成物を投与することを包含する。

【0290】

本発明の別の局面は、患者におけるS r c 活性を阻害する方法に関し、この方法は、患者に、式 I I I c の化合物またはその化合物を含む薬学的組成物を投与することを包含する。

30

【0291】

別の方法は、生物学的サンプルにおいて、A u r o r a - 2 活性、G S K - 3 活性、またはS r c 活性を阻害することに関し、この方法は、この生物学的サンプルに、式 I I I c のA u r o r a - 2 インヒビター、G S K - 3 インヒビター、またはS r c インヒビターあるいはそれらの薬学的組成物を、A u r o r a - 2、G S K - 3 またはS r c に有効な量で接触することを包含する。

【0292】

A u r o r a - 2、G S K - 3 またはS r c の阻害、あるいはそれによって緩和される疾患の処置に関する上述の方法の各々は、好ましくは、上記に記載の式 I I I c の好ましい化合物を用いて実施される。

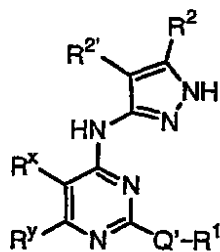
40

【0293】

本発明の別の実施形態は、式 I I I d の化合物：

【0294】

【化29】

**IIId**

あるいはその化合物の薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラッグに関し、ここで：
Q' は、 $-C(R^{6'})_2-$ 、1, 2-シクロプロパンジイル、1, 2-シクロブタンジイルまたは1, 3-シクロブタンジイルから選択され；

R^xおよびR^yは、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ より独立して選択され；

R¹はT-（環D）であり；

環Dは、5～7員の単環式環、あるいはアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される8～10員の二環式環であり、前記ヘテロアリール環または前記ヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される1～4個の環ヘテロ原子有し、ここで、環Dの各々の置換可能な環炭素は、オキソ、 $T-R^5$ または $V-Z-R^5$ により独立して置換され、そして環Dの各々の置換可能な環窒素は、 $-R^4$ により独立して置換され；

Tは、原子価結合またはC₁～₄アルキリデン鎖であり、ここで、Q'が $-C(R^{6'})_2-$ の場合、前記のC₁～₄アルキリデン鎖のメチレン基は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)NH-$ または $-NHCO_2-$ により、必要に応じて置換され；

Zは、C₁～₄アルキリデン鎖であり；

Lは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

R²およびR^{2'}は、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ より独立して選択されるか、またはR²およびR^{2'}は、それらの間にある原子と一緒になって5～8員の、不飽和または部分的に不飽和の、縮合環を形成し、この環は、窒素、酸素または硫黄から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有し、ここで、R²およびR^{2'}により形成される、前記縮合環の各々の置換可能な環炭素は、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ または $-V-R^6$ により独立して置換され、そして、R²およびR^{2'}により形成される前記環の各々の置換可能な環窒素は、 R^4 により独立して置換され；

R³は、 $-R$ 、 $-ハロ$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2$ （C₁～₆脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ または $-OC(=O)N(R^7)_2$ より選択され；

各Rは、水素、あるいはC₁～₆脂肪族、C₆～₁₀アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環または5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択され

る、必要に応じて置換された基から、独立して選択され；

各々の R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-CON(R^7)_2$ または $-SO_2R^7$ より独立して選択され；

各々の R^5 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択され；

10

Vは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

Wは、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ または $-CON(R^6)-$ であり；

20

各々の R^6 は、水素、または必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族基から独立して選択されるか、あるいは同一の窒素原子上の2つの R^6 基が、その窒素原子と一緒にあって、5～6員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し；

各々の $R^{6'}$ は、水素、または $C_1 \sim 4$ 脂肪族基から独立して選択されるか、あるいは同一炭素原子上の2つの $R^{6'}$ が、一緒にあって3～6員の炭素環式環を形成し；そして各々の R^7 は、水素、または必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から独立して選択されるか、あるいは同一の窒素上の2つの R^7 が、その窒素と一緒にあって、5～8員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成する。

30

【0295】

式 I I I d の好ましい R^x 基としては、水素、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ、アセトアミド、あるいは $C_1 \sim 4$ 脂肪族基（例えば、メチル、エチル、シクロプロピルまたはイソプロピル）が挙げられる。

【0296】

式 I I I d の好ましい R^y 基としては、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ が挙げられ、ここで、Tは原子価結合またはメチレンであり、Lは $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^4)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-CO-$ であり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-N(R^4)_2$ 、または $-OR$ である。好ましい R^y 基の例としては、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、t-ブチル、アルコキシアルキルアミノ（例えば、メトキシエチルアミノ）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシメチルまたはメトキシエチル）、アルキルアミノあるいはジアルキルアミノ（例えば、エチルアミノまたはジメチルアミノ）、アルキルアミノアルコキシまたはジアルキルアミノアルコキシ（例えば、ジメチルアミノプロピルオキシ）、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル（例えば、フェニルまたはハロ置換されたフェニル）が挙げられる。

40

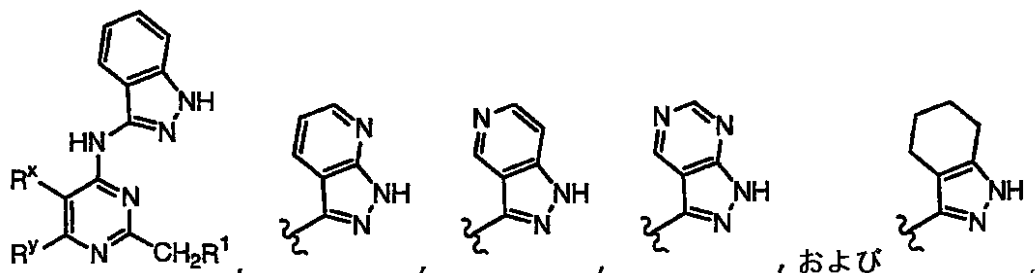
50

【0297】

式 I I I d の R^2 基および $R^{2'}$ 基は、一緒になって縮合環を形成し得、従ってピラゾール環を含む二環式の環系を提供する。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分的に不飽和の6員カルボシクロ環が挙げられる。これらは、以下のピラゾール含有する二環式の環系：

【0298】

【化30】



10

を含む式 I I I d の化合物において例示される。

【0299】

式 I I I d の $R^2 / R^{2'}$ 縮合環上の好ましい置換基は、以下のうちの1つ以上を含む：
 -ハロ、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-C_{1\sim4}$ ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-O(C_{1\sim4}$ アルキル)、 $-CO_2(C_{1\sim4}$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_{1\sim4}$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_{1\sim4}$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_{1\sim4}$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ および $-CO(C_{1\sim4}$ アルキル)、ここで、この $(C_{1\sim4}$ アルキル) は、直鎖状、分枝状または環状のアルキル基である。好ましくは、この $(C_{1\sim4}$ アルキル) 基はメチルである。

20

【0300】

式 I I I d のピラゾール環系が単環式の場合、好ましい R^2 基としては、水素、またはアリール、ヘテロアリール、もしくは $C_{1\sim6}$ 脂肪族基から選択される置換された基または無置換の基が挙げられる。このような好ましい R^2 基としては、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、i-プロピル、シクロペンチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピル、およびベンジルオキシプロピルが挙げられる。好ましい $R^{2'}$ 基は、水素である。

30

【0301】

式 I I I d の環 D が単環式である場合、好ましい環 D 基としては、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニルおよびピラジニルが挙げられる。

【0302】

式 I I I d の環 D が二環式である場合、好ましい二環式環 D 基としては、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾ [b] フリル、ベンゾ [b] チオフェニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、1,8-ナフチリジニルおよびイソキノリニルが挙げられる。

40

【0303】

式 I I I d の環 D 上において、好ましい $T-R^5$ 置換基または $V-Z-R^5$ 置換基としては、 $-ハロ$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ および $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで、R は、水素、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、5～6員のヘテロアリール環、または5～6員の複素環式環から選択される。さらに好ましい R^5 置換基としては、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONHt$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHAc$ 、 $-NHSO_2Me$ 、

50

$-\text{NH}\text{SO}_2\text{Et}$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2$ (n-プロピル)、 $-\text{NH}\text{SO}_2$ (イソプロピル)、 $-\text{NHCOEt}$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CO}_2\text{t-Bu})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCO}$ (シクロプロピル)、 $-\text{NHCO}$ (イソブチル)、 $-\text{NHCOCH}_2$ (モルホリン-4-イル)、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2$ (モルホリン-4-イル)、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (モルホリン-4-イル)、 $-\text{NHCO}_2$ (t-ブチル)、 $-\text{NH}(\text{C}_{1\sim 4}\text{脂肪族})$ (例えば、 $-\text{NHMe}$)、 $-\text{N}(\text{C}_{1\sim 4}\text{脂肪族})_2$ (例えば、 $-\text{NMe}_2$)、 OH 、 $-\text{O}(\text{C}_{1\sim 4}\text{脂肪族})$ (例えば、 $-\text{OMe}$)、 $\text{C}_{1\sim 4}\text{脂肪族}$ (例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、またはt-ブチル)、および $-\text{CO}_2(\text{C}_{1\sim 4}\text{脂肪族})$ が挙げられる。

10

【0304】

式I I I dの好ましい Q' 基としては、 $-\text{C}(\text{R}^{6'})_2$ —または1, 2-シクロプロパンジイル、ここで、各々の $\text{R}^{6'}$ は水素またはメチルから独立して選択される。より好ましい Q' 基は $-\text{CH}_2$ —である。

【0305】

好ましい式I I I dの化合物は、以下からなる群から選択される特徴の中の1つ以上を、そして好ましくは全てを有する：

- (a) R^x は、水素、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ、アセトアミド、あるいは $\text{C}_{1\sim 4}$ 脂肪族基である；
- (b) R^y は、 $\text{T}-\text{R}^3$ または $\text{L}-\text{Z}-\text{R}^3$ であり、ここで、 T は原子価結合またはメチレンであり、 R^3 は $-\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ または $-\text{OR}$ である；
- (c) R^1 は T —(環D)であり、ここで、 T は原子価結合またはメチレン単位であり、ここで、前記のメチレン単位は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、または $-\text{S}-$ により必要に応じて置き換えられる；
- (d) 環Dは、5～7員の単環式、または8～10員の二環式のアリール環またはヘテロアリール環である；ならびに
- (e) R^2 は、 $-\text{R}$ または $-\text{T}-\text{W}-\text{R}^6$ であり、そして $\text{R}^{2'}$ は水素であり、あるいは R^2 および $\text{R}^{2'}$ は、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成するように一緒になる。

20

【0306】

式I I I dのさらに好ましい化合物は、以下からなる群から選択される特徴の中の1つ以上を、そして好ましくは全てを有する：

30

- (a) R^y は、 $\text{T}-\text{R}^3$ または $\text{L}-\text{Z}-\text{R}^3$ であり、ここで、 T は原子価結合またはメチレンであり、 R^3 は、 $-\text{R}$ 、 $-\text{OR}$ 、または $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ から選択され、ここで、 R は水素、 $\text{C}_{1\sim 6}$ 脂肪族または5～6員のヘテロシクリル、フェニルまたは5～6員のヘテロアリールから選択される；
- (b) R^1 は T —(環D)であり、ここで、 T は原子価結合である；
- (c) 環Dは、5～6員の単環式のアリール環またはヘテロアリール環、あるいは8～10員の二環式のアリールまたはヘテロアリール環である；
- (d) R^2 は $-\text{R}$ であり、そして $\text{R}^{2'}$ は水素であり、ここで、 R は、水素、 $\text{C}_{1\sim 6}$ 脂肪族、フェニル、5～6員のヘテロアリール環、または5～6員の複素環式環から選択される；
- (e) L は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{N}(\text{R}^4)-$ である；ならびに
- (f) Q' は、 $-\text{C}(\text{R}^{6'})_2$ —または1, 2-シクロプロパンジイルであり、ここで、各々の $\text{R}^{6'}$ は、水素またはメチルから独立して選択される。

40

【0307】

式I I I dの、さらにより好ましい化合物は、以下からなる群から選択される特徴の中の1つ以上を、そして好ましくは全てを有する：

- (a) R^x は、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、メチルアミノまたはアセトイミド (acetimido) であり；
- (b) R^y は、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニ

50

ル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、アルコキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ、アルキルアミノアルコキシまたはジアルキルアミノアルコキシ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル、またはメトキシメチルから選択される；

(c) R^1 は T- (環 D) であり、ここで、T は原子価結合であり、そして環 D は 5 ~ 6 員のアリール環またはヘテロアリール環であり、ここで、環 D は、-ハロ、-CN、-NO₂、-N(R⁴)₂、必要に応じて置換された C₁ ~ 6 脂肪族基、-OR、-CO₂R、-CONH(R⁴)、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)SO₂R、-N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂、または -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂ から選択される 1 つまたは 2 つの基で必要に応じて置換される；

(d) R^2 は水素または置換された C₁ ~ 6 脂肪族または無置換の C₁ ~ 6 脂肪族であり；そして L は -O-、-S- または -NH- である；ならびに

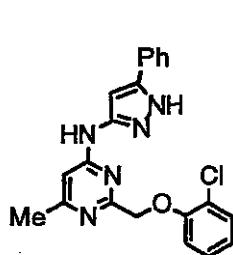
(e) Q' は -CH₂- である。

【0308】

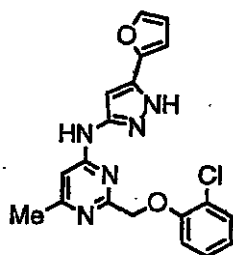
式 IIIId の代表的な化合物は、以下表 8 中に示される。

【0309】

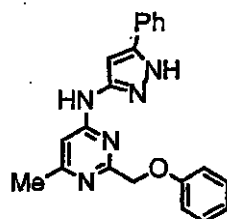
【表 8】



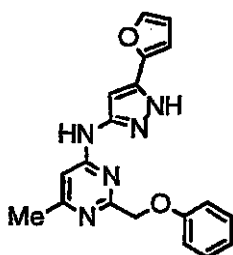
IIIId-1



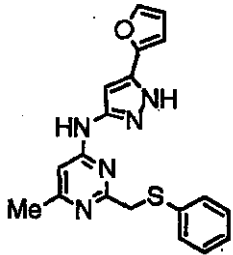
IIIId-2



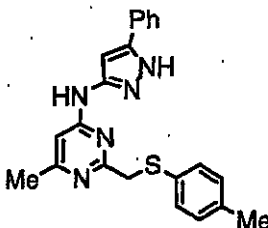
IIIId-3



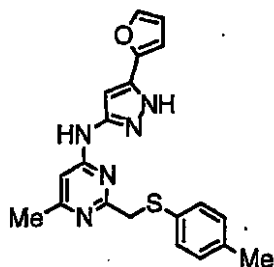
IIIId-4



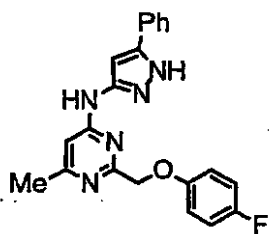
IIIId-5



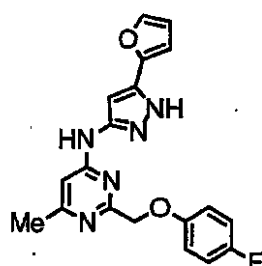
IIIId-6



IIId-7

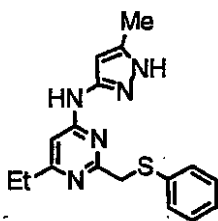


IIId-8

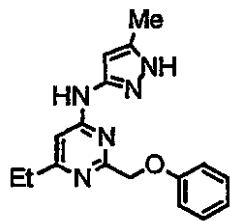


IIId-9

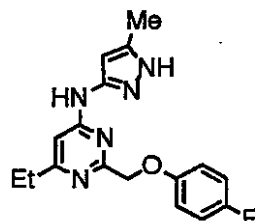
10



IIId-10

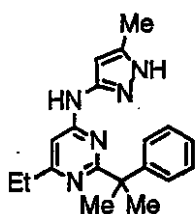


IIId-11

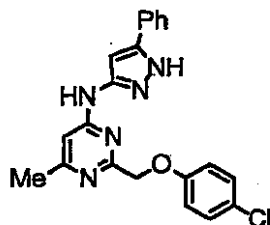


IIId-12

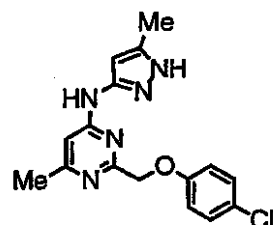
20



IIId-13

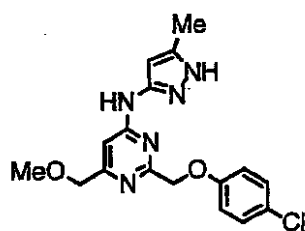


IIId-14

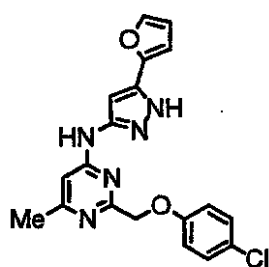


IIId-15

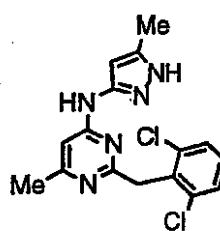
30



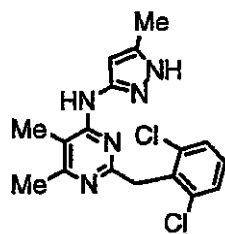
IIId-16



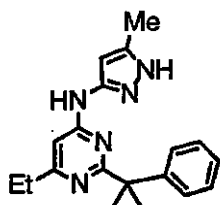
IIId-17



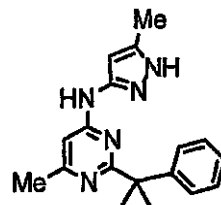
IIId-18



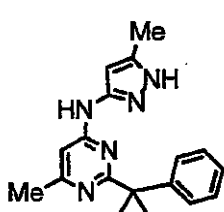
IIIId-19



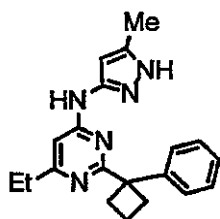
IIIId-20



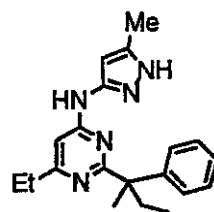
IIIId-21



IIIId-22



IIIId-23



IIIId-24

別の実施形態において、本発明は、式 I I I d の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物を提供する。

【0310】

本発明の別の局面は、Aurora-2インヒビターを用いてAurora-2媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式 I I I d の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0311】

本発明の別の局面は、患者においてAurora-2活性を阻害する方法に関し、この方法は、式 I I I d の化合物またはその化合物を含む組成物を患者に対して投与する工程を包含する。

【0312】

本発明の別の局面は、GSK-3インヒビターを用いてGSK-3媒介性の疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に対して、治療有効量の式 I I I d の化合物、またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する

本発明の1つの局面は、グリコーゲン合成の増強および／または血中グルコースレベルの低下を必要とする患者において、グリコーゲン合成を増強しかつ／または血中グルコースレベルを低下させる方法を含み、この方法は、治療有効量の式 I I I d の化合物またはその薬学的組成物を、患者に対して投与する工程を包含する。この方法は、糖尿病患者に対して特に有用である。別の方法は、高リン酸化Tauタンパク質の産生を阻害することに関し、この方法は、アルツハイマー病の進行を停止または遅延させる際に有用である。別の方法は、β-カテニンのリン酸化を阻害することに関し、この方法は精神分裂病の処置に対して有用である。

【0313】

本発明の別の局面は、患者におけるGSK-3活性を阻害する方法に関し、この方法は、式 I I I d の化合物またはその化合物を含む組成物を患者に投与する工程を包含する。

【0314】

別の方法は、生物学的サンプル中のAurora-2活性またはGSK-3活性の阻害に関し、この方法は生物学的サンプルを、式 I I I d のAurora-2インヒビターまたはGSK-3インヒビター、あるいはその薬学的組成物とAurora-2またはGSK-3を阻害するために有効な量で接触させる工程を含む。

【0315】

Aurora-2またはGSK-3の阻害、またはそれによって緩和される疾患の処置に関する上述の方法の各々は、好ましくは、上記に記載される、式 I I I d の好ましい化合

10

20

30

40

50

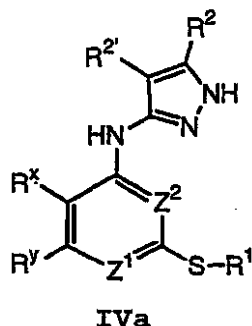
物を用いて実施される。

【0316】

本発明の別の実施形態は、式IVaの化合物：

【0317】

【化31】



10

あるいは、その薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラッグに関し、ここで：

Z¹は、窒素またはC-R⁸であり、そしてZ²は窒素またはCHであり、ここで、Z¹またはZ²のうちの1つは窒素であり；

R^xおよびR^yはT-R³またはL-Z-R³から独立して選択されるか、あるいはR^xおよびR^yはそれらの間にある原子と一緒に、不飽和または部分的に不飽和の5～7員の縮合環を形成し、この環は酸素、硫黄または窒素から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有し、ここで、R^xおよびR^yにより形成される前記縮合環の各々の置換可能な環炭素は、オキソ、T-R³またはL-Z-R³によって独立して置換され、そしてR^xおよびR^yにより形成される前記環の各々の置換可能な環窒素は、R⁴により独立して置換され；

20

R¹はT-（環D）であり；

環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5～7員の単環式環または8～10員の二環式環であり、前記のヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される1～4個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環Dの各々の置換可能な環炭素は、オキソ、T-R⁵、またはV-Z-R⁵により独立して置換され、そして環Dの各々の置換可能な環窒素は、-R⁴により独立して置換され；

30

Tは、原子価結合またはC₁～₄アルキリデン鎖であり；

Zは、C₁～₄アルキリデン鎖であり；

Lは、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-N(R⁶)SO₂-、-SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)-、-CO-、-CO₂-、-N(R⁶)CO-、-N(R⁶)C(O)O-、-N(R⁶)CON(-R⁶)-、-N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)N(R⁶)-、-C(O)N(R⁶)-、-OC(O)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂O-、-C(R⁶)₂S-、-C(R⁶)₂SO-、-C(R⁶)₂SO₂-、-C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-、-C(R⁶)=NN(R⁶)-、-C(R⁶)=N-O-、-C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、または-C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-であり；

40

R²およびR^{2'}は、-R、-T-W-R⁶から独立して選択されるか、またはR²およびR^{2'}はそれらの間にある原子と一緒に、5～8員の、不飽和または部分的に不飽和の縮合環を形成し、この環は、窒素、酸素、または硫黄から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有し、ここで、R²およびR^{2'}により形成される前記縮合環の各々の置換可能な環炭素は、ハロ、オキソ、-CN、-NO₂、-R⁷または-V-R⁶により独立して置換され、そしてR²およびR^{2'}により形成される前記縮合環の各々の置換可能な

50

環窒素は、 R^4 により独立して置換され；

R^3 は、 $-R$ 、 $-ハロ$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2(C_1 \sim 6 \text{ 脂肪族})$ 、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^7)_2$ から選択され；

各 R は、水素、あるいは $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環または5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換された基から独立して選択され；

各々の R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-CON(R^7)_2$ または $-SO_2R^7$ から独立して選択され；

各々の R^5 は、 $-R$ 、 $-ハロ$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択され；

V は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

W は、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ または $-CON(R^6)-$ であり；

各々の R^6 は、水素または必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族基から独立して選択されるか、あるいは同一の窒素原子上の2つの R^6 基がその窒素原子と一緒になって5～6員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し；

各々の R^7 は、水素または必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から独立して選択されるか、あるいは同一の窒素上の2つの R^7 がその窒素と一緒になって5～8員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し；そして

R^8 は、 $-R$ 、 $-ハロ$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択される。

【0318】

式IVaの、 R^x および R^y により形成される好ましい環としては、5員、6員あるいは7員の不飽和または部分的に不飽和の環（0～2個のヘテロ原子を有する）が挙げられ、

10

20

30

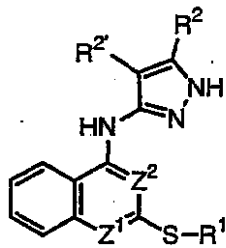
40

50

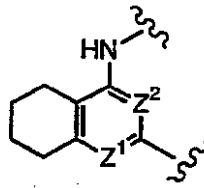
ここで、前記 R^x / R^y 環は、必要に応じて置換される。このことは、ピリジン環を含む二環式環系を提供する。式 IVa の好ましいピリジン環系が以下に示される。

【0319】

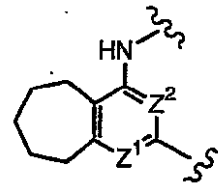
【化32】



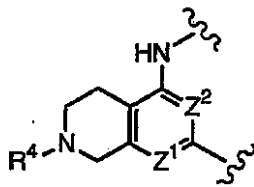
IVa-A



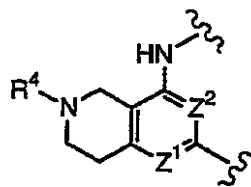
IVa-B



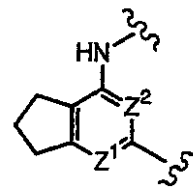
IVa-C



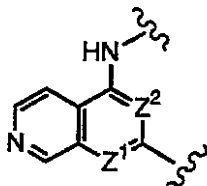
IVa-D



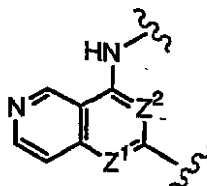
IVa-E



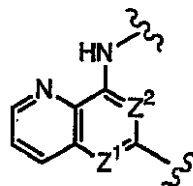
IVa-F



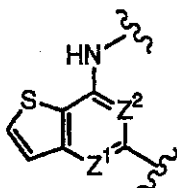
IVa-J



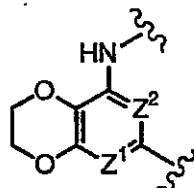
IVa-K



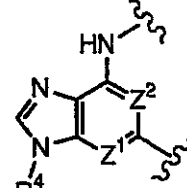
IVa-L



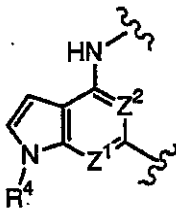
IVa-P



IVa-R



IVa-V



IVa-W

式 IVa のさらに好ましいピリジン環系としては、IVa-A、IVa-B、IVa-D、IVa-E、IVa-J、IVa-P および IVa-V が挙げられ、最も好ましくは、IVa-A、IVa-B、IVa-D、IVa-E および IVa-J が挙げられる。式 IVa のさらに好ましいピリジン環系は、上記に記載の系であり、ここで、 Z^1 は窒素であり、そして Z^2 は CH である。

10

20

30

40

50

【0320】

式IVaの好ましい R^X 基としては、水素、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ、アセトアミド、あるいは $C_1 \sim 4$ 脂肪族基（例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、またはイソプロピル）が挙げられる。

【0321】

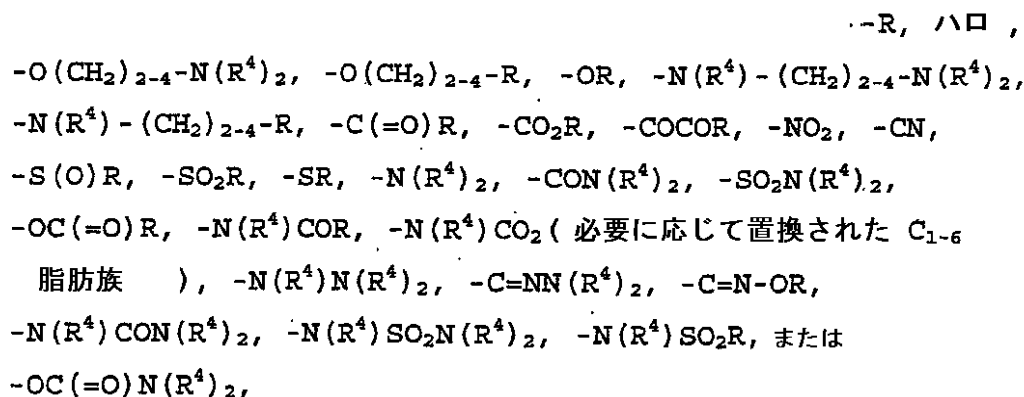
式IVaの好ましい R^Y 基としては、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ が挙げられ、ここでTは、原子価結合またはメチレンであり、Lは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^4)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-CO-$ であり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-N(R^4)_2$ 、または $-OR$ である。好ましい R^Y 基の例としては、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、10
 ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、 t -ブチル、アルコキシアルキルアミノ（例えば、メトキシエチルアミノ）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシメチルまたはメトキシエチル）、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ（例えば、エチルアミノまたはジメチルアミノ）、アルキルアミノアルコキシまたはジアルキルアミノアルコキシ（例えば、ジメチルアミノプロピルオキシ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル（例えば、フェニルまたはハロ置換フェニル）が挙げられる。

【0322】

式IVaの R^X 基および R^Y 基が一緒になった場合に形成された環は、置換または非置換であり得る。適切な置換基としては、以下が挙げられ：

【0323】

【化32A】



ここで R および R^4 は上に規定される通りである。好ましい R^X/R^Y 環置換基としては、ハロ、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-COR$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-CN$ 、 $-O(CH_2)_{2 \sim 4}-N(R^4)_2$ 、 $-O(CH_2)_{2 \sim 4}-R$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4COR$ 、 $-NR^4SO_2R$ 、または $-SO_2N(R^4)_2$ 、が挙げられ、ここで R は水素または必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基である。

【0324】

式IVaの R^2 および $R^{2'}$ 基は、一緒になって、縮合環を形成し得、従って、ピラゾール環を含む二環式環構造を提供する。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミ
 ド、および部分的に不飽和な6員の炭素環式環が挙げられる。これらの基は、ピラゾールを含む二環式環構造を有する以下の式IVaの化合物で例示される：

【0325】

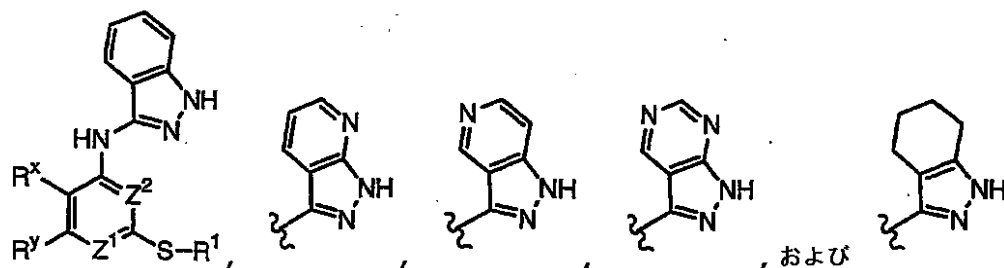
【化33】

10

20

30

40



。

10

【0326】

式IVaの R^2 / R^2 、縮合環の好ましい置換基としては、以下の置換基のうちの1つ以上が挙げられる： $-\text{H}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、 $-\text{C}_{1\sim 4}$ ハロアルキル、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル)、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル)、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル)、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}_2\text{SO}_2(\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル)、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、および $-\text{CO}(\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル)（ここで $(\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル)は直鎖アルキル基、分枝鎖アルキル基、または環状アルキル基である）。好ましくは、この $(\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル)基は、メチルである。

【0327】

20

式IVaのピラゾール環構造が、単環式である場合、好ましい R^2 基としては、水素あるいはアリール、ヘテロアリール、または $\text{C}_{1\sim 6}$ 脂肪族基より選択される置換された基または非置換の基が挙げられる。そのような好ましい R^2 基の例としては、 H 、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、 i -プロピル、シクロペンチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピル、およびベンジルオキシプロピルが挙げられる。好ましい R^2 基は、水素である。

【0328】

式IVaの環Dが単環式である場合、好ましい環D基としては、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルが挙げられる。

【0329】

30

式IVaの環Dが二環式である場合、好ましい二環式環D基としては、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾ[b]フリル、ベンゾ[b]チオフェニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、1,8-ナフチリジニル、およびイソキノリニルが挙げられる。

【0330】

式IVaの環D上で、好ましい $\text{T}-\text{R}^5$ 置換基または $\text{V}-\text{Z}-\text{R}^5$ 置換基としては、 $-\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、必要に応じて置換された $\text{C}_{1\sim 6}$ 脂肪族基、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CONH}(\text{R}^4)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、および $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ が挙げられ、ここで、 R は、水素、 $\text{C}_{1\sim 6}$ 脂肪族、フェニル、5～6員環のヘテロアリール環または5～6員のヘテロシクリル環が選択される。より好ましい R^5 置換基としては、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONHMe}$ 、 $-\text{CONHEt}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHAc}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{NHHSO}_2\text{Et}$ 、 $-\text{NHHSO}_2(\text{n-プロピル})$ 、 $-\text{NHHSO}_2(\text{イソプロピル})$ 、 $-\text{NHCOEt}$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CO}_2\text{t-Bu})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHC(O)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCO}(\text{シクロプロピル})$ 、 $-\text{NHCO}(\text{イソブチル})$ 、 $-\text{NHCOCH}_2(\text{モルホリン-4-イル})$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2(\text{モ$

40

50

ルホリン-4-イル)、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (モルホリン-4-イル)、 $-\text{NHC}_2\text{H}_5$ (t-ブチル)、 $-\text{NH}(\text{C}_{1\sim 4}\text{脂肪族})$ (例えば、 $-\text{NHMe}$)、 $-\text{N}(\text{C}_{1\sim 4}\text{脂肪族})_2$ (例えば、 $-\text{NMe}_2$)、 OH 、 $-\text{O}(\text{C}_{1\sim 4}\text{脂肪族})$ (例えば、 $-\text{OMe}$)、 $\text{C}_{1\sim 4}\text{脂肪族}$ (例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、またはt-ブチル、および $-\text{CO}_2(\text{C}_{1\sim 4}\text{脂肪族})$ が挙げられる。

【0331】

式IVaの好ましい R^8 基としては、それが存在する場合、 R 、 OR 、および $\text{N}(\text{R}^4)_2$ が挙げられる。好ましい R^8 の例としては、メチル、エチル、 NH_2 、 $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 、(ピペリジン-1-イル) $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 、および $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ が挙げられる。

10

【0332】

好ましい式IVaの化合物は、1つ以上、およびより好ましくは全ての、以下からなる群より選択される特徴を有する：

(a) R^x は、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、または $\text{C}_{1\sim 4}$ 脂肪族基であり、そして R^y は $\text{T}-\text{R}^3$ もしくは $\text{L}-\text{Z}-\text{R}^3$ であり、ここで、 T は原子価結合であるかもしくはメチレンであり、そして R^3 は $-\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、もしくは $-\text{OR}$ であるか；あるいは R^x および R^y は、それらの介在原子と一緒に、酸素、硫黄、または窒素より選択される0~2個のヘテロ原子を有する、縮合された、不飽和または部分的に不飽和の5~6員環を形成し、ここで R^x および R^y によって形成されたこの縮合環の置換可能な環炭素の各々は、独立して、オキソ、 $\text{T}-\text{R}^3$ 、または $\text{L}-\text{Z}-\text{R}^3$ によって置換され、そして R^x および R^y によって形成されたこの環の置換可能な環窒素の各々は、独立して、 R^4 によって置換され；

20

(b) R^1 は、 T -(環D)であり、ここで T は、原子価結合またはメチレン単位であり；

(c) 環Dは、5~7員の単環式環であるかまたは8~10員の二環式のアリール環またはヘテロアリール環であり；そして

(d) R^2 は、 $-\text{R}$ 、または $-\text{T}-\text{W}-\text{R}^6$ であり、そして $\text{R}^{2'}$ は、水素であるか、あるいは R^2 および $\text{R}^{2'}$ は、一緒に必要に応じて置換されたベンゾ環を形成する。

【0333】

より好ましい式IVaの化合物は、1つ以上、およびより好ましくは全ての、以下からなる群より選択される特徴を有する：

30

(a) R^y は、 $\text{T}-\text{R}^3$ または $\text{L}-\text{Z}-\text{R}^3$ であり、ここで T は、原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 は、 $-\text{R}$ 、 $-\text{OR}$ 、または $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ より選択され、ここで R は、水素、 $\text{C}_{1\sim 6}$ 脂肪族、または5~6員環のヘテロシクリル、フェニル、または5~6員環のヘテロアリールより選択されるか；あるいは R^x および R^y は、それらの介在原子と一緒に、ベンゾ環、ピリド環、シクロペント環、シクロヘキソ環、シクロヘプト環、チエノ環、ピペリジノ環、またはイミダゾ環を形成し、ここで R^x および R^y によって形成されたこの縮合環の各々の置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、 $\text{T}-\text{R}^3$ 、または $\text{L}-\text{Z}-\text{R}^3$ によって置換され、そして R^x および R^y によって形成されたこの環の、各々の置換可能な環窒素は、独立して、 R^4 によって置換され；

40

(b) R^1 は、 T -(環D)であり、ここで T は、原子価結合であり、そして環Dは、5~6員の単環式環であるかまたは8~10員環の二環式のアリール環またはヘテロアリール環であり；

(c) R^2 は、 $-\text{R}$ であり、そして $\text{R}^{2'}$ は、水素であり、ここで R は、水素、 $\text{C}_{1\sim 6}$ 脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリール環、または5~6員環の複素環式環より選択され；そして

(d) R^3 は、 $-\text{R}$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OR}$ 、または $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ より選択され、ここで R は水素、 $\text{C}_{1\sim 6}$ 脂肪族、または5~6員のヘテロシクリル、フェニル、または5~6員のヘテロアリールより選択され、そして L は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{N}(\text{R}^4)-$ である。

50

【0334】

なおよび好ましい式 I V a の化合物は、1つ以上、およびより好ましくは全ての、以下からなる群より選択される特徴を有する：

(a) R^X は、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、メチルアミノまたはアセトアミドであり、そして R^Y は 2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、t-ブチル、アルコキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アルキルアミノアルコキシもしくはジアルキルアミノアルコキシ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル、またはメトキシメチルであるか；あるいは R^X および R^Y は、それらの介在原子と一緒に、ベンゾ環、ピリド環、ピペリジノ環、またはシクロヘキソ環を形成し、ここでこの環は、必要に応じて、

10

、-ハロ、-R、-OR、-COR、-CO₂R、-CON(R⁴)₂、-CN、-O(CH₂)_{2~4}-N(R⁴)₂、-O(CH₂)_{2~4}-R、-NO₂、-N(R⁴)₂、-NR⁴COR、-NR⁴SO₂R、または-SO₂N(R⁴)₂ で置換され、ここで R は、水素または必要に応じて置換された C_{1~6} 脂肪族基であり；

(b) R^1 は、T-(環 D) であり、ここで T は原子価結合であり、そして環 D は、-ハロ、-CN、-NO₂、-N(R⁴)₂、必要に応じて置換された C_{1~6} 脂肪族基、-OR、-C(O)R、-CO₂R、-CONH(R⁴)、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂R、-SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、-N(R⁶)COCH₂N(R⁴)₂、N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂、または-N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂ より選択される 1つまたは2つの基で、必要に応じて置換された 5~6 員環のアリール環またはヘテロアリール環であり；

20

(c) R^2 は、水素またはアリール、ヘテロアリール、もしくは C_{1~6} 脂肪族基より選択される、置換または非置換の基であり、そして $R^{2'}$ は、水素であり；そして

(d) R^3 は、-R、-OR、または-N(R⁴)₂ より選択され、ここで、R は、水素、C_{1~6} 脂肪族、5~6 員のヘテロシクリル、フェニル、または5~6 員のヘテロアリールより選択され、そして L は、-O-、-S-、または-NH-であり；そして

(e) 環 D は、-ハロ、-CN、-NO₂、-N(R⁴)₂、必要に応じて置換された C_{1~6} 脂肪族基、-OR、-C(O)R、-CO₂R、-CONH(R⁴)、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂R、-SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、-N(R⁶)COCH₂N(R⁴)₂、-N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂、または-N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂ より選択される 3つまでの基によって置換され、ここで R は、水素、C_{1~6} 脂肪族、フェニル、5~6 員のヘテロアリール、または5~6 員の複素環式環より選択される。

30

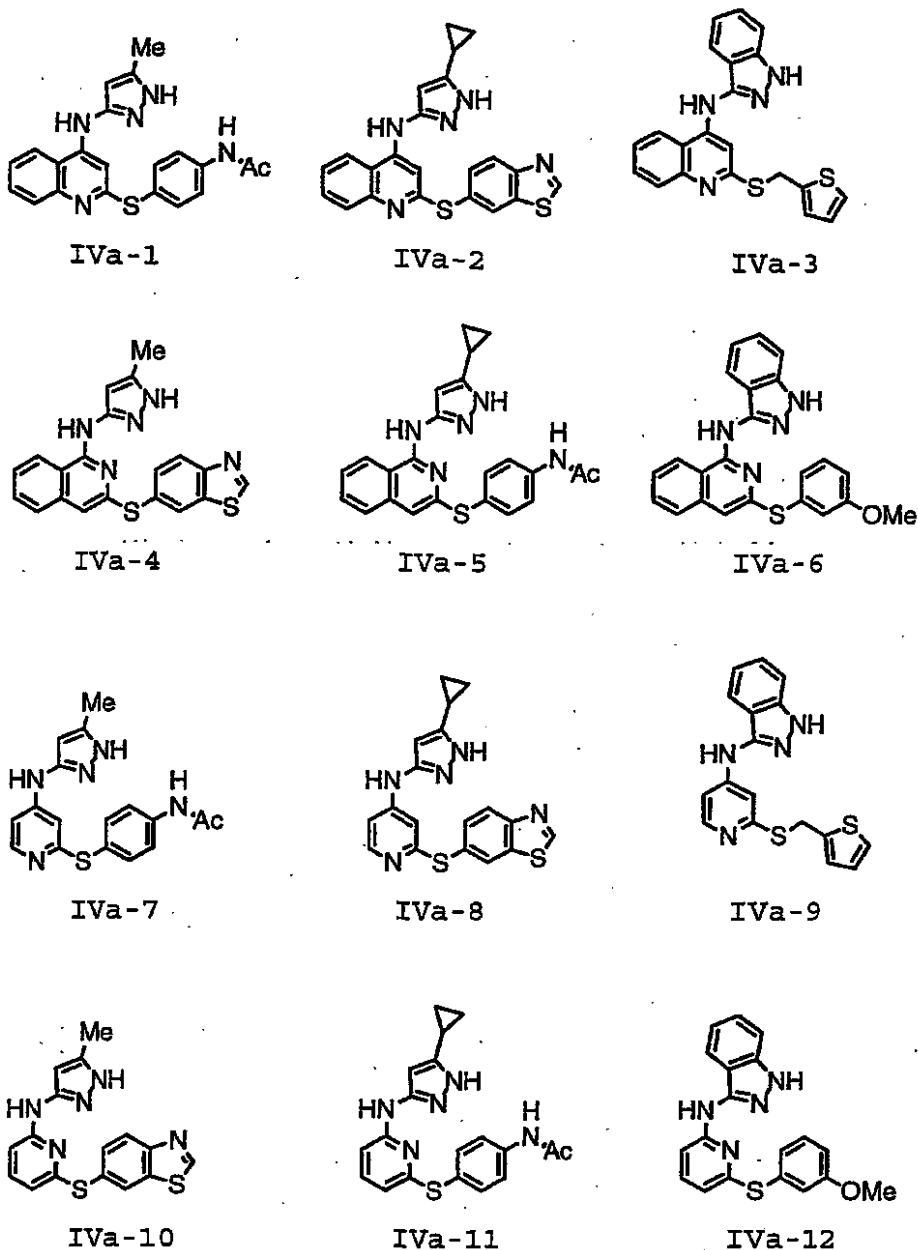
【0335】

代表的な式 I V a の化合物を、以下の表 9 に示す。

【0336】

【表 9】

表 9.



