

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7397183号  
(P7397183)

(45)発行日 令和5年12月12日(2023.12.12)

(24)登録日 令和5年12月4日(2023.12.4)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 1 4 3

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 C S P

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 31/519(2006.01)

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 31/5377(2006.01)

A 6 1 K 31/519

請求項の数 30 (全247頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-523311(P2022-523311)

(86)(22)出願日 令和2年10月20日(2020.10.20)

(65)公表番号 特表2023-500600(P2023-500600  
A)

(43)公表日 令和5年1月10日(2023.1.10)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/056480

(87)国際公開番号 WO2021/080980

(87)国際公開日 令和3年4月29日(2021.4.29)

審査請求日 令和4年5月27日(2022.5.27)

(31)優先権主張番号 62/924,214

(32)優先日 令和1年10月22日(2019.10.22)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(73)特許権者 519268942

昊運股 フン 有限公司

ALPHA L A C O . , L T D

台湾臺北市大同區承 徳 路二段83之  
2號No. 83 - 2 , Sec. 2 , Ch  
engde Rd. , Datong D  
ist. , Taipei City 1  
03 , Taiwan R.O.C .

(74)代理人 100167689

弁理士 松本 征二

(72)発明者 チュング, チェング・ホー

台湾, 103, タイペイ シティ, ダ  
トング ディストリクト, チェングド  
ロード, セクション 2, ナンバー 8  
最終頁に続く

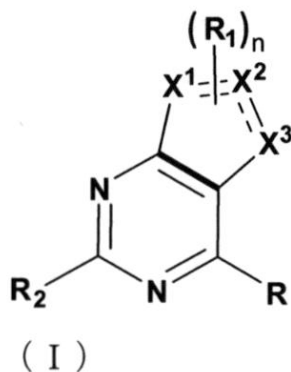
(54)【発明の名称】 ピリミジンアミド化合物及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物:

【化1】



又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩であって、

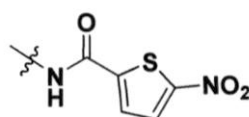
X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>及びX<sub>3</sub>の各々は、独立して、C、N、O又はSであり、