別の実施形態において、本発明は、式 I V a の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物を提供する。

【0337】

本発明の別の局面は、Aurora-2インヒビターを用いて、Aurora-2-媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、その方法は、そのような処置を必要とする患者に治療的有效量の式 I V a の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0338】

本発明の別の局面は、患者のAurora-2活性を阻害する方法に関し、その方法は、患者に式 I V a の化合物またはその化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0339】

本発明の別の局面は、GSK-3インヒビターを用いて、GSK-3-媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、その方法は、そのような処置を必要とする患者に治療的有效量の式 I V a の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0340】

40

50

本発明の1つの局面は、のグリコーゲン合成を増強する方法および／またはグルコースの血液レベルを減少する方法を、それを必要とする患者において行う方法に関し、その方法は、患者に治療的有効量の式I V aの化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。本方法は、特に、糖尿病の患者に有用である。別の方法は、過剰リン酸化されたT a uタンパク質の産生の阻害に関し、その方法は、アルツハイマー病の進行の停止また遅延に有用である。別の方法は、 β -カテニンのリン酸化の阻害に関し、これは、精神分裂病の処置に有用である。

【0341】

本発明の別の局面は、患者のG S K-3活性を阻害する方法に関し、その方法は、患者に式I V aの化合物またはこの化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

10

【0342】

別の方法は、生物学的サンプル中のA u r o r a-2活性またはG S K-3活性を阻害することに関し、その方法は、生物学的サンプルと、A u r o r a-2もしくはG S K-3を阻害するのに効果的な量の式I V aのA u r o r a-2インヒビターもしくはG S K-3インヒビター、またはそれらの薬学的組成物とを接触させる工程を包含する。

【0343】

好ましくは、A u r o r a-2またはG S K-3の阻害に関する前述の方法の各々、またはそれらによって軽減される疾患の処置は、好ましい式I V aの化合物を用いて上記のように実施される。

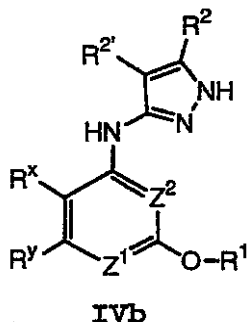
【0344】

20

本発明の別の実施形態は、以下の式I V bの化合物：

【0345】

【化34】



30

またはそれらの薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関し、ここで：

Z¹は、窒素またはC-R⁸であり、そしてZ²は窒素またはCHであり、ここでZ¹またはZ²のうちの1つが窒素であり；

R^xおよびR^yは、独立して、T-R³またはL-Z-R³より選択されるか、あるいはR^xおよびR^yは、それらの介在原子と一緒に、酸素、硫黄、または窒素より選択される0～3の環ヘテロ原子を含む、縮合された、不飽和または部分的に不飽和の、5～7員環を形成し、ここでR^xおよびR^yによって形成されたこの縮合環の各々の置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、T-R³、または、L-Z-R³によって置換され、そしてR^xおよびR^yによって形成されたこの環の各々の置換可能な環窒素は、独立して、R⁴によって置換され；

40

R¹はT-（環D）であり；

環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルもしくはカルボシクリルより選択される5～7員環の単環式環であるかまたは8～10員環の二環式環であり、このヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄より選択される1～4個の環ヘテロ原子を有し、ここで環Dの各々の置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、T-R⁵、またはV-Z-R⁵によって置換され、そして環Dの各々の置換可能な環窒素は、独立して、R⁴によって置換され；

50

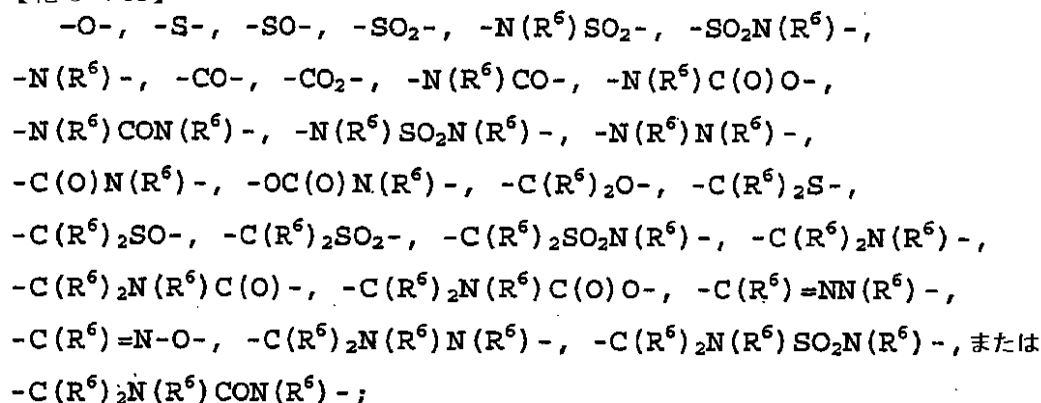
Tは、原子価結合またはC₁～₄アルキリデン鎖であり；

Zは、C₁～₄アルキリデン鎖であり；

Lは、

【0346】

【化34A】



10

であり；

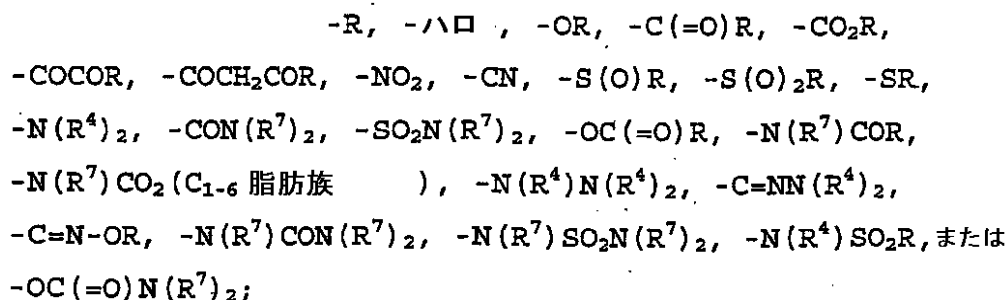
R²およびR^{2'}は、独立して、-R、-T-W-R⁶より選択されるか、またはR²およびR^{2'}は、それらの介在原子と一緒に、窒素、酸素、または硫黄より選択される0～3個の環ヘテロ原子を含む、縮合された、不飽和または部分的に不飽和の、5～8員環を形成し、ここでR²およびR^{2'}によって形成されたこの縮合環の各々の置換可能な環状炭素は、独立して、ハロ、オキソ、-CN、-NO₂、-R⁷、または-V-R⁶によって置換され、そしてR²およびR^{2'}によって形成されたこの環の各々の置換可能な環窒素は、独立して、R⁴によって置換され；

20

R³は、

【0347】

【化34B】



30

より選択され；

各々のRは、独立して、水素またはC₁～₆脂肪族、C₆～₁₀アリール環、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環、もしくは5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環より選択される必要に応じて置換された基より選択され；

40

各々のR⁴は、独立して、-R⁷、-COR⁷、-CO₂（必要に応じて置換されたC₁～₆脂肪族）、-CON(R⁷)₂、または-SO₂R⁷より選択され；

各々のR⁵は、独立して、以下より選択され

【0348】

【化34C】

-R, ハロ , -OR,

-C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR,
 -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR,
 -N(R⁴)CO₂(必要に応じて置換された C₁₋₆ 脂肪族),
 -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂,
 -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁴)₂ より選択され;

V は、-O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-,

-N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-,

-N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-,

-C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-,

-C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-,

-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-,

-C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, または

-C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)- であり;

W は、-C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-,

-C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-,

-C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-,

-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-,

-C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-,

-C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-, または -CON(R⁶)- であり;

各々の R⁶ は、独立して、水素または必要に応じて置換された C₁ ~ 4 脂肪族基より選択されるか、あるいは同じ窒素原子の 2 つの R⁶ 基は、窒素原子と一緒にあって、5 ~ 6 員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し;

各々の R⁷ は、独立して、水素または必要に応じて置換された C₁ ~ 6 脂肪族基より選択されるか、あるいは同じ窒素上の 2 つの R⁷ 基は、その窒素と一緒にあって、5 ~ 8 員環のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し; そして R⁸ は、

【0349】

【化34D】

-R, ハロ , -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR,

-NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂,

-SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂(必要に応じて

置換された C₁₋₆ 脂肪族), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂,

-C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, または

-OC(=O)N(R⁴)₂

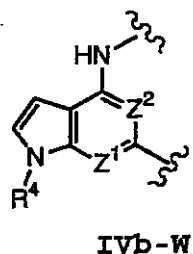
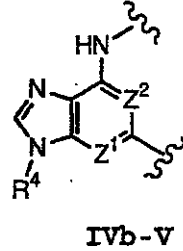
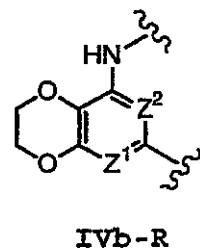
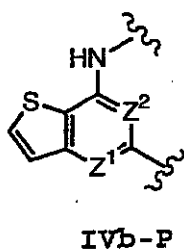
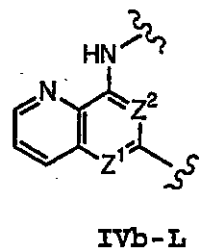
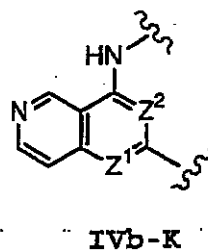
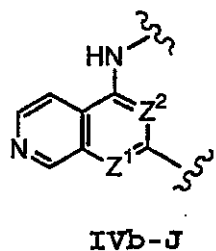
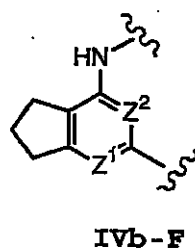
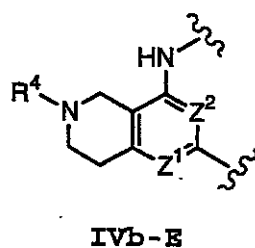
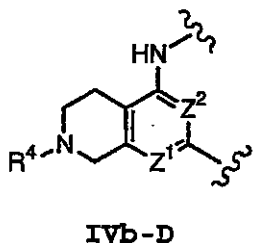
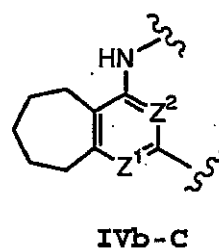
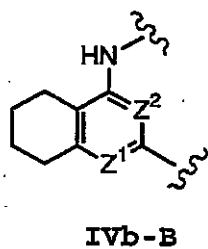
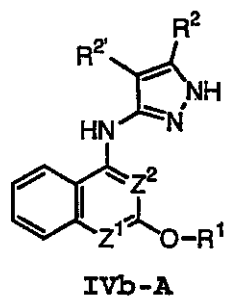
より選択される。

【0350】

式 I V b の R^x および R^y によって形成される好ましい環としては、0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、5 員、6 員、または 7 員の不飽和または部分的に不飽和な環が挙げられ、ここでこの R^x / R^y 環は、必要に応じて置換されている。これは、ピリミジン環を含む二環式環構造を提供する。式 I V b の好ましいピリミジン環構造を、以下に示す。

【0351】

【化 3 5】



より好ましい式IVbのピリミジン環構造としては、IVb-A、IVb-B、IVb-D、IVb-E、IVb-J、IVb-P、およびIVb-Vが挙げられ、最も好ましくは、IVb-A、IVb-B、IVb-D、IVb-E、およびIVb-Jが挙げられる。なおより好ましい式IVbのピリジン環構造は、上記の環構造であり、ここでZ¹は、窒素であり、そしてZ²は、CHである。

【0352】

好ましい式IVbのR^x基としては、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、またはC₁~4脂肪族基（例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、ま

10

20

30

40

50

たはイソプロピル)が挙げられる。

【0353】

好ましい式IVbの R^Y 基としては、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ が挙げられ、ここでTは、原子価結合またはメチレンであり、Lは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^4)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-CO-$ であり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-N(R^4)_2-$ 、または $-OR$ である。好ましい R^Y 基の例としては、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、 t -ブチル、アルコキシアルキルアミノ(例えば、メトキシエチルアミノ)、アルコキシアルキル(例えば、メトキシメチルまたはメトキシエチル)、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ(例えば、エチルアミノまたはジメチルアミノ)、アルキルアミノアルコキシまたはジアルキルアミノアルコキシ(例えば、ジメチルアミノプロピルオキシ)、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル(例えば、フェニルまたはハロ置換フェニル)が挙げられる。

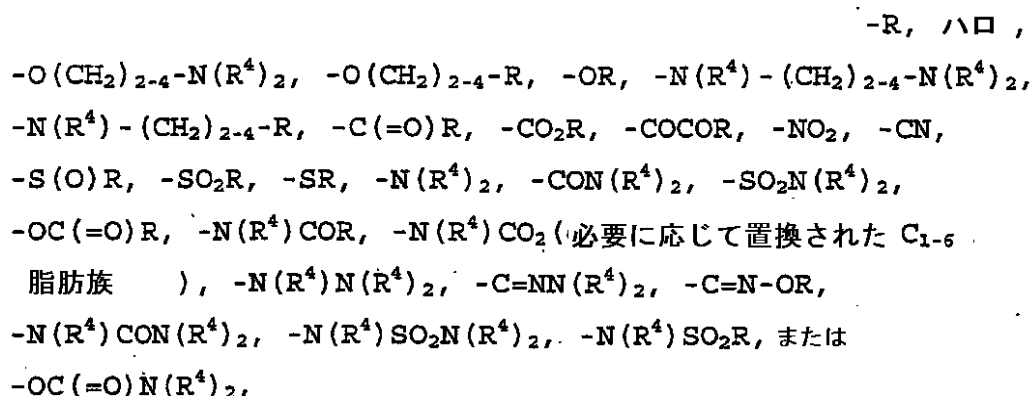
10

【0354】

式IVbaの R^X 基および R^Y 基が一緒になる場合、形成される環は、置換されていても置換されていなくてもよい。適切な置換基としては、

【0355】

【化35A】



20

が挙げられ、 R および R^4 は、上に規定した通りである。好ましい R^X/R^Y 環の置換基としては、 $-ハロ$ 、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-COR$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-CN$ 、 $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$ 、 $-O(CH_2)_{2-4}-R$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4COR$ 、 $-NR^4SO_2R$ 、または $-SO_2N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで R は、水素または必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基である。

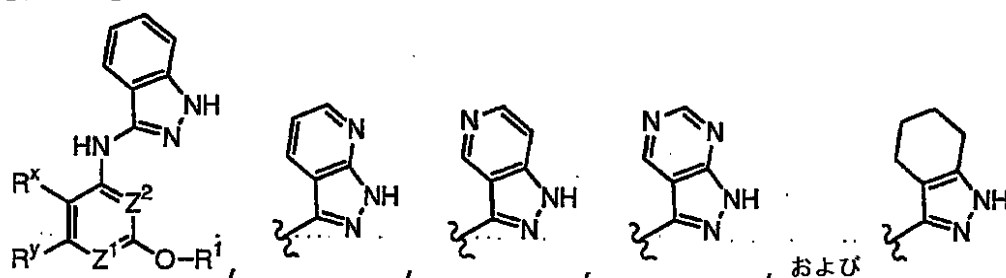
30

【0356】

式IVbの R^2 基および $R^{2'}$ 基は、一緒になって、縮合環を形成し得、従って、ピラゾール環を含む二環式構造を提供する。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分的に不飽和な6員環の炭素環式環が挙げられる。それらの構造を、ピラゾールを含む二環式環構造を有する以下の式IVbの化合物に例示する：

【0357】

【化36】



40

式IVbの $R^2/R^{2'}$ 縮合環上の好ましい置換基としては、以下の構造の1つ以上が挙

50

げられる：

—ハロ、—N(R⁴)₂、—C₁～₄アルキル、—C₁～₄ハロアルキル、—NO₂、—O(C₁～₄アルキル)、—CO₂(C₁～₄アルキル)、—CN、—SO₂(C₁～₄アルキル)、—SO₂NH₂、—OC(O)NH₂、—NH₂SO₂(C₁～₄アルキル)、—NHC(O)(C₁～₄アルキル)、—C(O)NH₂、および—CO(C₁～₄アルキル)(ここで(C₁～₄アルキル)は、直鎖アルキル基、分枝鎖アルキル基、または環状アルキル基である)。好ましくは、この(C₁～₄アルキル)基は、メチルである。

【0358】

式IVbのピラゾール環構造が、単環式である場合、好ましいR²基としては、水素あるいはアリール、ヘテロアリール、またはC₁～₆脂肪族基より選択される置換された基または非置換の基が挙げられる。そのような好ましいR²基の例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、i-プロピル、シクロペンチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピル、およびベンジルオキシプロピルが挙げられる。好ましいR²基は、水素である。

10

【0359】

式IVbの環Dが単環式である場合、好ましい環D基としては、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルが挙げられる。

【0360】

式IVbの環Dが二環式である場合、好ましい二環式環D基としては、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾ[b]フリル、ベンゾ[b]チオフェニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、1,8-ナフチリジニル、およびイソキノリニルが挙げられる。

20

【0361】

式IVbの環D上で、好ましいT—R⁵置換基またはV—Z—R⁵置換基としては、—ハロ、—CN、—NO₂、—N(R⁴)₂、必要に応じて置換されたC₁～₆脂肪族基、—OR、—C(O)R、—CO₂R、—CONH(R⁴)、—N(R⁴)COR、—N(R⁴)CO₂R、—SO₂N(R⁴)₂、—N(R⁴)SO₂R、—N(R⁶)COCH₂N(R⁴)₂、N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂、および—N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂が挙げられ、ここで、Rは、水素、C₁～₆脂肪族、フェニル、5～6員のヘテロアリール環または5～6員環のヘテロシクリル環より選択される。より好ましいR⁵置換基としては、—Cl、—Br、—F、—CN、—CF₃、—COOH、—CONHMe、—CONHEt、—NH₂、—NHAc、—NHSO₂Me、—NHHSO₂Et、—NHHSO₂(n-プロピル)、—NHHSO₂(イソプロピル)、—NHCOEt、—NHCOCH₂NHCH₃、—NHCOCH₂N(CO₂t-Bu)CH₃、—NHCOCH₂N(CH₃)₂、—NHCOCH₂CH₂N(CH₃)₂、—NHC(O)CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、—NHC(O)(シクロプロピル)、—NHC(O)(イソブチル)、—NHCOCH₂(モルホリン-4-イル)、—NHCOCH₂CH₂(モルホリン-4-イル)、—NHCOCH₂CH₂CH₂(モルホリン-4-イル)、—NHCO₂(t-ブチル)、—NH(C₁～₄脂肪族)(例えば、—NHMe)、—N(C₁～₄脂肪族)₂(例えば、—NMe)₂、OH、—O(C₁～₄脂肪族)(例えば、—OMe)、C₁～₄脂肪族(例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、またはt-ブチル)、および—CO₂(C₁～₄脂肪族)が挙げられる。

30

40

【0362】

式IVbの好ましいR⁸基としては、それが存在する場合、R、OR、およびN(R⁴)₂が挙げられる。好ましいR⁸の例としては、メチル、エチル、NH₂、NH₂CH₂CH₂NH、N(CH₃)₂CH₂CH₂NH、N(CH₃)₂CH₂CH₂O、(ピペリジン-1-イル)CH₂CH₂O、およびNH₂CH₂CH₂Oが挙げられる。

【0363】

50

好ましい式 I V b 化合物は、1 つ以上、より好ましくは全ての以下からなる群から選択される特徴を有する：

(a) R^x は、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、または $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族基であり、そして R^y は、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ であり、ここで、 T は原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-N(R^4)_2$ 、または $-OR$ であり；あるいは R^x および R^y が、これらの間に介在する原子と一緒に、酸素、硫黄、または窒素から選択された、0 ～ 2 個のヘテロ原子を有する、縮合された、不飽和または部分的に不飽和化の、5 ～ 6 員環を形成し、 R^x および R^y によって形成された前記縮合環の各置換可能な環炭素は、オキソ、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ によって独立して置換され、そして R^x および R^y によって形成された前記環の各置換可能な環窒素は、 R^4 によって独立して置換される；

10

(b) R^1 は、 $T-(環D)$ であり、ここで T は、原子価結合またはメチレン単位である；

(c) 環 D は、5 ～ 7 員の単環式アリールもしくは 8 ～ 10 員の二環式アリールまたはヘテロアリール環である；および

(d) R^2 は、 $-R$ または $-T-W-R^6$ であり、そして $R^{2'}$ は、水素であり、あるいは R^2 および $R^{2'}$ は、一緒になって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成する。

【0364】

式 I V b のより好ましい化合物は、1 つ以上、およびより好ましくは全ての以下からなる群から選択される特徴を有する：

20

(a) R^y は、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ であり、ここで、 T は原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-OR$ または $-N(R^4)_2$ であり、ここで R は、水素、 $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族または 5 ～ 6 員のヘテロシクリル、フェニル、または 5 ～ 6 員のヘテロアリールから選択され；あるいは R^x および R^y が、これらの間に介在する原子と一緒に、ベンゾ環、ピリド環、シクロペント環、シクロヘキソ環、シクロヘプト環、チエノ環、ピペリジノ環、またはイミダゾ環を形成し、ここで R^x および R^y によって形成された前記縮合環の各置換可能な環炭素は、オキソ、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ によって置換され、そして R^x および R^y によって形成された前記環の各置換可能な環窒素は、 R^4 によって独立して置換される；

(b) R^1 は、 $T-(環D)$ であり、ここで T は、原子価結合であり、そして環 D は、5 ～ 6 員の単環式アリールもしくは 8 ～ 10 員の二環式アリールまたはヘテロアリール環である；

30

(c) R^2 は、 $-R$ であり、そして $R^{2'}$ は、水素であり、ここで、 R は、水素、 $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族、フェニル、5 ～ 6 員のヘテロアリール環、または 5 ～ 6 員の複素環式環から選択される；および

(d) R^3 は、 $-R$ 、 $-ハロ$ 、 $-OR$ または $-N(R^4)_2$ から選択され、ここで、 R は、水素、 $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族、または 5 ～ 6 員のヘテロシクリル、フェニル、または 5 ～ 6 員のヘテロアリールから選択され、そして L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^4)-$ である。

【0365】

40

なおよびより好ましい式 I V b の化合物は、以下からなる群から選択される特徴の 1 つ以上、そしてより好ましくは全てを有する：

(a) R^x は、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、メチルアミノ、またはアセトアミドであり、そして R^y は、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、 t -ブチル、アルコキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アルキルアミノアルコキシもしくはジアルキルアミノアルコキシ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル、またはメトキシメチルから選択され；あるいは R^x および R^y が、これらの間に介在する原子と一緒に、ベンゾ環、ピリド環、ピペリジノ環、またはシクロヘキソ環を形成し、ここで前記環

50

は、必要に応じて、 $-\text{H}$ 、 $-\text{R}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{COR}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2\sim 4}-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2\sim 4}-\text{R}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{NR}^4\text{COR}$ 、 $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}$ 、または $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ で置換され、ここでRは、水素または必要に応じて置換された $\text{C}_{1\sim 6}$ の脂肪族基である；

(b) R^1 は、 $\text{T}-$ (環D) であり、ここでTは、原子価結合であり、そして環Dは、 $-\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、必要に応じて置換された $\text{C}_{1\sim 6}$ の脂肪族、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CONH}(\text{R}^4)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、または $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ から選択される1つまたは2つの基で必要に応じて置換される5～6員のアリールまたはヘテロアリール環である；

(c) R^2 は、水素またはアリール、ヘテロアリールもしくは $\text{C}_{1\sim 6}$ の脂肪族基から選択される置換された基または置換されていない基であり、そして $\text{R}^{2'}$ は、水素である；
および

(d) R^3 は、 $-\text{R}$ 、 $-\text{OR}$ または $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ から選択され、ここで、Rは、水素、 $\text{C}_{1\sim 6}$ 脂肪族、5～6員のヘテロシクリル、フェニル、または5～6員のヘテロアリールから選択され、そしてLは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{NH}-$ である；および

(e) 環Dは、 $-\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、必要に応じて置換された $\text{C}_{1\sim 6}$ 脂肪族基、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CONH}(\text{R}^4)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、または $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ から選択される3個までの置換基によって置換され、ここでRは、水素、 $\text{C}_{1\sim 6}$ 脂肪族、フェニル、5～6員のヘテロアリール環、または5～6員の複素環式環から選択される。

【0366】

式IVbの代表的な化合物が、以下の表10に示される。

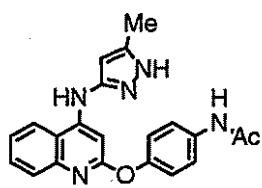
【0367】

【表10】

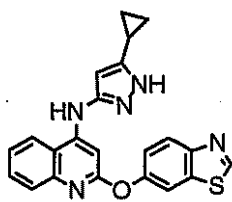
10

20

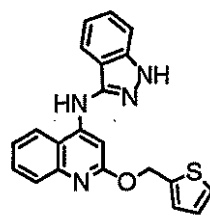
表10.



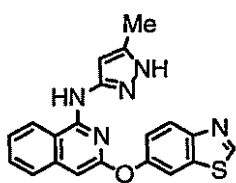
IVb-1



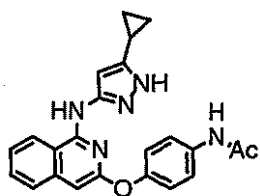
IVb-2



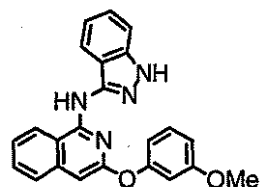
IVb-3



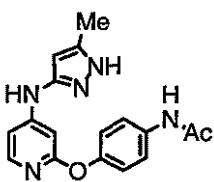
IVb-4



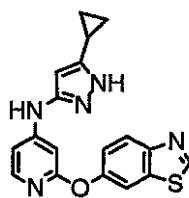
IVb-5



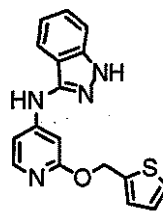
IVb-6



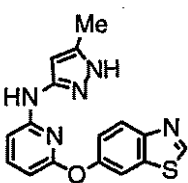
IVb-7



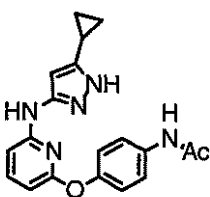
IVb-8



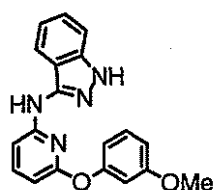
IVb-9



IVb-10



IVb-11

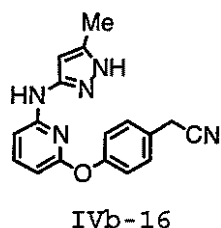
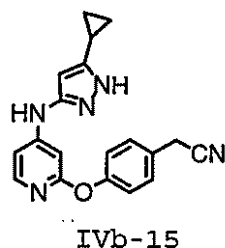
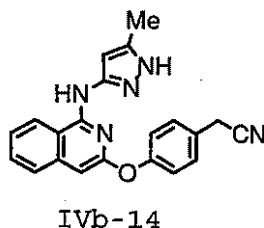
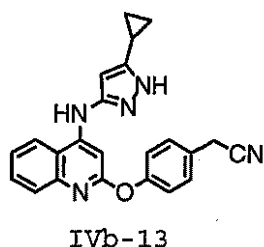


IVb-12

10

20

30



10

別の実施形態において、本発明は、式 I V b の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物を提供する。

【0368】

本発明の別の局面は、A u r o r a - 2 インヒビターを用いて A u r o r a - 2 媒介性疾患を処置するかまたは予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に対して治療的に有効な量の式 I V b の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

20

【0369】

本発明の別の局面は、患者における A u r o r a - 2 活性を阻害する方法に関し、この方法は、患者に対して式 I V b の化合物または前記化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0370】

本発明の別の局面は、G S K - 3 インヒビターを用いて、G S K - 3 媒介性疾患を処置するかまたは予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に対して治療的に有効な量の式 I V b の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

30

【0371】

本発明の1つの局面は、必要とする患者においてグリコーゲン合成を高める方法および／またはそれをグルコースの血中レベルを低下させる方法に関し、この方法は、患者に対して治療的に有効な量の式 I V b の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。この方法は、特に糖尿病患者に対して有用である。別の方法は、過剰リン酸化 T a u タンパク質の生成を阻害する工程に関し、この方法は、アルツハイマー病の進行を停止または減速することにおいて有用である。別の方法は、β-カテニンのリン酸化を阻害することに関し、これは精神分裂病を治療するために有用である。

40

【0372】

本発明の別の局面は、患者における G S K - 3 活性を阻害する方法に関し、この方法は、患者に対して式 I V b の化合物およびまたは前記化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0373】

別の方法は、生物学的サンプルにおける A u r o r a - 2 活性または G S K - 3 活性を阻害する工程に関し、この方法は、生物学的サンプルを、A u r o r a - 2 または G S K - 3 を阻害するために有効な量で、式 I V b の A u r o r a - 2 インヒビターもしくは G S K - 3 インヒビター、またはこれらの薬学的組成物と接触させる工程を包含する。

【0374】

50

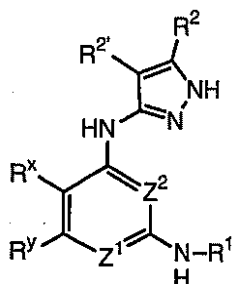
Aurora-2 または GSK-3 の阻害を指向する各前述の方法、またはそれによって緩和される疾患の処置は、好ましくは、上記の式 I V b の好ましい化合物を用いて実行される。

【0375】

本発明の別の実施形態は、式 I V c の化合物：

【0376】

【化37】



IVc

10

もしくは薬学的に受容可能な誘導体またはこれらのプロドラッグに関し、ここで：

Z¹ は、窒素または C-R⁸ であり、そして Z² は、窒素または CH であり、ここで、Z¹ または Z² の 1 つは、窒素であり；

20

R^x および R^y は、T-R³ もしくは L-Z-R³ から独立して選択されるか、あるいは R^x および R^y が、これらの間に介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄、または窒素から選択された、0～3 個のヘテロ原子を有する、縮合された、不飽和、または部分的に不飽和の、5～7 員環を形成し、ここで、R^x および R^y によって形成される前記融合環の各置換可能な環炭素は、オキソ、T-R³、もしくは L-Z-R³ によって独立して置換され、そして R^x および R^y によって形成される前記環の各置換可能な環窒素は、R⁴ によって独立して置換され；

R¹ は、T-（環 D）であり；

環 D は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルもしくはカルボシクリルから選択される 5～7 員の単環式環または 8～10 員の二環式環であり、前記ヘテロアリール環もしくはヘテロシクリル環は、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される 1～4 個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環 D の各置換可能な環炭素は、オキソ、T-R⁵、もしくは V-Z-R⁵ によって独立して置換され、そして環 D の各置換可能な環窒素は、-R⁴ によって独立して置換され；

30

T は、原子価結合または C₁～4 アルキリデン鎖であり；

Z は、C₁～4 アルキリデン鎖であり；

L は、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-N(R⁶)SO₂-、-SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)-、-CO-、-CO₂-、-N(R⁶)CO-、-N(R⁶)C(O)O-、-N(R⁶)CON(R⁶)-、-N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)N(R⁶)-、-C(O)N(R⁶)-、-OC(O)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂O-、-C(R⁶)₂S-、-C(R⁶)₂SO-、-C(R⁶)₂SO₂-、-C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-、-C(R⁶)=NN(R⁶)-、-C(R⁶)=N-O-、-C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、または -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)- であり；

40

R² および R^{2'} は、-R、-T-W-R⁶ から独立して選択されるか、または R² および R^{2'} は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から選択される、0～3 個の環ヘテロ原子を有する、縮合された不飽和または部分的に不飽和の、5～8 員環を形成し、ここで、R² および R^{2'} によって形成される前記縮合環の各置

50

換可能な環炭素は、ハロ、オキソ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{R}^7$ 、もしくは $-\text{V}-\text{R}^6$ によって独立して置換され、そして R^2 および $\text{R}^{2'}$ によって形成される前記環の各置換可能な環窒素は、 R^4 によって独立して置換され；

R^3 は、 $-\text{R}$ 、 $-\text{ハロ}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{COR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2(\text{C}_1\sim 6\text{ 脂肪族})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、または $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ から選択され；

各 R は、水素、または $\text{C}_1\sim 6$ 脂肪族、 $\text{C}_6\sim 10$ アリール、5～10環原子を有するヘテロアリール環もしくは5～10環原子を有するヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換された基から、独立して選択され；

各 R^4 は、 $-\text{R}^7$ 、 $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{CO}_2$ （必要に応じて置換された $\text{C}_1\sim 6$ 脂肪族）、 $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、もしくは $-\text{SO}_2\text{R}^7$ から独立して選択され；

各 R^5 は、 $-\text{R}$ 、ハロ、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ （必要に応じて置換された $\text{C}_1\sim 6$ 脂肪族）、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、もしくは $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ から独立して選択され；

V は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、または $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ であり；

W は、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ 、または $-\text{CON}(\text{R}^6)-$ であり；

各 R^6 は、水素、または必要に応じて置換された $\text{C}_1\sim 4$ 脂肪族基から独立して選択されるか、あるいは同一の窒素原子上の2つの R^6 基が、前記窒素原子と一緒にあって、5～6員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各 R^7 は、水素、もしくは必要に応じて置換された $\text{C}_1\sim 6$ 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素上の2つの R^7 は、該窒素と一緒にあって、5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；そして

R^8 は、 $-\text{R}$ 、ハロ、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ （必要に応じて置換された $\text{C}_1\sim 6$ 脂肪族）、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、または $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ から選択される。

10

20

30

40

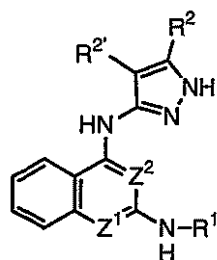
50

【0377】

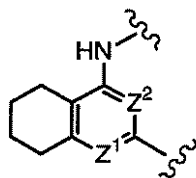
式IVcの R^x および R^y によって形成される好ましい環としては、0～2個のヘテロ原子を有する、不飽和または部分的に不飽和の、5員環、6員環または7員環が挙げられ、ここで、 R^x/R^y 環は、必要に応じて置換される。これは、ピリジン環を含む二環式環系が提供する。式IVcの好ましいピリジン環系が、以下に示される。

【0378】

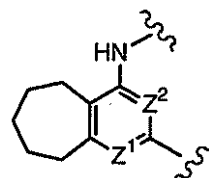
【化38】



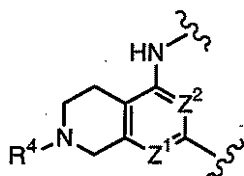
IVc-A



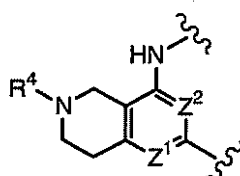
IVc-B



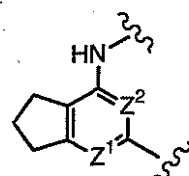
IVc-C



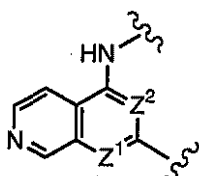
IVc-D



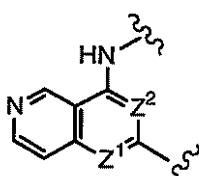
IVc-E



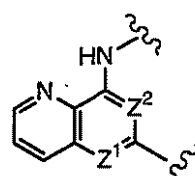
IVc-F



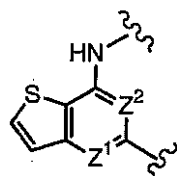
IVc-J



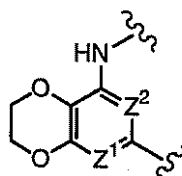
IVc-K



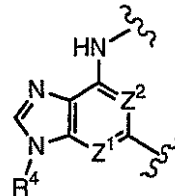
IVc-L



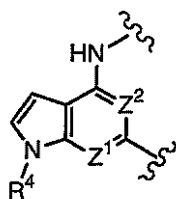
IVc-P



IVc-R



IVc-V



IVc-W

10

20

30

40

50

式 I V c のより好ましいピリジン環系としては、I V c - A、I V c - B、I V c - D、I V c - E、I V c - J、I V c - P、および I V c - V、最も好ましくは、I V c - A、I V c - B、I V c - D、I V c - E、および I V c - J が挙げられる。なおより好ましい、式 I V c のピリジン環系は、上記のものを含み、ここで、 Z^1 は、窒素であり、そして Z^2 は、CH である。

【0379】

式 I V c の好ましい R^X 基としては、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、または $C_1 \sim 4$ 脂肪族基（例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、もしくはイソプロピル）が挙げられる。

【0380】

式 I V c の好ましい R^Y 基としては、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ が挙げられ、ここで T は、原子価結合またはメチレンであり、L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-N(R^4)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-CO-$ であり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-N(R^4)_2$ 、もしくは $-OR$ である。好ましい R^Y 基の例としては、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、 t -ブチル、アルコキシアルキルアミノ（例えば、メトキシエチルアミノ）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシメチルもしくはメトキシエチル）、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ（例えば、エチルアミノまたはジメチルアミノ）、アルキルアミノアルコキシまたはジアルキルアミノアルコキシ（例えば、ジメチルアミノプロピルオキシ）、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル（例えば、フェニルもしくはハロ置換フェニル）が挙げられる。

【0381】

式 I V c の R^X 基および R^Y 基が一緒になって場合に形成される環は、置換されてもよく、または置換されなくてもよい。適切な置換基としては、 $-R$ 、ハロ、 $-O(CH_2)_{2 \sim 4}-N(R^4)_2$ 、 $-O(CH_2)_{2 \sim 4}-R$ 、 $-OR$ 、 $-N(R^4)-(CH_2)_{2 \sim 4}-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)-(CH_2)_{2 \sim 4}-R$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ が挙げられ、 R および R^4 は、上記に定義されたとおりである。好ましい R^X/R^Y 環置換基としては、 $-ハロ$ 、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-COR$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-CN$ 、 $-O(CH_2)_{2 \sim 4}-N(R^4)_2$ 、 $-O(CH_2)_{2 \sim 4}-R$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで、 R は、水素または必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族である。

【0382】

式 I V c の R^2 基および $R^{2'}$ 基は、一緒になって縮合環を形成し得、従って、ピラゾール環を含む二環式環系を提供する。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分的に不飽和化された 6 員のカルボシクロ環が挙げられる。これらは、以下のピラゾール含有二環式環系を有する式 I V c 化合物に例示される：

【0383】

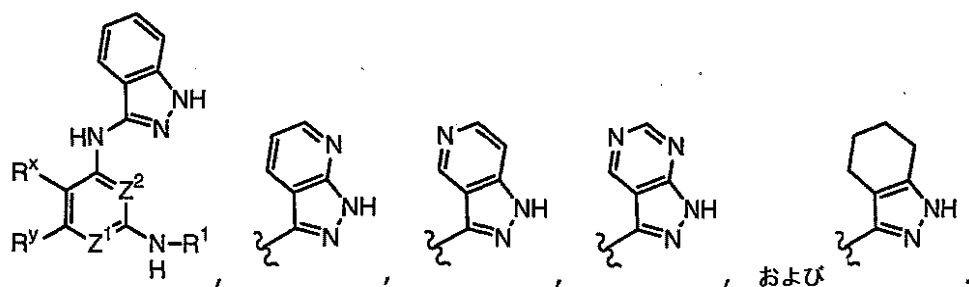
【化39】

10

20

30

40



10

式IVcの $R^2/R^{2'}$ 縮合環における好ましい置換基としては、以下の1つ以上が挙げられる：-ハロ、-N(R^4)₂、-C₁~4アルキル、-C₁~4ハロアルキル、-NO₂、-O(C₁~4アルキル)、-CO₂(C₁~4アルキル)、-CN、-SO₂(C₁~4アルキル)、-SO₂NH₂、-OC(O)NH₂、-NH₂SO₂(C₁~4アルキル)、-NHC(O)(C₁~4アルキル)、-C(O)NH₂、および-CO(C₁~4アルキル)(ここで、(C₁~4アルキル)は、直鎖、分枝鎖、または環式のアルキル基である)。好ましくは、(C₁~4アルキル)は、メチルである。

【0384】

式IVcのピラゾール環系が単環式である場合、好ましい R^2 基としては、水素、またはアリール、ヘテロアリールもしくはC₁~6脂肪族から選択される置換された基または置換されていない基が挙げられる。このような好ましい R^2 基の例としては、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、i-プロピル、シクロペンチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピル、およびベンジルキシプロピルが挙げられる。好ましい $R^{2'}$ 基は、水素である。

20

【0385】

式IVcの環Dが単環式である場合、好ましい環Dとしては、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルが挙げられる。

【0386】

式IVcの環Dが二環式である場合、好ましい二環式環D基としては、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾ[b]フリル、ベンゾ[b]チオフェニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、シノリニル、フタルアジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、1,8-ナフチリジニルおよびイソキノリニルが挙げられる。

30

【0387】

式IVcの環Dにおいて、好ましいT- R^5 またはV-Z- R^5 置換基としては、-ハロ、-CN、-NO₂、-N(R^4)₂、必要に応じて置換されたC₁~6脂肪族基、-OR、-C(O)R、-CO₂R、-CONH(R^4)、-N(R^4)COR、-N(R^4)CO₂R、-SO₂N(R^4)₂、-N(R^4)SO₂R、-N(R^6)COCH₂N(R^4)₂、-N(R^6)COCH₂CH₂N(R^4)₂、および-N(R^6)COCH₂CH₂CH₂N(R^4)₂が挙げられ、ここで、Rは、水素、C₁~6脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリール環、もしくは5~6員の複素環式環から選択される。より好ましい R^5 置換基としては、-Cl、-Br、-F、-CN、-CF₃、-COOH、-CONHMe、-CONHEt、-NH₂、-NHAc、-NHSO₂Me、-NHSO₂Et、-NHSO₂(n-プロピル)、-NHSO₂(イソプロピル)、-NHCOEt、-NHCOCH₂NHCH₃、-NHCOCH₂N(CO₂t-Bu)CH₃、-NHCOCH₂N(CH₃)₂、-NHCOCH₂CH₂N(CH₃)₂、-NHCOCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、-NHCO(シクロプロピル)、-NHCO(イソブチル)、-NHCOCH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCOCH₂CH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCOCH₂CH₂CH₂(モルホリン-4-イル)、-NHC

40

50

O_2 (t-ブチル)、 $-NH$ ($C_1 \sim 4$ 脂肪族) (例えば、 $-NHMe$)、 $-N$ ($C_1 \sim 4$ 脂肪族) $_2$ (例えば、 $-NMe_2$)、 OH 、 $-O$ ($C_1 \sim 4$ 脂肪族) (例えば、 $-OMe$)、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族 (例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、もしくはt-ブチル) および $-CO_2$ ($C_1 \sim 4$ 脂肪族) が挙げられる。

存在する場合、式IVcの好ましい R^8 基としては、 R 、 OR 、および $N(R^4)_2$ が挙げられる。好ましい R^8 の例としては、メチル、エチル、 NH_2 、 $NH_2CH_2CH_2NH$ 、 $N(CH_3)_2CH_2CH_2NH$ 、 $N(CH_3)_2CH_2CH_2O$ 、(ピペリジン-1-イル) CH_2CH_2O 、および $NH_2CH_2CH_2O$ が挙げられる。

好ましい式IVc化合物は、1つ以上、より好ましくは全ての以下の群から選択される特徴を有する：

(a) R^x は、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、または $C_1 \sim 4$ 脂肪族基であり、そして R^y は、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ であり、ここで、 T は原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-N(R^4)_2$ 、または $-OR$ であり；あるいは R^x および R^y が、これらの間に介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄、または窒素から選択された、0～2個のヘテロ原子を有する、縮合された、不飽和または部分的に不飽和化の、5～6員環を形成し、 R^x および R^y によって形成された前記縮合環の各置換可能な環炭素は、オキソ、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ によって独立して置換され、そして R^x および R^y によって形成された前記環の各置換可能な環窒素は、 R^4 によって独立して置換される；

(b) R^1 は、 T -(環D)であり、ここで T は、原子価結合またはメチレン単位である；

(c) 環Dは、5～7員の単環式アリールもしくは8～10員の二環式アリールまたはヘテロアリール環である；および

(d) R^2 は、 $-R$ または $-T-W-R^6$ であり、そして $R^{2'}$ は、水素であり、あるいは R^2 および $R^{2'}$ は、一緒にあって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成する。

【0388】

式IVcのより好ましい化合物は、1つ以上、およびより好ましくは全ての以下の群から選択される特徴を有する：

(a) R^y は、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ であり、ここで、 T は原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-OR$ または $-N(R^4)_2$ であり、ここで R は、水素、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族または5～6員のヘテロシクリル、フェニル、または5～6員のヘテロアリールから選択され；あるいは R^x および R^y が、これらの間に介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環、ピリド環、シクロペント環、シクロヘキソ環、シクロヘプト環、チエノ環、ピペリジノ環、またはイミダゾ環を形成し、ここで R^x および R^y によって形成された前記縮合環の各置換可能な環炭素は、オキソ、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ によって独立して置換され、そして R^x および R^y によって形成された前記環の各置換可能な環窒素は、 R^4 によって独立して置換される；

(b) R^1 は、 T -(環D)であり、ここで T は、原子価結合であり、そして環Dは、5～6員の単環式アリールもしくは8～10員の二環式アリールまたはヘテロアリール環である；

(c) R^2 は、 $-R$ であり、そして $R^{2'}$ は、水素であり、ここで、 R は、水素、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、フェニル、5～6員のヘテロアリール環、または5～6員の複素環式環から選択される；および

(d) R^3 は、 $-R$ 、 $-ハロ$ 、 $-OR$ または $-N(R^4)_2$ から選択され、ここで、 R は、水素、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、または5～6員のヘテロシクリル、フェニル、または5～6員のヘテロアリールから選択され、そして L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^4)-$ である。

【0389】

なおよびより好ましい式IVcの化合物は、以下からなる群から選択される特徴の1つ以上、そしてより好ましくは全てを有する：

10

20

30

40

50

(a) R^x は、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、メチルアミノ、またはアセトアミドであり、そして R^y は、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、t-ブチル、アルコキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アルキルアミノアルコキシもしくはジアルキルアミノアルコキシ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル、またはメトキシメチルから選択され；あるいは R^x および R^y が、これらの間に介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環、ピリド環、ピペリジノ環、またはシクロヘキソ環を形成し、ここで前記環は、必要に応じて、-ハロ、-R、-OR、-COR、-CO₂R、-CON(R⁴)₂、-CN、-O(CH₂)_{2~4}-N(R⁴)₂、-O(CH₂)_{2~4}-R、-NO₂、-N(R⁴)₂、-NR⁴COR、-NR⁴SO₂R、または-SO₂N(R⁴)₂ で置換され、ここでRは、水素または必要に応じて置換されたC_{1~6}の脂肪族基である；

(b) R^1 は、T-(環D)であり、ここでTは、原子価結合であり、そして環Dは、-ハロ、-CN、-NO₂、-N(R⁴)₂、必要に応じて置換されたC_{1~6}の脂肪族、-OR、-C(O)R、-CO₂R、-CONH(R⁴)、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂R、-SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、-N(R⁶)COCH₂N(R⁴)₂、-N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂、または-N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂ から選択される1つまたは2つの基で必要に応じて置換された、5~6員のアリールまたはヘテロアリール環である；

(c) R^2 は、水素、またはアリール、ヘテロアリール、もしくはC_{1~6}の脂肪族基から選択される、置換された基または置換されていない基であり、そして $R^{2'}$ は、水素である；および

(d) R^3 は、-R、-ORまたは-N(R⁴)₂ から選択され、ここで、Rは、水素、C_{1~6}脂肪族、5~6員のヘテロシクリル、フェニル、または5~6員のヘテロアリールであり、そしてLは、-O-、-S-、または-NH-から選択される；および

(e) 環Dは、-ハロ、-CN、-NO₂、-N(R⁴)₂、必要に応じて置換されたC_{1~6}脂肪族基、-OR、-C(O)R、-CO₂R、-CONH(R⁴)、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂R、-SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、-N(R⁶)COCH₂N(R⁴)₂、-N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂、または-N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂ から選択される3個までの置換基によって置換され、ここでRは、水素、C_{1~6}脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリール環、または5~6員の複素環式環である。

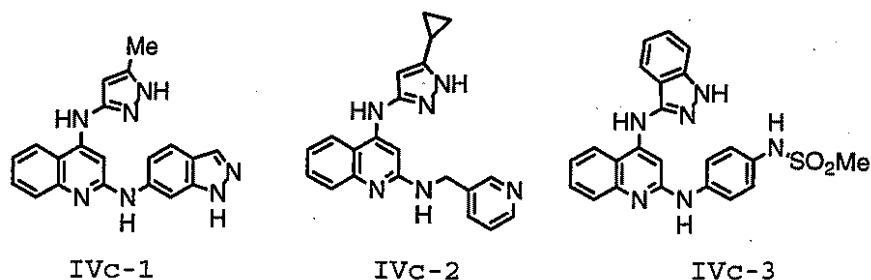
【0390】

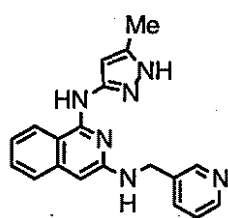
式IVcの代表的な化合物が、以下の表11に示される

【0391】

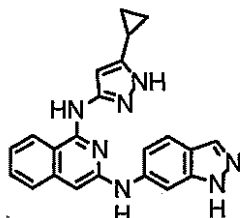
【表11】

表11

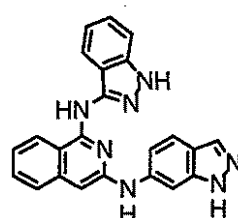




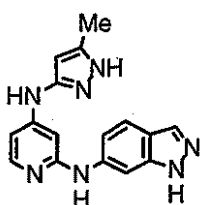
IVc-4



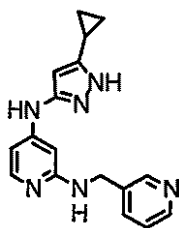
IVc-5



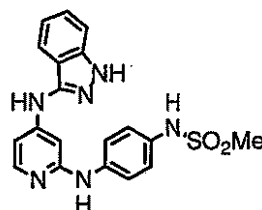
IVc-6



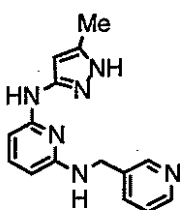
IVc-7



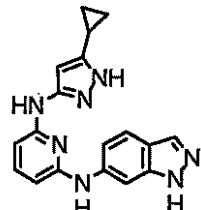
IVc-8



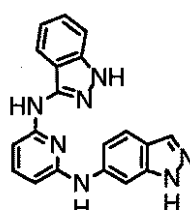
IVc-9



IVc-10



IVc-11



IVc-12

別の実施形態において、本発明は、式IVcの化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物を提供する。

【0392】

本発明の別の局面は、Aurora-2インヒビターを用いてAurora-2媒介性疾患を処置するかまたは予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に対して治療的に有効な量の式IVcの化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0393】

本発明の別の局面は、患者におけるAurora-2活性を阻害する方法に関し、この方法は、患者に、式IVcの化合物または前記化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0394】

本発明の別の局面は、GSK-3インヒビターを用いて、GSK-3媒介性疾患を処置するかまたは予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式IVcの化合物もしくはこれらの薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0395】

本発明の1つの局面は、必要とする患者におけるグリコーゲンの合成を高める方法および／またはグルコースの血中レベルを低下する方法に関し、この方法は、患者に、治療有効量の式IVcの化合物もしくはこれらの薬学的組成物を投与する工程を包含する。この方法は、特に糖尿病患者に対して有用である。別の方法は、過剰リン酸化Tauタンパク質の生成を阻害することに関し、これは、アルツハイマー病の進行を止めるかまたは遅延することにおいて有用である。別の方法は、β-カテニンのリン酸化を阻害することに関し、これは、精神分裂病を処置するために有用である。

【0396】

本発明の別の局面は、患者におけるGSK-3活性を阻害する方法に関し、この方法は、患者に、式IVcの化合物または前記化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0397】

別の方法は、生物学的サンプルにおけるAurora-2活性もしくはGSK-3活性を阻害することに関し、この方法は、Aurora-2もしくはGSK-3を阻害するために有効な量で、生物学的サンプルを、式IVcのAurora-2インヒビターもしくはGSK-3インヒビター、またはこれらの薬学的組成物と接触させる工程を包含する。

【0398】

Aurora-2もしくはGSK-3の阻害、またはそれによって緩和される疾患の処置に関する前述の各方法は、好ましくは、上記のような式IVcの好ましい化合物を用いて

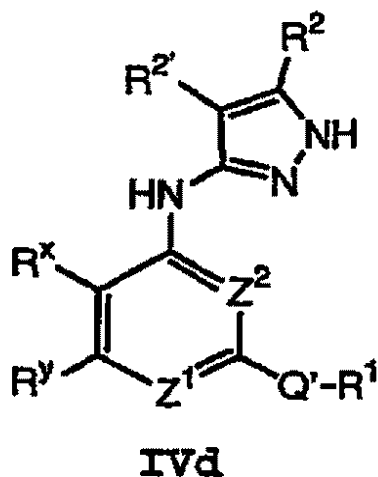
10

【0399】

本発明の別の実施形態は、式IVdの化合物：

【0400】

【化40】



20

または薬学的に受容可能な誘導体またはこれらのプロドラッグに関し、ここで：

Z¹は、窒素またはC-R⁸であり、そしてZ²は、窒素またはCHであり、ここで、Z¹またはZ²の1つは、窒素であり；

Q'は、-C(R^{6'})₂-, 1, 2-シクロプロパンジイル、1, 2-シクロブタンジイル、または1, 3-シクロブタンジイルから選択され；

R^xおよびR^yは、T-R³もしくはL-Z-R³から独立して選択されるか、またはR^xおよびR^yは、これらの間に介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄もしくは窒素から選択される0~3の環ヘテロ原子を有する、縮合された、不飽和、または部分的に不飽和の5~7員環を形成し、ここで、R^xおよびR^yによって形成される前記縮合環の各置換可能な環炭素は、オキソ、T-R³、もしくはL-Z-R³によって独立して置換され、そしてR^xおよびR^yによって形成される前記環の各置換可能な環窒素は、R⁴によって独立して置換され；

40

R¹は、T-(環D)であり；

環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、もしくはカルボシクリルから選択される5~7員の単環式環または8~10員の二環式環であり、前記ヘテロアリール環もしくはヘテロシクリル環は、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される1~4個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環Dの各置換可能な環炭素は、オキソ、T-R⁵、もしくはV-Z-R⁵によって独立して置換され、そして環Dの各置換可能な環窒素は、-R⁴によって独立して置換され；

Tは、原子価結合またはC₁~4アルキリデン鎖であり、ここで、Q'が-C(R^{6'})

50

$_2$ である場合、前記 $C_1 \sim 4$ アルキリデン鎖のメチレン基は、必要に応じて、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、または $-NHCO_2-$ によって置換され；

Zは、 $C_1 \sim 4$ アルキリデン鎖であり；

Lは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

R^2 および $R^{2'}$ は、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ から独立して選択されるか、または R^2 および $R^{2'}$ は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から選択される、0～3個の環ヘテロ原子を有する、不飽和または部分的に不飽和の縮合した5～8員環を形成し、ここで、 R^2 および $R^{2'}$ によって形成された前記縮合環の各置換可能な環炭素は、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、または $-V-R^6$ によって独立して置換され、そして R^2 および $R^{2'}$ によって形成された前記環の各置換可能な環窒素は、 R^4 によって独立して置換され；

R^3 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2(C_1 \sim 6 \text{ 脂肪族})$ 、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^7)_2$ から選択され；

各 R は、水素、または $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環もしくは5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて選択された基から独立して選択され；

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ (必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族)、 $-CON(R^7)_2$ 、または $-SO_2R^7$ から独立して選択され；

各 R^5 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択され；

Vは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

10

20

30

40

50

Wは、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 、または $-CON(R^6)-$ であり；

各 R^6 は、水素、または必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素原子上の2つの R^6 基は、窒素原子と一緒にあって、5～6員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

10

各 $R^{6'}$ は、水素、もしくは $C_1 \sim 4$ 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の炭素原子上の2つの $R^{6'}$ は、一緒にあって、3～6員の炭素環式環を形成し；

各 R^7 は、水素、もしくは必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素上の2つの R^7 は、窒素と一緒にあって、5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；そして

R^8 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択される。

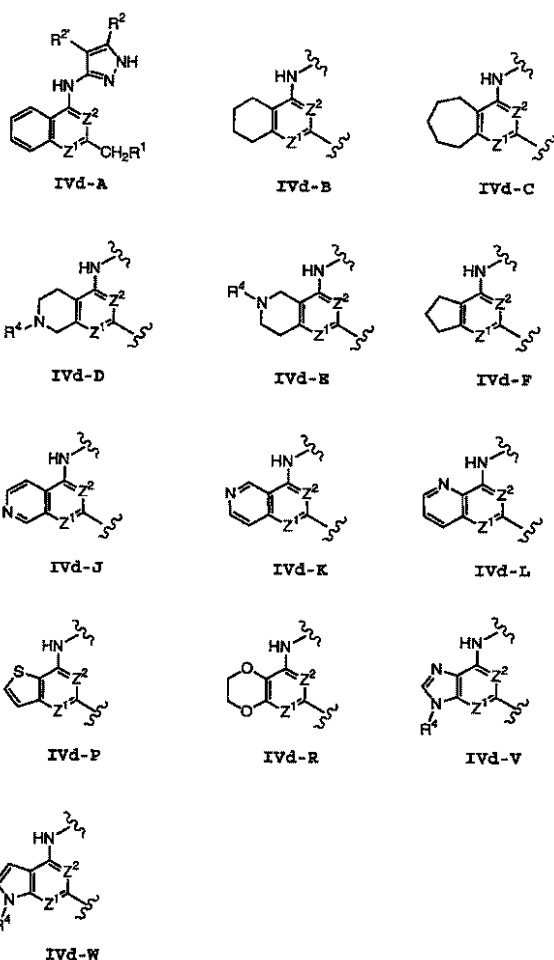
20

【0401】

式IVdの R^x および R^y によって形成される好ましい環としては、0～2個のヘテロ原子を有する不飽和または部分的に不飽和の5員環、6員環または7員環が挙げられ、ここで、前記 R^x/R^y 環は、必要に応じて置換される。これは、ピリジン環を含む二環式環系を提供する。式IVaの好ましいピリジン環系が、以下に示される。

【0402】

【化41】



10

20

30

式IVdのより好ましいピリジン環系としては、IVd-A、IVd-B、IVd-D、IVd-E、IVd-J、IVd-P、およびIVd-V、最も好ましくは、IVd-A、IVd-B、IVd-D、IVd-E、およびIVd-Jが挙げられる。なおより好ましい、式IVdのピリジン環系は、上記のものを含み、ここで、 Z^1 は、窒素であり、そして Z^2 は、CHである。

40

【0403】

式IVdの好ましい R^x 基としては、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、または $C_{1\sim 4}$ 脂肪族基（例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、もしくはイソプロピル）が挙げられる。

【0404】

式IVdの好ましい R^y 基としては、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ が挙げられ、ここでTは、原子価結合またはメチレンであり、Lは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-N(R^4)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-CO-$ であり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-N(R^4)_2$ 、もしくは $-OR$ である。好ましい R^y 基の例としては、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、

50

イソプロピル、*t*-ブチル、アルコキシアシルアミノ（例えば、メトキシエチルアミノ）、アルコキシアシル（例えば、メトキシメチルもしくはメトキシエチル）、アシルアミノもしくはジアシルアミノ（例えば、エチルアミノもしくはジメチルアミノ）、アシルアミノアルコキシもしくはジアシルアミノアルコキシ（例えば、ジメチルアミノプロピルオキシ）、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル（例えば、フェニルもしくはハロ置換フェニル）が挙げられる。

【0405】

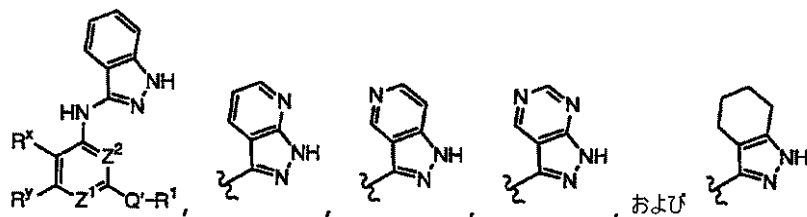
式 I V d の R^x 基および R^y 基が一緒になって、形成される環は、置換されてもよく、置換されなくてもよい。適切な置換基としては、 $-R$ 、ハロ、 $-O(CH_2)_{2\sim4}-N(R^4)_2$ 、 $-O(CH_2)_{2\sim4}-R$ 、 $-OR$ 、 $-N(R^4)-(CH_2)_{2\sim4}-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)-(CH_2)_{2\sim4}-R$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ が挙げられ、 R および R^4 は、上記に定義されるとおりである。好ましい R^x/R^y 環置換基としては、 $-ハロ$ 、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-COCOR$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-CN$ 、 $-O(CH_2)_{2\sim4}-N(R^4)_2$ 、 $-O(CH_2)_{2\sim4}-R$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4COR$ 、 $-NR^4SO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで、 R は、水素または必要に応じて置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族である。

【0406】

式 I V d の R^2 基および $R^{2'}$ 基は、一緒になって縮合環を形成し、従って、ピラゾール環を含む二環式環系を提供する。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分的に不飽和の 6 員のカルボシクロ環が挙げられる。これらは、以下のピラゾール含有二環式環系を有する式 I V d 化合物に例示される：

【0407】

【化 4 2】



式 I V d の $R^2/R^{2'}$ 縮合環における好ましい置換基としては、以下の 1 つ以上が挙げられる： $-ハロ$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-C_{1\sim4}$ ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-O(C_{1\sim4}$ アルキル)、 $-CO_2(C_{1\sim4}$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_{1\sim4}$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_{1\sim4}$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_{1\sim4}$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、および $-CO(C_{1\sim4}$ アルキル)、ここで、 $(C_{1\sim4}$ アルキル) は、直鎖、分枝鎖、または環式のアルキル基である。好ましくは、 $(C_{1\sim4}$ アルキル) 基は、メチルである。

【0408】

式 I V d のピラゾール環系が単環式である場合、好ましい R^2 基としては、水素、またはアリール、ヘテロアリールもしくは $C_{1\sim6}$ 脂肪族基から選択される置換された基または置換されていない基が挙げられる。このような好ましい R^2 基の例としては、 H 、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、*i*-プロピル、シクロペンチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピル、およびベンジルオキシプロピルが挙げられる。好ましい $R^{2'}$ 基は、水素である。

【0409】

式 I V d の環 D が単環式である場合、好ましい環 D 基としては、フェニル、ピリジル、ピ

10

20

30

40

50

リダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルが挙げられる。

【0410】

式IVdの環Dが二環式である場合、好ましい二環式環D基としては、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾ[b]フリル、ベンゾ[b]チオフェニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、シノリニル、フタルアジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、1, 8-ナフチリジニルおよびイソキノリニルが挙げられる。

【0411】

式IVdの環Dにおいて、好ましいT-R⁵またはV-Z-R⁵置換基としては、-ハロ、-CN、-NO₂、-N(R⁴)₂、必要に応じて置換されたC₁~₆脂肪族基、-OR、-C(O)R、-CO₂R、-CONH(R⁴)、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂R、-SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、-N(R⁶)COCH₂N(R⁴)₂、-N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂、および-N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂が挙げられ、ここで、Rは、水素、C₁~₆脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリール環、または5~6員の複素環式環から選択される。より好ましいR⁵置換基としては、-Cl、-Br、-F、-CN、-CF₃、-COOH、-CONHMe、-CONHEt、-NH₂、-NHAc、-NHSO₂Me、-NHSO₂Et、-NHSO₂(n-プロピル)、-NHSO₂(イソプロピル)、-NHCOEt、-NHCOCH₂NHCH₃、-NHCOCH₂N(CO₂t-Bu)CH₃、-NHCOCH₂N(CH₃)₂、-NHCOCH₂CH₂N(CH₃)₂、-NHCOCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、-NHCO(シクロプロピル)、-NHCO(イソブチル)、-NHCOCH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCOCH₂CH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCOCH₂CH₂CH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCO₂(t-ブチル)、-NH(C₁~₄脂肪族)(例えば、-NHMe)、-N(C₁~₄脂肪族)₂(例えば、-NMe₂)、OH、-O(C₁~₄脂肪族)(例えば、-OMe)、C₁~₄脂肪族(例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、もしくはt-ブチル)および-CO₂(C₁~₄脂肪族)が挙げられる。

【0412】

存在する場合、式IVdの好ましいR⁸基としては、R、OR、およびN(R⁴)₂が挙げられる。好ましいR⁸の例としては、メチル、エチル、NH₂、NH₂CH₂CH₂NH、N(CH₃)₂CH₂CH₂NH、N(CH₃)₂CH₂CH₂O、(ピペリジン-1-イル)CH₂CH₂O、およびNH₂CH₂CH₂Oが挙げられる。

【0413】

式IVdの好ましいQ'基としては、-C(R^{6'})₂または1, 2-シクロプロパンジイルが挙げられ、ここで、各R^{6'}は、水素またはメチルから独立して選択される。より好ましいQ'基は、-CH₂-である。

【0414】

好ましい式IVd化合物は、以下からなる群から選択される1つ以上、より好ましくは全ての特徴を有する：

(a) R^xは、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、またはC₁~₄脂肪族基であり、そしてR^yは、T-R³またはL-Z-R³であり、ここで、Tは原子価結合またはメチレンであり、そしてR³は、-R、-N(R⁴)₂、または-ORであり；あるいはR^xおよびR^yは、これらの間に介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄、または窒素から選択された、0~2個のヘテロ原子を有する、縮合された、不飽和、または部分的に不飽和の5~6員環を形成し、ここで、R^xおよびR^yによって形成された前記縮合環の各置換可能な環炭素は、オキソ、T-R³またはL-Z-R³によって独立して置換され、そしてR^xおよびR^yによって形成された前記環の各置換可能な環窒素は、R⁴によって独立して置換される；

(b) R¹は、T-(環D)であり、ここでTは、原子価結合またはメチレン単位であり、そしてここで前記メチレン単位は、必要に応じて、-O-、-NH-、または-S-によ

10

20

30

40

50

って置換される；

(c) 環Dは、5～7員の単環式もしくは8～10員の二環式のアリール環またはヘテロアリール環である；および

(d) R^2 は、 $-R$ または $-T-W-R^6$ であり、そして $R^{2'}$ は、水素であるが、あるいは R^2 および $R^{2'}$ は、一緒になって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成する。

【0415】

式IVdのより好ましい化合物は、以下からなる群から選択される1つ以上、およびより好ましくは全ての特徴を有する：

(a) R^y は、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ であり、ここで、Tは原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-OR$ または $-N(R^4)_2$ から選択され、ここでRは、水素、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族または5～6員のヘテロシクリル、フェニル、または5～6員のヘテロアリールから選択され；あるいは R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環、ピリド環、シクロペント環、シクロヘキソ環、シクロヘプト環、チエノ環、ピペリジノ環、またはイミダゾ環を形成し、ここで R^x および R^y によって形成された前記縮合環の各置換可能な環炭素は、オキソ、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ によって独立して置換され、そして R^x および R^y によって形成された前記環の各置換可能な環窒素は、 R^4 によって独立して置換される；

(b) R^1 は、 $T-(\text{環D})$ であり、ここでTは、原子価結合であり、そして環Dは、5～6員の単環式もしくは8～10員の二環式のアリール環またはヘテロアリール環である；

(c) R^2 は、 $-R$ であり、そして $R^{2'}$ は、水素であり、ここで、Rは、水素、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、フェニル、5～6員のヘテロアリール環、または5～6員の複素環式環から選択される；

(d) R^3 は、 $-R$ 、 $-ハロ$ 、 $-OR$ または $-N(R^4)_2$ から選択され、ここで、Rは、水素、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、または5～6員のヘテロシクリル、フェニル、または5～6員のヘテロアリールから選択され、そしてLは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^4)-$ である；および

(e) Q' は、 $-C(R^{6'})_2-$ 、または1, 2-シクロプロパンジイルであり、ここで、各 $R^{6'}$ は、水素またはメチルから独立して選択される。

【0416】

なおより好ましい式IVdの化合物は、以下からなる群から選択される1つ以上、そしてより好ましくは全ての特徴を有する：

(a) R^x は、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、メチルアミノ、またはアセトアミドであり、そして R^y は、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、 t -ブチル、アルコキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アルキルアミノアルコキシもしくはジアルキルアミノアルコキシ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル、またはメトキシメチルから選択されるか；あるいは R^x および R^y が、これらの間に介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環、ピリド環、ピペリジノ環、またはシクロヘキソ環を形成し、ここで前記環は、必要に応じて、 $-ハロ$ 、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-COR$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-CN$ 、 $-O(CH_2)_{2 \sim 4}-N(R^4)_2$ 、 $-O(CH_2)_{2 \sim 4}-R$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4COR$ 、 $-NR^4SO_2R$ 、または $-SO_2N(R^4)_2$ で置換され、ここでRは、水素または必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基である；

(b) R^1 は、 $T-(\text{環D})$ であり、ここでTは、原子価結合であり、そして環Dは、 $-ハロ$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、または $-N(R^6)COC$

10

20

30

40

50

$H_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ から選択される 1 つまたは 2 つの基で必要に応じて置換される、5～6 員のアリールまたはヘテロアリール環である；

(c) R^2 は、水素またはアリール、ヘテロアリールもしくは $C_{1\sim6}$ 脂肪族基から選択される置換された基または置換されていない基であり、そして $R^{2'}$ は、水素である；および

(d) R^3 は、 $-R$ 、 $-OR$ または $-N(R^4)_2$ から選択され、ここで、 R は、水素、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、5～6 員のヘテロシクリル、フェニル、または 5～6 員のヘテロアリールから選択され、そして L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NH-$ である；

(e) 環 D は、 $-ハロ$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、または $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ から選択される 3 個までの置換基によって置換され、ここで R は、水素、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、5～6 員のヘテロアリール環、または 5～6 員の複素環式環から選択される；および

(f) Q' は、 $-CH_2-$ である。

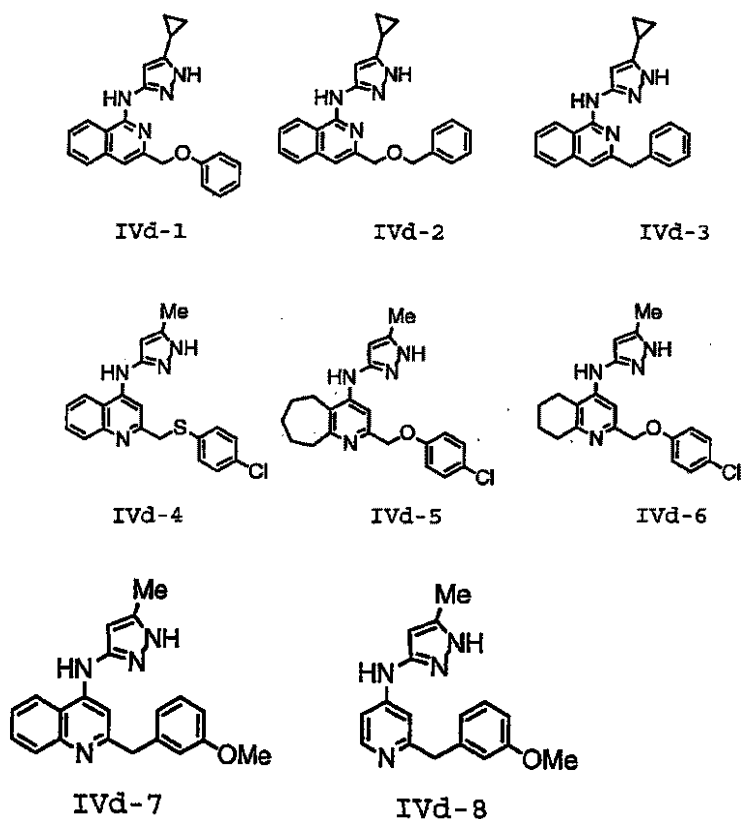
【0417】

式 IVd の代表的な化合物が、以下の表 12 に示される

【0418】

【表 12】

表12



別の実施形態において、本発明は、式 IVd の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物を提供する。

【0419】

本発明の別の局面は、Aurora-2 インヒビターを用いて、Aurora-2 媒介性疾患を処置するかまたは予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式 IVd の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含す

る。

【0420】

本発明の別の局面は、患者におけるAurora-2活性を阻害する方法に関し、この方法は、患者に、式IVdの化合物または前記化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0421】

本発明の別の局面は、GSK-3インヒビターを用いて、GSK-3媒介性疾患を処置するかまたは予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、有効な量の式IVdの化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0422】

本発明の1つの局面は、必要とする患者におけるグリコーゲン合成を高める方法および／またはグルコースの血中レベルを低下させる方法に関し、この方法は、患者に、治療有効量の式IVdの化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。この方法は、特に糖尿病患者に対して有用である。別の方法は、過剰リン酸化Tauタンパク質の生成の阻害に関し、これは、アルツハイマー病の進行を止めるかまたは遅くすることにおいて有用である。別の方法は、 β -カテニンのリン酸化の阻害に関し、これは精神分裂病を処置するために有用である。

【0423】

本発明の別の局面は、患者におけるGSK-3活性を阻害する方法に関し、この方法は、患者に、式IVdの化合物およびまたは前記化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0424】

別の方法は、生物学的サンプルにおけるAurora-2またはGSK-3活性の阻害に関し、この方法は、生物学的サンプルを、Aurora-2またはGSK-3を阻害するために有効な量で、式IVdのAurora-2インヒビターもしくはGSK-3インヒビター、またはこれらの薬学的組成物と接触させる工程を包含する。

【0425】

Aurora-2またはGSK-3の阻害に関する各前述の方法、またはそれによって緩和される疾患の処置は、好ましくは、上記のような式IVdの好ましい化合物を用いて実行される。

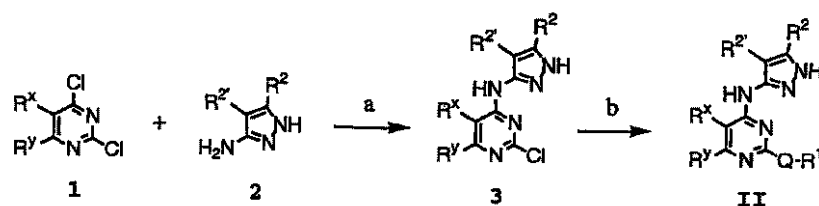
【0426】

本発明の化合物は、一般スキームI～VII、それに従う一般の方法、および以下の調製の例によって例示されるような、類似化合物についての当業者に公知の方法によって、一般に調製され得る。

【0427】

【化43】

スキーム I



試薬：(a) EtOH、Et₃N、室温；(b) R¹-OH (Q=S、NHもしくはO) または R¹-CH₂-M/触媒 (Mは、AlもしくはMgもしくはSnであり、触媒=PdもしくはNi)。

上記のスキームIは、本化合物の調製のための一般経路を示す。ジクロロ化された開始物質1は、J. Indian. Chem. Soc., 61, 690~693 (1984) または J. Med. Chem., 37, 3828~3833 (1994) で報告される方法

10

20

30

40

50

に類似した方法を用いて調製され得る。Bioorg. Med. Chem. Lett, 10, 11, 1175~1180, (2000)またはJ. Het. Chem, 21, 1161~1167, (1984)に記載されるような様式における、アミノピラゾール（またはアミノインダゾール）2との1の反応は、可変性のモノクロロ中間体3を提供する。R¹-Qによって3のクロロ基を置換するための条件は、Qリンカー部分の性質に依存し、そして一般にこの分野において公知である。例えば、J. Med. Chem, 38, 14, 2763~2773, (1995)（ここで、Qは、N-リンクである）、またはChem. Pharm. Bull., 40, 1, 227~229, (1992)（S-リンク）、またはJ. Het. Chem., 21, 1161~1167, (1984)（O-リンク）またはBioorg. Med. Chem. Lett, 8, 20, 2891~2896, (1998)（C-リンク）を参照のこと。

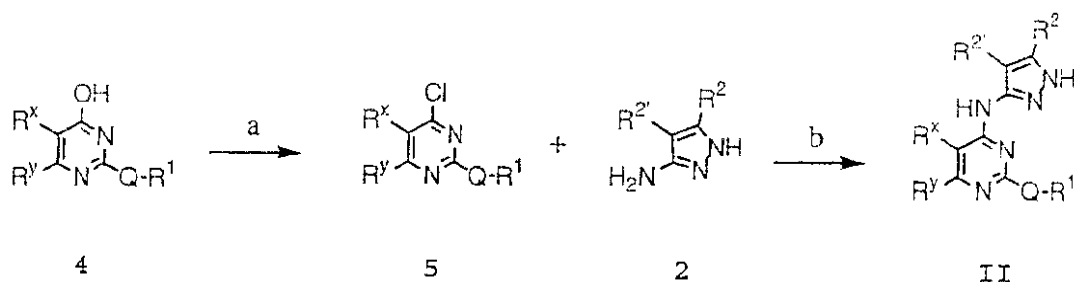
10

【0428】

(スキーム I I)

【0429】

【化44】



20

試薬：(a) POCl₃, Pr₃N, 110℃; (b) EtOH, Et₃N, 室温。

【0430】

上記のスキーム I I は、本化合物の調製のための代替的な経路を示す。出発物質4を、類似化合物について記載される様式と同様な様式で調製し得る。Chem. Heterocycl. Compd., 35, 7, 818-820 (1999)（ここで、QはN-結合である）、Indian J. Chem. Sect. B, 22, 1, 37-42 (1983)（N-結合）、Pestic. Sci, 47, 2, 103-114 (1996)（O-結合）、J. Med. Chem., 23, 8, 913-918 (1980)（S-結合）、またはPharmazie, 43, 7, 475-476 (1988)（C-結合）を参照のこと。4の塩素化は、中間体5を与える。J. Med. Chem., 43, 22, 4288-4312 (2000)（QはN-結合である）、Pestic. Sci, 47, 2, 103-114 (1996)（O-結合）、J. Med. Chem., 41, 20, 3793-3803 (1998)（S-結合）、またはJ. Med. Chem., 43, 22, 4288-4312 (2000)（C-結合）を参照のこと。本発明の化合物を提供するためのアミノピラゾール（またはアミノインダゾール）2を用いた中間体5における4-Cl基の置換を、類似化合物について公知の方法に従って実施し得る。J. Med. Chem., 38, 14, 2763-2773 (1995)（ここで、QはN-結合である）、Bioorg. Med. Chem. Lett., 7, 4, 421-424 (1997)（O-結合）、Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 8, 703-706 (2000)（S-結合）、またはJ. Med. Chem., 41, 21, 4021-4035 (1998)（C-結合）を参照のこと。

30

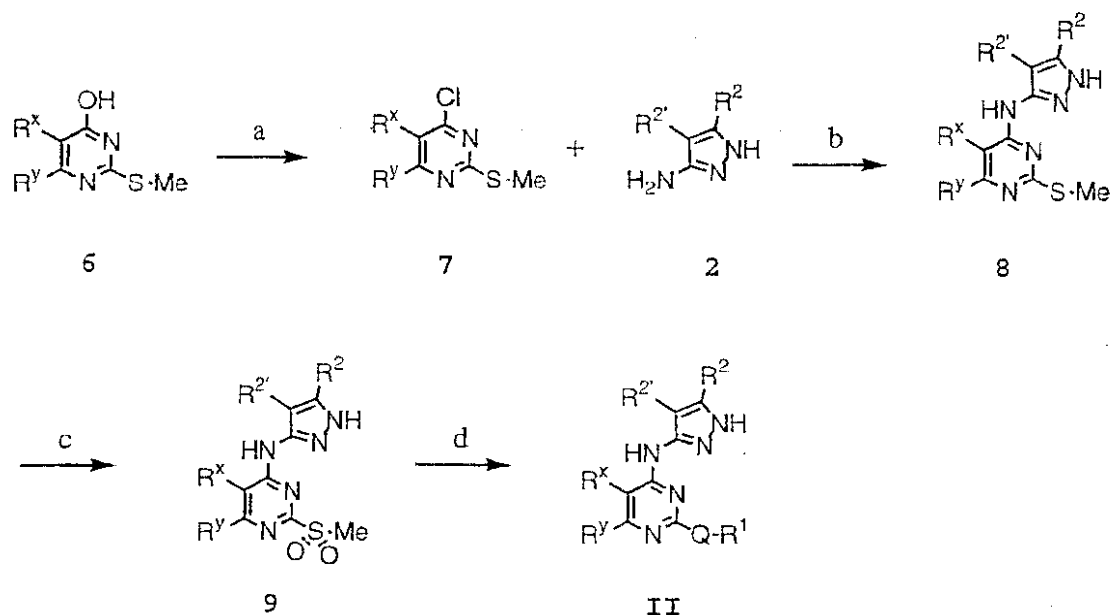
40

【0431】

(スキーム I I I)

【0432】

【化45】



試薬：(a) POCl_3 ；(b) EtOH , Et_3N , 室温；(c) オキシソン (Oxone)；(d) R^1-QH ($\text{Q}=\text{S}$, NH または O)または $\text{R}^1-\text{CH}_2-\text{M}$ /触媒 (M は Al または Mg または Sn であり、触媒は Pd^0 または Ni^0 である)。

【0433】

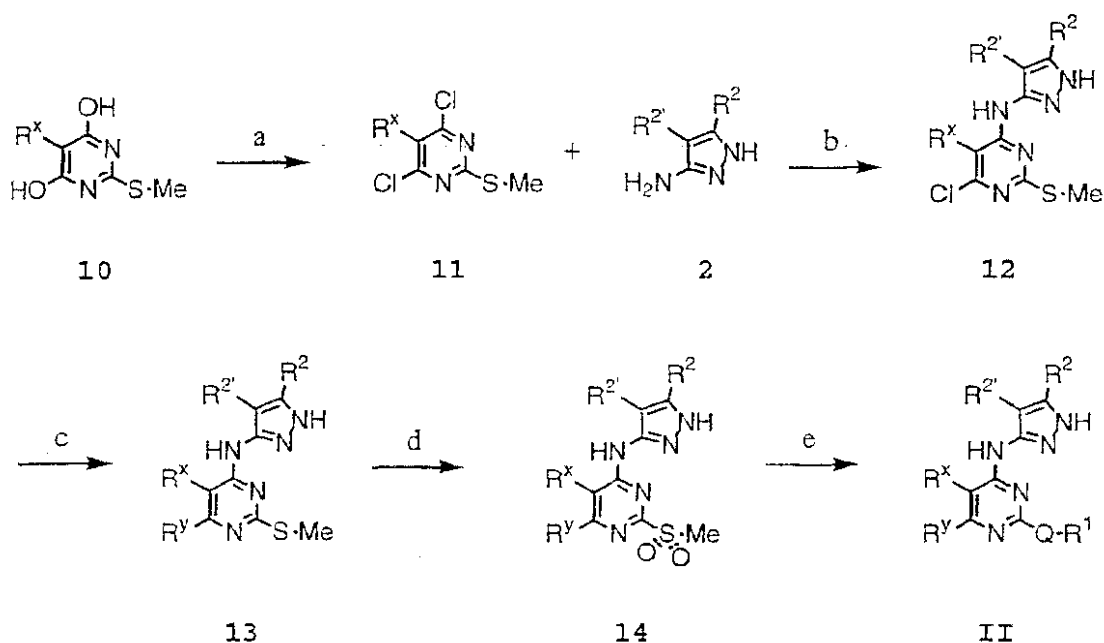
上記のスキーム I I I は、本化合物を調製するための別の代替的な経路を示す。出発物質 6 を、塩素化して中間体 7 を与え得る。アミノピラゾール (またはアミノインダゾール) 2 を用いた 7 中の 4-クロロ基の置換は、中間体 8 を与え、中間体 8 は、メチルスルファニル基が酸化されると、メチルスルホン 9 を与える。9 のメチルスルホニル基を、 R^1-QH で容易に置換して、所望される生成物 I を与え得る。J. Am. Chem. Soc., 81, 5997-6006 (1959) (ここで、 Q は N -結合である) または Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 8, 821-826 (2000) (S -結合) を参照のこと。

【0434】

(スキーム I V)

【0435】

【化 46】



試薬：(a) POCl_3 ；(b) EtOH , Et_3N , 室温；(c) R^y-H ($\text{R}=\text{S}$, NH または O)；(d) オキシソム；(e) R^1-QH ($\text{Q}=\text{S}$, NH または O)または $\text{R}^1-\text{CH}_2-\text{M}$ ／触媒 (M は Al または Mg または Sn であり、触媒は Pd^0 または Ni^0 である)。

【0436】

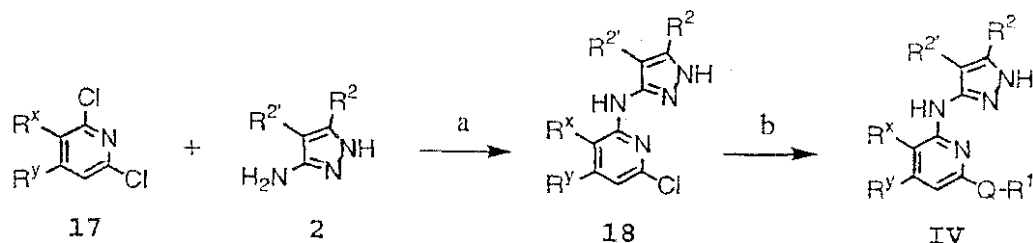
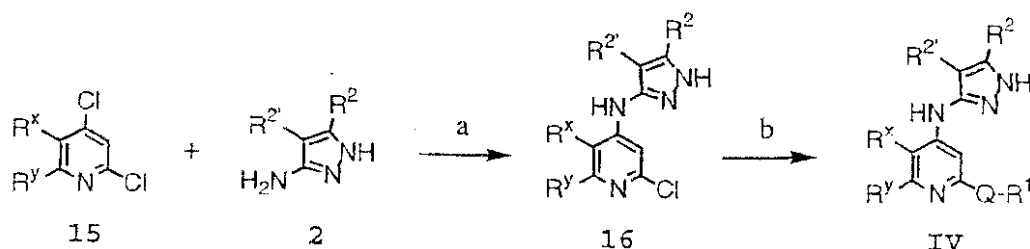
上記のスキームIVは、本化合物の調製のための一般的な経路を示し、ここで、 R^y は、窒素、酸素または硫黄のヘテロ原子を介してピリミジンコアに結合されている基である。出発の4, 6-ジヒドロキシー-2-メチルスルファニルピリミジン10を、J. Med. Chem., 27, 12, 1621-1629 (1984)に記載されるように調製し得る。中間体11のクロロ基を、米国特許第2585906号 (ICI, 1949)中に報告される手順と同様な手順に従って、アミノピラゾール (またはアミノインダゾール) 2で、次いで、別のアミン (またはアルコールもしくはチオール) で順次置換し得る。次いで、13のメチルスルファニル基を、酸化して、メチルスルホン14を与え得る。14のメチルスルホニル基の置換は、所望の生成物IIを与える。

【0437】

(スキームV)

【0438】

【化47】



上記のスキームVは、式IVa、IVb、IVc、およびIVdの化合物の調製についての一般的な経路を示す。工程(a)および工程(b)は、上記のスキームIにおいて記載される対応する工程に類似する。Indian J. Chem. Sect. B, 34, 9, 1995, 778-790; J. Chem. Soc., 1947, 899-905; J. Chem. Soc., 34, 9, 1948, 777-782; および Indian J. Chem., 1967, 467-470を参照のこと。

【0439】

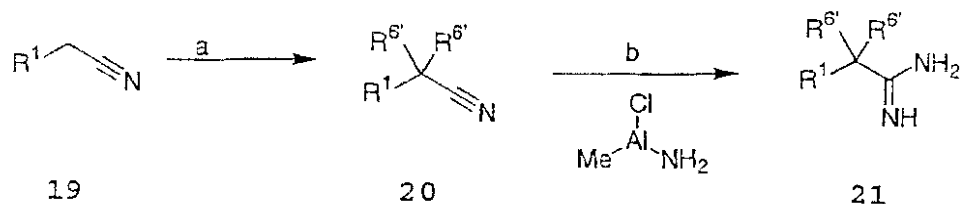
上記スキームI～IVに示される合成的な変換は、以下の方法によってさらに例示される。

【0440】

(スキームVI)

【0441】

【化48】



上記のスキームVIは、Qが $-C(R^{6'})_2-$ である化合物を調製するために使用されるアリールグアニジン中間体を調製するための一般的な経路を示す。化合物20を調製するための工程(a)での19のモノアルキル化またはビスアルキル化を、Jeffery, J. E. ら, J. Chem Soc, Perkin Trans 1, 1996 (21) 2583-2589; Gnecco, D. ら, Org Prep Proced Int, 1996, 28 (4), 478-480; Fedorynski, M. および Jonczyk, A., Org Prep Proced Int, 1995, 27 (3), 355-359; Suzuki, S ら, Can J Chem, 1994, 71 (2) 357-361; および Prasad, G. ら, J Org Chem, 1991, (25), 7188-7190により記載される方法と実質的に同様な方法を使用することによって達成し得る。化合物20から化合物21を調製するための工程(b)の方法を、Moss, R. ら, Tetrahedron Lett, 1995, (48), 8761-8764 および Garigipati, R., Tetrahedron Lett, 1990, (14), 1969-1972により記載される方法と実質的に同様な方法を使用する

ことによって達成し得る。

【0442】

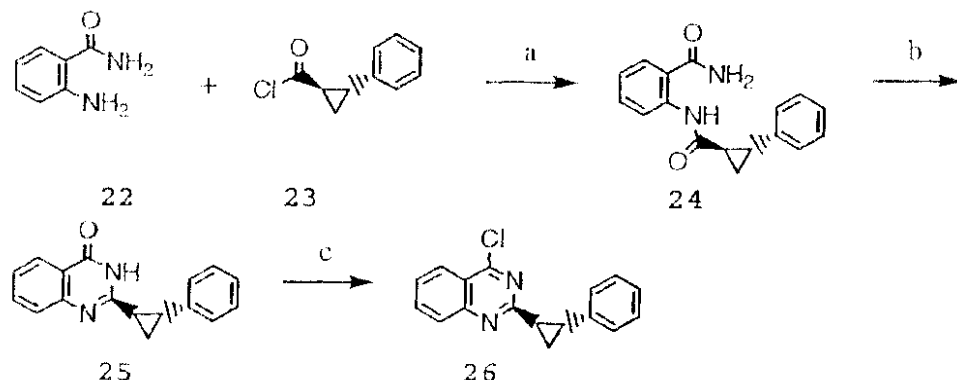
次いで、スキームV Iに従って調製されるアリールグアニジン中間体を、上記のスキームI～Vに記載される方法および当業者に公知の方法によって本発明の化合物を調製するために使用し得る。

【0443】

(スキームV I I)

【0444】

【化49】



上記のスキームV I Iは、Qが1，2-シクロプロパンジイルである式I Iの化合物を調製するために使用され得る一般的な方法を示す。次いで、化合物26を、上記のスキームI工程(b)に記載される方法を使用して、所望されるアミノピラゾール化合物を調製するために使用し得る。

【0445】

(方法A) エタノール(220mL)中の2，4-ジクロロキナゾリン(12.69g、63mmol)および3-アミノ-5-メチルピラゾール(6.18g、63mmol)の溶液に、トリエチルアミン(8.13mL、63mmol)を添加し、そして反応混合物を、室温で3時間攪拌する。次いで、淡黄色の沈殿物を濾過により収集し、冷エタノールで洗浄し、そして減圧下で乾燥して、(2-クロロキナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

【0446】

上記で調製された(2-クロロキナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(155mg、0.6mmol)および3-クロロアニリン(0.316mL、2.99mmol)を、tert-ブタノール(3mL)中で20時間にわたって還流する。この混合物を、減圧下で濃縮し、そして残渣を、EtOH/H₂O(1mL/3mL)中に懸濁する。K₂CO₃(83mg、0.6mmol)を添加して、そして懸濁液を、室温で2時間攪拌する。形成される固体を収集し、そして減圧下で乾燥して、生成物[2-(3-クロロフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

【0447】

(方法B) THF(2mL)中の水素化ナトリウム(45mg、1.12mmol)を、3-メトキシフェノール(0.94g、7.6mmol)で処理し、そして反応混合物を発泡しなくなるまで攪拌する。THFを減圧下で除去し、そして上記で調製された(2-クロロキナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(150mg、0.51mmol)を添加する。反応混合物を、100℃で20時間攪拌し、次いで、K₂CO₃水溶液中に注ぎ、そして室温で2時間攪拌する。形成される固体を収集し、そしてエタノールから再結晶して、生成物[2-(3-メトキシフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

【0448】

(方法C) オキシ塩化リン(10 mL)中の4-ヒドロキシ-2-フェノキシメチルキナゾリン(2 g、7.93 mmol)の溶液に、トリプロピルアミン(3.02 mL、15.8 mmol)を添加し、そして反応混合物を、110℃で30分間加熱する。過剰なオキシ塩化リンを減圧下でエバポレートし、残渣を氷冷NaHCO₃水溶液に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出する。有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、濾過し、そしてエバポレートする。得られた残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン/AcOEt 勾配)で精製して、4-クロロ-2-フェノキシメチルキナゾリンを得る。

【0449】

THF(30 mL)中の上記4-クロロ-2-フェノキシメチルキナゾリン(0.5 g、1.85 mmol)の溶液に、3-アミノ-5-シクロプロピルピラゾール(0.47 g、3.69 mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を65℃で24時間加熱する。溶媒をエバポレートし、そしてエタノールを添加する。白色固体が生成され、そしてこれを濾過により収集し、そして減圧下で乾燥して、(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェノキシメチル-キナゾリン-4-イル)-アミンを得る。

10

【0450】

(方法D) THF(5 mL)中の上記の調製した(2-クロロキナゾリン-4-イル)-(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(123 mg、0.43 mmol)の溶液に、NiCl₂(dppp)(12 mg、2.1·10⁻⁵ mol)、続いてTHF中の1M 塩化ベンジルマグネシウム(2.15 mL、2.15 mmol)を添加する。この溶液を50℃で20時間加熱し、次いで、反応混合物をNH₄Cl水溶液でクエンチし、そして生成物を酢酸エチル中で抽出する。この溶媒をエバポレートし、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望される(2-ベンジル-キナゾリン-4-イル)-(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

20

【0451】

(方法E) (2-クロロキナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(200 mg、0.77 mmol)および4-アセトアミドチオフェノール(644 mg、3.85 mmol)の溶液を、tert-ブタノール(3 mL)中で20時間にわたって還流する。この混合物にジエチルエーテル(10 mL)を添加し、そして固体が形成され、この固体を濾過により収集する。この固体をEtOH/H₂O 1 mL/3 mL中に懸濁し、次いでK₂CO₃(110 mg、0.8 mmol)を添加し、そしてこの懸濁液を室温で2時間攪拌する。固体が形成され、そしてこれを収集し、そして減圧下で乾燥して、生成物[2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

30

【0452】

(方法F) DMF(10 mL)中の2,4-ジクロロ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン(500 mg、2.46 mmol)および3-アミノ-5-シクロプロピルピラゾール(303 mg、2.46 mmol)の溶液に、トリエチルアミン(0.357 mL、2.56 mmol)、続いてヨウ化ナトリウム(368 mg、2.46 mmol)を添加し、そして反応混合物を、90℃で20時間加熱する。反応混合物を、酢酸エチルと飽和NaHCO₃水溶液との間で分配する。有機層をブラインで洗浄し、そして減圧下でエバポレートする。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン/AcOEt 勾配)により精製して、(2-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

40

【0453】

上記で調製された(2-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを、方法Lに記載されるように2-ナフタレンメルカプタンと反応させて、所望の(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(ナフタレン-2-イルスルファニル)-5,6,7

50

， 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル]-アミンを得る。

【0454】

(方法G) THF/水(1/1、10 mL)の混合物中の(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(3-メトキシカルボニルフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン(110 mg、0.26 mmol)の溶液を、1 M LiOH(0.75 mL、0.75 mmol)で処理する。この混合物を室温で20時間攪拌し、次いで1 M HCl(0.75 mL、0.75 mmol)で中和する。固体が形成され、そしてこれを濾過により収集して、所望の[2-(3-カルボキシフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

10

【0455】

(方法H) ジクロロエタン(3 mL)中の[2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-7-メトキシ-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(23 mg、5.54 $\cdot 10^{-5}$ mol)の溶液を、ジクロロメタン中の1 M BBr₃(222 μ L、2.21 $\cdot 10^{-4}$)で処理する。この混合物を、DCM中の1 M BBr₃(222 μ L、2.21 $\cdot 10^{-4}$ mol)を添加する前に、80℃で4時間加熱する。この反応混合物を、80℃でさらに3時間加熱する。溶媒をエバポレートし、そして残留するBBr₃をクエンチするために、メタノールを残渣に添加する。この溶媒を減圧下でエバポレートし、そしてこの操作を3回繰り返す。1 M HCl(2 mL)を固体残渣に添加し、そして懸濁液を室温で15時間攪拌する。固体を濾過により収集し、そして水/EtOH混合物(3/1、8 mL)中に懸濁する。この混合物を、NaHCO₃で中和し、そして室温で2時間攪拌する。次いで、この固体を濾過により収集し、水およびジエチルエーテルでリンスして、所望の[2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-7-ヒドロキシ-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

20

【0456】

(方法I) DMF(1 mL)中の[2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-7-ヒドロキシ-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(32 mg、7.87 $\cdot 10^{-5}$ mol)の溶液に炭酸カリウム(65 mg、4.72 $\cdot 10^{-4}$ mol)を添加し、そしてこの反応混合物を80℃まで加熱する。次いで、N-(3-クロロプロピル)モルホリン(39 mg、2.36 $\cdot 10^{-4}$ mol)を添加し、そして混合物を80℃で4時間攪拌し、室温まで冷却し、そして溶媒をエバポレートする。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の[2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

30

【0457】

(方法J) メタノール(5 mL)中の[2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-7-ニトロキナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(147 mg、3.38 $\cdot 10^{-4}$ mol)の溶液にPd/C 10%(40 mg)を添加し、そして反応混合物をバルーン圧力で水素を用いて45℃で20時間処理する。この触媒を、セライトのパッドを通して濾過し、次いでこれを希塩酸で洗浄する。合わせた黄色の濾液をエバポレートし、そして得られた固体残渣をメタノールから結晶化して、所望の[2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-7-ヒドロシアミノキナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

40

【0458】

(方法K) [2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-7-ニトロキナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(182 mg、4.18 $\cdot 10^{-4}$ mol)を、EtOH/水/AcOH混合物(25/10/1、36 mL)中に溶解し、そして反応物を90℃で加熱する。鉄粉(93 mg)を添加し、そして

50

この混合物を90℃で4時間攪拌し、室温まで冷却し、そしてセライトのパッドを通して濾過する。このパッドをメタノールで洗浄し、そして合わせた濾液を減圧下で濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM/MeOH 勾配) により精製して、所望の [2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-7-アミノキナゾリン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

【0459】

(方法L) DMF (7 mL) 中の2, 4-ジクロロ-6-フェニル-ピリミジン (300 mg、1.33 mmol) および3-アミノ-5-メチルピラゾール (129 mg、1.33 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (195 μL、1.40 mmol)、続いてヨウ化ナトリウム (200 mg、1.33 mmol) を添加し、そして反応混合物を90℃で15時間攪拌する。得られた溶液を、酢酸エチルと水との間で分配し、そして有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、次いで減圧下で濃縮する。残渣をメタノール中で粉砕し、そして得られた白色固体を濾過により収集して、(2-クロロ-6-フェニル-ピリミジン-4-イル)- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (236 mg、62%) を得る。

【0460】

上記で調製した (2-クロロ-6-フェニル-ピリミジン-4-イル)- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (60 mg、0.21 mmol) を、tert-ブタノール (5 mL) 中の4-アセトアミドチオフェノール (176 mg、1.05 mmol) と合わせ、そしてこの混合物を20時間、還流しながら加熱する。この反応混合物を室温まで冷却し、そして酢酸エチルとNaHCO₃水溶液との間で分配する。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、そして減圧下で濃縮する。得られた残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM/MeOH 勾配) によって精製して、[2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-6-フェニル-ピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (74 mg、85%) を得る。

【0461】

(方法M) EtOH/水の混合物 (1/1、140 mL) 中の4, 6-ジヒドロキシメルカプトピリミジン (8 g、55 mmol) の懸濁液に、NaOH (2.33 g、58.3 mmol)、続いて塩化4-メトキシベンジル (7.90 mL、58.3 mmol) を添加する。この溶液を60℃で1.5時間、次いで室温でさらに6時間攪拌する。得られた白色沈殿物を濾過により収集して、4, 6-ジヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジルスルファニル)-ピリミジンを得る。

【0462】

上記で調製した4, 6-ジヒドロキシ-2-(4-メトキシベンジルスルファニル)-ピリミジン (2.5 g、9.46 mmol) をPOCl₃ (20 mL) 中に懸濁し、そしてトリプロピルアミン (3.60 mL、18.9 mmol) をこの混合物に滴下する。次いで、この反応を110℃で4時間加熱する。褐色溶液を室温まで冷却し、そして溶媒をエバポレートする。残渣を氷冷NaHCO₃に注ぎ、次いで生成物を酢酸エチルで抽出する。有機相をMgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン/AcOEt 勾配) により精製して、4, 6-ジクロロ-2-(4-メトキシベンジルスルファニル)-ピリミジンを得る。

【0463】

BuOH (20 mL) 中の上記で調製した4, 6-ジクロロ-2-(4-メトキシベンジルスルファニル)-ピリミジン (915 mg、3.04 mmol) および3-アミノ-5-メチルピラゾール (310 mg、3.19 mmol) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.56 mL、3.19 mmol)、続いてヨウ化ナトリウム (455 mg、3.04 mmol) を添加する。この反応混合物を120℃で15時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン/AcOEt 勾配) により精製して、[6-クロロ-2-(4-メトキシベンジルスル

アニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミンを得る。

【0464】

1 - メチルピペラジン (10 mL) 中の上記で調製された [6 - クロロ - 2 - (4 - メトキシベンジルスルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (500 mg、 1.38 mmol) を 130°C で 15 時間加熱する。次いで、溶媒を減圧下で除去し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタン/MeOH 勾配) により精製して、所望の生成物 [2 - (4 - メトキシベンジルスルファニル) - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミンを得る。

10

【0465】

(方法 N) ジクロロエタン (5 mL) 中の [2 - (4 - アセトアミドフェニルスルファニル) - 6 - (4 - メトキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (100 mg 、 $2.24 \cdot 10^{-4} \text{ mol}$) の溶液を、DCM 中の 1 M BBr₃ ($896 \mu\text{L}$ 、 $8.96 \cdot 10^{-4} \text{ mol}$) で処理する。次いで、この混合物を、DCM 中の 1 M BBr₃ ($896 \mu\text{L}$ 、 $8.96 \cdot 10^{-4} \text{ mol}$) を添加する前に、 80°C で 4 時間加熱する。次いで、この反応混合物を、 80°C でさらに 3 時間加熱する。溶媒をエバポレートし、そしてあらゆる残留する BBr₃ をクエンチするために、メタノールを残渣に添加する。溶媒を減圧下でエバポレートし、そしてこのエバポレーション工程を 3 回繰り返す。1 M HCl (8 mL) を固体残渣に添加し、そして懸濁液を室温で 15 時間攪拌する。固体を濾過により収集し、そして水/EtOH の混合物 (3/1 24 mL) 中に懸濁する。この混合物を NaHCO₃ で中和し、そして室温で 2 時間攪拌する。次いで、固体を濾過により収集し、水およびジエチルエーテルでリンスして、[2 - (4 - アセトアミドフェニルスルファニル) - 6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミンを得る。

20

【0466】

DMF (3 mL) 中の上記で調製した [2 - (4 - アセトアミドフェニルスルファニル) - 6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (70 mg 、 $1.62 \cdot 10^{-4} \text{ mol}$) の溶液に、炭酸カリウム (134 mg 、 $9.71 \cdot 10^{-4} \text{ mol}$) を添加する。この反応混合物を、塩酸 1 - ジメチルアミノ - 3 - クロロプロパン (77 mg 、 $4.86 \cdot 10^{-4} \text{ mol}$) を添加する前に、 80°C まで加熱する。この混合物を 80°C で 4 時間攪拌し、室温まで冷却し、そして溶媒をエバポレートする。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 {2 - (4 - アセトアミドフェニルスルファニル) - 6 - [4 - (3 - ジメチルアミノプロポキシ) - フェニル] - ピリミジン - 4 - イル} - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミンを得る。

30

【0467】

(方法 O) THF (100 mL) 中の [6 - メトキシカルボニル - 2 - (4 - プロピオニルアミノフェニルスルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (2 g 、 4.85 mmol) の溶液に、水素化ホウ素リチウム (0.32 g 、 14.5 mmol) を添加する。この反応混合物を 50°C で 1.5 時間攪拌する。次いで、この反応を希塩酸でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインで順次洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、そしてエバポレートする。固体残渣を酢酸エチル中で粉碎し、そして得られた白色固体を濾過により収集して、所望の生成物 [6 - ヒドロキシメチル - 2 - (4 - プロピオニルアミノフェニルスルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミンを得る。

40

【0468】

(方法 P) BuOH (60 mL) 中の 4, 6 - ジクロロ - 2 - メチルスルファニル - ピ

50

リミジン（5 g、25.6 mmol）および3-アミノ-5-メチルピラゾール（2.61 g、26.9 mmol）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（4.69 mL、26.9 mmol）、続いてヨウ化ナトリウム（3.84 g、25.6 mmol）を添加する。この反応混合物を120℃で15時間攪拌する。次いで、溶媒を減圧下で除去し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、ヘキサン/AcOEt 勾配）により精製して、[6-クロロ-2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

【0469】

上記で調製した[6-クロロ-2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン（2.42 g、9.46 mmol）を、モルホリン（10 mL）中、130℃で15時間加熱する。次いで、溶媒を減圧下で除去し、そして固体残渣をEtOH中で粉碎し、そして濾過により収集して、[2-メチルスルファニル-6-(モルホリン-4-イル)-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

10

【0470】

MeOH（10 mL）中の上記で調製した[2-メチルスルファニル-6-(モルホリン-4-イル)-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン（500 mg、1.63 mmol）の懸濁液に、水（10 mL）中のオキソン（3.0 g）の溶液を添加する。この反応混合物を室温で15時間攪拌し、そして大部分の溶媒をエバポレートする。残渣をDCMと飽和NaHCO₃水溶液との間で分配する。有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、濾過し、そしてエバポレートする。残渣をMeOH中で粉碎し、そして得られた白色固体を濾過により収集して、[2-メチルスルホニル-6-(モルホリン-4-イル)-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

20

【0471】

上記で調製した[2-メチルスルホニル-6-(モルホリン-4-イル)-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン（178 mg、0.52 mmol）および4-アセトアミドチオフェノール（176 mg、1.05 mmol）を、tert-ブタノール（5 mL）中で20時間にわたって還流する。反応混合物を室温まで冷却し、そして酢酸エチルとNaHCO₃水溶液との間で分配する。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、そして減圧下で濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物[2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-6-(モルホリン-4-イル)-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

30

【0472】

本明細書中に記載される本発明がより完全に理解され得るために、以下の実施例を説明する。これらの実施例は、説明の目的のみのためであり、そしてどのような様式においても本発明を制限するとは解釈されるべきでないことは理解されるべきである。

【0473】

（合成実施例）

40

以下のHPLC法を、以下に述べる合成実施例に指定されるような化合物の分析に使用した。本明細書中で使用される場合、用語「R_t」とは、指定されたHPLC法を使用して、化合物に関して観察される保持時間をいう。

【0474】

（HPLC法A）

カラム：C18、3 μm、2.1×50 mm、Jones Chromatographyによる「Lighting」。

【0475】

勾配：4分間にわたる100% 水（1% アセトニトリル、0.1% TFAを含有する）～100% アセトニトリル（0.1% TFAを含有する）、100% アセトニ

50

トリルで1.4分間保持し、そして初期条件に戻る。総実行時間は7.0分間。流速：0.8 mL/分。

【0476】

(HPLC法B)

カラム：C18、5 μm、4.6×150 mm、Raininによる「Dynamax」。

【0477】

勾配：20分間にわたる100% 水(1% アセトニトリル、0.1% TFAを含有する)～100% アセトニトリル(0.1% TFAを含有する)、100% アセトニトリルで7.0分間保持し、そして初期条件に戻る。総実行時間は31.5分間。流速：1.0 mL/分。

10

【0478】

(HPLC法C)

カラム：シアノ(Cyano)、5 μm、4.6×150 mm、Varianによる「Microsorb」。

【0479】

勾配：20分間にわたる99% 水(0.1% TFA)、1% アセトニトリル(0.1% TFAを含有する)～50% 水(0.1% TFA)、50%アセトニトリル(0.1% TFAを含有する)、8.0分間保持し、そして初期条件に戻る。総実行時間は30分間。流速：1.0 mL/分。

20

【0480】

(HPLC法D)

カラム：Waters (YMC) ODS-AQ 2.0×50 mm、S5、120 Å。

【0481】

勾配：5.0分間にわたる90% 水(0.2% ギ酸)、10% アセトニトリル(0.1% ギ酸を含有する)～10% 水(0.1% ギ酸)、90% アセトニトリル(0.1% ギ酸を含有する)、0.8分間保持し、そして初期条件に戻る。総実行時間は7.0分間。流速：1.0 mL/分。

【0482】

(HPLC法E)

カラム：50×2.0 mm、Hypersil C18 BDS; 5 μm。

30

【0483】

勾配：2.1分間にわたる100% 水(0.1% TFA)～5% 水(0.1% TFA)、95% アセトニトリル(0.1% TFAを含有する)の溶離、2.3分後に初期条件に戻る。

【0484】

流速：1 mL/分。

【0485】

(実施例1) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニルスルファニル-キナゾリン-4-イル)-アミン(IIa-1))：上記の方法Eと類似の様式で調製し、淡黄色の固体(融点>300℃(dec.))を得た；

40

【0486】

【化50】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.07(3H, s), 5.54(1H, s), 7.38(1H, m), 7.56-7.45(4H, m), 7.65(2H, m), 7.73 (1H, m), 8.55(1H, d), 10.43(1H, s), 12.05(1H, br s); IR (固体) 3259, 3170, 3109, 1618, 1594, 1565, 1525, 1476; MS 334.0 (M+H)⁺

50

(実施例 2) ([2-(4-クロロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-2)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、淡黄色の固体 (融点 259-260°C) を得た;

【0487】

【化 5 1】

^1H NMR (DMSO) δ 2.12

(3H, s), 5.40 (1H, s), 7.60 (1H, t), 7.64 (2H, d), 7.76

(3H, d), 7.92 (1H, t), 8.70 (1H, d) 11.50 (1H, br s); IR

(固体) 1627, 1606, 1557, 1484, 1473, 1433, 1400, 1339, 1286, 1219; MS 368.0 (M+H)⁺

10

(実施例 3) ([2-(2,4-ジクロロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-3)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、淡黄色の固体 (融点 258-259°C) を得た;

【0488】

【化 5 2】

^1H NMR (DMSO) δ

2.12 (3H, s), 5.40 (1H, s), 7.54 (1H, t), 7.63 (1H, m),

7.68 (1H, d), 7.86 (1H, t), 7.92 (1H, d), 7.96 (1H, d),

8.66 (1H, d) 11.20 (1H, br s); IR (固体) 1623, 1610,

1551, 1488, 1435, 1410, 1339, 1284, 1217; MS 402.0 (M+H)⁺

20

(実施例 4) ([2-(4-メトキシフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-4)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、淡黄色の固体 (融点 264-268°C) を得た;

【0489】

【化 5 3】

^1H NMR (DMSO) δ 2.04

(3H, s), 3.85 (3H, s), 5.43 (1H, s), 7.12 (2H, d), 7.53

(1H, t), 7.61 (3H, d), 7.84 (3H, t), 8.63 (1H, d), 11.09

(1H, br s), 12.30 (1H, br s); IR (固体) 1622, 1598,

1552, 1492, 1404, 1340, 1292, 1249, 1219, 1171, 1161; MS 364.1 (M+H)⁺

30

(実施例 5) ([2-(2-エチルフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-5)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、淡黄色の固体 (融点 205-208°C) を得た;

【0490】

【化 5 4】

^1H NMR (DMSO) δ 2.05

(3H, s), 5.19 (1H, s), 7.38 (1H, t), 7.52-7.64 (3H, m),

7.68 (2H, d), 7.90 (1H, t), 8.68 (1H, d); IR (固体)

3262, 2967, 1632, 1605, 1558, 1492, 1434, 1403, 1344,

1294, 1224, 1162; MS 362.1 (M+H)⁺

40

(実施例 6) ({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニルスルファニル]}- 50

キナゾリン-4-イル} - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I Ia-6)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、淡黄色の固体 (融点 > 300 °C) を得た ;

【0491】

【化55】

¹H NMR (DMSO) δ 1.98 (3H, s), 5.37 (1H, s), 7.50 (1H, t), 7.59 (2H, d), 7.84 (1H, d), 8.32 (1H, s), 8.40 (2H, s), 8.66 (1H, d), 10.73 (1H, br s); IR (固体) 1628, 1603, 1577, 1548, 1512, 1493, 1448, 1417, 1354, 1275, 1196, 1124; MS 470.1 (M+H)⁺

10

(実施例 7) ([2-(2-クロロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル] - 5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I Ia-7)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、淡黄色の固体 (融点 262-263 °C) を得た ;

【0492】

【化56】

¹H NMR (DMSO) δ 2.05 (3H, s), 5.35 (1H, s), 7.52 (2H, t), 7.65 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.83 (1H, t), 7.88 (1H, d), 8.62 (1H, d), 10.97 (1H, br s); IR (固体) 1621, 1603, 1569, 1544, 1491, 1448, 1400, 1376, 1336, 1288, 1208; MS 368.0 (M+H)⁺

20

(実施例 8) ([2-(2,3-ジクロロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I Ia-8)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、淡黄色の固体 (融点 > 300 °C) を得た ;

【0493】

【化57】

¹H NMR (DMSO) δ 2.05 (3H, s), 5.34 (1H, s), 7.50 (2H, m), 7.60 (1H, d), 7.75 (1H, t), 7.88 (2H, m), 8.62 (1H, d), 10.72 (1H, br s); IR (固体) 1632, 1609, 1561, 1532, 1492, 1432, 1400, 1380, 1345, 1298, 1228, 1162, 1125; MS 402.0 (M+H)⁺

30

(実施例 9) ([2-(3-クロロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I Ia-9)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、淡黄色の固体 (融点 248-249 °C) を得た ;

【0494】

【化58】

¹H NMR (DMSO) δ 2.05 (3H, s), 5.42 (1H, s), 7.55 (2H, m), 7.66 (3H, m), 7.81 (1H, s), 7.85 (1H, t), 8.62 (1H, d), 11.10 (1H, br s); IR (固体) 1628, 1611, 1551, 1487, 1432, 1410, 1341, 1292, 1217, 1165; MS 368.0 (M+H)⁺

40

(実施例 10) ([2-(1-メチルイミダゾール-2-イルスルファニル)-キナゾリ

50

ン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I Ia-10)) : 上記の方法Eと類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点255-256℃) を得た ;

【0495】

【化59】

¹H NMR (DMSO) δ

2.19 (3H, s), 3.59 (1H, s), 5.51 (1H, s), 7.18 (1H, s),
7.45 (1H, t), 7.57 (1H, s), 7.59 (1H, d), 7.77 (1H, t),
8.57 (1H, d), 10.57 (1H, s), 12.13 (1H, br s); IR (固体)
1628, 1565, 1550, 1532, 1492, 1430, 1376, 1333, 1292,
1278, 1211; MS 338.2 (M+H)⁺

10

(実施例11) ([2-(2-ヒドロキシフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I Ia-11)) : 上記の方法Eと類似の様式で調製し、淡黄色の固体 (融点273-275℃) を得た ;

【0496】

【化60】

¹H NMR (DMSO) δ 2.06

(3H, s), 5.41 (1H, s), 6.99 (1H, t), 7.07 (1H, d), 7.50
(1H, t), 7.57-7.62 (2H, m), 7.73 (1H, d), 7.94 (1H, t),
8.71 (1H, d), 10.29 (1H, br s), 11.66 (1H, br s); IR
(固体) 1623, 1597, 1552, 1485, 1442, 1404, 1354, 1341,
1289, 1221, 1165; MS 350.1 (M+H)⁺

20

(実施例12) ([2-(2,4-ジフルオロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I Ia-12)) : 上記の方法Eと類似の様式で調製し、淡黄色の固体 (融点256-258℃) を得た ;

【0497】

【化61】

¹H NMR (DMSO)

2.10 (3H, s), 5.41 (1H, s), 7.33 (1H, t), 7.51-7.58 (2H,
m), 7.65 (1H, d), 7.82-7.91 (2H, m), 8.63 (1H, d), 11.06
(1H, br s); IR (固体) 1626, 1608, 1556, 1482, 1409,
1341, 1288, 1270, 1219, 1162, 1140; MS 370.1 (M+H)⁺

30

(実施例13) ([2-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I Ia-13)) : 上記の方法Eと類似の様式で調製し、淡黄色の固体 (融点229-232℃) を得た ;

【0498】

【化62】

40

¹H NMR (DMSO) δ

2.05 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.39 (1H, s),
6.95 (1H, d), 7.30 (2H, d), 7.60 (1H, t), 7.77 (1H, d),
7.94 (1H, t), 8.72 (1H, d), 11.66 (1H, br s); IR (固体)
1625, 1607, 1551, 1503, 1436, 1404, 1342, 1290, 1254,
1237, 1218, 1161, 1137; MS 394.1 (M+H)⁺

(実施例 14) ([2-(3-メチルフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]
(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-14)): 上記の方法
E と類似の様式で調製し、淡黄色の固体 (融点 249-250 °C) を得た;

【0499】

【化63】

¹H NMR (DMSO) δ 2.06

(3H, s), 2.36 (3H, s), 5.31 (1H, s), 7.45 (2H, d), 7.48-
7.58 (3H, m), 7.61 (1H, d), 7.88 (1H, t), 8.68 (1H, d),
11.66 (1H, br s); IR (固体) 1617, 1587, 1558, 1496,
14414, 1387, 1341, 1283, 1221, 1162, 1140; MS 348.1 (M+H)⁺

(実施例 15) ([2-(2-メトキシフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]
(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-15)): 上記の方法
E と類似の様式で調製し、淡黄色の固体 (融点 237-239 °C) を得た;

【0500】

【化64】

¹H NMR (DMSO) δ 2.07

(3H, s), 3.71 (3H, s), 5.35 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.23
(1H, d), 7.55 (1H, t), 7.60-7.67 (3H, m), 7.87 (1H, t),
8.66 (1H, d), 11.20 (1H, br s); IR (固体) 1632, 1606,
1561, 1480, 1430, 1405, 1344, 1292, 1276, 1251, 1224; MS
364.1 (M+H)⁺

(実施例 16) ([2-(2-ナフタレンイルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]
(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-16)): 上記の方法
E と類似の様式で調製し、淡黄色の固体 (融点 267-270 °C) を得た;

【0501】

【化65】

¹H NMR (DMSO) δ 2.05

(3H, s), 5.09 (1H, s), 7.57 (1H, t), 7.62-7.75 (4H, m),
7.90 (1H, t), 8.07 (3H, t), 8.40 (1H, s), 8.66 (1H, d),
11.28 (1H, br s); IR (固体) 1624, 1606, 1550, 1487,
1435, 1407, 1341, 1285, 1216, 1158; MS 384.1 (M+H)⁺

(実施例 17) ([2-(2,6-ジクロロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]
(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-17)): 上記の方法
E と類似の様式で調製し、淡茶色の固体 (融点 > 300 °C) を得た;

【0502】

【化66】

¹H NMR (DMSO) δ 2.11

(3H, s), 5.49 (1H, s), 7.49 (1H, t), 7.59-7.67 (2H, m),
 7.76 (2H, d), 7.81 (1H, d), 8.60 (1H, d), 10.60 (1H, s);
 IR (固体) 1618, 1599, 1565, 1533, 1486, 1424, 1401,
 1361, 1344, 1285, 1246, 1216, 1188, 1172; MS 402.0 (M+H)⁺

(実施例 18) ([2-(3,4-ジクロロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-18)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、淡黄色の固体 (融点 268-272℃) を得た;
 【0503】
 【化67】

10

¹H NMR (DMSO) δ

2.11 (3H, s), 5.47 (1H, s), 7.56 (1H, t), 7.68-7.72 (2H, m), 7.83 (2H, d), 7.88 (1H, t), 8.05 (1H, d), 8.66 (1H, d); IR (固体) 1628, 1607, 1556, 1488, 1436, 14412, 1399, 1367, 1341, 1288, 1216, 1166; MS 402.0 (M+H)⁺

(実施例 19) ([2-(ベンズイミダゾール-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-19)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、灰色の固体 (融点 192-196℃) を得た;
 【0504】
 【化68】

20

¹H NMR (DMSO) δ

1.60 (3H, s), 5.48 (1H, s), 7.44 (2H, m), 7.53 (1H, t), 7.69 (2H, d), 7.76 (2H, m), 7.85 (1H, t), 8.64 (1H, d), 10.79 (1H, s); IR (固体) 1618, 1606, 1569, 1537, 1487, 1411, 1395, 1369, 1343, 1288, 1273, 1170; MS 374.1 (M+H)⁺

30

(実施例 20) ([2-(2-アミノフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-20)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、明るい黄色の固体 (融点 257-259℃) を得た;
 【0505】
 【化69】

¹H NMR (DMSO) δ 2.11-

2.30 (3H, 2xbr s), 6.10 (1H, br s), 7.10-7.80 (7H, m), 8.60 (1H, br s), 9.80 (1H, br s), 10.80 (1H, br s); IR (固体) 1623, 1591, 1567, 1538, 1496, 1483, 1410, 1351

40

(実施例 21) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル)-アミン (IIa-21)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、黄色の固体 (融点 233-236℃) を得た;
 【0506】
 【化70】

¹H NMR (DMSO) δ 0.89

(2H, d), 0.98 (2H, d), 1.67 (1H, m), 5.48 (1H, s), 7.54 -
7.73 (7H, m), 7.89 (1H, t), 8.68 (1H, d), 11.60 (1H, br
s); IR (固体) 1629, 1606, 1577, 1546, 1509, 1484, 1438,
1413, 1370, 1291, 1219; MS 360.3 (M+H)⁺

(実施例 2 2) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(3-
メトキシカルボニルフェニルスルファニル) - キナゾリン-4-イル] - アミン (I I a
- 2 2)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 2 2 4 - 2 2 5 °C)

10

を得た;

【0 5 0 7】

【化 7 1】

¹H NMR (DMSO) δ 0.52 (2H, m), 0.86 (2H, m), 1.67 (1H, m),
3.86 (3H, s), 5.60 (1H, s), 7.45 (1H, t), 7.56 (1H, d),
7.66 (1H, t), 7.76 (1H, t), 7.93 (1H, d), 8.10 (1H, d),
8.18 (1H, s), 8.57 (1H, d), 10.48 (1H, br s), 12.07 (1H,
br s); IR (固体) 1724, 1617, 1593, 1567, 1526, 1478,
1432, 1400, 1361, 1343, 1283, 1260, 1218, 1169, 1128; MS
418.3 (M+H)⁺

20

(実施例 2 3) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(3-
メチルフェニルスルファニル) - キナゾリン-4-イル] - アミン (I I a - 2 3)) :
上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 2 4 1 - 2 4 3 °C) を得た;

【0 5 0 8】

【化 7 2】

¹H NMR

(DMSO) δ 0.55-0.63 (2H, m), 1.87-1.97 (1H, m), 1.67-1.79
(1H, m), 2.35 (3H, s), 5.72 (1H, s), 7.30-7.60 (6H, m),
7.68-7.78 (1H, m), 8.50-8.60 (1H, d), 10.38 (1H, s), 12.02
(1H, s); IR (固体) 1617, 1594, 1568, 1529, 1480, 1401,
1344, 1287, 1176, 758, 665, 656; MS (M+H)⁺

30

(実施例 2 4) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(3-
メトキシフェニルスルファニル) - キナゾリン-4-イル] - アミン (I I a - 2 4)) :
上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 2 3 2 - 2 3 4 °C) を得た;

【0 5 0 9】

【化 7 3】

40

¹H NMR

(DMSO) δ 0.55-0.62 (2H, m), 0.88-0.97 (2H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 3.79 (3H, s), 5.79 (1H, s), 7.08 (1H, d), 7.22-7.29 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.60 (1H, d), 7.79 (1H, t), 8.57 (1H, d), 10.40 (1H, s), 12.04 (1H, s); IR

(固体) 3100, 1618, 1592, 1567, 1527, 1477, 1402, 1345, 1284, 1246, 1231, 1171, 1041, 1001, 969, 826, 761, 692, 667; MS (M+H)⁺

10

(実施例 25) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル) - キナゾリン-4-イル] - アミン (IIa-25)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 250-252℃) を得た;

【0510】

【化74】

¹H NMR

(DMSO) δ 0.54-0.60 (2H, m), 0.83-0.91 (2H, m), 1.68-1.77 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.79 (1H, s), 7.10 (1H, d), 7.20-7.26 (2H, m), 7.45 (1H, t), 7.57 (1H, d), 7.77 (1H, t), 8.55 (1H, d), 10.45 (1H, s), 12.04 (1H, m);

20

IR (固体) 1617, 1593, 1567, 1530, 1504, 1479, 1457, 1439, 1398, 1364, 1347, 1288, 1269, 1250, 1232, 1181, 1169, 1138, 1037, 1020, 997, 972, 882, 846, 804, 764, 750; MS (M+H)⁺

(実施例 26) ([2-(3-カルボキシフェニルスルファニル) - キナゾリン-4-イル] - (5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (IIa-26)) : 方法 G に従って、IIa-22 から調製し、黄色の固体 (融点 > 300℃) を得た;

30

【0511】

【化75】

¹H NMR (DMSO) δ 0.53 (2H, d), 0.86 (2H,

d), 1.65 (1H, m), 5.37 (1H, s), 7.55 (1H, t), 7.68 (1H, t), 7.81 (1H, d), 7.88 (1H, t), 7.95 (1H, d), 8.15 (1H, d), 8.15 (1H, s), 8.71 (1H, d), 11.32 (1H, br s); IR

40

(固体) 1702, 1626, 1609, 1559, 1490, 1412, 1355, 1293, 1222, 1170; MS 404.7 (M+H)⁺

(実施例 27) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(ナフタレン-2-イルスルファニル) - キナゾリン-4-イル] - アミン (IIa-27)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 285-288℃) を得た;

【0512】

【化76】

¹H NMR (DMSO) δ

0.25 (2H, br s), 0.52 (2H, br s), 0.87 (1H, m), 5.54 (1H, br s), 7.42 - 7.77 (4H, m), 8.00 (3H, m), 8.30 (1H, br s), 8.56 (1H, br d), 10.42 and 11.88 (1H, 2 x br s); IR

(固体) 1615, 1592, 1562, 1527, 1476, 1398, 1366, 1287, 1240, 1216, 1167, 1158, 1142, 1128, 996, 965; MS

410.7(M+H)⁺

(実施例 28) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(2, 4-ジフルオロフェニルスルファニル) - キナゾリン-4-イル] - アミン (IIa-28)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 250 - 253 °C) を得た ;

【0513】

【化77】

¹H

NMR (DMSO) δ 0.61 (2H, m), 0.91 (2H, m), 1.74 (1H, m), 5.67 (1H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 7.44-7.48 (3H, m), 7.53-7.81 (2H, brm), 8.55 (1H, m), 10.47 and 12.10 (1H, 2 x br s); IR (固体) 1614, 1598, 1565, 1525, 1479, 1423, 1398, 1366, 1345, 1285, 1267, 1243, 1213, 1168, 1143, 1114, 1026, 995, 968; MS 396.6(M+H)⁺

(実施例 29) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(ナフトレン-2-イルスルファニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル] - アミン (IIa-29)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 244 °C) を得た ;

【0514】

【化78】

¹H NMR (DMSO) δ 0.13 (2H, s), 0.45 (2H, s), 0.79 (1H, s), 1.73 (4H, s), 2.42 (2H, s), 2.58 (2H, s), 5.28 (1H, s), 7.58 (2H, d), 7.61 (2H, d), 7.97 (3H, d), 8.23 (1H, s), 8.56 (1H, s), 11.63 (1H, s); IR (固体) 1594, 1561, 1514, 1477, 1423, 1333, 1279, 1251, 990, 808, 744, 657, 651; MS 414.7(M+H)⁺

(実施例 30) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(2, 3-ジクロロフェニルスルファニル) - キナゾリン-4-イル] - アミン (IIa-30)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 250 - 252 °C) を得た ;

【0515】

【化79】

¹H

NMR (DMSO) δ 0.60 (2H, d), 0.93 (2H, d), 1.70 (1H, m),
5.54 (1H, s), 7.47 (2H, m), 7.57 (1H, d), 7.76 (1H, t),
7.86 (2H, d), 8.57 (1H, d), 10.48 (1H, s), 12.04 (1H, s);
IR (固体) 1616, 1601, 1570, 1528, 1486, 1432, 1400,
1367, 1335, 1285, 1246, 1210, 1159, 1146, 1051, 1033,
1021, 997; MS 428.6 (M+H)⁺

(実施例 3 1) ([2-(3-クロロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]
(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-31)): 上
記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 235-238°C) を得た
;

【0516】

【化80】

¹H NMR (DMSO) δ

0.58 (2H, d), 0.92 (2H, d), 1.75 (1H, m), 5.71 (1H, s),
7.44 (1H, t), 7.50 - 7.63 (4H, m), 7.73 (1H, s), 7.75
(1H, t), 8.57 (1H, d), 10.46 (1H, s), 12.08 (1H, s); IR
(固体) 1616, 1593, 1562, 1528, 1479, 1456, 1406, 1367,
1343, 1286, 1244, 1216, 1176, 1067, 1051, 997; MS
394.7 (M+H)⁺

(実施例 3 2) ([2-(2-クロロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]
(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-32)): 上
記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 255-257°C) を得た
;

【0517】

【化81】

¹H NMR (DMSO) δ

0.59 (2H, d), 0.91 (2H, d), 1.71 (1H, m), 5.62 (1H, s),
7.45 (2H, m), 7.57 (1H, m), 7.69 (1H, d), 7.75 (1H, t),
7.85 (1H, d), 8.56 (1H, d), 10.43 (1H, s), 12.03 (1H, s);
IR (固体) 1619, 1596, 1564, 1529, 1480, 1446, 1398,
1370, 1343, 1289, 1246, 1218, 1165, 1148, 1089, 1054,
1030, 997; MS 394.7 (M+H)⁺

(実施例 3 3) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(3,
4-ジメチルフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン (IIa-33)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 255-256°C)
を得た ;

【0518】

【化82】

10

20

30

40

¹H

NMR (DMSO) δ 0.56 (2H, m), 0.90 (2H, m), 1.67 (1H, m),
 2.26 and 2.29 (6H, 2 x s), 5.75 (1H, br s), 7.26 (1H, m),
 7.35-7.55 (4H, m), 7.74 (1H, m), 8.54 (1H, br s), 10.44
 and 12.06 (2H, 2 x br s); IR (固体) 1617, 1596, 1569,
 1526, 1479, 1459, 1404, 1366, 1343, 1287, 1243, 1218,
 1167, 1145, 1017, 996, 966; MS 388.3 (M+H)⁺

10

(実施例 3 4) ([2-(ベンズイミダゾール-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (II a-3 4)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 201-203 °C) を得た;

【0519】

【化83】

¹H

NMR (DMSO) δ 0.44 (2H, m), 0.71 (2H, m), 1.17 (1H, m),
 5.72 (1H, m), 7.23 (2H, m), 7.51-7.81 (5H, m), 8.59 (1H,
 m), 10.59, 12.06 および 13.17 (3H, 3 x br s); IR (固体)
 1617, 1601, 1572, 1532, 1485, 1402, 1374, 1341, 1290,
 1273, 1209, 1168, 1024, 1010, 965; MS 400.2 (M+H)⁺

20

(実施例 3 5) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(4-メトキシカルボニルフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン (II a-3 5)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 245-246 °C) を得た;

【0520】

【化84】

30

¹H NMR (DMSO) δ 0.47 (2H, br s), 0.80 (2H, br s),
 1.62 (1H, m), 3.85 (3H, s), 5.69 (1H, br s), 7.46 (1H,
 m), 7.58 (1H, m), 7.76-7.81 (3H, m), 8.02-8.05 (2H, m),
 8.57 (1H, m), 10.48 および 12.11 (2H, 2 x br s); IR (固体)
 1721, 1712, 1616, 1596, 1572, 1564, 1523, 1481, 1435,
 1404, 1360, 1346, 1277, 1181, 1114, 1106, 996, 971; MS
 418.2 (M+H)⁺

(実施例 3 6) ([2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (II a-3 6)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 239-241 °C) を得た;

40

【0521】

【化85】

¹H

NMR (DMSO) δ 0.57 (2H, m), 0.83 (2H, m), 1.69 (1H, m),
 2.02 (3H, s), 5.73 (1H, br s), 7.41 (1H, m), 7.53-7.57
 (3H, m), 7.73-7.75 (3H, m), 8.54 (1H, m), 10.18, 10.39
 および 11.98 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1665, 1618, 1607,
 1586, 1572, 1564, 1529, 1482, 1387, 1343, 1320, 1287,
 1243, 1221, 1162, 1005, 968; MS 417.2 (M+H)⁺

(実施例 37) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(ナフ
 タレン-1-イルスルファニル) - キナゾリン-4-イル] - アミン (IIa-37))
 : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 271-273 °C) を
 得た;

【0522】

【化86】

¹H

NMR (DMSO) δ 0.46-0.47 (2H, m), 0.87-0.89 (2H, m), 1.57
 (1H, m), 5.01 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.52-7.54 (3H, m),
 7.64 (1H, m), 7.75 (1H, m), 7.98 (1H, m), 8.06 (1H, m),
 8.17 (1H, m), 8.28 (1H, m), 8.50 (1H, m), 10.29 (1H, br
 s), 11.84 (1H, br s); IR (固体) 1615, 1592, 1567, 1528,
 1483, 1401, 1362, 1343, 1285, 1242, 1219, 1173, 998, 963;
 MS 410.2 (M+H)⁺

(実施例 38) ([2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル) - キナゾリン-4-
 イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (IIa-38)) : 上
 記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 268-271 °C) を得た

【0523】

【化87】

¹H NMR (DMSO) δ 2.02

(3H, s), 2.09 (3H, s), 5.56 (1H, s), 7.40 (1H, t), 7.55
 (3H, m), 7.75 (3H, d), 8.55 (1H, d), 10.21 (1H, s), 10.40
 (1H, s), 12.03 (1H, s); IR (固体) 1662, 1620, 1599,
 1572, 1531, 1438, 1397, 1370, 1358, 1341, 1323, 1312,
 1278, 1265, 1245, 1216, 1161, 1006, 966; MS 391.2 (M+H)⁺

(実施例 39) ([2-(4-メタンスルホニルアミノ-フェニルスルファニル) - キナ
 ゾリン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (IIa-
 39)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 219-22
 2 °C) を得た;

【0524】

【化88】

10

20

30

40

¹H

NMR (DMSO) δ 2.15 (3H, s), 2.61 (3H, s), 5.84 (1H, s),
6.91 (2H, d), 7.22 (2H, d), 7.36 (1H, s), 7.52 (1H, d),
7.69 (1H, s), 8.53 (1H, d), 10.31 (1H, s), 11.96 (1H, s);

IR (固体) 1621, 1602, 1584, 1567, 1528, 1486, 1351,
1287, 1253, 1207, 1179, 1102, 1091, 983; MS 427.0(M+H)⁺

(実施例 40) ([2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-7-メトキシ-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-40)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 291-293°C) を得た;

【0525】

【化89】

¹H NMR

(DMSO) δ 2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 3.87 (3H, s), 5.55
(1H, s), 6.96 (1H, s), 6.99 (1H, d), 7.55 (2H, d), 7.73
(2H, d), 8.45 (1H, d), 10.21 (1H, s), 10.23 (1H, s),
11.99 (1H, s); IR (固体) ; MS 421.2(M+H)⁺

(実施例 41) ([2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-8-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-41)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 262-264°C) を得た;

【0526】

【化90】

¹H NMR (DMSO) δ 1.94 (2H, quint.), 2.03 (3H, s),
2.09 (3H, s), 2.38 (4H, s), 2.45 (2H, t), 3.58 (4H, s),
4.11 (2H, t), 5.60 (1H, s), 7.24 (1H, d), 7.30 (1H, t),
7.57 (2H, d), 7.73 (2H, d), 8.07 (1H, d), 10.20 (1H, s),
10.24 (1H, s), 12.02 (1H, br s); IR (固体) 3245, 3045,
2954, 2918, 2845, 1663, 1609, 1586, 1527, 1468, 1391,
1332, 1268, 1254, 1159, 1136, 1114, 1054, 995, 823 ; MS
534.4(M+H)⁺

(実施例 42) ([2-(4-メトキシカルボニルフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-42)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 257-260°C) を得た;

【0527】

【化91】

¹H

NMR (DMSO) δ 1.95 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.51 (1H, br s),
 7.39 (1H, br s), 7.51 (1H, br s), 7.70 (1H, br s), 7.81
 (2H, d), 8.04 (2H, d), 8.51 (1H, br s), 10.48 (1H, br s),
 12.03 (1H, br s); IR (固体) 1718, 1618, 1599, 1568,
 1531, 1481, 1434, 1395, 1362, 1342, 1286, 1247, 1216,
 1156, 1116, 1018, 1003, 968; MS 392.2 (M+H)⁺

(実施例 43) ([2-(4-カルボキシフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-43)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 263-265℃) を得た;

【0528】

【化92】

¹H NMR (DMSO) δ 1.98

(3H, s), 5.50 (1H, s), 7.46 (1H, t), 7.60 (1H, d), 7.78
 (3H, m), 8.02 (2H, d), 8.58 (1H, d), 10.58 (1H, s), 12.50
 (1H, br s); IR (固体) 1623, 1605, 1574, 1560, 1533,
 1490, 1401, 1349, 1318, 1285, 1249, 1216, 1174, 1131,
 1088, 1018; MS 378.2 (M+H)⁺

(実施例 44) ([2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-8-メトキシキナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-44)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 247-249℃) を得た;

【0529】

【化93】

¹H

NMR (DMSO) 1.99 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.40
 (1H, s), 7.31 (1H, d), 7.38 (1H, t), 7.57 (2H, d), 7.76
 (2H, d), 8.11 (1H, d), 10.28 (1H, s), 10.61 (1H, s),
 12.11 (1H, br s); IR (固体) 3234, 3052, 2938, 1673,
 1618, 1591, 1536, 1481, 1459, 1390, 1372, 1345, 1317,
 1267, 1249, 1158, 1058, 985, 830; MS 421.2 (M+H)⁺

(実施例 45) ([2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-45)): 方法 I に従って、IIa-74 から調製され、オフホワイトの固体 (融点 153℃ (dec.)) を得た;

【0530】

【化94】

10

20

30

40

¹H

NMR (DMSO) δ 2.02 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.29 (2H, quint.), 3.16 (2H, m), 3.36 (4H, m), 3.57 (4H, m), 4.11 (2H, m), 5.58 (1H, s), 7.22-7.29 (2H, m), 7.55 (2H, d), 7.76 (2H, d), 8.07 (1H, d), 10.26 (1H, br s), 10.35 (1H, s), 12.06 (1H, br s); IR (固体) 1673, 1614, 1591, 1532, 1486, 1391, 1336, 1254, 1109, 1063, 995; MS 534.2 (M+H)⁺

10

(実施例 46) ([2-(4-ブロモフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-46)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 > 300 °C) を得た;

【0531】

【化95】

¹H NMR (DMSO) δ 2.15 (3H, s), 5.63 (1H, br s), 7.44 (1H, m), 7.55-7.62 (3H, m), 7.69-7.77 (3H, m), 8.56 (1H, m), 10.47 および 12.12 (2H, 2 x br s); IR (固体) 1615, 1597, 1565, 1525, 1478, 1396, 1362, 1339, 1285, 1218, 1158, 1034, 1009, 967; MS 412.1/414.1 (M+H)⁺

20

(実施例 47) ([2-(3-ブロモフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-47)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 > 280-281 °C) を得た;

【0532】

【化96】

¹H NMR (DMSO) δ 2.12 (3H, s), 5.54 (1H, br s), 7.46 (1H, m), 7.55-7.68 (3H, m), 7.75-7.88 (3H, m), 8.81 (1H, m), 10.49 および 12.11 (2H, 2 x br s); IR (固体) 1617, 1600, 1567, 1530, 1483, 1399, 1362, 1342, 1282, 1200, 1168, 1054, 1034, 1005, 967; MS 412.2/414.2 (M+H)⁺

30

(実施例 48) ([2-(4-イソプロパンスルホニルアミノフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-48)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 294-297 °C) を得た;

【0533】

【化97】

40

¹H NMR

(DMSO) δ 1.26 (6H, d), 2.13 (3H, s), 5.75 (1H, s), 7.34 (2H, d), 7.41 (1H, t), 7.54 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.73 (1H, t), 8.53 (1H, d), 10.16 (1H, s), 10.42 (1H, s), 12.07 (1H, br s); IR (固体) 1613, 1593, 1560, 1530, 1482, 1384, 1364, 1346, 1320, 1290, 1265, 1243, 1216, 1169, 1141, 1084, 1056, 1019, 999, 969, 916; MS 455.2(M+H)⁺

10

(実施例 49) ([2-(4-イソブチルイルアミノフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-49)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 285-287 °C) を得た;

【0534】

【化98】

¹H

NMR (DMSO) δ 1.12-1.13 (6H, m), 1.99 (3H, s), 2.64 (1H, m), 5.52 (1H, br s), 7.41 (1H, m), 7.54-7.57 (3H, m), 7.72-7.77 (3H, m), 8.54 (1H, m), 10.12, 10.41 および 12.04 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1704, 1680, 1617, 1590, 1566, 1516, 1481, 1395, 1358, 1341, 1286, 1247, 1214, 1155, 1052, 1032, 1006, 969; MS 419.3(M+H)⁺

20

(実施例 50) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(4-プロピオニルアミノフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン (IIa-50)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 281-282 °C) を得た;

30

【0535】

【化99】

¹H NMR (DMSO) δ 1.11-1.13 (3H, m), 1.98 (3H, s), 2.33 (2H, m), 5.51 (1H, br s), 7.41 (1H, m), 7.55-7.57 (3H, m), 7.71-7.78 (3H, m), 8.54 (1H, m), 10.11, 10.41 および 12.04 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1654, 1621, 1599, 1571, 1527, 1476, 1398, 1358, 1341, 1286, 1244, 1216, 1155, 1006, 969; MS 405.3(M+H)⁺

40

(実施例 51) ([2-(4-シクロプロパンカルボニルアミノフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-51)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 300-303 °C) を得た;

【0536】

【化100】

^1H NMR (DMSO) δ 0.82-0.84 (4H, m), 1.83 (1H, m), 2.01 (3H, s), 5.55 (1H, br s), 7.39-7.41 (2H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.72-7.77 (2H, m), 8.53-8.55 (2H, m), 10.40, 10.46 および 12.03 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1664, 1614, 1591, 1560, 1526, 1480, 1432, 1390, 1344, 1288, 1240, 1194, 1177, 1152, 997; MS 417.2 (M+H)⁺

(実施例 5 2) ([2-(4-アセトアミド-フェニルスルファニル)-8-ヒドロキシキナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I I a-5 2)): 黄褐色の固体 (融点 258-259°C);

【0537】

【化101】

^1H NMR (DMSO) δ 1.99

(3H, s), 2.09 (3H, s), 5.45 (1H, s), 7.10 (1H, d), 7.22 (1H, t), 7.57 (2H, d), 7.75 (2H, d), 7.95 (1H, d), 9.35 (1H, s), 10.22 (1H, s), 10.26 (1H, s), 12.00 (1H, br s);

IR (固体) 3295, 3272, 3181, 3109, 1654, 1591, 1527, 1482, 1459, 1386, 1368, 1314, 1268, 1141, 1077, 991, 814; MS 407.2 (M+H)⁺

(実施例 5 3) ([2-(4-アセトアミド-フェニルスルファニル)-7-ニトロキナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I I a-5 3)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、黄色の固体を得た;

【0538】

【化102】

^1H NMR (DMSO)

δ 2.02 (3H, s), 2.09 (3H, s), 5.54 (1H, s), 7.58 (2H, d), 7.75 (2H, d), 8.08 (1H, d), 8.22 (1H, s), 8.80 (1H, d), 10.24 (1H, s), 10.85 (1H, s), 12.15 (1H, s); IR (固体); MS 436.2 (M+H)⁺

(実施例 5 4) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-{2-[4-(プロパン-1-スルホニルアミノ)-フェニルスルファニル]-キナゾリン-4-イル}-アミン (I I a-5 4)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 272-273°C) を得た;

【0539】

【化103】

^1H NMR (DMSO) δ 0.95 (3H, t), 1.71 (2H, m), 2.13 (3H, s), 3.18 (2H, t), 5.70 (1H, s), 7.31 (2H, d), 7.41 (1H, t), 7.52 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.73 (1H, t), 8.55 (1H, d), 10.16 (1H, s), 10.42 (1H, s), 12.07 (1H, s); IR (固体) 1615, 1594, 1563, 1530, 1481, 1389, 1362, 1346, 1325, 1291, 1245, 1147, 969; MS 455.2 (M+H)⁺

(実施例 5 5) ([2-(4-エチルスルホニルアミノ-フェニルスルファニル)-キナ

ゾリン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (IIa-55)) : 上記の方法Eと類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 279-280 °C) を得た ;

【0540】

【化104】

^1H NMR (DMSO) δ 1.28 (3H, t), 2.19 (3H, s), 3.25 (2H, m), 5.76 (1H, s), 7.36 (2H, d), 7.48 (1H, t), 7.53 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.80 (1H, t), 8.61 (1H, d), 10.23 (1H, s), 10.49 (1H, s), 12.13 (1H, s); IR (固体) 1615, 1597, 1564, 1532, 1506, 1485, 1455, 1388, 1361, 1347, 1323, 1294, 1218, 1150, 1033, 1016, 998, 968, 918; MS 441.2 (M+H)⁺

10

(実施例56) ([2-(4-アセトアミド-フェニルスルファニル)-7-ヒドロキシアミノキナゾリン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (IIa-56)) : 方法Jに従って、IIa-53から調製し、黄色の固体を得た ;

【0541】

【化105】

^1H NMR (DMSO) δ 1.97 (3H, s), 2.11 (3H, s), 5.19 (1H, s), 6.88-6.91 (2H, m), 7.65 (2H, d), 7.85 (2H, d), 8.44 (1H, d), 9.27 (1H, br s), 10.49 (1H, s), 11.38 (1H, s), 14.58 (1H, br s); IR (固体) ; MS 422.2 (M+H)⁺

20

(実施例57) ([2-(4-イソブタンカルボニルアミノ-フェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (IIa-57)) : 上記の方法Eと類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 281-282 °C) を得た ;

【0542】

【化106】

^1H NMR (DMSO) δ 0.95-0.97 (6H, m), 2.00 (3H, s), 2.12 (1H, m), 2.23-2.25 (2H, m), 5.56 (1H, s), 7.41 (1H, m), 7.54-7.57 (3H, m), 7.72-7.78 (3H, m), 8.54 (1H, m), 10.14, 10.41 および 12.03 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1737, 1658, 1618, 1599, 1566, 1530, 1483, 1432, 1394, 1364, 1343, 1313, 1287, 1242, 1216, 1167, 1151, 1003, 967; MS 433.2 (M+H)⁺

40

(実施例58) ([2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-フェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (IIa-58)) : 上記の方法Eと類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 243-246 °C) を得た ;

【0543】

【化107】

^1H NMR (DMSO) δ 1.50 (9H, s), 1.97 (3H, s), 5.40 (1H, s), 7.07 (2H, br s), 7.36 (1H, br s), 7.47 (2H, d), 7.58 (2H, d), 8.12 (1H, br s), 9.58 (1H, s), 11.24 (1H, br s); IR (固体) 1701, 1593, 1559, 1515, 1482, 1396, 1365, 1346, 1308, 1288, 1237, 1154, 1051, 1020, 969; MS 449.2 (M+H)⁺

(実施例 59) ([2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-7-アミノキナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-59)): 方法 K に従って、IIa-53 から調製し、オフホワイトの固体 (融点 264-265°C) を得た;

【0544】

【化108】

^1H NMR (DMSO) δ

1.99 (3H, s), 2.09 (1H, s), 5.53 (1H, s), 5.97 (2H, s), 6.47 (1H, s), 6.68 (1H, d), 7.52 (2H, d), 7.71 (2H, d), 8.15 (1H, d), 9.83 (1H, br s), 10.19 (1H, s), 10.87 (1H, br s); IR (固体); MS 406.2 (M+H)⁺

(実施例 60) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-アセチルアミノ)フェニルスルファニル]-キナゾリン-4-イル}-アミン (IIa-60)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 266-267°C) を得た

【0545】

【化109】

^1H NMR (DMSO) δ 2.03 (3H, s), 2.57 (4H, m), 3.23 (2H, s), 3.69 (4H, m), 5.58 (1H, s), 7.40 (1H, t), 7.55-7.62 (3H, m), 7.75 (1H, t), 7.80 (2H, d), 8.54 (1H, d), 10.02 (1H, s), 10.41 (1H, s), 12.03 (1H, s); IR (固体) 1686, 1598, 1564, 1533, 1515, 1484, 1387, 1362, 1348, 1291, 1113, 868, 801, 773; MS 476.4 (M+H)⁺

(実施例 61) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(4-メチルスルホニルアミノフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン (IIa-61)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 235-238°C) を得た;

【0546】

【化110】

^1H NMR (DMSO) δ 0.61 (2H, s), 0.92 (2H, d), 1.82 (1H, br s), 2.98 (3H, s), 5.90 (1H, s), 7.23 (2H, d), 7.41 (1H, t), 7.54 (3H, m), 7.72 (1H, t), 8.55 (1H, d), 10.16 (1H, br s), 10.38 (1H, s), 11.99 (1H, s); IR (固体) 1621, 1605, 1573, 1532, 1494, 1455, 1375, 1342, 1316, 1290, 1232, 1143, 1113, 985, 972; MS 453.3 (M+H) $^+$

(実施例 6 2) ([2-(4-アミノフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-62)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 $> 300^\circ\text{C}$) を得た

【0547】

【化111】

^1H NMR (DMSO) δ 2.16 (3H, s), 5.58 (1H, s), 6.78 (2H, d), 7.36 (2H, d), 7.64 (2H, m), 7.94 (1H, t), 8.74 (1H, d), 11.82 (1H, br s); IR (固体) 1615, 1591, 1561, 1532, 1495, 1480, 1387, 1363, 1344, 1288, 1244, 1148, 966; MS 349.2 (M+H) $^+$

(実施例 6 3) ([2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-63)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体を得た;

【0548】

【化112】

^1H NMR (DMSO) δ 2.11 (3H, s), 5.93 (1H, s), 7.31-7.68 (8H, m), 8.54 (1H, s), 10.17 (1H, s), 10.54 (1H, s), 12.38 (1H, s); IR (固体); MS 377.4 (M+H) $^+$

(実施例 6 4) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-{2-[4-(4-メルホリン-4-イル-ブチルアミノ)-フェニルスルファニル]-キナゾリン-4-イル}-アミン (IIa-64)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 $240-243^\circ\text{C}$) を得た;

【0549】

【化113】

^1H NMR (DMSO) δ 1.77 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.31-2.38 (8H, m), 3.57 (4H, m), 5.54 (1H, s), 7.39-7.76 (7H, m), 8.53 (1H, br m), 10.15 (1H, s), 10.41 (1H, s), 12.00 (1H, br s); IR (固体); MS 504.3 (M+H) $^+$

(実施例 6 5) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-{2-[4-(2-メルホリン-4-イル-エチルカルバモイル)-フェニルスルファニル]-キナゾリン-4-イル}-アミン (IIa-65)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 $246-248^\circ\text{C}$) を得た;

【0550】

【化114】

^1H NMR (DMSO) δ 1.97 (3H, s), 2.43 (4H, br s), 3.30 (2H, s), 3.42 (2H, m), 3.58 (4H, br s), 5.52 (1H, s), 7.43 (1H, t), 7.55 (1H, d), 7.76 (3H, m), 7.97 (2H, d), 8.56

(2H, m), 10.45 (1H, s), 12.05 (1H, br s); IR (固体) 1637, 1618, 1596, 1568, 1530, 1484, 1396, 1362, 1343, 1286, 1247, 1216, 1159, 1116, 1006, 967; MS 490.3(M+H)⁺

10

(実施例 66) ([8-メトキシ-2-(4-メチルスルホニルアミノ-フェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-66)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 275-277°C) を得た;

【0551】

【化115】

^1H NMR (DMSO) δ 2.10 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.58 (1H, s), 7.24 (1H, d), 7.26-7.36 (3H, m), 7.60 (2H, d), 8.07 (1H, d), 10.13 (1H, s), 11.26 (1H, s), 12.03 (1H, s); IR (固体) 3379, 1622, 1595, 1531, 1481, 1467, 1344, 1326, 1271, 1248, 1143, 1061, 993, 975, 924, 829; MS 457.2(M+H)⁺

20

(実施例 67) ({2-[4-(2-ジメチルアミノ-エチルカルバモイル)-フェニルスルファニル]-キナゾリン-4-イル}-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-67)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 192-193°C) を得た;

【0552】

【化116】

^1H NMR (DMSO) δ 1.99 (3H, s), 2.20 (6H, s), 2.42 (2H, t), 3.40 (2H, q), 5.56 (1H, s), 7.43 (1H, t), 7.57 (1H, d), 7.77 (3H, m), 7.92 (2H, d), 8.56 (2H, m), 10.44 (1H, s), 12.04 (1H, br s); IR (固体) 1650, 1618, 1593, 1561, 1525, 1481, 1419, 1395, 1361, 1337, 1287, 1247, 1214, 1165, 1004, 969; MS 448.3(M+H)⁺

30

(実施例 68) ({2-[4-(2-ジメチルアミノ-アセチルアミノ)-フェニルスルファニル]-キナゾリン-4-イル}-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-68)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 241-243°C) を得た;

40

【0553】

【化117】

^1H NMR (DMSO) δ 2.00 (3H, s), 2.33 (6H, s), 3.14 (2H, s), 5.60 (1H, s), 7.40 (1H, t), 7.58 (3H, m), 7.77

(1H, t), 7.76 (2H, d), 8.58 (1H, d), 10.04 (1H, s),
 10.42 (1H, s), 11.99 (1H, s).; IR (固体) 1707, 1617,
 1601, 1571, 1509, 1485, 1420, 1397, 1365, 1304, 1290,
 1243, 1215, 1161, 970, 847, 813, 765, 716, 683, 656; MS
 434.3 (M+H)⁺

(実施例 69) ([8-ヒドロキシ-2-(4-メチルスルホニルアミノ-フェニルスル
 ファニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-
 アミン (IIa-69)): 淡緑色の固体 (融点 291-293℃);

10

【0554】

【化118】

¹H NMR

(DMSO) δ 2.10 (3H, s), 3.09 (3H, s), 5.57 (1H, s), 7.11
 (1H, d), 7.24 (1H, t), 7.31 (2H, d), 7.62 (2H, d), 7.96
 (1H, d), 9.32 (1H, s), 10.16 (1H, s), 11.28 (1H, s),
 12.02 (1H, s); IR (固体) 3256, 1596, 1531, 1460, 1392,
 1317, 1334, 1296, 1267, 1146, 993, 968, 931, 824; MS
 443.2 (M+H)⁺

20

(実施例 70) ({2-[4-(3-ジメチルアミノ-プロピルカルバモイル)-フェニ
 ルスルファニル]-キナゾリン-4-イル}-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イ
 ル)-アミン (IIa-70)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、ピンクの固体 (融
 点 210-213℃) を得た;

【0555】

【化119】

¹H NMR (DMSO) δ 1.48 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.24
 (6H, s), 2.38 (2H, br s), 2.93 (2H, s), 5.57 (1H, s), 7.48
 (1H, t), 7.62 (1H, d), 7.80 (3H, m), 8.02 (2H, d), 8.61
 (1H, d), 8.74 (1H, s), 10.50 (1H, s), 12.15 (1H, br s); IR
 (固体) 1682, 1618, 1595, 1567, 1528, 1484, 1400, 1361,
 1344, 1285, 1247, 1219, 1172, 1084, 1006, 969; MS
 462.3 (M+H)⁺

30

(実施例 71) ({2-[4-(3-ジメチルアミノ-プロピオニルアミノ)-フェニ
 ルスルファニル]-キナゾリン-4-イル}-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イ
 ル)-アミン (IIa-71)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固
 体 (融点 280℃ (dec.)) を得た;

40

【0556】

【化120】

^1H NMR (DMSO) δ 2.09 (3H, s), 2.60 (6H, s),
2.93 (2H, m), 3.10 (2H, m), 5.64 (1H, s), 7.47 (1H, t),
7.59-7.70 (3H, m), 7.80-7.87 (3H, m), 8.61 (1H, d), 10.47
(1H, s), 10.48 (1H, s), 12.15 (1H, s).; IR (固体) 1670,
1619, 1598, 1586, 1571, 1534, 1515, 1481, 1397, 1364,
1348, 1286, 1178, 1162, 764; MS 448.4 (M+H)⁺

(実施例 7 2) ([2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-8-メトキシ-
キナゾリン-4-イル]-(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I Ia-7 2)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点
265-268°C) を得た;

【0557】

【化121】

^1H NMR (DMSO) δ 0.49-0.56 (2H, m), 0.79-0.83 (2H,
m), 1.55-1.70 (1H, m), 2.06 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.61
(1H, s), 7.25 (1H, d), 7.33 (1H, t), 7.56 (2H, d), 7.74
(2H, d), 8.07 (1H, d), 10.17 (1H, s), 10.26 (1H, s),
11.94 (1H, br s); IR (固体) 3250, 1671, 1617, 1595,
1536, 1480, 1460, 1396, 1373, 1335, 1254, 1160, 1131,
1071, 1011, 984, 869, 815; MS 447.4 (M+H)⁺

(実施例 7 3) ([2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-8-(3-ジメチ
ルアミノプロポキシ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-
3-イル)-アミン (I Ia-7 3)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホ
ワイトの固体 (融点 170-172°C) を得た;

【0558】

【化122】

^1H NMR (DMSO) δ 1.91 (2H,
quint.), 2.03 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.17 (6H, s), 2.40
(2H, t), 4.10 (2H, t), 5.59 (1H, s), 7.23 (1H, d), 7.30
(1H, t), 7.57 (2H, d), 7.73 (2H, d), 8.06 (1H, d), 10.20
(1H, s), 10.24 (1H, s), 12.02 (1H, br s); IR (固体)
3234, 3108, 1675, 1614, 1592, 1531, 1484, 1395, 1371,
1338, 1316, 1253, 1161, 1137, 1062, 1038, 994, 958, 823;
MS 492.4 (M+H)⁺

(実施例 7 4) ([2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-7-ヒドロキシ-
キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I Ia-7 4)) : 方法 H に従って、I Ia-40 から調製し、オフホワイトの固体 (融点 2
46-248°C) を得た;

【0559】

【化123】

¹H NMR (DMSO) δ

2.00 (3H, s), 2.08 (3H, s), 5.52 (1H, s), 6.78 (1H, s),
6.87 (1H, d), 7.54 (2H, d), 7.72 (2H, d), 8.37 (1H, d),
10.06 (1H, s); 10.17 (1H, s), 10.37 (1H, s), 11.95 (1H, br
s); IR (固体) 1661, 1633, 1594, 1572, 1539, 1492, 1420,
1389, 1359, 1298, 1223, 1176, 1148, 1087, 1026, 1010,
965; MS 407.4 (M+H)⁺

10

(実施例 75) ([2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-7-(3-ジメチ
ルアミノプロポキシ)-キナゾリン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-
3-イル)-アミン (IIa-75)): 上記の方法 I と類似の様式で調製し、オフホワ
イトの固体 (融点 249-250 °C) を得た;

【0560】

【化124】

¹H NMR (DMSO) δ 1.90 (2H,

quint.), 2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.19 (6H, s), 2.42
(2H, m), 4.12 (2H, t), 5.55 (1H, s), 6.93 (1H, s), 6.98
(1H, d), 7.55 (2H, d), 7.73 (2H, d), 8.43 (1H, d), 10.21
(1H, s), 10.23 (1H, s), 11.98 (1H, br s); IR (固体)
3272, 1677, 1615, 1571, 1558, 1530, 1501, 1434, 1420,
1394, 1344, 1320, 1292, 1263, 1222, 1168, 1048, 1034,
1005, 967, 864, 844; MS 492.4 (M+H)⁺

20

(実施例 76) ((2-{4-[2-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ
)-アセチルアミノ]-フェニルスルファニル}-キナゾリン-4-イル)- (5-メチ
ル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-76)): 上記の方法 E と類似の
様式で調製し、白色の固体 (融点 228-229 °C (dec.)) を得た;

30

【0561】

【化125】

¹H NMR (DMSO) δ 1.37 (3H, s),

1.40 (3H, s), 2.02 + 2.03 (3H, 2xs), 2.88 + 2.90 (3H,
2xs), 4.01 + 4.02 (2H, 2xs), 5.52 + 5.57 (1H, 2xs), 7.47
(1H, t), 7.55-7.63 (3H, m), 7.75-7.80 (3H, m), 8.60
(1H, d), 10.28 + 10.30 (1H, 2xs), 10.45 (1H, s), 12.08
(1H, s).; IR (固体) 1698, 1683, 1653, 1617, 1594, 1559,
1538, 1532, 1507, 1488, 1457, 1418, 1397, 1364, 1346,
1307, 1287, 1246, 1151, 842, 827, 759; MS 520.4 (M+H)⁺

40

(実施例 77) ({2-[4-(2-メチルアミノ-アセチルアミノ)-フェニルスル
ファニル]-キナゾリン-4-イル}- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-ア
ミン (IIa-77)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 242
-244 °C) を得た;

【0562】

【化126】

50

^1H NMR (DMSO) δ 2.01 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.32 (2H, s), 5.58 (1H, s), 7.45 (1H, t), 7.50-7.60 (3H, m), 7.75 (1H, t), 7.80 (2H, d), 8.55 (1H, d), 10.10 (1H, br s), 10.42 (1H, s), 12.02 (1H, s); IR (固体) 1674, 1619, 1598, 1570, 1525, 1483, 1417, 1363, 1345, 1298, 1285, 1247, 1160, 966, 827, 804, 784, 763, 712, 670, 653; MS 420.4 (M+H)⁺

10

(実施例 78) ([2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-8-フルオロキナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-78)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 257-259°C) を得た;

【0563】

【化127】

^1H NMR

(DMSO) δ 2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 5.49 (1H, s), 7.42 (1H, t), 7.57-7.68 (3H, m), 7.75 (2H, d), 8.40 (1H, d), 10.28 (1H, s), 10.75 (1H, s); ^{19}F NMR (DMSO) δ -127.3; IR (固体) 1690, 1670, 1637, 1609, 1588, 1543, 1519, 1493, 1456, 1434, 1395, 1366, 1332, 1315, 1289, 1254, 1242, 1032, 838, 829, 808, 744; MS 409.4 (M+H)⁺

20

(実施例 79) ((1H-インダゾール-3-イル)-(2-フェニルスルファニル-キナゾリン-4-イル)-アミン (IIa-79)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体を得た;

【0564】

【化128】

30

^1H NMR (DMSO) δ 7.07 (m, 3H), 7.19 (t, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.83 (t, 1H), 8.53 (d, 1H), 10.71 (s, 1H), 12.85 (s, 1H); MS 370.1 (M+H)⁺

(実施例 80) ({2-[(2-ヒドロキシエチル) フェニルアミノ] -キナゾリン-4-イル}-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIc-1)): 上記の方法 A と類似の様式で調製し、茶色の固体 (融点 217°C) を得た;

40

【0565】

【化129】

^1H NMR (DMSO) δ 1.99 (3H, s), 3.69 (2H, t), 4.05 (2H, t), 5.00 (1H, br s), 5.53 (1H, br s), 7.09 (1H, m), 7.25-7.40 (4H, m), 7.40-7.48 (2H, m), 7.54 (1H, m), 8.34 (1H, m), 10.07 (1H, s), 11.67 (1H, br s); IR (固体) 3395, 3155, 3052, 2934, 1623, 1598, 1577, 1475, 1434, 1393; MS 361.2 (M+H)⁺

50

(実施例 8 1) ([2-(メチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I I c-2)): 上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 154-156 °C) を得た;

【0566】

【化130】

^1H NMR (DMSO) δ 2.03 (3H, s),
3.51 (3H, s), 5.70 (1H, s), 7.13 (1H, m), 7.36-7.25 (3H, m),
7.48-7.37 (3H, m), 7.58 (1H, m), 8.38 (1H, d), 9.98 (1H,
s), 11.91 (1H s); IR (固体) 1621, 1598, 1578, 1540,
1494, 1473, 1398, 1374; MS 331.0 (M+H)⁺

10

(実施例 8 2) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-{2-[N-メチル-N-(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]-キナゾリン-4-イル}-アミン (I I c-3)): 上記の方法 A と類似の様式で調製し、黄色の固体 (融点 177 °C) を得た;

【0567】

【化131】

^1H
NMR(DMSO) δ 0.45 (2H, s), 0.84 (2H, s), 1.80 (1H, s),
3.16 (3H, s), 4.93 (2H, s), 6.18 (1H, br s), 7.10 (1H,
t), 7.34 (2H, s), 7.55 (1H, t), 7.64 (1H, s), 8.36 (1H,
d), 8.45 (1H, s), 8.52 (1H, s), 10.03 (1H, s), 12.17 (1H,
s); IR (固体) 3104, 2995, 2936, 1618, 1591, 1559, 1541,
1518, 1477, 1409, 1386, 1350, 1300, 1018, 991, 873, 827;
MS 372.3 (M+H)⁺

20

(実施例 8 3) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニルアミノ-キナゾリン-4-イル)-アミン (I I c-4)): 上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体を得た;

【0568】

【化132】

^1H NMR (DMSO @60°C) δ 2.27 (3H, s), 6.47 (1H, br s),
6.92 (1H, m), 7.31 (3H, m), 7.53 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.91
(2H, m), 8.37 (2H, d), 9.16 (1H, br s), 10.05 (1H, br s),
12.15 (1H, br s); IR (固体) 1623, 1601, 1573, 1541,
1478; MS 317.0 (M+H)⁺

40

(実施例 8 4) ((2-ベンジルアミノ-キナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I I c-5)): 上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 225-227 °C) を得た;

【0569】

【化133】

^1H NMR (DMSO) δ 2.20 (3H, s), 4.62 (2H, d),
7.18 (1H, s), 7.43-7.60 (8H, m), 8.22 (1H, s), 9.99 (1H,
br s), 12.05 (1H, br s); IR (固体) 1630, 1609, 1578,
1538, 1511; MS 331.0 (M+H)⁺

(実施例 85) ((2-シクロヘキシルアミノ-キナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I Ic-6)): 上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 280°C (dec.)) を得た;

【0570】

【化134】

10

^1H NMR (DMSO) δ 1.11-

1.44 (5H, m), 1.56 (1H, m), 1.71 (2H, m), 1.92 (2H, m),
2.26 (3H, s), 3.75 (1H, s), 6.63 (1H, br s), 7.04 (1H, s),
7.28 (1H, s), 7.51 (1H, m), 8.26 (1H, s), 9.97 (1H, br s),
12.08 (1H, br s), 12.75 (1H, br s); IR (固体) 2927, 2853,
1619, 1596, 1569, 1522, 1482; MS 323.0 (M+H)⁺

20

(実施例 86) ([2-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I Ic-7)): 上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフグリーンの固体 (融点 > 250°C) を得た;

【0571】

【化135】

^1H NMR (DMSO) δ 2.23 (3H, s), 4.15 (4H, m), 6.32
(1H, br s), 6.76 (1H, d), 7.16 (1H, t), 7.22 (1H, dd),
7.39 (1H, d), 7.57 (1H, t), 7.66 (1H, s), 8.34 (1H, d),
9.07 (1H, br s), 10.20 (1H, br s), 12.15 (1H, br s); IR
(固体) 3445, 3045, 2968, 2927, 2868, 1618, 1595, 1577,
1559, 1509, 1441, 1377, 1073; MS 375.1 (M+H)⁺

30

(実施例 87) ((2-シクロヘキシルメチルアミノ-キナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I Ic-8)): 上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 211°C) を得た;

【0572】

【化136】

^1H NMR (DMSO) δ 0.85-1.30 (5H,
m), 1.50-1.85 (6H, m), 2.22 (3H, s), 3.19 (2H, s), 6.50-
7.00 (1H, br s), 7.06 (1H, br s), 7.29 (1H, br s), 7.51
(1H, t), 8.26 (1H, br s), 9.97 (1H, br s), 12.04 (1H, br
s), 12.75 (1H, br s); IR (固体) 3333, 2927, 2850, 2831,
1627, 1609, 1577, 1540, 1508, 1449, 1422, 1340, 988; MS
337.4 (M+H)⁺

40

(実施例 88) ([2-(1H-インダゾール-6-イルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I Ic-9)): 上記の

50

方法Aと類似の様式で調製し、オフホワイトの固体（融点 $>250^{\circ}\text{C}$ ）を得た；

【0573】

【化137】

^1H NMR (DMSO) δ 2.24 (3H, s), 5.93 and 6.89 (1H, 2xbr s), 7.05-8.15 (6H, m), 8.25-8.90 (2H, m), 9.25 and 9.97 (1H, 2xbr s), 10.11 および 10.57 (1H, 2xbr s), 12.15 および 12.80 (2H, 2xbr s); IR (固体) 3456, 3315, 2923, 1613, 1600, 1577, 1549, 1467; MS 357.1 (M+H)⁺

10

(実施例89) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(ピリジン-3-イルメチルアミノ) - キナゾリン-4-イル] - アミン (I Ic-10)) : 上記の方法Aと類似の様式で調製し、オフホワイトの固体（融点 218°C ）を得た；

【0574】

【化138】

^1H NMR (DMSO) δ 2.20 (3H, s), 4.59 (2H, s), 6.30 (1H, br s), 7.10 (1H, s), 7.33 (2H, s), 7.54 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.61 (1H, s), 10.0 (1H, br s), 12.15 (1H, br s); IR (固体) 3308, 2945, 2919, 2858, 1623, 1593, 1577, 1552, 1501, 1475, 1449, 1383; MS 332.1 (M+H)⁺

20

(実施例90) ([2-(3-クロロフェニルアミノ) - キナゾリン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I Ic-11)) : 上記の方法Aと類似の様式で調製し、オフホワイトの固体（融点 $>250^{\circ}\text{C}$ ）を得た；

【0575】

【化139】

^1H NMR (DMSO) δ 2.29 (3H, s), 5.30-6.98 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.28 (2H, s), 7.51 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.46 (1H, s), 9.35 and 10.00 (1H, 2xbr s), 10.14 および 10.64 (1H, 2xbr s), 12.20 および 12.82 (1H, 2xbr s); IR (固体) 3447, 3078, 2945, 2914, 2863, 1618, 1600, 1572, 1549, 1472, 1440, 1403, 1372; MS 351.1 (M+H)⁺

40

(実施例91) ([2-(4-クロロフェニルアミノ) - キナゾリン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I Ic-12)) : 上記の方法Aと類似の様式で調製し、オフホワイトの固体（融点 $>250^{\circ}\text{C}$ ）を得た；

【0576】

【化140】

^1H NMR (DMSO) δ 2.27 (3H, s), 5.20-6.80 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.33 (2H, s), 7.51 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.99 (2H, d), 8.42 (1H, s), 9.29 および 9.93 (1H, 2xbr s), 10.13 および 10.55 (1H, 2xbr s), 12.19 および 12.81 (1H, 2xbr s); IR (固体) 3439, 3057, 2957, 1618, 1600, 1586, 1572, 1550, 1504, 1486, 1431, 1413, 1367; MS 351.1 (M+H)⁺

(実施例 9 2) ([2-(4-フルオロベンジルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I Ic-13)): 上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 216 °C) を得た;

【0577】

【化141】

^1H NMR (DMSO) δ 2.20 (3H, s), 4.56 (2H, d), 6.30 (1H, br s), 7.05-7.20 (3H, m), 7.31 (1H, d), 7.42 (2H, s), 7.54 (1H, t), 8.32 (1H, s), 10.01 および 10.34 (1H, 2xbr s), 12.09 および 12.75 (1H, 2xbr s); IR (固体) 3333, 2854, 1632, 1609, 1577, 1536, 1508, 1367; MS 349.3 (M+H)⁺

(実施例 9 3) ({2-[2-(2-ヒドロキシエチル)フェニルアミノ]-キナゾリン-4-イル}-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I Ic-14)): 上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 222 °C) を得た;

【0578】

【化142】

^1H NMR (DMSO) δ 2.09 (3H, s), 2.80 (2H, t), 3.61 (2H, t), 4.87 (1H, br s), 5.85 (1H, br s), 7.30-7.53 (5H, m), 7.63 (1H, d), 7.86 (1H, t), 8.68 (1H, d), 10.11 (1H, br s), 11.55 (1H, br s), 12.49 (1H, br s), 13.50 (1H, br s); IR (固体) 3193, 3171, 3111, 3084, 1636, 1577, 1559, 1509, 1486, 1413, 1340, 1058; MS 361.3 (M+H)⁺

(実施例 9 4) ([2-(4-シアノメチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I Ic-15)): 上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 > 250 °C) を得た;

【0579】

【化143】

^1H NMR (DMSO) 2.23 (3H, s), 4.09 (2H, s), 6.28 (1H, br s), 7.41 (2H, d), 7.48 (1H, t), 7.57-7.63 (3H, m), 7.87 (1H, t), 10.70 (1H, s), 11.56 (1H, s), 12.63 (1H, br s), 13.25 (1H, br s); IR (固体) 3294, 3271, 3093, 1641, 1586, 1568, 1550, 1513, 1481, 1413, 1336, 1158, 999; MS 356.2 (M+H)⁺

10

20

30

40

50

(実施例 95) ([2-(3-ヒドロキシメチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I Ic-16)): 上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 > 250 °C) を得た;

【0580】

【化144】

¹H NMR (DMSO) δ 2.20

(3H, s), 4.53 (2H, s), 5.22 (1H, br s), 6.31 (1H, br s),
7.24 (1H, d), 7.33-7.53 (4H, m), 7.61 (1H, d), 7.86 (1H,

t), 8.67 (1H, d), 10.61 (1H, br s), 11.52 (1H, br s),
12.59 (1H, br s), 13.10 (1H, br s); IR (固体) 3401,
3209, 3108, 3071, 2975, 2916, 1632, 1609, 1595, 1554,
1485, 1421, 1371, 1348, 1046, 1005, 813; MS 347.3 (M+H)⁺

10

(実施例 96) ([2-(3-ヒドロキシフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I Ic-17)): 上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 > 250 °C) を得た;

【0581】

【化145】

¹H NMR (DMSO) δ 2.22 (3H, s),

6.42 (1H, br s), 6.72 (1H, d), 6.97 (2H, s), 7.21 (1H,
t), 7.47 (1H, t), 7.60 (1H, d), 7.85 (1H, t), 8.67 (1H,
d), 9.76 (1H, s), 10.53 (1H, s), 11.53 (1H, s), 12.58
(1H, br s), 12.99 (1H, br s); IR (固体) 3354, 3027,
2893, 2817, 1654, 1588, 1541, 1490, 1436, 1418, 1332,
1154, 1004; MS 333.2 (M+H)⁺

30

(実施例 97) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニルアミノ-キナゾリン-4-イル)-アミン (I Ic-18)): 上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 234 °C) を得た;

【0582】

【化146】

¹H NMR (DMSO) δ 0.74

(2H, s), 0.92 (2H, s), 1.91 (1H, s), 5.83 and 6.54 (1H,
2xbr s), 6.94 (1H, t), 7.30 (3H, m), 7.50 (1H, s), 7.65
(1H, s), 7.91 (2H, d), 8.27 (1H, s), 9.13 および 9.77 (1H,
2xbr s), 10.07 および 10.52 (1H, 2xbr s), 12.19 および 12.82
(1H, 2xbr s); IR (固体) 3443, 1622, 1595, 1577, 1554,
1486, 1449, 1413, 1376, 1340, 1235, 1171, 988, 806; MS
343.2 (M+H)⁺

40

(実施例 98) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(3-メチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-アミン (I Ic-19)): 上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 117 °C) を得た;

【0583】

50

【化 1 4 7】

¹H NMR

(DMSO) δ 0.72 (2H, s), 0.92 (2H, s), 1.90 (1H, m), 2.32 (3H, s), 6.20 (1H, br s), 6.80 (1H, d), 7.20 (1H, t), 7.27 (1H, br s), 7.51 (1H, br s), 7.55-7.85 (3H, m), 8.43 (1H, br s), 9.50 (1H, br s), 10.44 (1H, s), 12.55 (1H, br s); IR (固体) 3303, 1618, 1581, 1554, 1536, 1495, 1472, 1436, 1413, 1372, 1336, 1240, 990; MS 357.4 (M+H)⁺

10

(実施例 99) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(6-メトキシピリジン-3-イルアミノ) - キナゾリン-4-イル] - アミン (I Ic-20)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、ピンクの固体 (融点 120 °C) を得た ;

【0 5 8 4】

【化 1 4 8】

¹H

NMR (DMSO) δ 0.72 (2H, s), 0.91 (2H, s), 1.89 (1H, m), 3.85 (3H, s), 6.20 (1H, br s), 6.82 (1H, d), 7.25 (1H, s), 7.48 (1H, m), 7.66 (1H, t), 8.13 (1H, br s), 8.42 (1H, br s), 8.61 (1H, br s), 9.50 (1H, br s), 10.48 (1H, br s), 12.55 (1H, br s); IR (固体) 3457, 3439, 1622, 1604, 1577, 1554, 1481, 1422, 1386, 1363, 1272, 1235, 1035, 985, 821; MS 374.2 (M+H)⁺

20

(実施例 100) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(インダン-5-イルアミノ) - キナゾリン-4-イル] - アミン (I Ic-21)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、淡茶色の固体 (融点 199 - 204 °C) を得た ;

30

【0 5 8 5】

【化 1 4 9】

¹H NMR (DMSO) δ 0.69

(2H, br s), 0.91 (2H, br s), 1.90 (1H, m), 2.02 (2H, m), 2.68 (1H, m), 2.83 (3H, m), 6.46 (1H, br s), 7.18 (1H, d), 7.26 (1H, br s), 7.50 (1H, d), 7.67 (1H, t), 7.75 (1H, br s), 8.45 (1H, br s), 9.70 (1H, br s), 10.60 (1H, br s), 12.30 および 12.80 (1H, 2xbr s); IR (固体) 1621, 1601, 1572, 1552, 1495, 1474, 1439, 1425, 1408, 1382, 1363, 1319, 1267; MS 383.3 (M+H)⁺

40

(実施例 101) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(1H-インドール-6-イルアミノ) - キナゾリン-4-イル] - アミン (I Ic-22)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、暗褐色の固体 (融点 > 300 °C) を得た ;

【0 5 8 6】

【化 1 5 0】

^1H NMR (DMSO) δ 0.69 (2H, br s), 0.89 (2H, br s), 1.88 (1H, m), 5.77 および 6.74 (1H, 2xbr s), 6.35 (1H, s), 7.22 (3H, br s), 7.45 (2H, d), 7.65 (1H, s), 8.35 (2H, br s), 8.86, 9.70 および 10.01 (1H, 3xbr s), 10.49, 12.12 および 12.84 (1H, 3xbr s), 10.94 (s, 1H); IR (固体) 1623, 1603, 1571, 1549, 1495, 1477, 1460, 1419, 1383, 1336, 1264, 1250, 1238; MS 382.4 (M+H)⁺

10

(実施例 102) ([2-(4-アセトアミド-3-メチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I Ic-23)): 上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 > 188 °C (dec.)) を得た;

【0587】

【化151】

^1H NMR (DMSO) δ 0.72 (2H, br s), 0.94 (2H, br s), 1.92 (1H, m), 2.03 (3H, s), 2.19 (3H, s), 5.80 および 6.69 (1H, 2xbr s), 7.22 (2H, br s), 7.49 (1H, br s), 7.70 (3H, m), 8.35 (1H, br s), 9.01, 9.59 および 10.01 (1H, 3xbr s), 9.19 (1H, s), 10.53, 12.16 および 12.81 (1H, 3xbr s); IR (固体) 1637, 1624, 1578, 1542, 1502, 1474, 1428, 1403, 1343, 1320, 1307, 1250; MS 414.4 (M+H)⁺

20

(実施例 103) ([2-(4-クロロ-3-メチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I Ic-24)): 上記の方法 A と類似の様式で調製し、淡茶色の固体 (融点 244-246 °C) を得た;

【0588】

【化152】

^1H NMR (DMSO) δ 0.69 (2H, br s), 0.94 (2H, br s), 1.91 (1H, m), 2.32 (3H, s), 5.89 and 6.63 (1H, 2xbr s), 7.28 (2H, m), 7.49 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.80 (1H, br s), 7.86 (1H, s), 8.40 (1H, br s), 9.17, 9.81 および 10.06 (1H, 3xbr s), 10.58, 12.19 および 12.78 (1H, 3xbr s); IR (固体) 1615, 1578, 1549, 1475, 1419, 1397, 1365, 1331, 1296, 1261, 1238, 1187, 1139; MS 391.4 (M+H)⁺

40

(実施例 104) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(4-エチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-アミン (I Ic-25)): 上記の方法 A と類似の様式で調製し、淡茶色の固体 (融点 250-251 °C) を得た;

【0589】

【化153】

¹H

NMR (DMSO) δ 0.72 (2H, br s), 0.91 (2H, br s), 1.19 (3H, t), 1.91 (1H, m), 2.58 (2H, q), 5.81 および 6.64 (1H, 2xbr s), 7.15 (2H, d), 7.22 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.78 (2H, s), 8.36 (1H, br s), 9.03, 9.66 および 10.05 (1H, 3xbr s), 10.49, 12.20 および 12.80 (1H, 3xbr s); IR (固体) 1603, 1574, 1546, 1509, 1497, 1474, 1439, 1417, 1386; MS 371.5 (M+H)⁺

10

(実施例 105) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(4-プロピルフェニルアミノ) - キナゾリン-4-イル] - アミン (I Ic-26)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 255 - 256 °C) を得た ;

【0590】

【化154】

¹H

NMR (DMSO) δ 0.72 (2H, br s), 0.91 (5H, t), 1.60 (2H, m), 1.90 (1H, m), 2.58 (2H, q), 5.81 および 6.63 (1H, 2xbr s), 7.12 (2H, d), 7.21 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.77 (2H, s), 8.36 (1H, br s), 9.01, 9.70 および 10.11 (1H, 3x br s), 10.51, 12.17 および 12.80 (1H, 3xbr s); IR (固体) 1595, 1571, 1545, 1499, 1477, 1442, 1413, 1388; MS 385.6 (M+H)⁺

20

(実施例 106) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - {2-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニルアミノ] - キナゾリン-4-イル} - アミン (I Ic-27)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、淡茶色の固体 (融点 255 - 256 °C) を得た ;

30

【0591】

【化155】

¹H NMR (DMSO) δ 0.73 (2H, br s), 0.91 (5H, t), 1.90 (1H, m), 2.69 (2H, t), 3.60 (2H, q), 4.62 (1H, t), 5.81 および 6.65 (1H, 2xbr s), 7.15 (2H, d), 7.22 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.77 (2H, s), 8.36 (1H, br s),

40

9.05, 9.69 および 10.02 (1H, 3xbr s), 10.52, 12.17 および 12.79 (1H, 3xbr s); IR (固体) 1632, 1569, 1546, 1483, 1452, 1434, 1402, 1371, 1267, 1231; MS 387.4 (M+H)⁺

(実施例 107) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - (2-フェネチルアミノ - キナゾリン-4-イル) - アミン (I Ic-28)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 > 250 °C) を得た ;

【0592】

【化156】

^1H NMR (DMSO) δ 0.66 (2H, m), 0.84 (2H, m), 1.83 (1H, m), 2.90 (2H, t), 3.56 (2H, m), 6.29 (1H, br s), 7.01 (1H, t), 7.12-7.38 (6H, m), 7.48 (1H, t), 8.42 (1H, s), 10.91 (1H, br s), 13.11 (1H, br s); IR (固体) 2922, 1650, 1627, 1577, 1550, 1500, 1482, 1395, 1368, 1004, 832; MS 371.3 (M+H)⁺

(実施例108) ([2-(2-シクロヘキシルエチルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(I Ic-29)) 10
: 上記の方法Aと類似の様式で調製し、白色の固体(融点>250℃)を得た;
【0593】
【化157】

^1H NMR (DMSO) δ 0.70 (2H, s), 0.80-1.00 (4H, m), 1.05-1.30 (4H, m), 1.30-1.50 (3H, m), 1.55-1.80 (5H, m), 1.87 (1H, s), 5.40-6.70 (2H, br s), 7.04 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.49 (1H, s), 8.25 (1H, s), 10.06 (1H, br s), 11.93 (1H, br s); IR (固体) 3448, 2920, 2852, 1618, 1600, 1568, 1550, 1486, 1418, 1395, 1367, 1258, 1008, 985; MS 377.4 (M+H)⁺

(実施例109) ([2-(4-カルボキシメトキシフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(I Ic-30)) : 上記の方法Aと類似の様式で調製し、黄色の固体(融点>250℃)を得た;
【0594】
【化158】

^1H NMR (DMSO) 0.72 (2H, m), 0.91 (2H, m), 1.90 (1H, m), 4.62 (2H, s), 6.24 (1H, s), 6.88 (2H, s), 7.21 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.78 (2H, m), 8.35 (1H, m), 9.31 (1H, s), 10.25 (1H, s), 11.70 (1H, br s); IR (固体) 1663, 1595, 1563, 1509, 1422, 1331, 1240, 1176, 1053, 999; MS 417.3 (M+H)⁺

(実施例110) ([2-(4-シアノメチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(I Ic-31)) 40
: 上記の方法Aと類似の様式で調製し、白色の固体(融点222℃)を得た;
【0595】
【化159】

¹H NMR (DMSO)

δ 0.74 (2H, m), 0.93 (2H, m), 1.92 (1H, m), 3.97 (2H, s),
 5.82 and 6.65 (1H, 2xbr s), 7.29 (3H, m), 7.50 (1H, m),
 7.66 (1H, m), 7.92 (2H, m), 8.39 (1H, m), 9.21 および 9.85
 (1H, 2xbr s), 9.90 および 10.56 (1H, 2xs), 12.19 および 12.80
 (1H, 2xbr s); IR (固体) 1641, 1622, 1595, 1581, 1554,
 1513, 1486, 1463, 1408, 1372, 985, 821; MS 382.3 (M+H)⁺

(実施例 111) ([2-(ベンゾチアゾール-6-イルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I Ic-32)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 255-256 °C) を得た;

【0596】

【化160】

¹H NMR (DMSO) δ

0.73 (2H, m), 0.92 (2H, m), 1.92 (1H, m), 5.83 and 6.63
 (1H, 2xbr s), 7.27 (1H, br s), 7.59 (1H, br s), 7.68 (1H,
 br s), 7.79 (1H, br s), 7.98 (1H, br s), 8.41 (1H, br s),
 8.97 (1H, br s), 9.19 (1H, s), 9.58 および 10.10 (1H, 2xbr
 s), 10.57, 12.21 および 12.85 (1H, 3xbr s); IR (固体) 1624,
 1592, 1575, 1512, 1472, 1411, 1377, 1333, 1244; MS 400.3
 (M+H)⁺

(実施例 112) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(3-ジメチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-アミン (I Ic-33)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 245-246 °C) を得た;

【0597】

【化161】

¹H NMR

(DMSO) δ 0.72 (2H, br s), 0.90 (2H, br s), 1.90 (1H, m),
 2.18 (3H, s), 2.23 (3H, s), 5.77 および 6.63 (1H, 2xbr s),
 7.09 (1H, d), 7.23 (1H, br s), 7.47 (1H, br s), 7.59 (1H,
 br s), 7.64 (1H, br s), 8.36 (1H, br s), 9.02, 9.55 および
 10.07 (1H, 3xbr s), 10.49, 12.31 および 12.80 (1H, 3xbr s);
 IR (固体) 1620, 1600, 1574, 1552, 1497, 1474, 1436,
 1416, 1385, 1262; MS 371.5 (M+H)⁺

(実施例 113) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(2-フェノキシエチルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-アミン (I Ic-34)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 203 °C) を得た;

【0598】

【化162】

¹H NMR (DMSO)

δ 0.70 (2H, m), 0.88 (2H, m), 1.87 (1H, m), 3.73 (2H, d),
4.16 (2H, s), 5.75 and 6.70 (1H, 2xbr s), 6.93 (1H, t),
6.90-7.20 (3H, m), 7.20-7.45 (3H, m), 7.55 (1H, s), 7.76
(1H, br s), 8.32 (1H, s), 9.95 および 10.35 (1H, 2xs), 12.13
および 12.75 (1H, 2xbr s); IR (固体) 3434, 1622, 1600,
1572, 1554, 1499, 1476, 1422, 1399, 1385, 1303, 1267,
1226, 1212, 1052, 829; MS 387.4 (M+H)⁺

10

(実施例 114) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(チ
オフエン-2-メチルアミノ)-キナゾリン-4-イル] - アミン (I Ic-35)) :
上記の方法Aと類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 212 °C) を得た ;

【0599】

【化163】

¹H NMR (DMSO) δ 0.67 (2H,

m), 0.90 (2H, m), 1.86 (1H, m), 4.74 (2H, d), 5.76 および
6.66 (1H, 2xbr s), 6.95 (1H, s), 6.90-7.20 (2H, m),
7.20-8.45 (5H, m), 9.94 および 10.40 (1H, 2xs), 12.13 および
12.71 (1H, 2xbr s); IR (固体) 3444, 2948, 2847, 1622,
1600, 1559, 1500, 1481, 1418, 1390, 1358, 1336, 1313,
1263, 1217, 1185, 1149, 990, 821; MS 363.4 (M+H)⁺

20

(実施例 115) ([2-(4-カルボキシメチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-
イル] - (5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I Ic-36
)) : 上記の方法Aと類似の様式で調製し、茶色の固体 (融点 > 210 °C (dec.))
を得た ;

【0600】

【化164】

¹H NMR

(DMSO) δ 0.64 (2H, br s), 0.92 (2H, m), 1.92 (1H, m),
3.50 (2H, s), 5.76 および 6.54 (1H, 2xs), 7.19 (1H, s), 7.24
(1H, m), 7.49 (1H, d), 7.64 (1H, t), 7.84 (2H, d), 8.37
(1H, m), 10.27 および 12.25 (1H, 2xbr s); IR (固体) 1648,
1591, 1555, 1512, 1489, 1428, 1411, 1374; MS 401.4 (M+H)⁺

40

(実施例 116) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(1
H-インダゾール-5-イルアミノ)-キナゾリン-4-イル] - アミン (I Ic-37
)) : 上記の方法Aと類似の様式で調製し、紫色の固体 (融点 268-271 °C) を得た ;

【0601】

【化165】

¹H NMR

(DMSO) δ 0.69 (2H, br s), 0.90 (2H, m), 1.88 (1H, m), 5.86 and 6.58 (1H, 2xs), 7.22 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.71 (2H, m), 8.01 (1H, s), 8.37 (2H, s), 8.58, 9.05 および 9.58 (1H, 3xbr s), 10.01, 10.68 および 12.38 (1H, 3xbr s), 12.90 (1H, s); IR (固体) 1626, 1605, 1576, 1546, 1512, 1495, 1476, 1447, 1431, 1416, 1393, 1261, 1224; MS 383.3 (M+H)⁺

10

(実施例 117) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(ピリジン-3-イルメチルアミノ) - キナゾリン-4-イル] - アミン (I Ic-38)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、黄色の固体 (融点 193 °C) を得た ;

【0602】

【化166】

¹H NMR (DMSO)

δ 0.69 (2H, m), 0.89 (2H, m), 1.86 (1H, m), 4.60 (2H, s), 5.76, 6.22 および 6.66 (1H, 3xbr s), 7.10 (1H, s), 7.33 (2H, s), 7.54 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.61 (1H, s), 10.00 および 10.32 (1H, 2xs), 12.15 および 12.63 (1H, 2xbr s); IR (固体) 2927, 2850, 1623, 1600, 1577, 1536, 1477, 1418, 1332, 1254, 814; MS 358.3 (M+H)⁺

20

(実施例 118) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(3-メトキシカルボニルフェニルアミノ) - キナゾリン-4-イル] - アミン (I Ic-39)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 228 - 231 °C) を得た ;

30

【0603】

【化167】

¹H NMR (DMSO) δ 0.73 (2H, br s), 0.91 (2H, m), 1.92 (1H, m), 3.88 (3H, s), 5.99 および 6.79 (1H, 2xs), 7.27 (1H, s), 7.46 (3H, m), 7.68 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.48 (2H, s), 9.36, 9.84 および 10.00 (1H, 3xbr s), 10.63, 12.17 および 12.79 (1H, 3xbr s); IR (固体) 1716, 1615, 1591, 1579, 1557, 1473, 1432, 1416, 1379, 1334, 1298, 1276, 1226, 1191, 1142, 1110, 1020, 985; MS 401.3 (M+H)⁺

40

(実施例 119) ([2-(3-カルボキシフェニルアミノ) - キナゾリン-4-イル] - (5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I Ic-40)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 298 - 302 °C) を得た ;

【0604】

【化168】

¹H NMR (DMSO) δ

0.73 (2H, br s), 0.91 (2H, m), 1.90 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.35 (1H, t), 7.50 (2H, d), 7.66 (1H, t), 8.31 (2H, m), 8.41 (1H, d); IR (固体) 1661, 1597, 1578, 1558, 1517, 1486, 1424, 1385; MS 387.3 (M+H)⁺

(実施例 120) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(3-エチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル] - アミン (I Ic-41)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 186-188℃) を得た;
【0605】
【化169】

10

¹H

NMR (DMSO) δ 0.73 (2H, br s), 0.91 (2H, br s), 1.22 (3H, t), 1.90 (1H, m), 2.62 (2H, d), 5.81 および 6.70 (1H, 2 x br s), 6.78 (1H, d), 7.20 (2H, s), 7.48 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.38 (1H, br s), 9.03, 9.74 および 10.03 (1H, 3 x br s), 10.55, 12.16 および 12.82 (1H, 3 x br s); IR (固体) 1614, 1580, 1549, 1534, 1493, 1471, 1433, 1409, 1374, 1340, 1240, 1182, 1165, 1138; MS 371.3 (M+H)⁺

20

(実施例 121) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(2,3-ジメチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル] - アミン (I Ic-42)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。
【0606】
【化170】

mp 241-242°C; ¹H

30

NMR (DMSO) δ 0.58 (2H, br s), 0.86 (2H, d), 1.77 (1H, br s), 2.11 (3H, br s), 2.28 (3H, s), 5.77 および 6.14 (1H, 2 x br s), 7.01 (1H, s), 7.11 (1H, t), 7.22 (1H, br s), 7.29 (1H, d), 7.56 (1H, s), 8.36 (1H, br s), 8.49, 8.98 および 9.98 (1H, 3 x br s), 10.48, 12.04 および 12.68 (1H, 3 x br s); IR (固体) 1622, 1603, 1573, 1552, 1495, 1471, 1440, 1428, 1412, 1384, 1268; MS 371.4 (M+H)⁺

40

(実施例 122) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(3,4-ジメトキシフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル] - アミン (I Ic-43)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、灰色の固体を得た。
【0607】
【化171】

mp 144°C; ¹H NMR (DMSO) δ

0.69 (2H, s), 0.86 (2H, d), 1.89 (1H, m), 3.61 (3H, s),
3.67 (3H, s), 5.76 (1H, br s), 6.12 (1H, d), 6.31 (1H,
s), 6.66 (1H, d), 6.94 (1H, d), 7.27 (1H, t), 7.50 (1H,
d), 7.68 (1H, t), 8.45 および 9.36 (1H, br s, 回転異性体),
9.42 および 10.54 (1H, s, 回転異性体), 12.29 および 12.82 (1H, br
s, 回転異性体); IR (固体) 3331, 3000, 2959, 2931, 2836,
1627, 1604, 1577, 1536, 1509, 1463, 1441, 1418, 1336,
1259, 1232, 1200, 1027; MS 403.8 (M+H)⁺

10

(実施例 1 2 3) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(3-メトキシフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル] -アミン (I I c-44)) : 上記の方法Aと類似の様式で調製して、灰色の固体を得た。

【0608】

【化172】

mp 207-211°C; ¹H NMR

20

(DMSO) δ 0.73 (2H, br s), 0.91 (2H, br s), 1.91 (1H, m),
3.77 (3H, s), 5.81 および 6.71 (1H, 2 x br s), 6.53 (1H, d),
7.19 - 7.85 (7H, m), 8.34 (1H, s), 9.08, 9.79 および 10.06

(1H, 3 x br s), 10.56, 12.16 および 12.82 (1H, 3 x br s); IR
(固体) 1611, 1580, 1549, 1533, 1498, 1477, 1430, 1409,
1374, 1337, 1253, 1204, 1180, 1157, 1141, 1041, 1030,
992; MS 373.7 (M+H)⁺

30

(実施例 1 2 4) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - (2-フェニルアミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル) -アミン (I I c-45)) : 上記の方法Cと類似の様式で調製した。

【0609】

(実施例 1 2 5) ([2-(ビフェニル-3-イルアミノ)-キナゾリン-4-イル] - (5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) -アミン (I I c-46)) : 上記の方法Aと類似の様式で調製して、薄茶色の固体を得た。

【0610】

【化173】

40

mp 153°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0.73
 (2H, s), 0.90 (2H, d), 1.89 (1H, m), 5.83 および 6.70 (1H,
 br s, 回転異性体), 7.25 (2H, d), 7.32 (2H, m), 7.50 (3H,
 t), 7.68 (3H, m), 8.00 (1H, d), 8.22 (1H, br s), 8.40
 (1H, br s), 9.20 および 9.89 (1H, br s, 回転異性体), 10.06 および
 10.46 (1H, s, 回転異性体), 12.17 および 12.84 (1H, br s,
 回転異性体); IR (固体) 3333, 1627, 1609, 1581, 1540, 1504,
 1472, 1449, 1426, 1335, 1248, 1216, 1102, 988, 819; MS
 419.3 (M+H) $^+$

10

(実施例 126) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(3-フェニルプロプ-1-イルアミノ) - キナゾリン-4-イル] - アミン (I Ic-47)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0611】

【化174】

mp 189°C; ^1H NMR (DMSO)
 δ 0.71 (2H, s), 0.91 (2H, s), 1.89 (3H, s), 2.69 (2H, s),
 3.37 (2H, s), 5.76 および 6.66 (1H, br s, 回転異性体), 6.95-
 7.60 (8H, m), 8.10-8.40 (1H, m), 9.89 および 10.30 (1H, br
 s, 回転異性体), 12.10 および 12.75 (1H, br s, 回転異性体); IR
 (固体) 1622, 1595, 1572, 1545, 1499, 1481, 1417, 1390,
 1367, 1048, 997, 829; MS 385.4 (M+H) $^+$

20

(実施例 127) ([2-(4-アセトアミド-3-メチルフェニルアミノ) キナゾリン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I Ic-48)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、薄茶色の固体を得た。

【0612】

【化175】

mp
 251°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.04 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.56
 (3H, s), 5.92 および 6.80 (1H, br s, 回転異性体), 7.22 (2H,
 s), 7.48 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.73 (2H, s), 8.40 (1H,
 s), 9.05 and 9.74 (1H, br s, 回転異性体), 9.20 (1H, s),
 10.05 and 10.54 (1H, br s, 回転異性体), 12.15 および 12.82
 (1H, br s, 回転異性体); IR (固体) 3309, 2972, 2936, 1641,
 1604, 1577, 1536, 1504, 1468, 1423, 1409, 1377, 1341,
 1304, 1259, 1223, 1100, 1009, 864; MS 388.2 (M+H) $^+$

30

40

(実施例 128) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(イ 50

ンダン-2-イルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-アミン (I I c-49)) : 上記の方法Aと類似の様式で調製して、茶色の固体を得た。

【0613】

【化176】

mp 233-234°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0.65 (2H, s),
0.84 (2H, s), 1.83 (1H, s), 2.91 (2H, m), 3.33 (2H, s),
4.72 (1H, s), 6.07 (1H, br s), 7.00-7.60 (8H, m), 8.29
(1H, s), 10.30 (1H, br s), 12.24 (1H, br s); IR (固体)
3425, 2941, 2836, 1622, 1595, 1572, 1540, 1495, 1476,
1426, 1394, 1248, 1025, 1007, 870, 833; MS 383.3 (M+H)⁺

10

(実施例129) ([2-(3-メチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-
(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I I c-50)) : 上記の方法A
と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0614】

【化177】

mp 240-242°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.25
(3H, s), 2.30 (3H, s), 5.95 (1H, br s), 6.76 (1H, d),
7.10-7.35 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.55-7.85 (3H, m), 8.40
(1H, s), 9.05 および 9.74 (1H, br s, 回転異性体), 10.07 および
10.55 (1H, br s, 回転異性体), 12.14 and 12.81 (1H, br s,

20

回転異性体); IR (固体) 3443, 2914, 2859, 1622, 1586, 1549,
1536, 1481, 1445, 1408, 1372, 1330, 1267, 1239, 1184,
1166, 1139, 993, 838, 806; MS 331.3 (M+H)⁺

30

(実施例130) ([2-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-
イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I I c-51)) :
上記の方法Aと類似の様式で調製して、灰色の固体を得た。

【0615】

【化178】

mp 246-247°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.19
(3H, s), 2.31 (3H, s), 6.37 (1H, br s), 6.94 (1H, d),
7.23 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.64 (1H, t),
7.97 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.42 (1H, br s), 10.17 (1H,
br s), 12.19 (1H, br s); IR (固体) 3409, 2918, 2850,
1627, 1591, 1573, 1545, 1513, 1486, 1463, 1418, 1386,
1332, 1291, 1259, 1182, 1000, 827; MS 365.2 (M+H)⁺

40

(実施例131) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-{2-[4
(モルホリン-1-イル)フェニルアミノ]-キナゾリン-4-イル}-アミン (I I c-
52)) : 上記の方法Aと類似の様式で調製して、灰色の固体を得た。

50

【0616】

【化179】

mp 275-276°C;

¹H NMR (DMSO) δ 0.71, (2H, s), 0.90 (2H, s), 1.89 (1H, s),
3.05 (4H, s), 3.75 (4H, s), 5.78 および 6.61 (1H, br s,
回転異性体), 6.93 (2H, s), 7.20 (1H, s), 7.43 (1H, s),
7.50-7.90 (3H, m), 8.39 (1H, s), 8.95 および 9.58 (1H, br s,
回転異性体), 10.07 および 10.47 (1H, br s, 回転異性体), 12.16
and 12.81 (1H, br s, 回転異性体); IR (固体) 3245, 2990,
2972, 2959, 2936, 2918, 1618, 1577, 1559, 1509, 1477,
1445, 1413, 1382, 1264, 1223, 1150, 1109, 1050, 923, 882,
823; MS 428.3 (M+H)⁺

10

(実施例132) ([2-(ベンゾチアゾール-6-イルアミノ)-キナゾリン-4-イル]
(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I Ic-53)): 上記の
方法Aと類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

20

【0617】

【化180】

mp 236-239°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.25

(3H, s), 6.35 (1H, br s), 7.22 (1H, t), 7.53 (1H, d),
7.62 (1H, t), 7.76 (1H, d), 7.98 (1H, d), 8.39 (1H, d),
9.05 (1H, s), 9.17 (1H, s), 9.59 (1H, br s), 10.30 (1H,
br s), 12.35 (1H, br s); IR (固体) 1622, 1605, 1567,
1546, 1505, 1473, 1441, 1417, 1385, 1341, 1297, 1273,
1253, 1192, 1130; MS 374.1 (M+H)⁺

30

(実施例133) ([2-(3,4-ジメチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]
-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I Ic-54)) 上記の方
法Aと類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0618】

【化181】

mp 249-251°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.18 (3H, br s), 2.21 (3H, br s), 2.24 (3H, br s), 5.92 および 6.80 (1H, 2 x br s), 7.05 (1H, br s), 7.21 (1H, br s), 7.46 (1H, br s), 7.64 (3H, br s), 8.37 (1H, br s), 9.00, 9.51 および 9.73 (1H, 3 x br s), 10.12, 10.54 および 12.17 (1H, 3 x br s); IR (固体) 1616, 1582, 1547, 1505, 1473, 1452, 1413, 1368, 1334, 1294, 1246, 1210, 1188, 1170, 1139; MS 345.3 (M+H)⁺

10

(実施例 134) ([2-(3-エチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I Ic-55)): 上記の方法 A と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0619】

【化182】

mp 238-239°C; ^1H NMR (DMSO) δ 1.21 (3H, t), 2.25 (3H, br s), 2.61 (2H, q), 5.92 および 6.80 (1H, 2 x br s), 6.78 (1H, d), 7.21 (2H, br s), 7.48 (1H, br s), 7.65 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.40 (1H, br s), 9.09, 9.58 および 10.10 (1H, 3 x br s), 10.54, 12.26 および 12.81 (1H, 3 x br s); IR (固体) 1619, 1556, 1535, 1471, 1441, 1407, 1377, 1341, 1274, 1246, 1185, 1167, 1139, 995; MS 345.5 (M+H)⁺

20

(実施例 135) ([2-(3-メトキシフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I Ic-56)): 上記の方法 A と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

30

【0620】

【化183】

mp 212-215°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.25 (3H, br s), 3.77 (3H, s), 5.92 および 6.84 (1H, 2 x br s), 6.55 (1H, d), 7.13 (2H, m), 7.41-7.50 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.41 (1H, br s), 9.10, 9.79 および 10.10 (1H, 3 x br s), 10.55, 12.13 および 12.82 (1H, 3 x br s); IR (固体) 1610, 1576, 1532, 1494, 1468, 1425, 1337, 1277, 1256, 1201, 1159; MS 347.4 (M+H)⁺

40

(実施例 136) ([2-(4-アセトアミド-3-シアノフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I Ic-57)): 上記の方法 A と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0621】

【化184】

50

mp 294-

296°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.08 (3H, s), 2.28 (3H, s), 6.67 (1H, br s), 7.27 (1H, s), 7.43 (1H, d), 7.53 (1H, s), 7.68 (1H, s), 8.04 (1H, d), 8.45 (2H, s), 9.41, 10.35 および 12.18 (2H, 3 x br s), 10.00 (1H, s); IR (固体) 1620, 1583, 1558, 1237, 1508, 1477, 1446, 1413, 1373, 1341, 1292, 1259, 1241, 1180, 1162, 1142, 1105, 1030, 1000; MS 399.2 (M+H)⁺

10

(実施例 137) [2-(2-メトキシビフェニル-5-イルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I Ic-58): 上記の方法 A と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0622】

【化185】

222-223°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.22 (3H, s), 3.75 (3H, s), 6.82 (1H, br s), 7.05-7.11 (1H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.30-7.36 (1H, m), 7.40-7.50 (3H, m), 7.49-7.55 (2H, m), 7.55-7.70 (1H, m), 7.70-7.82 (1H, m), 7.90-8.02 (1H, m), 8.30-8.50 (1H, m); IR (solid) 1625, 1604, 1574, 1556, 1496, 1473, 1444, 1403, 1384, 1258, 1234, 1182, 1018, 824, 806, 755, 698; MS 423.4 (M+H)⁺

20

(実施例 138) ([2-(4-アセトアミドフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I Ic-59)): 上記の方法 A と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

30

【0623】

【化186】

mp 253-256°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.02 (3H, s), 2.25 (3H, br s), 5.92 および 6.77 (1H, 2 x br s), 7.21 (1H, s), 7.49 (3H, s), 7.63 (1H, s), 7.83 (2H, d), 8.38 (1H, br s), 9.03 および 10.05 (1H, 2 x br s), 9.81 (1H, s), 12.13 および 12.80 (1H, 2 x br s); IR (固体) 1669, 1635, 1617, 1574, 1535, 1512, 1486, 1422, 1394, 1366, 1316, 1268, 1231, 1184, 1119, 1101; MS 374.1 (M+H)⁺

40

(実施例 139) ([2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-フェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I Ic-60)): 上記の方法 A と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0624】

【化187】

mp 238-

242°C; ^1H NMR (DMSO) δ 1.48 (9H, s), 2.24 (3H, s), 6.23 (1H, br s), 7.12 (1H, s), 7.36 (3H, s), 7.54 (1H, s), 7.67 (2H, d), 8.30 (1H, d), 9.14 (2H, br s), 10.24 および 12.19 (1H, 2 x br s); IR (固体) 1698, 1620, 1555, 1520, 1475, 1443, 1405, 1371, 1310, 1241, 1167, 1055, 996; MS 432.1 (M+H)⁺

10

(実施例 140) ([2-(4-シアノフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I Ic-61)): 上記の方法 A と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0625】

【化188】

mp 293-298°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.25

(3H, s), 6.50 (1H, br s), 7.27 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.71 (2H, d), 8.40 (1H, s), 9.76 (1H, br s), 10.34 (1H, br s), 12.33 (1H, br s); IR (固体) 1633, 1605, 1571, 1517, 1505, 1469, 1418, 1337, 1255, 1174, 1000; MS 342.1 (M+H)⁺

20

(実施例 141) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(6-オキソ-6,10b-ジヒドロ-4aH-ベンゾ[c]クロメン(chromen)-2-イルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-アミン (I Ic-62)): 上記の方法 A と類似の様式で調製して、淡黄色の固体を得た。

【0626】

【化189】

30

mp 293-

298°C; ^1H NMR (DMSO) δ 1.72 (3H, br s), 6.23 (1H, br s), 7.50 (1H, t), 7.66 (2H, t), 7.75 (1H, t), 7.87 (1H, t), 7.77 (1H, t), 8.26 (1H, d), 8.33 (1H, d), 8.58-8.72 (2H, m), 10.55 (1H, s), 11.55 (1H, s), 12.40 (1H, s); IR (固体) 1707, 1629, 1607, 1579, 1540, 1497, 1488, 1471, 1446, 1428, 1417, 1346, 1332, 1298, 1270, 1255, 1207, 1114, 998, 816, 793, 766, 758, 710, 685; MS 435.4 (M+H)⁺

40

(実施例 142) ([2-(ピフェニル-3-イルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I Ic-63)): 上記の方法 A と類似の様式で調製して、薄茶色の固体を得た。

【0627】

【化190】

mp 206-207°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.20

(3H, s), 6.80 (1H, br s), 7.24-7.27 (2H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.48-7.52 (3H, m), 7.67-7.69 (3H, m), 7.94 (1H, m), 8.26 (1H, m), 8.42 (1H, m), 9.30 (1H, br s), 10.16 (1H, br s), 12.13 (1H, br s); IR (固体) 1593, 1578, 1544, 1498, 1479, 1414, 1384, 1251, 1209, 1003; MS 393.2 (M+H)⁺

10

(実施例 143) ([2-(4-メトキシカルボニルメチル-3-メチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I Ic-64)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0628】

【化191】

mp 245-

246°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.23 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.64 (2H, s), 5.99 (0.5H, br s), 6.80 (0.5H, br s), 7.10 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.61-7.80 (3H, m), 8.44 (1H, m), 9.10 (0.5H, br s), 9.78 (0.5H, br s), 10.11 (0.5H, br s), 10.56 (0.5H, br s), 12.18 (0.5H, br s), 12.90 (0.5H, br s); IR (固体) 1732, 1710, 1622, 1581, 1554, 1538, 1508, 1490, 1446, 1411, 1371, 1336, 1306, 1257, 1244, 1204, 1146, 1016, 998, 797, 754, 692; MS 403.4 (M+H)⁺

20

30

(実施例 144) ([2-(4-カルボキシメチル-3-メチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I Ic-65)) : メタノール/水 (3/1、8 mL) の混合物中の [2-(4-メトキシカルボニルメチル-3-メチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I Ic-64、200 mg、0.5 mmol) の溶液を 1 M NaOH (2 mL、2 mmol) で処理した。この混合物を、2 時間 70°C にて加熱し、そして次いで、1 M HCl (2 mL、2 mmol) で中和した。形成した固体を、濾過により回収し、淡黄色固体として表題化合物 (185 mg、95%) を得た。

40

【0629】

【化192】

mp 245°C (dec.); ^1H NMR (DMSO) δ 2.27 (6H, 2xs), 3.55 (2H, s), 6.49 (1H, s), 7.13 (1H, d), 7.26 (1H, t), 7.50 (1H, d), 7.62-7.78 (3H, m), 8.42 (1H, d), 9.34 (1H, d), 10.26 (1H, s), 12.36 (1H, s); IR (固体) 1660, 1590, 1562, 1504, 1427, 1385, 810, 776, 751, 693; MS 389.4 (M+H)⁺

(実施例 145) ([2-(4-アミノフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I Ic-66)) : DCM/TFA (5/1、12 mL) の混合物中の [2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-フェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I Ic-60、100 mg、0.232 mmol) の溶液を、室温で2時間、攪拌した。溶媒を、減圧下で除去し、そして残渣をK₂CO₃溶液で粉砕した。得られた固体を濾過によって回収し、ジエチルエーテルで洗浄し、白色固体としてI Ic-66 (69 mg、90%) を得た。

【0630】

【化193】

(69 mg, 90%) as an off-white solid, mp 164-167°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.24 (3H, s), 6.33 (1H, br s), 7.12 (2H, d), 7.48 (3H, m), 7.58 (1H, d), 7.86 (1H, t), 8.64 (1H, d),

10.86 (1H, br s), 11.46 (1H, s); IR (固体) 1681, 1512, 1496, 1433, 1415, 1187, 1129; MS 332.4 (M+H)⁺

(実施例 146) ([2-(4-ブロモフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I Ic-67)) : 上記の方法Aと類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0631】

【化194】

mp 290-293°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.27 (3H, s), 6.71 (1H, br s), 7.22 (1H, m), 7.46-7.50 (3H, m), 7.66 (1H, m), 7.92-7.94 (2H, m), 8.38 (1H, m), 9.28, 10.11および12.13 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1619, 1572, 1548, 1486, 1436, 1409, 1372, 1238, 1186, 1136, 1071, 997; MS 395.1/397.1 (M+H)⁺

(実施例 147) ([2-(4-イソブチルアミノ-フェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I Ic-68)) : 上記の方法Aと類似の様式で調製して、黄色の固体を得た。

【0632】

【化195】

mp 176-179°C; ¹H NMR

(DMSO) δ 1.11 (6H, d), 2.15 (3H, s), 2.62 (1H, m), 6.25 (1H, br s), 7.41 (1H, d), 7.46 (1H, t), 7.63 (1H, d), 7.71 (2H, d), 7.84 (1H, t), 8.64 (1H, d), 10.00 (1H, s), 10.34 (1H, br s), 11.47 (1H, br s), 12.47 (1H, br s); IR (固体) 1676, 1653, 1585, 1561, 1512, 1423, 1407, 1312, 1199, 1177, 1128; MS 402.3 (M+H)⁺

10

(実施例 148) ((5-エチル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(5-エチル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ) - キナゾリン-4-イル] - アミン (I Ic-69)) : エタノール (10 mL) 中の 2, 4-ジクロロキナゾリン (0.5 g、2.51 mmol) および 3-アミノ-5-エチルピラゾール (558 mg、5.02 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.35 mL、2.51 mmol) を加え、そして得られた混合物を、室温で 3 時間攪拌した。得られた淡黄色の沈殿物を、濾過によって回収し、冷エタノールで洗浄し、減圧下で乾燥し、オフホワイトの固体として I Ic-69 (306 mg、35%) を得た。

【0633】

20

【化196】

mp 248-252°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.30 (m, 6H), 2.72 (m, 4H), 6.12 (br.s, 1H), 6.54 および 6.90 (br. s, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 8.78 (d, 1H); IR (固体) 1639, 1602, 1591, 1555, 1418; MS 349.2 (M+H)⁺

(実施例 149) ((1H-インダゾール-3-イル) - (2-フェニルアミノ-キナゾリン-4-イル) - アミン (I Ic-70)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

30

【0634】

【化197】

¹H NMR

(DMSO) δ 6.90 (m, 3H), 7.11 (t, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.93 (t, 1H), 8.59 (d, 1H), 11.55 (br. s, 1H), 13.15 (s, 1H); MS 353.2 (M+H)⁺

40

(実施例 150) ((1H-インダゾール-3-イル) - [2-(3-トリフルオロメチルフェニルアミノ) - キナゾリン-4-イル] - アミン (I Ic-71)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、淡黄色の固体を得た。

【0635】

【化198】

¹H NMR

(DMSO) δ 7.00 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.37 (td, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.92 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 10.61 (br. s, 1H), 11.42 (br. s, 1H), 13.12 (s, 1H); MS 421.2 (M+H)⁺

(実施例151) ((1H-インダゾール-3-イル) - [2-(4-トリフルオロメチルフェニルアミノ) - キナゾリン-4-イル] - アミン (I Ic-72)) : 上記の方法Aと類似の様式で調製して、淡黄色の固体を得た。

【0636】

【化199】

¹H NMR

(DMSO) δ 7.08 (t, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.58 (t, 1H), 7.6 (t, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 8.62 (d, 1H), 10.82 (br. s, 1H), 11.50 (br. s, 1H), 12.20 (s, 1H); MS 421.2 (M+H)⁺

(実施例152) ([2-(アダマンタン-2-イルアミノ) - キナゾリン-4-イル] - (1H-インダゾール-3-イル) - アミン (I Ic-73)) : 上記の方法Aと類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0637】

【化200】

¹H NMR (DMSO) δ 0.83 (br. s, 1H), 0.85 (br. s, 1H), 1.44 (m, 4H), 1.55 (m, 3H), 1.63 (s, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.84 (s, 1H), 3.56 (m, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 11.60 (s, 1H), 13.10 (s, 1H); MS 411.3 (M+H)⁺

(実施例153) (1H-インダゾール-3-イル) - (2-メチルフェニルアミノ) - キナゾリン-4-イル - アミン (I Ic-74)) : 上記の方法Aと類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0638】

【化201】

^1H NMR (DMSO) δ 3.27 (s, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.93 (t, 2H), 7.04 (t, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.11 (s, 1H), 12.71 (s, 1H); MS 367.2 (M+H)⁺

(実施例 154) ([2-(2-クロロフェニル)-アミノ-キナゾリン-4-イル] - (1H-インダゾール-3-イル)-アミン (I Ic-75)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0639】

【化202】

^1H NMR (DMSO) δ 6.81 (t, 1H), 6.87 (td, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.72 (t, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 10.37 (s, 1H), 12.89 (s, 1H); MS 387.1 (M+H)⁺

(実施例 155) ((1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-アミン (I Ic-76)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0640】

【化203】

^1H NMR (DMSO) δ 7.01 (t, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.95 (t, 2H), 8.62 (d, 1H), 10.15 (m, 1H), 11.62 (s, 1H), 13.03 (s, 1H); MS 421.2 (M+H)⁺

(実施例 156) ([2-(4-シアノメチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル] - (1H-インダゾール-3-イル)-アミン (I Ic-77)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0641】

【化204】

^1H NMR (DMSO) δ 13.16 (s, 1H), 11.49 (br. s, 1H), 10.38 (br. s, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.67 (t, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.08 (t, 1H), 6.86 (m, 2H), 3.87 (s, 2H); MS 392.2 (M+H)⁺.

(実施例 157) ([2-(4-クロロフェニルアミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒド

10

20

30

40

50

ロキナゾリニン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I I c-78)) : 上記の方法Cと類似の様式で調製した。MS 355.5 (M+H)⁺

(実施例158) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - (2-フェニルアミノ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-クロロヘプタピリミジン-4-イル) - アミン (I I c-79)) : 上記の方法Cと類似の様式で調製した。MS 335.3 (M+H)⁺

(実施例159) ([2-(ベンズイミダゾール-2-イルアミノ)-7-ベンジル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I I c-80)) : 上記の方法Cと類似の様式で調製した ; MS 452.0 (M+H)⁺

10

(実施例160) ((7-ベンジル-2-フェニルアミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I I c-81)) : 上記の方法Cと類似の様式で調製した ; MS 412.1 (M+H)⁺

(実施例161) ([6-ベンジル-2-(4-クロロフェニルアミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I I c-82)) : 上記の方法Cと類似の様式で調製した ; MS 446.3 (M+H)⁺

(実施例162) ([2-(ベンズイミダゾール-2-イルアミノ)-6-ベンジル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I I c-83)) : 上記の方法Cと類似の様式で調製した ; MS 452.2 (M+H)⁺

20

(実施例163) ((6-ベンジル-2-フェニルアミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-イル) - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I I c-84)) : 上記の方法Cと類似の様式で調製した ; MS 411.9 (M+H)⁺

(実施例164) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - (2-フェニルアミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル) - アミン (I I c-85)) : 上記の方法Cと類似の様式で調製した ; MS 322.3 (M+H)⁺

30

(実施例165) ([2-(4-シアノメチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル] - (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-イル) - アミン (I I c-86)) : 上記の方法Aと類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0642】

【化205】

¹H NMR (DMSO) δ

13.65 (s, 1H), 12.82 (br. s, 1H), 11.69 (br. s, 1H), 8.55 (dd, 2H), 8.12 (d, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 3.89 (s, 2H); MS 393.1 (M+H)⁺.

40

(実施例166) ([2-(4-シアノベンジルアミノ)-キナゾリン-4-イル] - (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-イル) - アミン (I I c-87)) : 上記の方法Aと類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0643】

【化206】

^1H NMR (DMSO) δ 13.68 (s, 1H),
12.82 (br. s, 1H), 11.70 (br. s, 1H), 8.55 (m, 3H), 8.00
(d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.59 (m, 4H), 6.96 (m, 2H), 6.86
(m, 1H), 4.23 (s, 2H); MS 393.1 (M+H)⁺.

(実施例 167) ([2-(4-シアノメチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]
-(4-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-アミン (I Ic-88)): 上記の方法 A と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0644】

【化207】

^1H NMR (DMSO) δ 13.49 (s, 1H), 11.61
(br. s, 1H), 10.64 (br. s, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.95 (t,
1H), 7.67 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.43 (dd,
1H), 7.14 (m, 2H), 6.85 (dd, 3H), 3.88 (s, 2H); MS 410.1
(M+H)⁺.

(実施例 168) ([2-(4-シアノフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(
1H-インダゾール-3-イル)-アミン (I Ic-89)): 上記の方法 A と類似の様
式で調製して、白色の固体を得た。

【0645】

【化208】

^1H NMR (DMSO) δ 13.14 (s, 1H), 11.31 (br. s, 1H),
10.51 (br. s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.65 (d,
3H), 7.56 (t, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.26 (d,
2H), 7.08 (t, 1H); MS 378.2 (M+H)⁺.

(実施例 169) ([2-(4-シアノベンジルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(
1H-インダゾール-3-イル)-アミン (I Ic-90)): 上記の方法 A と類似の様
式で調製して、白色の固体を得た。

【0646】

【化209】

^1H NMR (DMSO) δ 13.12 (s, 1H), 12.91 (br. s, 1H),
11.60 (br. s, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.63 (d,
1H), 7.55 (m, 5H), 7.38 (t, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.84 (br.
d, 2H), 4.19 (s, 2H); MS 392.2 (M+H)⁺.

(実施例 170) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(ナ
フタレン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-アミン (I Ib-1)): 上記
の方法 B と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0647】

【化210】

mp 327-328°C; ^1H NMR

(DMSO) δ -0.05-0.07 (2H, m), 0.50-0.68 (2H, m), 1.28-1.40 (1H, m), 5.68 (1H, s), 7.40-7.50 (2H, m), 7.50-7.64 (3H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 7.82-8.08 (3H, m), 8.64 (1H, d), 10.58 (1H, s), 12.07 (1H, s); IR (固体) 1621, 1595, 1575, 1554, 1508, 1480, 1410, 1385, 1320, 1254, 1240, 1212, 1166, 830, 819, 758; MS 394.4 (M+H)⁺

10

(実施例 171) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(ナフタレン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル] - アミン (I Ib-2)) : 上記の方法 B と類似の様式で調製して、薄茶色の固体を得た。

【0648】

【化211】

mp >300°C; ^1H NMR (DMSO) δ 1.62 (3H, s), 5.65 (1H, s), 7.96 (2H, br s), 7.55 (3H, d), 7.76 (2H, m), 7.92 (1H, d), 8.00 (2H, m), 8.58 (1H, d), 10.56 (1H, s), 11.99 (1H, s); IR (固体) 1625, 1601, 1571, 1556, 1479, 1377, 1315, 1250, 1236, 1210, 1159; MS 368.7 (M+H)⁺

20

(実施例 172) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - (2-フェノキシ-キナゾリン-4-イル) - アミン (I Ib-3)) : 上記の方法 B と類似の様式で調製して、黄褐色の固体を得た。

【0649】

【化212】

mp 287-290°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.10 (3H, s), 5.92 (1H, s), 7.23 (2H, d), 7.29 (1H, t), 7.38 (1H, t), 7.46-7.53 (3H, m), 7.85 (1H, t), 8.58 (1H, d), 10.55 (1H, s), 12.11 (1H, s); IR (固体) 1622, 1602, 1572, 1556, 1542, 1477, 1454, 1402, 1373, 1316, 1249, 1200, 1172, 1158; MS 318.3 (M+H)⁺

30

(実施例 173) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル] - アミン (I Ib-4)) : 上記の方法 B と類似の様式で調製して、固体を得た。

40

【0650】

【化213】

mp 277-279°C; ^1H NMR

(DMSO) δ 0.40-0.50 (2H, m), 0.89-0.96 (2H, m), 1.71-1.87 (5H, m), 2.70-2.83 (4H, m), 5.88 (1H, s), 6.88-6.96 (2H, m), 7.12 (1H, d), 7.39 (1H, t), 7.58 (1H, d), 7.76 (1H, t), 8.58 (1H, d), 10.54 (1H, s), 12.20 (1H, s); IR

(固体) 1731, 1641, 1614, 1570, 1506, 1495, 1464, 1424, 1362, 1340, 1240, 880, 831, 812, 776, 758; MS 398.4 (M+H)⁺

(実施例 174) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(3-メチルフェノキシ)-キナゾリン-4-イル] - アミン (I Ib-5)) : 上記の方法 B と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。 10

【0651】

【化214】

mp 283-284°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.49-0.53 (2H, m), 0.89-0.96 (2H, m), 1.72-1.81 (1H, m), 2.40 (3H, s), 5.82 (1H, s), 7.03 (1H, d), 7.08 (1H, s), 7.15 (1H, d), 7.35-7.46 (2H, m), 7.58 (1H, d), 7.78 (1H, t), 8.62 (1H, d), 10.58 (1H, s), 12.25 (1H, s); IR

(固体) 1622, 1604, 1576, 1557, 1483, 1419, 1381, 1319, 1253, 1189, 1158, 997, 842, 789, 763; MS 358.4 (M+H)⁺

(実施例 175) ([2-(3-メトキシフェノキシ)-キナゾリン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I Ib-6)) : 上記の方法 B と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0652】

【化215】

mp 277-278°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.15 (3H, s), 3.78 (3H, s), 6.00 (1H, s), 6.77-6.90 (3H, m), 7.30-7.41 (2H, m), 7.52 (1H, d), 7.70 (1H, t), 8.59 (1H, d), 10.57 (1H, s), 12.10 (1H, s); IR (固体) 1623, 1603, 1575, 1556, 1487, 1456, 1430, 1373, 1316, 1253, 1192, 1142, 1046, 1022, 833, 760; MS 348.4 (M+H)⁺

(実施例 176) ([2-(3,4-ジメトキシフェノキシ)-キナゾリン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I Ib-7)) : 上記の方法 B と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。 40

【0653】

【化216】

mp 277-278°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.09

(3H, s), 3.70 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.98 (1H, s), 6.73-6.77 (1H, m), 6.90 (1H, s), 7.00 (1H, d), 7.35-7.45 (1H, m), 7.58 (1H, d), 7.70-7.78 (1H, m), 8.63 (1H, d), 10.55 (1H, s), 12.19 (1H, s).; IR (固体) 1626, 1603, 1576, 1557, 1509, 1481, 1436, 1409, 1382, 1372, 1318, 1249, 1227, 1195, 1180, 1158, 1120, 1029, 965, 835, 803, 767, 753; MS 378.4 (M+H)⁺

10

(実施例 177) ([2-(ベンゾ[1,3]ジオキソル-5-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I Ib-8)) : 上記の方法 B と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0654】

【化217】

mp 296-299°C (dec.); ¹H NMR

(DMSO) δ 2.13 (3H, s), 6.05 (1H, s), 6.09 (2H, s), 6.69 (1H, d), 6.90 (1H, s), 6.98 (1H, d), 7.39 (1H, t), 7.53 (1H, d), 7.70 (1H, t), 8.58 (1H, d), 10.59 (1H, s); IR (固体) 1602, 1577, 1538, 1508, 1499, 1481, 1455, 1401, 1377, 1323, 1251, 1241, 1169, 1121, 1038, 1022, 951, 935, 863, 813, 752; MS 362.4 (M+H)⁺

20

(実施例 178) ([2-(3-メトキシカルボニルフェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I Ib-9)) : 上記の方法 B と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

30

【0655】

【化218】

mp 269-270°C; ¹H NMR (DMSO) δ

2.05 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.88 (1H, s), 7.00-7.90 (7H, m), 8.50-8.65 (1H, m), 10.65 (1H, s); IR (固体) 1722, 1626, 1605, 1578, 1559, 1507, 1429, 1378, 1317, 1282, 1272, 1255, 1204, 1185, 1096, 1021, 990, 869, 841, 758; MS 362.4 (M+H)⁺

40

(実施例 179) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェノキシメチル-キナゾリン-4-イル)-アミン (I Id-1)) : 上記の方法 C と類似の様式で調製して、黄褐色の固体を得た。

【0656】

【化219】

mp 265-267°C; ¹H NMR (DMSO) δ

0.67 (2H, m), 0.93 (2H, m), 1.87 (1H, m), 5.19 (2H, s),
6.55 (1H, br s), 6.90-7.02 (3H, m), 7.26-7.30 (2H, m),
7.54 (1H, m), 7.74-7.83 (2H, m), 8.61 (1H, m), 10.45 (1H,
br s), 12.18 (1H, br s); MS 358.4 (M+H)⁺

(実施例 180) ((2-ベンジルオキシメチル-キナゾリン-4-イル)-(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IId-2)): 上記の方法 C と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0657】

10

【化220】

mp 211-213°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.65 (2H, m),
0.90 (2H, m), 1.86 (1H, m), 4.63 (2H, s), 4.68 (1H, s),
6.71 (1H, s), 7.28-7.54 (6H, m), 7.76-7.81 (2H, m), 8.61
(1H, m), 10.41 (1H, s), 12.19 (1H, s); MS 372.3 (M+H)⁺

(実施例 181) ((2-ベンジル-キナゾリン-4-イル)-(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IId-3)): 上記の方法 D と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

20

【0658】

【化221】

mp 219-221°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.66 (2H, m), 0.95 (2H, m),
1.87 (1H, m), 4.11 (2H, s), 6.31 (1H, s), 7.20-7.50 (6H,
m), 7.71-7.79 (2H, m), 8.55 (1H, m), 10.27 (1H, s), 12.15
(1H, s); MS 342.7 (M+H)⁺

(実施例 182) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-メチル-キナゾリン-4-イル)-アミン (IId-4)): 上記の方法 C と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

30

【0659】

【化222】

mp 289-290°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.31 (3H, s), 2.71
(3H, s), 6.73 (1H, s), 7.75 (2H, q), 8.04 (1H, t), 8.82
(1H, s), 11.94 (1H, s), 12.65 (1H, s); IR (固体) 3266,
1636, 1607, 1579, 1479, 1407, 769, 668; MS 240.4 (M+H)⁺

40

(実施例 183) ([2-(4-クロロフェノキシメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-クロロヘプタピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IId-5)): 上記の方法 C と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0660】

【化223】

^1H NMR (DMSO) δ 1.58 (2H, m), 1.68 (2H, m), 1.85 (2H, m),
2.20 (3H, s), 2.90 (2H, m), 3.00 (2H, m), 5.26 (2H, s),
6.15 (1H, s), 7.15 (2H, d), 7.40 (2H, d), 10.25 (1H, br);
MS 384.3 (M+H)⁺.

(実施例 184) ([2-(4-クロロフェノキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒ
ドロキナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン
(IId-6)): 上記の方法Cと類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0661】

【化224】

^1H NMR (DMSO)

δ 1.80 (4H, m), 2.15 (3H, s), 2.55 (2H, m 不明瞭), 2.75
(2H, m), 5.25 (2H, s), 6.12 (1H, s), 7.08 (2H, d), 7.35
(2H, d), 9.80 (1H, br); MS 370.2 (M+H)⁺.

(実施例 185) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(ナ
フタレン-2-イルスルファニル)-6-フェニルピリミジン-4-イル]-アミン (I
IIa-1)): 上記の方法Lと類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0662】

【化225】

mp 233-234°C;

^1H NMR (DMSO) δ 0.21 (2H, br s), 0.56 (2H, br s), 1.17
(1H, br m), 5.35 (1H, br s), 7.02 (1H, br s), 7.49 (3H,
m), 7.59 (2H, m), 7.73 (1H, d), 7.88 (2H, m), 8.02 (3H,
m), 8.30 (1H, m), 10.01 (1H, s), 11.75 (1H, br s); IR
(固体); MS 436.7 (M+H)⁺

(実施例 186) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(3-
メトキシカルボニル-フェニルイルスルファニル)-6-フェニルピリミジン-4-イ
ル]-アミン (IIIa-2)): 上記の方法Lと類似の様式で調製して、白色の固体を
得た。

【0663】

【化226】

mp 126-

129°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0.52 (2H, m), 0.87 (2H, m), 1.69
(1H, m), 3.87 (3H, s), 5.47 (1H, s), 7.03 (1H, br s),
7.49 (3H, m), 7.67 (1H, m), 7.87 (2H, m), 7.94 (1H, m),
8.09 (1H, m), 8.23 (1H, m), 10.07 (1H, s), 11.94 (1H, s);
IR (固体); MS 444.7 (M+H)⁺

(実施例 187) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(ナ
フタレン-2-イルスルファニル)-ピリミジン-4-イル]-アミン (IIIa-3))

10

20

30

40

50

) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0664】

【化227】

mp 248-250°C; ^1H NMR

(DMSO) δ 0.21 (2H, br s), 0.55 (2H, br s), 0.94 (1H, br m), 5.31 (1H, br s), 6.55 (1H, br s), 7.57-7.66 (3H, m), 7.99-8.03 (4H, m), 8.25 (1H, s), 9.94 (1H, s), 11.75 (1H, br s); IR (固体); MS 360.7(M+H)⁺

10

(実施例 188) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [5, 6-ジメチル-2-(ナフタレン-2-イルスルファニル)-ピリミジン-4-イル]-アミン (IIIa-4)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0665】

【化228】

mp >270°C; ^1H

NMR (DMSO) δ 0.14 (2H, d), 0.45 (2H, d), 0.78 (1H, s), 2.05 (3H, s), 2.27 (3H, s), 5.26 (1H, s), 7.60 (3H, d), 7.99 (3H, d), 8.21 (1H, s), 8.66 (1H, s), 11.60 (1H, s); IR (固体) 1560, 1508, 1478, 1288, 1176, 1109, 994, 809, 740, 669; MS 388.7(M+H)⁺

20

(実施例 189) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [5-メチル-2-(ナフタレン-2-イルスルファニル)-ピリミジン-4-イル]-アミン (IIIa-5)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0666】

【化229】

mp 197°C; ^1H NMR (DMSO)

δ 0.21 (2H, d), 0.51 (2H, d), 0.78 (1H, s), 2.08 (3H, s), 5.40 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.62 (1H, d), 7.92 (1H, s), 7.97 (3H, d), 8.22 (1H, s), 8.88 (1H, s), 11.70 (1H, s); IR (固体) 1738, 1583, 1563, 1488, 1460, 1364, 1234, 1216, 808, 656; MS 374.2(M+H)⁺

30

(実施例 190) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [6-メチル-2-(ナフタレン-2-イルスルファニル)-ピリミジン-4-イル]-アミン (IIIa-6)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0667】

【化230】

40

mp 232°C; ¹H NMR (DMSO)

δ 0.15 (2H, s), 0.51 (2H, s), 0.92 (1H, s), 2.20 (3H, s),
 5.22 (1H, s), 7.60 (2H, s), 7.67 (1H, d), 7.98 (3H, s),
 8.24 (1H, s), 9.79 (1H, s), 11.60 (1H, s); IR (固体)
 1586, 1508.7, 1485, 1282, 1180, 815, 788, 744, 674, 666;
 MS 374.2 (M+H)⁺

(実施例 191) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [6-(モ
 ルホリン-4-イル) - 2-(ナフタレン-2-イルスルファニル) -ピリミジン-4-
 イル] -アミン (IIIa-7)) : EtOH (10 mL) 中の 2, 4, 6-トリクロロ
 ピリミジン (600 mg, 3.27 mmol) および 3-アミノ-5シクロプロピルピラ
 ザール (403 mg, 3.27 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (456 μL, 3.
 27 mmol) を加え、そして反応混合物を、室温で 15 時間、攪拌した。溶媒を蒸発
 させ、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン/AcOEt 勾
 配) によって精製し、(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - (2, 6-
 ジクロロピリミジン-4-イル) -アミン (705 mg, 80%) を得た。

【0668】

tert-ブタノール (5 mL) 中の (5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - (2, 6-
 ジクロロピリミジン-4-イル) -アミン (211 mg, 0.781 mmol) および 2-ナフタレンチオール (125 mg, 0.781 mmol) の溶液に、
 トリエチルアミン (174 μL, 1.25 mmol) を加え、そして得られた混合物を、
 還流で 15 時間、加熱した。反応混合物を、室温まで冷却し、エチルアセトンと NaHCO₃ 溶液との間で分配した。有機層を、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、そし
 て減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン/AcOEt 勾配) によって精製し、[6-クロロ-2-(ナフタレン-2-イルスルファニル) -ピリミジン-4-イル] - (5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) -アミンを得た。

【0669】

上記で形成した [6-クロロ-2-(ナフタレン-2-イルスルファニル) -ピリミジン
 -4-イル] - (5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) -アミン (70 mg, 1.78 · 10⁻⁴ mol) を、モルホリン (3 mL) に溶解し、そして混合物を、
 15 時間 120°C で加熱した。溶媒を蒸発し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー
 によって精製し、白色固体として IIIa-7 (50 mg, 63%) を得た。

【0670】

【化 231】

mp 118-120°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.34-

0.91 (4H, 4xm), 1.28 および 1.78 (1H, 2xm), 3.32 (2H, m),
 3.60 (6H, m), 5.38-6.16 (2H, br m), 7.55-7.66 (3H, m),
 7.95-8.02 (3H, m), 8.19 および 8.23 (1H, 2xs), 9.28 および 9.31
 (1H, 2xbr s), 11.71 and 11.84 (1H, 2xbr s); IR (固体);
 MS 445.2 (M+H)⁺

(実施例 192) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [6-(1-
 -メチルピペラジン-4-イル) - 2-(ナフタレン-2-イルスルファニル) -ピリミ
 ジン-4-イル] -アミン (IIIa-8)) : 化合物 IIIb-7 について上記の方法
 と実質的に類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0671】

【化232】

mp 113-115°C; ¹H

NMR (DMSO) δ 0.35-0.91 (4H, 4xm), 1.31 and 1.78 (1H, 2xm), 2.17 および 2.19 (3H, 2xs), 2.29 (4H, m), 3.35 (2H, m), 3.61 (2H, m), 5.38-6.20 (2H, br m), 7.55-7.66 (3H, m), 7.95-8.02 (3H, m), 8.17 および 8.23 (1H, 2xs), 9.26 and 9.32 (1H, 2xbr s), 11.71 および 11.85 (1H, 2xbr s); IR (固体); MS 458.3(M+H)⁺

10

(実施例193) ([6-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(ナフタレン-2-イルスルファニル)-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIIa-9)): 上記の方法Lと類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0672】

【化233】

mp 148-

20

152°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.10 (6H, s), 2.26 (3H, d), 5.09 および 6.31 (1H, 2x br s), 7.03 (3H, s), 7.22 (1H, s), 7.59 (2H, t), 7.69 (1H, d), 7.99 (3H, d), 8.28 (1H, s), 9.93 (1H, s), 11.67 (1H, br s); IR (固体) 2970, 1739, 1436, 1365, 1229, 1217, 1205; MS 438.3(M+H)⁺

(実施例194) ([6-(2-メチルフェニル)-2-(ナフタレン-2-イルスルファニル)-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIIa-10)): 上記の方法Lと類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

30

【0673】

【化234】

mp 211-

214°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.41 (3H, s), 2.30 (3H, s), 5.26 および 6.55 (1H, 2x br s), 7.34 (5H, m), 7.62 (2H, t), 7.70 (1H, d), 7.99 (3H, t), 8.30 (1H, s), 9.97 (1H, s), 11.73 (1H, br s); IR (固体) 2356, 1615, 1582, 1483, 1265, 851, 822, 761; MS 424.0(M+H)⁺

40

(実施例195) ([2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-6-フェニル-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIIa-11)): 上記の方法Lと類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0674】

【化235】

mp 153-155°C; ¹H NMR

(DMSO) δ 2.01 (3H, s), 2.08 (3H, s), 5.43 (1H, s), 6.96 (1H, br s), 7.49-7.88 (9H, m), 10.00 (1H, br s), 10.23 (1H, s), 11.86 (1H, br s); MS 417.2 (M+H)⁺

(実施例 196) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(ナフタレン-2-イルスルファニル) - 6-フェニル-ピリミジン-4-イル] - アミン (IIIa-12)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0675】

10

【化236】

mp 237-239°C; ¹H NMR

(DMSO) δ 1.39 (3H, br s), 5.12 (1H, br s), 6.98 (1H, br s), 7.50 (3H, m), 7.62-7.63 (2H, m), 7.72 (1H, d), 7.90 (2H, m), 8.03-8.05 (3H, m), 8.31 (1H, s), 10.00 (1H, s), 11.73 (1H, br s); IR (固体); MS 410.2 (M+H)⁺

(実施例 197) ([2-(4-イソブチリルイルアミノ-フェニルスルファニル) - 6-フェニルピリミジン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (IIIa-13)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。mp 201-202°C。

20

【0676】

【化237】

¹H NMR (DMSO) δ 1.05-1.13 (6H, m), 1.97 (3H, s), 2.65 (1H, m), 5.37 (1H, br s), 6.93 (1H, br s), 7.50-7.58 (5H, m), 7.78-7.90 (4H, m), 9.99, 10.12 および 11.84 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1676, 1614, 1586, 1573, 1514, 1483, 1395, 1299, 1262, 1242, 1214, 1168, 1089, 988; MS 445.3 (M+H)⁺

30

(実施例 198) ([6-(4-メチルピペラジン-1-イル) - 2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (IIIa-14)) : 上記の方法 M と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0677】

【化238】

40

¹H NMR (DMSO) δ

2.18 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.36 (4H, m), 2.41 (3H, s), 3.46 (4H, m), 5.91 (1H, s), 6.41 (1H, br s), 9.20 (1H, s), 11.87 (1H, s); IR (固体); MS 320.3 (M+H)⁺

(実施例 199) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - [6-フェニル-2-(4-プロピオニルアミノ-フェニルスルファニル) - ピリミジン-4-イル] - アミン (IIIa-15)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、淡いピンクの固体を得

50

た。

【0678】

【化239】

mp 204-

206°C; ^1H NMR (DMSO) δ 1.09-1.13 (3H, m), 2.00 (3H, s),
2.33-2.37 (2H, m), 5.40 (1H, br s), 6.95 (1H, br s), 7.50
(3H, m), 7.56-7.58 (2H, m), 7.76-7.78 (2H, m), 7.88 (2H,
m), 9.99, 10.15 および 11.85 (3H, 3 x br s); IR (固体)
1678, 1623, 1580, 1534, 1496, 1453, 1398, 1307, 1245,
1203, 1119, 1049, 1030, 1004; MS 431.2 (M+H)⁺

10

(実施例200) ([2-(4-シクロプロパンカルボニルアミノフェニルスルファニ
ル)-6-フェニルピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イ
ル)-アミン (IIIa-16)) : 上記の方法Lと類似の様式で調製して、オフホワイ
トの固体を得た。

【0679】

【化240】

mp 253-255°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0.82-0.83 (4H,
m), 1.83 (1H, m), 2.00 (3H, s), 5.41 (1H, br s), 6.88
(1H, br s), 7.42-7.50 (3H, m), 7.56-7.58 (2H, m), 7.76-
7.78 (2H, m), 7.89 (2H, m), 9.99, 10.47 および 11.85 (3H, 3
x br s); IR (固体) 1672, 1621, 1591, 1581, 1573, 1537,
1495, 1448, 1405, 1390, 1312, 1254, 1246, 1202, 1192,
1179, 1119.2, 1005, 959; MS 443.2 (M+H)⁺

20

30

(実施例201) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-{6-フェニル-2
-[4-(プロパン-1-スルホニルアミノ)-フェニルスルファニル]-ピリミジン-
4-イル}-アミン (IIIa-17)) : 上記の方法Lと類似の様式で調製して、オフ
ホワイトの固体を得た。

【0680】

【化241】

mp

232-235°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0.94 (3H, t), 1.71 (2H, m),
2.12 (3H, s), 3.13 (2H, t), 5.59 (1H, s), 7.31 (2H, d),
7.49 (3H, s), 7.59 (2H, d), 7.85 (2H, s), 10.00 (1H, br
s), 10.16 (1H, s), 12.05 (1H, br s); IR (固体) 1628,
1587, 1545, 1525, 1496, 1455, 1311, 1255, 1236, 1212,
1186, 1140, 1032, 1001, 934; MS 481.2 (M+H)⁺

40

(実施例202) ([2-(4-エタンスルホニルアミノフェニルスルファニル)-6
-フェニル-ピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-

50

アミン (I I I a-18)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、淡黄色の固体を得た。

【0681】

【化242】

mp 251-

254°C; ^1H NMR (DMSO) δ 1.21 (3H, t), 2.12 (3H, s), 3.15 (2H, q), 5.59 (1H, s), 7.32 (2H, d), 7.49 (3H, s), 7.57 (2H, d), 7.85 (2H, s), 9.99 (1H, br s), 10.15 (1H, br s), 11.90 (1H, br s); IR (固体) 1621, 1585, 1542, 1523, 1495, 1455, 1315, 1257, 1208, 1142, 1049, 1033, 1002, 932; MS 467.2 (M+H)⁺

10

(実施例 203) ([2-(4-アセトアミドフェニル-スルファニル)-6-(2-メチルフェニル)-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I I I a-19)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0682】

【化243】

mp 212-

214°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.01 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.24 (3H, s), 5.43 (1H, s), 6.56 (1H, br s), 7.49-7.88 (9H, m), 10.00 (1H, br s), 10.23 (1H, s), 11.86 (1H, br s); IR (固体) 1701, 1634, 1588, 1555, 1496, 1390, 1307, 1208, 1169, 823, 803; MS 431.4 (M+H)⁺

30

(実施例 204) ([2-(4-イソブタンカルボニルアミノ-フェニル-スルファニル)-6-フェニル-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I I I a-20)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0683】

【化244】

mp 241-243°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0.95-0.96 (6H, m), 2.00 (3H, s), 2.11 (1H, m), 2.23-2.25 (2H, m), 5.43 (1H, br s), 6.95 (1H, br s), 7.50-7.58 (5H, m), 7.77-7.89 (4H, m), 10.00, 10.13 および 11.84 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1660, 1628, 1589, 1575, 1543, 1525, 1496, 1451, 1398, 1357, 1314, 1301, 1251, 1206, 1108, 995; MS 459.2 (M+H)⁺

40

(実施例 205) ([2-(4-アセトアミド-フェニル-スルファニル)-5-メチル-6-フェニル-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I I I a-21)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、淡いピンクの固体を得た。

50

【0684】

【化245】

mp 276-

277°C; ^1H NMR (DMSO) δ 1.98 (3H, s), 2.08 (6H, s), 5.41 (1H, br s), 7.47-7.55 (7H, m), 7.72-7.74 (2H, m), 8.89, 10.20 および 11.87 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1676, 1591, 1555, 1540, 1519, 1493, 1393, 1375, 1303, 1260, 1230, 1176, 1148, 1045, 1011, 969; MS 431.2 (M+H)⁺

10

(実施例206) ([2-(4-アセトアミドフェニル)-6-(4-メトキシフェニル)-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIIa-22)): 上記の方法Lと類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0685】

【化246】

mp

241-245°C; ^1H NMR (DMSO) δ 1.99 (3H, s), 2.06 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.44 (1H, s), 7.03 (2H, d), 7.53 (2H, d), 7.71 (2H, s), 7.83 (2H, s), 10.12 (1H, s), 10.23 (1H, s), 11.84 (1H, s); IR (固体) 1627, 1606, 1571, 1511, 1313, 1257, 1181, 830; MS 447.2 (M+H)⁺

20

(実施例207) ([6-(3-アセトアミドフェニル)-2-(4-アセトアミドフェニル)-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIIa-23)): 上記の方法Lと類似の様式で調製して、茶色の固体を得た。

【0686】

【化247】

mp 227-

230°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.01 (3H, s), 2.11 (6H, s), 5.34 (1H, s), 6.99 (1H, br s), 7.41 (1H, t), 7.49-7.62 (3H, m), 3.71-3.76 (3H, m), 8.19 (1H, s), 10.09-10.18 (2H, br s), 10.23 (1H, s), 12.20 (1H, br s); IR (固体) 1635, 1573, 1533, 1488, 1372, 1318, 1297, 827, 798; MS 474.3 (M+H)⁺

40

(実施例208) ([2-(4-イソプロパンスルホニルアミノフェニル)-6-フェニル-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIIa-24)): 上記の方法Lと類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0687】

【化248】

50

mp

255-257°C; ^1H NMR (DMSO) δ 1.28 (6H, d), 2.14 (3H, s), 3.32 (1H, s), 5.60 (1H, s), 7.36 (2H, d), 7.49 (3H, s), 7.60 (2H, d), 7.85 (2H, s), 10.00 (1H, br s), 10.11 (1H, s), 11.92 (1H, br s); IR (固体) 1625, 1587, 1574, 1545, 1525, 1495, 1313, 1295, 1257, 1234, 1136, 1000, 934; MS 481.2 (M+H)⁺

10

(実施例 209) ({ 2 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - アセチルアミノ) - フェニルスルファニル] - 6 - フェニル - ピリミジン - 4 - イル } - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 25)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0688】

【化249】

mp 213-215°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.00 (3H, s), 2.31 (6H, s), 3.15 (2H, s), 5.45 (1H, s), 6.83 (1H, br s), 7.46-7.51 (3H, m), 7.59 (2H, d), 7.80-7.92 (5H, m), 9.98 (1H, s), 10.05 (1H, s); IR (固体) 1701, 1617, 1587, 1571, 1509, 1480, 1456, 1304, 1284, 1254, 1238, 1213, 1181, 1156, 987, 833, 782, 754, 695; MS 460.3 (M+H)⁺

20

(実施例 210) ([2 - (3 - クロロ - ベンジルスルファニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 26)) : 上記の方法 M と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0689】

【化250】

mp 224-225°C;

^1H NMR (DMSO) δ 2.17 (3H, s), 3.40-3.50 (4H, m), 3.60-3.71 (4H, m), 4.30 (2H, s), 5.95 (1H, brs), 6.41 (1H, brs), 7.23-7.55 (4H, m), 9.31 (1H, s), 11.89 (1H, brs); IR (固体) 1557, 1476, 1442, 1401, 1314, 1232, 1121, 1018; MS 417.4 (M+H)⁺

30

(実施例 211) ([2 - (3 - クロロ - ベンジルスルファニル) - 6 - (2 - メトキシ - エチルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 27)) : 上記の方法 M と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

40

【0690】

【化251】

mp 101-

102°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.15 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.28-3.41 (4H, m), 4.29 (2H, s), 5.78 (1H, brs), 6.20 (1H, brs), 7.10 (1H, brs), 7.21-7.50 (4H, m), 9.01 (1H, brs); IR (固体) 1598, 1555, 1527, 1336, 1293, 1117, 1079, 974, 783; MS 405.4 (M+H)⁺

(実施例 2 1 2) ([2 - ベンジルスルファニル - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 2 8)) : 上記の方法 M と類似の様式で調製して、黄色のゴム質を得た。

【 0 6 9 1 】

【 化 2 5 2 】

 ^1H NMR (CDCl₃)

δ 2.23 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.31-2.64 (4H, m), 3.30-3.65 (4H, m), 4.38 (2H, s), 5.83 (1H, s), 6.23 (1H, brs), 7.17-7.49 (5H, m), 7.98-8.18 (1H, m); IR (固体) 1555, 1494, 1371, 1315, 1286, 1233, 999, 977, 801, 774, 709; MS 396.4 (M+H)⁺

(実施例 2 1 3) ([2 - ベンジルスルファニル - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 2 9)) : 上記の方法 M と類似の様式で調製して、オフホワイトの発泡体を得た。

【 0 6 9 2 】

【 化 2 5 3 】

 ^1H NMR (CDCl₃) δ

2.31 (3H, s), 3.39-3.80 (8H, m), 4.39 (2H, s), 5.84 (1H, s), 6.25 (1H, brs), 7.20-7.50 (5H, m), 8.10 (1H, s); IR (固体) 1557, 1486, 1442, 1314, 1229, 1213, 1121, 767, 698; MS 383.4 (M+H)⁺

(実施例 2 1 4) ([2 - (3 - クロロ - ベンジルスルファニル) - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 3 0)) : 上記の方法 M と類似の様式で調製して、白色の発泡体を得た。

【 0 6 9 3 】

【 化 2 5 4 】

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.31 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.40-2.51 (4H, m), 3.56-3.69 (4H, m), 4.34 (2H, s), 5.85 (1H, s), 6.29 (1H, brs), 6.89 (1H, s), 7.18-7.50 (4H, m); IR (固体) 1553, 1514, 1484, 1446, 1277, 1228, 999, 799; MS 430.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(実施例 215) ([2-(4-メトキシベンジルスルファニル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-ピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIIa-31)): 上記の方法Mと類似の様式で調製して、黄色のオイルを得た。

【0694】

【化255】

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.28 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.44-2.45 (4H, m), 3.62 (4H, m), 3.80 (3H, s), 4.34 (2H, s), 5.32 (1H, s), 6.28 (1H, br s), 6.83-6.85 (2H, m), 7.34-7.36 (2H, m); IR (固体) 1659, 1554, 1508, 1485, 1449, 1366, 1318, 1302, 1277, 1230, 1166, 1146, 1030, 999, 973, 948; MS 443.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(実施例 216) ([2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-6-tert-ブチル-ピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIIa-32)): 上記の方法Lと類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0695】

【化256】

mp 227-228°C;

^1H NMR (DMSO) δ 1.10 (3H, br s), 1.20 (9H, s), 2.00 (3H, s), 2.35 (2H, q), 5.35 (1H, br s), 6.55 (1H, br s), 7.55 (2H, d), 7.75 (2H, d), 10.1 (1H, br s), 1.15 (1H, s), 12.1 (1H, br s); IR (固体); MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(実施例 217) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[6-フェニル-2-(4-プロピオニルアミノフェニルスルファニル)-ピリミジン-4-イル]-アミン (IIIa-33)): 上記の方法Lと類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0696】

【化257】

mp 208-

209°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0.52 (2H, m), 0.80 (2H, m), 1.08-1.10 (3H, m), 1.65 (1H, br s), 2.33-2.37 (2H, m), 5.50 (1H, br s), 7.03 (1H, br s), 7.47 (3H, m), 7.50-7.58 (2H, m), 7.76-7.77 (2H, m), 7.88-7.98 (2H, m), 10.00, 10.11 および 11.86 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1676, 1617, 1575, 1539, 1520, 1485, 1459, 1418, 1395, 1304, 1255, 1243, 1215, 1161, 1071, 990; MS 457.4 (M+H)⁺

10

(実施例 218) ([2-(3-クロロベンジルスルファニル)-6-(ピペリジン-1-イル)-ピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIIa-34)): 上記の方法Mと類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0697】

【化258】

mp 234-235°C;

20

^1H NMR (DMSO) δ 1.40-1.64 (6H, m), 2.13 (3H, s), 3.42-3.51 (4H, m), 4.27 (2H, s), 5.85 (1H, br s), 6.46 (1H, brs), 7.23-7.41 (3H, m), 7.48 (1H, s), 9.18 (1H, s), 11.83 (1H, s); IR (固体) 1598, 1546, 1483, 1398, 1317, 1227, 974, 798, 779; MS 415.4 (M+H)⁺

(実施例 219) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-{2-[4-(モルホリンスルホンイル)-ベンジルスルファニル]-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル}-アミン (IIIa-35)): 上記の方法Mと類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

30

【0698】

【化259】

^1H NMR (DMSO) δ 2.24 (3H, s), 2.90-3.01 (4H, m), 3.29-3.36 (4H, m), 3.48-3.57 (4H, m), 3.67-3.75 (4H, m), 4.43 (2H, s), 5.82-6.10 (2H, m), 7.50-7.70 (5H, m); IR (固体) 1550, 1483, 1441, 1346, 1308, 1255, 1160, 1112, 941, 726; MS 532.5 (M+H)⁺

40

(実施例 220) ({6-(2-メトキシエチルアミノ)-2-[4-(モルホリンスルホンイル)-ベンジルスルファニル]-ピリミジン-4-イル}- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIIa-36)): 上記の方法Mと類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0699】

【化260】

mp 193-195°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.15 (3H, s), 2.79-2.89 (4H, m), 3.34 (3H, s), 3.40-3.51 (4H, m), 3.59-3.67 (4H, m), 4.41 (2H, s), 5.76-5.72 (1H, m), 6.20 (1H, brs), 7.10 (1H, brs), 7.61-7.74 (4H, m), 9.03 (1H, brs), 11.81 (1H, brs); IR (固体) 1593, 1555, 1484, 1350, 1298, 1255, 1160, 1107, 936; MS 520.5 (M+H)⁺

(実施例 2 2 1) {6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-[4-(モルホリンスルホニル)-ベンジルスルファニル]-ピリミジン-4-イル}- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (III a-37)) : 上記の方法Mと類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0700】

【化261】

mp 206-207°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.09 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.26-2.40 (4H, m), 2.78-2.88 (4H, m), 3.38-3.49 (4H, m), 3.56-3.67 (4H, m), 4.41 (2H, s), 5.82 (1H, brs), 6.42 (1H, brs), 7.60-7.74 (4H, m), 9.26 (1H, s), 11.89 (1H, brs); IR (固体) 1583, 1558, 1479, 1346, 1231, 1160, 1112, 998, 969, 926; MS 545.5 (M+H)⁺

(実施例 2 2 2) ([6-メトキシメチル-2-(4-プロピオニルアミノフェニルスルファニル)-ピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (III a-38)) : 上記の方法Lと類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0701】

【化262】

^1H NMR

(DMSO) δ 1.03-1.14 (3H, m), 2.00 (3H, s), 2.29-2.40 (2H, m), OMe 下 DMSO, 4.22 (2H, m), 5.26 (1H, brs), 6.45 (1H, brs), 7.44-7.56 (2H, m), 7.68-7.80 (2H, m), 9.86 (1H, brs), 10.11 (1H, s), 11.79 (1H, brs); IR (固体) 1670, 1593, 1517, 1479, 1393, 1360, 1269, 1174, 1107; MS 399.4 (M+H)⁺

(実施例 2 2 3) ([2-(4-メトキシカルボニルフェニルスルファニル)-6-メトキシメチル-ピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (III a-39)) : 上記の方法Lと類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0702】

【化263】

mp 204-

205°C; ^1H NMR (DMSO) δ 1.89 (3H, brs), 3.85 (3H, s), OMe
 下 DMSO, 4.23 (2H, s), 5.22 (1H, brs), 6.51 (1H, brs),
 7.70-7.81 (2H, m), 7.96-8.06 (2H, m), 9.99 (1H, brs),
 11.85 (1H, brs); IR (固体) 1721, 1621, 1583, 1519, 1484,
 1289, 1271, 1178, 1119, 1109, 997, 841; MS 386.3 (M+H)⁺

(実施例 224) ([2-(3, 5-ジメトキシ-ベンジルスルファニル)-6-モルホ
 リン-4-イル-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル
)-アミン (IIIa-40)) : 上記の方法Mと類似の様式で調製して、白色の固体を
 得た。

【0703】

【化264】

 ^1H NMR

(DMSO) δ 2.15 (3H, s), 3.40-3.49 (4H, m), 3.60-3.74 (10H,
 m), 4.25 (2H, s), 5.88 (1H, brs), 6.31-6.61 (5H, m), 9.32
 (1H, s), 11.86 (1H, s); IR (固体) 1581, 1556, 1470,
 1439, 1315, 1232, 1205, 1159, 1144; MS 443.4 (M+H)⁺

(実施例 225) ([2-(3, 5-ジメトキシ-ベンジルスルファニル)-6-ピロリ
 ジン-4-イル-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル
)-アミン (IIIa-41)) : 上記の方法Mと類似の様式で調製して、白色の固体を得
 た。

【0704】

【化265】

 ^1H NMR

(DMSO) δ 1.80-1.97 (4H, m), 2.15 (3H, s), 3.43-3.45 (4H,
 m), 3.69 (6H, s), 4.26 (2H, s), 5.85 (1H, brs), 6.18 (1H,
 brs), 6.35 (1H, brs), 6.60 (2H, s), 9.12 (1H, s), 11.88
 (1H, s); IR (固体) 1598, 1560, 1474, 1470, 1346, 1303,
 1207, 1136, 1050; MS 427.4 (M+H)⁺

(実施例 226) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-[6-モルホリン-
 4-イル-2-(ナフタレン-2-イルメチルスルファニル)-ピリミジン-4-イル]
 -アミン (IIIa-42)) : 上記の方法Mと類似の様式で調製して、オフホワイトの
 固体を得た。

【0705】

【化266】

10

20

30

40

¹H NMR

(DMSO) δ 2.15 (3H, s), 3.37-3.50 (4H, m), 3.59-3.70 (4H, m), 4.48 (2H, s), 5.88 (1H, brs), 6.40 (1H, brs), 7.40-7.60 (3H, m), 7.78-7.95 (4H, m), 9.30 (1H, s), 11.89 (1H, brs); IR (固体) 1607, 1555, 1484, 1441, 1398, 1365, 1308, 1231, 1179, 1112; MS 433.4 (M+H)⁺

(実施例 2 2 7) ({ 2 - (4 - アセトアミドフェニルスルファニル) - 6 - [4 - (3 - ジメチルアミノプロポキシ) - フェニル] - ピリミジン - 4 - イル } - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 4 3)) : 上記の方法 N と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【 0 7 0 6 】

【 化 2 6 7 】

mp 219-222°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.97-2.07 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.30 (6H, s), 2.52 (2H, t), 4.09 (2H, t), 5.56 (1H, s), 6.80 (1H, br s), 6.99 (2H, d), 7.60 (2H, d), 7.68-7.78 (3H, m), 7.85 (2H, d); IR (固体) 1606, 1590, 1512, 1482, 1309, 1250, 1238, 1210, 1178, 1151, 1055, 989, 824, 711, 690, 665, 656; MS 518.4 (M+H)⁺

(実施例 2 2 8)

([2 - (4 - アセトアミドフェニルスルファニル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 4 4)) :

上記の方法 P に類似する様式で調製し、白色固体を得た; MS 426.4 (M+H)⁺

【 0 7 0 7 】

(実施例 2 2 9)

([6 - ヒドロキシメチル - 2 - (4 - プロピオニルアミノフェニルスルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 4 5)) :

方法 O に従って、I I I a - 4 8 から調製し、白色固体を得た;

【 0 7 0 8 】

【 化 2 6 8 】

¹H NMR (DMSO) δ 1.08-1.18 (3H, m), 1.96 (3H, brs), 2.29-2.40 (2H, m), 4.20-4.40 (3H, m), 5.20-5.46 (2H, m), 6.56 (1H, s), 7.50 (2H, d), 7.79 (2H, d), 9.90 (1H, brs), 10.13 (1H, s), 11.78 (1H, brs); MS 385.4 (M+H)⁺

。

【 0 7 0 9 】

(実施例 2 3 0)

([2 - (4 - アセトアミドフェニルスルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 -

10

20

30

40

50

メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I I I a-46)) :

上記の方法Lに類似する様式で調製し、灰色固体を得た、

【0710】

【化269】

mp 249~250°C; ¹H NMR (DMSO) δ

1.99 (3H, s), 2.08 (3H, s), 5.38 (1H, br s), 6.45 (1H, br s), 7.50 (2H, d), 7.71 (2H, d), 7.98 (1H, d), 9.89 (1H, br s), 10.19 (1H, br s), 11.83 (1H, br s); IR (solid) 1657, 1609, 1584, 1515, 1494, 1468, 1395, 1372, 1355, 1330, 1316, 1201, 1175, 1157, 1027, 993; MS 341.4 (M+H)⁺

10

。

【0711】

(実施例231)

([6-(1-ブトキシカルボニル)-2-(4-プロピオニルアミノフェニルスルファニル)-ピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I I I a-47)) :

上記の方法Lに類似する様式で調製し、黄色固体を得た、

【0712】

【化270】

¹H NMR

(DMSO) δ 0.90-0.98 (3H, m), 1.03-1.12 (3H, m), 1.31-1.45 (2H, m), 1.60-1.71 (2H, m), 1.94 (3H, brs), 2.29-2.40

(2H, m), 4.20-4.30 (2H, m), 5.25 (1H, brs), 7.08 (1H, brs), 7.49-7.55 (2H, m), 7.72-7.81 (2H, m), 10.15 (1H, brs), 10.32 (1H, brs), 11.89 (1H, brs); IR (solid) 1736, 1679, 1622, 1584, 1517, 1489, 1284, 1174; MS 455.4 (M+H)⁺

30

。

【0713】

(実施例232)

([6-メトキシカルボニル-2-(4-プロピオニルアミノフェニルスルファニル)-ピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I I I a-48)) :

上記の方法Lに類似する様式で調製し、黄色固体を得た；

【0714】

【化271】

¹H NMR

(DMSO) δ 1.10 (3H, t), 1.94 (3H, brs), 2.35 (2H, q), 3.84 (3H, s), 5.22 (1H, brs), 7.05 (1H, s), 7.52 (2H, d), 7.79 (2H, d), 10.18 (1H, brs), 10.38 (1H, brs), 11.89 (1H, brs).; IR (solid) 1741, 1679, 1617, 1589, 1512, 1484, 1374, 1284, 1250; MS 413.4 (M+H)⁺

50

【0715】

(実施例233)

((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - (6-フェニル-2-フェニルアミノ-ピリミジン-4-イル) - アミン (IIIc-1)) :

白色固体; MS 343.4 (M+H)⁺

(実施例234)

((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - (6-フェニル-2-フェニルアミノ-ピリミジン-4-イル) - アミン (IIIc-2)) :

白色固体、

【0716】

10

【化272】

mp 267~269°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.63 (2H, m), 0.96 (2H, m),
1.87 (1H, m), 6.07 (1H, s), 6.84 (1H, br s), 7.20 (1H, m),
7.33-8.05 (9H, m), 10.52 (1H, br s), 11.08 (1H, br s),
12.53 (1H, br s); IR (solid); MS 369.7 (M+H)⁺

。

【0717】

(実施例235)

20

((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(3-メチルフェニルアミノ)-6-フェニル-ピリミジン-4-イル] - アミン (IIIc-3)) :

白色固体、

【0718】

【化273】

mp 267~270°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.63 (2H,
m), 0.94 (2H, m), 1.87 (1H, m), 2.36 (3H, s), 6.12 (1H,
s), 6.81 (1H, br s), 7.03 (1H, m), 7.29-7.94 (8H, m),
10.43 (1H, br s), 11.12 (1H, br s), 12.47 (1H, br s); IR
(solid); MS 383.7 (M+H)⁺

30

。

【0719】

(実施例236)

([2-(4-シアノメチルフェニルアミノ)-6-フェニル-ピリミジン-4-イル] - (5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (IIIc-4)) :

黄白色固体、

【0720】

【化274】

40

mp 294~297°C; ¹H NMR (DMSO) δ
0.64 (2H, m), 0.97 (2H, m), 1.89 (1H, m), 4.06 (2H, s),
6.07 (1H, s), 6.87 (1H, br s), 7.40 (2H, m), 7.63-7.90
(5H, m), 7.95 (2H, m), 10.51 (1H, br s), 11.02 (1H, br
s), 12.57 (1H, br s); IR (solid); MS 408.8 (M+H)⁺

。

【0721】

50

(実施例 2 3 7)

((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [6-フェニル-2-(ピリジン-3-イルメチルアミノ) -ピリミジン-4-イル] -アミン (I I I c-5)) :
灰色固体、

【0 7 2 2】

【化 2 7 5】

mp 191~193°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0.65 (2H, m), 0.89 (2H, m), 1.83 (1H, m), 4.59 (2H, s), 6.04 (1H, br s), 6.76 (1H, br s), 7.32-7.56 (5H, m), 7.77 (1H, m), 7.88-7.97 (2H, m), 8.43 (1H, m), 8.61 (1H, s), 9.47 (1H, br s), 11.93 (1H, br s); IR (solid); MS 384.8 (M+H)⁺

10

。

【0 7 2 3】

(実施例 2 3 8)

([2-(3-クロロフェニル) アミノ-6-(3-ニトロフェニル) ピリミジン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) -アミン (I I I c-6)) :
灰色固体；

【0 7 2 4】

【化 2 7 6】

^1H NMR (CD₃OD) δ 5.95 (1H, s), 6.65 (1H, s), 6.90 (1H, d), 7.18 (1H, t), 7.32 (1H, d), 7.58 (1H, t), 7.82 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.25 (1H, d), 8.65 (1H, s) ; MS 422.1 (M+H)⁺

20

。

(実施例 2 3 9)

([2-(3-クロロフェニル) アミノ-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -ピリミジン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) -アミン (I I I c-7)) :
白色固体；MS 467.7 (M+H)⁺。

【0 7 2 5】

(実施例 2 4 0)

((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(4-スルファモイルフェニルアミノ) -6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -ピリミジン-4-イル] -アミン (I I I c-8)) :
白色固体；MS 512.6 (M+H)⁺。

【0 7 2 6】

(実施例 2 4 1)

([2-(4-クロロフェニル) アミノ-6-メチル-ピリミジン-4-イル] - [5-(フラン-2-イル) -2H-ピラゾール-3-イル] -アミン (I I I c-9)) :
白色固体；MS 367.1 (M+H)⁺。

【0 7 2 7】

(実施例 2 4 2)

([2-(ベンズイミダゾール-2-イルアミノ) -6-エチル-ピリミジン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) -アミン (I I I c-10)) :
MS 335.5 (M+H)⁺。

【0 7 2 8】

(実施例 2 4 3)

30

40

50

[2-(4-クロロフェニル)アミノ-6-メチル-ピリミジン-4-イル]-(5-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIIc-11):

MS 377.5 (M+H)⁺。

【0729】

(実施例244)

([2-(4-クロロフェニル)アミノ-6-エチル-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIIc-12)):

MS 329.4 (M+H)⁺。

【0730】

(実施例245)

((5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(3-クロロフェニル)アミノ-6-(3-ニトロフェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミン(IIIc-13)):

灰色固体;

【0731】

【化277】

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.32

(9H, s), 6.18 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.14 (1H, d), 7.35

(1H, t), 7.58 (1H, d), 7.82 (1H, t), 7.91 (1H, s), 8.35

(1H, d), 8.40 (1H, d), 8.90 (1H, s); MS 464.2 (M+H)⁺

。

【0732】

(実施例246)

([2-(3-クロロフェニル)アミノ-6-(3-ニトロフェニル)-ピリミジン-4-イル]-(5-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIIc-14)):

δ 灰色固体;

【0733】

【化278】

¹H NMR (CD₃OD) δ 6.66 (1H,

s), 7.12 (1H, d), 7.30-7.45 (5H, m), 7.50 (1H, d), 7.62

(2H, d), 7.78 (1H, t), 7.88 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.42

(1H, d), 8.85 (1H, s); MS 484.1 (M+H)⁺

。

【0734】

(実施例247)

([5-(フラン-2-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-(6-フェニル-2-フェニルアミノ-ピリミジン-4-イル)-アミン(IIIc-15)):

MS 395.4 (M+H)⁺。

【0735】

(実施例248)

([2-(ベンズイミダゾール-2-イルアミノ)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]-(5-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIIc-16)):

MS 383.2 (M+H)⁺。

【0736】

(実施例249)

10

20

30

40

50

([2 - (ベンズイミダゾール - 2 - イルアミノ) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - [5 - (フラン - 2 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - アミン (I I I c - 1 7)) :

MS 373.4 (M+H)⁺.

(実施例 250)

([2 - (4 - クロロフェニルアミノ) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I c - 1 8) :

MS 315.4 (M+H)⁺.

【0737】

10

(実施例 251)

([2 - (4 - クロロフェニル) アミノ - 5 , 6 - ジメチル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I c - 1 9)) :

MS 329.4 (M+H)⁺.

【0738】

(実施例 252)

((5 , 6 - ジメチル - 2 - フェニルアミノ - ピリミジン - 4 - イル) (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I c - 2 0)) :

MS 295.5 (M+H)⁺.

【0739】

20

(実施例 253)

([2 - (4 - クロロフェニル) アミノ - 6 - メトキシメチル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I c - 2 1)) :

MS 345.1 (M+H)⁺.

【0740】

(実施例 254)

([2 - (ベンズイミダゾール - 2 - イルアミノ) - 6 - メトキシメチル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I c - 2 2) :

MS 351.2 (M+H)⁺.

30

【0741】

(実施例 255)

((6 - メトキシメチル - 2 - フェニルアミノ - ピリミジン - 4 - イル) - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I c - 2 3)) :

MS 311.2 (M+H)⁺.

【0742】

(実施例 256)

((6 - メチル - 2 - フェニルアミノ - ピリミジン - 4 - イル) - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I c - 2 4)) :

MS 281.1 (M+H)⁺.

40

【0743】

(実施例 257)

([2 - (2 - クロロフェノキシメチル) - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル] - (5 - フェニル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I d - 1) :

MS 392.1 (M+H)⁺.

【0744】

(実施例 258)

([2 - (2 - クロロフェノキシメチル) - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル] - [5 - (フラン - 2 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - アミン (I I I d - 2) :

MS 382.1 (M+H)⁺.

50

【0745】

(実施例259)

((6-メチル-2-フェノキシメチル-ピリミジン-4-イル) - (5-フェニル-2 H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I I I d - 3)) :

MS 358. 2 (M+H)⁺。

【0746】

(実施例260)

([5-(フラン-2-イル) - 2 H-ピラゾール-3-イル] - (6-メチル-2-フェノキシメチル-ピリミジン-4-イル) - アミン (I I I d - 4)) :

MS 348. 2 (M+H)⁺。

10

【0747】

(実施例261)

([5-(フラン-2-イル) - 2 H-ピラゾール-3-イル] - (6-メチル-2-フェニルスルファニルメチル-ピリミジン-4-イル) - アミン (I I I d - 5)) :

MS 364. 1 (M+H)⁺。

【0748】

(実施例262)

([6-メチル-2-(4-メチル-フェニルスルファニルメチル) - ピリミジン-4-イル] - (5-フェニル-2 H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I I I d - 6)) :

MS 388. 1 (M+H)⁺。

20

【0749】

(実施例263)

([5-(フラン-2-イル) - 2 H-ピラゾール-3-イル] - [6-メチル-2-(4-メチル-フェニルスルファニルメチル) - ピリミジン-4-イル] - アミン (I I I d - 7)) :

MS 378. 1 (M+H)⁺。

【0750】

(実施例264)

([2-(4-フルオロクロロフェノキシメチル) - 6-メチル-ピリミジン-4-イル] - (5-フェニル-2 H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I I I d - 8)) :

MS 376. 2 (M+H)⁺。

30

【0751】

(実施例265)

[(2-(4-フルオロクロロフェノキシメチル) - 6-メチル-ピリミジン-4-イル] - [5-(フラン-2-イル) - 2 H-ピラゾール-3-イル] - アミン (I I I d - 9) :

MS 366. 2 (M+H)⁺。

【0752】

(実施例266)

((6-エチル-2-フェニルスルファニルメチル-ピリミジン-4-イル) - (5-メチル-2 H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I I I d - 10)) :

MS 326. 2 (M+H)⁺。

40

【0753】

(実施例267)

((6-エチル-2-フェノキシメチル-ピリミジン-4-イル) - (5-メチル-2 H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I I I d - 11)) :

MS 310. 2 (M+H)⁺。

【0754】

(実施例268)

([6-エチル-2-(4-フルオロクロロフェノキシメチル) - ピリミジン-4-イ

50

ル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I I I d-12)) :
MS 328.2 (M+H)⁺。

【0755】

(実施例269)

([6-エチル-2-(1-メチル-1-フェニル-エチル)ピリミジン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I I I d-13)) :

MS 322.2 (M+H)⁺。

【0756】

(実施例270)

([2-(4-クロロロフェノキシメチル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル] - (5-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I I I d-14)) : 10

MS 392.2 (M+H)⁺。

【0757】

(実施例271)

([2-(4-クロロロフェノキシメチル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I I I d-15)) :

MS 330.2 (M+H)⁺。

【0758】

(実施例272)

([2-(4-クロロロフェノキシメチル)-6-メトキシメチル-ピリミジン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I I I d-16)) :

白色固体 ;

【0759】

【化279】

¹H NMR (DMSO) δ 2.20 (3H, s), 3.43 (3H, s), 4.49 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.05 (1H, br), 7.05 (2H, d), 7.33 (2H, d), 10.55 (1H, br); MS 360.2 (M+H)⁺

20

30

。

【0760】

(実施例273)

([2-(4-クロロロフェノキシメチル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル] - [5-(フラン-2-イル)-2H-ピラゾール-3-イル] - アミン (I I I d-17)) :

MS 382.2 (M+H)⁺。

【0761】

(実施例274)

((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - (2-フェニルスルファニルメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キナゾリン-4-イル) - アミン (I I d-7)) :

MS 352.5 (M+H)⁺。

【0762】

(実施例275)

([2-(4-メチルフェニルスルファニルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I I d-8)) :

MS 380.2 (M+H)⁺。

【0763】

(実施例276)

40

50

([2 - (1 - メチル - 1 - フェニル - エチル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I d - 9) :

MS 362.3 (M+H)⁺。

(実施例 277)

([2 - (2 , 6 - ジクロロベンジル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I d - 10) :

MS 388.1 (M+H)⁺。

【0764】

(実施例 278)

([7 - ベンジル - 2 - (2 , 6 - ジクロロベンジル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I d - 11) :

MS 479.5 (M+H)⁺。

【0765】

(実施例 279)

([6 - ベンジル - 2 - (4 - クロロフェノキシメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I d - 12) :

MS 461.2 (M+H)⁺。

【0766】

(実施例 280)

([2 - (4 - クロロフェノキシメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I d - 13) :

MS 371.3 (M+H)⁺。

【0767】

(実施例 281)

([2 - (2 , 6 - ジクロロベンジル) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I d - 18) :

MS 348.1 (M+H)⁺。

【0768】

(実施例 282)

([2 - (2 , 6 - ジクロロベンジル) - 5 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I d - 19) :

白色固体 ;

【0769】

【化 280】

¹H NMR (DMSO) □ 8.50 (1H, s), 7.70 (1H,

d), 7.3-7.1 (3H, m), 5.25 (1H, s), 4.10 (1H, s), 2.30

(3H, s), 2.10 (3H, s), 1.80 (3H, s); MS 362.1 (M+H)⁺

。

【0770】

(実施例 283)

((1 H - インダゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - フェニル - シクロプロピル) キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I d - 16) :

【0771】

【化 281】

10

20

30

40

¹HNMR (DMSO) 13.2(1H, s),
 12.0(1H, s), 8.76(1H, m), 8.10(1H, m), 7.85(2H, m),
 7.75(1H, m), 7.61(1H, m) 7.41(1H, m), 7.30(2H, m),
 7.20(2H, m), 7.12(2H, m), 2.35(2H, m), 1.60(1H, m),
 1.35(1H, m); MS: m/z, 378.1 MH⁺; HPLC R_t=3.21 min.

。【0772】

(実施例284)

((7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-フェニル-シクロプロピル) - キナゾリン-4-イル] - アミン (IId-17)) :

【0773】

【化282】

¹HNMR (DMSO) 13.8(1H, s), 12.05(1H, s), 8.75(1H, m),
 8.10(1H, m), 7.85(2H, m), 7.60(1H, m), 7.35(3H, m)
 7.25-7.10(4H, m), 2.35(2H, m), 1.60(1H, m), 1.35(1H, m);
 MS: m/z, 396.1 MH⁺; HPLC R_t=3.26分

。

【0774】

(実施例285)

((5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-フェニルシクロプロピル) - キナゾリン-4-イル] - アミン (IId-18)) :

【0775】

【化283】

¹HNMR (DMSO)

13.3(1H, s), 12.0(1H, s), 8.75(1H, m), 8.10(1H, m),
 7.85(2H, m), 7.65(2H, m), 7.35(3H, m) 7.20(1H, m),
 7.10(2H, m) 2.40 (2H, m), 1.65(1H, m), 1.35(1H, m); MS:
 m/z, 396.1 MH⁺; HPLC R_t=3.26分 .

。

【0776】

(実施例286)

((5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) - [2-(2-フェニル-シクロプロピル) - キナゾリン-4-イル] - アミン (IId-19)) :

【0777】

【化284】

¹HNMR (DMSO)

12.8 (1H, s), 11.90(1H, s), 8.80(1H, m), 8.10(1H, m),
 7.85(2H, m), 7.30-7.20(5H, m), 6.55 (1H, s) 2.80 (1H, m),
 2.55(1H, m), 2.35 (3H,s) 2.00(2H, m); MS: m/z, 342.1 MH⁺;
 HPLC R_t=3.13 min.

。

【0778】

(生物学的試験)

プロテインキナーゼインヒビターとしての化合物の活性を、インビトロ、インビボまたは細胞株において、アッセイし得る。インビトロアッセイとしては、活性化されたプロテインキナーゼのリン酸化活性、またはATPase活性のどちらかの阻害を決定するアッセイが挙げられる。インビトロアッセイの代替物は、プロテインキナーゼへ結合するためのインヒビターの能力を、定量化する。インヒビター結合を、結合する前にインヒビターを放射標識すること、インヒビター／プロテインキナーゼ複合体を単離すること、および結合した放射標識量を決定することによって、測定し得る。あるいは、新規インヒビターを、既知の放射性リガンドに結合するプロテインキナーゼとともにインキュベートするような競合実験を行うことによって、インヒビター結合を決定し得る。

10

【0779】

(生物学的試験実施例1)

(GSK-3の阻害のための K_i の決定)

標準的結合酵素系 (Foxら、(1998) Protein Sci. 7、2249) を使用して、化合物を、GSK-3 β (AA 1-420) 活性を阻害するためのそれらの能力について、スクリーニングした。反応を、100mM HEPES (pH 7.5)、10mM MgCl₂、25mM NaCl、300 μ M NADH、1mM DTT および1.5% DMSOを含む溶液中で、行った。このアッセイにおける最終基質濃度は、20 μ MのATP (Sigma Chemicals, St Louis, MO) および300 μ Mのペプチド (HSSPHQS (PO₃H₂) EDEEE, American Peptide, Sunnyvale, CA) であった。反応を、30℃かつ20nM GSK-3 β で行った。この結合酵素系の成分の最終濃度は、2.5mMのホスホエノールピルベート、300 μ MのNADH、30 μ g/mlのピルベートキナーゼおよび10 μ g/mlの乳酸デヒドロゲナーゼであった。

20

【0780】

アッセイのストック緩衝溶液を、ATPおよび目的の試験化合物を除いて上記に列挙した全ての試薬を含むように、調製した。このアッセイストック緩衝溶液 (175 μ l) を、0.002 μ M~30 μ Mにわたる最終濃度で、5 μ lの目的の試験化合物を用いて、96ウェルのプレートにおいて10分間30℃でインキュベートした。代表的に、12点の滴定を、娘プレート (daughter plate) 中で試験化合物のDMSOを用いて連続希釈物を調製することによって (10mMの化合物ストックから)、実施した。この反応を、20 μ lのATP (最終濃度20 μ M) を添加することによって、開始した。反応速度を、10分間かけて30℃で、Molecular Devices Spectramaxプレートリーダー (Sunnyvale, CA) を使用することで、得た。 K_i 値を、インヒビター濃度の関数として、速度データから決定した。

30

【0781】

GSK-3について、0.1 μ Mよりも少ない K_i 値を有する化合物を、以下に示した：IIa-2、IIa-3、IIa-8、IIa-9、IIa-11、IIa-12、IIa-17、IIa-18、IIa-21~IIa-24、IIa-26、IIa-28、IIa-30~IIa-32、IIa-39、IIa-43、IIa-46、IIa-47、IIa-61、IIc-3、IIc-6、IIc-8、IIc-10~IIc-12、IIc-15、IIc-18、IIc-20~IIc-22、IIc-24、IIc-25、IIc-27、IIc-30~IIc-32、IIc-35~IIc-39、IIc-42、IIc-53、IIc-61、IIc-67、IIc-77、IIc-78、IIb-1、IIb-3、IIb-5、IIb-8、IId-1、IIIIa-2、IIIIa-3、IIIIa-6、IIIIa-17、IIIIa-18、IIIIa-24、IIIIa-27、IIIIc-2~IIIIc-5、IIIIc-9、IIIIc-11、IIIIc-12、IIIIc-15、IIIIc-18、IIIIc-19、IIIIc-21、IIIIc-24、IIIIb-1~IIIIb-6、IIIIb-8~IIIIb-10、IIIIb-13、IIIIb-14、IIIIId-20、IIIIId-21、IIId14およびIIId-19。

40

50

【0782】

GSK-3について0.1 μ Mと1.0 μ Mとの間の K_i 値を有する化合物を、以下に示した：IIa-1、IIa-4、IIa-5、IIa-7、IIa-14、IIa-15、IIa-20、IIa-29、IIa-34~IIa-36、IIa-38、IIa-41、IIa-42、IIa-48、IIa-54、IIa-55、IIa-62、IIa-63、IIa-66、IIa-69、IIa-78、IIc-1、IIc-2、IIc-4、IIc-5、IIc-7、IIc-9、IIc-13、IIc-14、IIc-16、IIc-17、IIc-19、IIc-23、IIc-26、IIc-28、IIc-29、IIc-33、IIc-34、IIc-40、IIc-41、IIc-43~IIc-45、IIc-47~IIc-52、IIc-54~IIc-57、IIc-59、IIc-63~IIc-66、IIc-72、IIc-75、IIc-76、IIc-79、IIc-6、IIb-7、IIb-9、IId-2、IId-5、IId-6、IIIIa-1、IIIIa-4、IIIIa-5、IIIIa-7、IIIIa-8、IIIIa-10、IIIIa-11、IIIIa-19、IIIIa-22、IIIIa-23、IIIIa-26、IIIIa-29、IIIIa-30、IIIIa-31、IIIIa-33、IIIIa-34、IIIIa-37、IIIIa-42、IIIIc-1、IIIIc-8、IIIIc-20、IIIIc-23、IIIIb-7、IIIIb-11、IIIIb-12、IIIIb-15、IIIIb-16、IId-16、IId-17およびIId-18。

10

【0783】

GSK-3について1.0 μ Mと7.0 μ Mとの間の K_i 値を有する化合物を、以下に示す：IIa-10、IIa-13、IIa-25、IIa-40、IIa-45、IIa-49、IIa-50~IIa-52、IIa-64、IIa-65、IIa-67、IIa-68、IIa-71、IIa-72、IIa-74、IIa-76、IIa-77、IIa-81、IIc-58、IIc-60、IIc-62、IIc-68~IIc-71、IIc-74、IId-3、IId-4、IIIIa-15、IIIIa-16、IIIIa-21、IIIIa-28、IIIIa-35、IIIIa-36、IIIIa-38、IIIIa-41、IIIIa-43、IIIIa-45、IIIIa-49、IIIIc-10、IIIIc-16、IIIIc-17およびIIIIc-22。

20

【0784】

(生物学的試験実施例2)

30

(AURORA-2の阻害についての K_i の決定)

標準的結合酵素アッセイ(Foxら(1998)Protein Sci 7, 2249)を使用して、化合物を、Aurora-2を阻害するためのそれらの能力について、以下の方法でスクリーニングした。

【0785】

本発明の化合物のDMSO溶液を、最終濃度が30 μ Mとなるように、0.1M HEPES 7.5、10mM MgCl₂、1mM DTT、25mM NaCl、2.5mMのホスホエノールピルベート、300mM NADH、30mg/mlのピルベートキナーゼ、10mg/mlの乳酸デヒドロゲナーゼ、40mMのATPおよび800 μ Mのペプチド(LRRASLG、American Peptide、Sunnyvale、CA)を含むアッセイストック緩衝液へ添加した。その得られた混合物を、30℃で10分間、インキュベートした。反応を、10 μ LのAurora-2ストック溶液を添加することによって開始し、このアッセイにおいて、70nMの最終濃度を得た。反応速度を、BioRad Ultramarkプレートリーダー(Hercules、CA)を使用して、30℃、5分間の読取時間をかけて、340nmでの吸光度を測定することによって、得た。この K_i 値を、インヒビター濃度の関数として、速度データから決定した。

40

【0786】

Aurora-2について0.1 μ Mよりも少ない K_i 値を有する化合物を、以下に示した：IIa-1~IIa-18、IIa-21~IIa-64、IIa-66、IIa-68、IIa-69、IIa-71~IIa-78、IIa-81、IIc-1~IIc

50

−13、IIc-15~IIc-44、IIc-46~IIc-61、IIc-63~IIc-65、IIc-67~IIc-69、IIb-1~IIb-9、IId-1~IId-3、IIIIa-1~IIIIa-8、IIIIa-10~IIIIa-13、IIIIa-15~IIIIa-32、IIIIa-36~IIIIa-41、IIIIa-44~IIIIa-49、IIIIc-1~IIIIc-5、IIIIc-12およびIIIIc-15。

【0787】

Aurora-2について0.1 μ Mと1.0 μ Mとの間の K_i 値を有する化合物を、以下に示した：IIa-20、IIa-65、IIa-67、IIa-70、IIa-80、IIc-14、IIc-66、IId-5、IId-6、IIIIa-14、IIIIa-33~IIIIa-35、IIIIc-9、IIIIc-11、IIIIb-1、IIIIb-2、IIIIb-7、IIIIb-10~IIIIb-13、IIIIb-15、IIIIb-16およびIIId-20。

10

【0788】

Aurora-2について1.0 μ Mと10.0 μ Mとの間の K_i 値を有する化合物を、以下に示した：IIa-10、IIc-71、IIc-75、IIc-76、IId-4、IIIIa-42、IIIIa-43、IIIIc-10、IIIIb-3-6、IIIIb-8、IIIIb-9、およびIIIIb-14。

【0789】

(生物学的試験実施例3)

(CDK-2阻害アッセイ)

20

標準的結合酵素アッセイ(Foxら(1998)Protein Sci 7, 2249)を使用して、化合物を、CDK-2を阻害するためのそれらの能力について、以下の方法でスクリーニングした。

【0790】

本発明の化合物のDMSO溶液を、最終濃度が30 μ Mとなるように、0.1M HEPES 7.5、10mM MgCl₂、1mM DTT、25mM NaCl、2.5mMのホスホエノールピルベート、300mM NADH、30mg/mlのピルベートキナーゼ、10mg/mlの乳酸デヒドロゲナーゼ、100mMのATPおよび100 μ Mのペプチド(MAHHHRSPRKRAKKK、American Peptide、Sunnyvale、CA)を含むアッセイストック緩衝液へ添加した。その結果の混合物を、30°Cで10分間、インキュベートした。

30

反応を、10 μ LのCDK-2/Cyclin Aストック溶液を添加することによって開始し、このアッセイにおいて、25nMの最終濃度を得た。反応速度を、BioRad Ultramarkプレートリーダー(Hercules、CA)を使用して、30°C、5分間の読取時間をかけて、340nmでの吸光度を測定することによって、得た。この K_i 値を、インヒビター濃度の関数として、速度データから決定した。

【0791】

CDK-2について1 μ Mよりも少ない K_i 値を有する化合物を、以下に示した：IIa-14、IIa-36、IIc-15、IIc-25、IIc-27、IIc-32、IIc-53およびIIIIc-4。

40

【0792】

CDK-2について1.0 μ Mと20.0 μ Mとの間の K_i 値を有する化合物を、以下に示した：IIa-38、IIa-40、IIa-44、IIa-52およびIIa-54。

(生物学的試験実施例4)

(ERK阻害アッセイ)

分光学的結合酵素アッセイ(Foxら(1998)Protein Sci 7, 2249)によって、化合物を、ERK2の阻害についてアッセイした。本アッセイにおいて、一定濃度の活性化ERK2(10nM)を、10mM MgCl₂、2.5mMのホスホエノールピルベート、200 μ M NADH、150 μ g/mlのピルベートキナーゼ、

50

50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の乳酸デヒドロゲナーゼおよび 200 μM のエルクチド (erktide) ペプチドを含む 0.1 M HEPES 緩衝液 (pH 7.5) 中で、DMSO 中の種々の濃度の化合物 (2.5%) とともに、10 分間、30 $^{\circ}\text{C}$ でインキュベートした。反応を、65 μM の ATP を添加することによって、開始した。340 nM での吸光度の減少速度を測定した。この IC_{50} を、インヒビター濃度の関数として、速度データから計算した。

【0793】

ERK-2 について 1 μM よりも少ない K_i 値を有する化合物を、以下に示した：IIc-15、IIc-27、IIc-32、IIc-53 および IIIc-4。

ERK-2 について 1.0 μM と 20.0 μM との間の K_i 値を示す化合物を、以下に示した：IIc-18、IIc-25 および IIa-36。

【0794】

(生物学的試験実施例 5)

(AKT 阻害アッセイ)

標準的結合酵素系 (Fox ら、(1998) Protein Sci.、7、2249) を使用して、化合物を、AKT を阻害するためのそれらの能力について、スクリーニングした。アッセイを、100 mM HEPES 7.5、10 mM MgCl_2 、25 mM NaCl、1 mM DTT および 1.5% DMSO の混合中で、実施した。このアッセイにおける最終基質濃度は、170 μM の ATP (Sigma Chemicals) および 200 μM のペプチド (RPRAATF、American Peptide、Sunnyvale、CA) であった。アッセイを、30 $^{\circ}\text{C}$ および 45 nM の AKT で行った。この結合酵素系の成分の最終濃度は、2.5 mM のホスホエノールピルベート、300 μM の NADH、30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のピルベートキナーゼおよび 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の乳酸デヒドロゲナーゼであった。

【0795】

アッセイのストック緩衝溶液を、ATK、DTT および目的の試験化合物を除いては、上記に列挙した全ての試薬を含むように、調製した。56 μl のストック緩衝溶液を、384 ウェルのプレート中に配置し、続いて、試験化合物を含む 2 mM の DMSO ストック (最終化合物濃度 30 μM) を 1 μl 添加した。このプレートを、約 10 分間、30 $^{\circ}\text{C}$ で予めインキュベートし、そして、反応を、10 μl の酵素 (最終濃度 45 μM) および 1 mM DTT を添加することによって開始した。反応速度を、BioRad Ultramark プレートリーダー (Hercules、CA) を使用して、30 $^{\circ}\text{C}$ 、5 分間の読み込み時間をかけて、得た。試験化合物を含まないアッセイ混合物および DMSO を含む標準的ウェルに対して 50% よりも大きい阻害を示す化合物を、 IC_{50} 値を決定するために、滴定した。

【0796】

AKT-3 について 1.0 μM と 20.0 μM との間の K_i 値を示す化合物を、以下に示した：IIc-18、IIc-22、IIc-25、IIc-27、IIc-31、IIc-32、IIc-37、IIc-39、IIc-42 および IIc-53。

【0797】

(生物学的実験実施例 6)

(SRC 阻害アッセイ)

化合物を、放射能に基づくアッセイか、または分光学的アッセイのいずれかを使用して、ヒト Src キナーゼのインヒビターとして、評価した。

(Src 阻害アッセイ A：放射活性に基づくアッセイ)

この化合物を、バキュロウイルス細胞で発現され、そして精製された全長組換えヒト Src キナーゼ (Upstate Biotechnology、カタログ番号 14-117 製) のインヒビターとして、アッセイした。Src キナーゼ活性を、組成物のランダムポリ Glu-Tyr ポリマー基質 ((Glu:Tyr = 4:1 (Sigma、カタログ番号 P-0275)) のチロシンへの ATP から ^{33}P の取り込みに従うことによって、測定

10

20

30

40

50

した。アッセイ成分の最終濃度は、以下であった：0.05 M HEPES (pH 7.6)、10 mM $MgCl_2$ 、2 mM DTT、0.25 mg/ml BSA、10 μ M ATP (1 反応につき 1~2 μ Ci ^{33}P -ATP)、5 mg/ml ポリGlu-Tyr、および 1~2 単位の組換えヒト Src キナーゼ。典型的なアッセイにおいて、ATP を除く全反応成分を、予め混合し、そして、アッセイプレートウェルにアリコートした。DMSO 中に溶解したインヒビターをウェルに添加し、2.5% の最終 DMSO 濃度を得た。このアッセイプレートを、 ^{33}P -ATP との反応を開始する前に、10 分間、30℃ にてインキュベートした。反応の 20 分後、反応物を、20 mM Na_3PO_4 を含む 150 μ l の 10% トリクロロ酢酸 (TCA) を用いてクエンチした。次いで、クエンチしたサンプルを、フィルタープレート減圧マニフォールド (manifold) 上に組み込まれた 96 ウェルのフィルタープレート (Whatman、UNI-Filter GF/F Glass Fiber Filter、カタログ番号 7700-3310) へ移した。フィルタープレートを、20 mM Na_3PO_4 を含む 10% TCA を用いて 4 回洗浄し、次いで、メタノールを用いて 4 回洗浄した。次いで、200 μ l のシンチレーション流動体を、各ウェルに添加した。このプレートを密封し、そして、フィルターに会合する放射能の量を、Top Count シンチレーションカウンター上で、定量した。組み込まれた放射能を、インヒビター濃度の関数として、プロットした。このデータを、競合阻害剤速度論モデルに適合させ、そして、この化合物についての K_i を得た。

(Src 阻害アッセイ B：分光学的アッセイ)

ポリGlu-Tyr 基質のヒト組換え Src キナーゼ触媒リン酸化によって ATP から生成された ADP を、結合酵素アッセイ (Fox ら、(1998) Protein Sci. 7, 2249) を使用して、定量した。このアッセイにおいて、NADH の 1 分子を、キナーゼ反応において生成された各分子の ADP に対して、NAD へ酸化される。NADH の消失は、340 nm で簡単に理解され得る。

【0798】

アッセイ成分の最終濃度は、以下であった：0.025 M HEPES (pH 7.6)、10 mM $MgCl_2$ 、2 mM DTT、0.25 mg/ml ポリGlu-Tyr、および 25 nM の組換えヒト Src キナーゼ。この結合酵素系の成分の最終濃度は、2.5 mM のホスホエノールピルベート、200 μ M の NADH、30 μ g/ml のピルベートキナーゼおよび 10 μ g/ml の乳酸デヒドロゲナーゼであった。

【0799】

典型的なアッセイにおいて、ATP を除く全反応成分を、予め混合し、そして、アッセイプレートウェルへアリコートした。DMSO 中に溶解したインヒビターをこれらのウェルに添加し、2.5% の最終 DMSO 濃度を得た。このアッセイプレートを、100 μ M の ATP との反応を開始する前に、10 分間、30℃ にてインキュベートした。340 nm での吸光度の経時的変化、反応速度を、分子デバイスプレートリーダー上で測定した。インヒビター濃度の関数としての速度データを、競合阻害速度論モデルに適合させ、そして、この化合物についての K_i を得た。

【0800】

SRC に対して 100 nM よりも少ない K_i 値を有する化合物を、以下に示した：IIa-8、IIa-21、IIa-23、IIa-24、IIa-27、IIa-28、IIa-30~IIa-33、IIb-1、IIb-4、IIb5、IIc-3、IIc-8、IIc-10、IIc-13、IIc-15、IIc-18、IIc-19、IIc-21~IIc-24、IIc-31~IIc-35、IIc-37~IIc-39、IIc-41~IIc-44、IIc-51、IId-1、IId-2、IIIIa-1、IIIIa-6~IIIIa-8、IIIIa-26~IIIIa-30 および IIIIc-1~IIIIc-5。

【0801】

SRC について 100 nM と 1 μ M との間の K_i 値を有する化合物を、以下に示した：IIa-1、IIa-2、IIa-7、IIa-9、IIa-12、IIa-14、IIa

10

20

30

40

50

−22、IIa-25、IIa-26、IIa-29、IIa-34~IIa-42、IIa-46、IIa-47、IIa-49~IIa-52、IIa-56、IIa-57、IIa-59、IIa-61、IIa-62、IIa-66、IIa-67、IIa-69、IIa-72、IIa-73、IIa-75、IIb-6、IIb-8、IIc-4~IIc-7、IIc-9、IIc-11、IIc-12、IIc-14、IIc-16、IIc-17、IIc-20、IIc-25~IIc-30、IIc-36、IIc-40、IIc-46~IIc-50、IIc-52~IIc-61、IIc-63~IIc-65、IIc-67、IIc-69、IId-3、IIIIa-2~IIIIa-5、IIIIa-11、IIIIa-14~IIIIa-18、IIIIa-22~IIIIa-24、IIIIa-31、IIIIa-33、IIIIa-35、IIIIa-38~IIIIa-43およびIIIIa-47。

10

【0802】

SRCについて1 μ Mと6 μ Mとの間の K_i 値を有する化合物を、以下に示した：IIa-13、IIa-20、IIa-44、IIa-45、IIa-48、IIa-54、IIa-55、IIa-63、IIa-65、IIa-68、IIa-70、IIa-71、IIa-74、IIa-77、IIa-78、IIa-81、IIb-3、IIb-9、IIc-1、IIc-2、IIc-66、IIc-68、IIIIa-13、IIIIa-21、IIIIa-25、IIIIa-34、IIIIa-36、IIIIa-37およびIIIIa-44。

本発明者らは、本発明の多数の実施形態を示したが、本発明者らの基礎的な構成が、本発明の化合物および方法を利用する他の実施形態を提供するために、改変され得ることは、明白である。ゆえに、本発明の範囲は、実施例の方法によって示される特定の実施形態よりもむしろ、添付の請求項によって定義されるということは、理解される。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/14	(2006.01)	A 6 1 P	3/14	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	17/14	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	19/08	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
			A 6 1 P	43/00	1 1 1

(74)代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 ベッピントン, デイビッド

イギリス国 アール6 1 4 1 キューエイ バークシャー, ニューバリー, リンデン クローズ
6

(72)発明者 チャリアー, ジーンーダミエン

イギリス国 シーブイ4 7 2 キュービー オックスフォードシャー, ビショップス イッチン
トン, サウザム, ステーション ロード, コテージ ウィング, バーテックス ファーマ
シューティカルズ インコーポレイテッド

(72)発明者ゴレク, ジュリアン エム. シー.

イギリス国 エスエヌ6 8 エルエス ウィルトシャー, アシュバリー, チャペル ロード,
マナー ファーム 8

(72)発明者 ミラー, アンドリュー

イギリス国 オーエックス1 1 9 ジェイエル オックスフォードシャー, アップトン, チェ
リー コテージ チルトン ロード (番地なし)

(72)発明者 ネグテル, ロナルド

イギリス国 オーエックス1 エックス1 イーイー オックスフォードシャー, アビンダム, バ
ス ストリート, バス コート 3

審査官 今村 玲英子

(56)参考文献 特表2 0 0 2-5 3 3 4 4 6 (JP, A)

特表2003-525278 (JP, A)

特表2003-532635 (JP, A)

国際公開第02/018346 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 403/12

C07D 405/14

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)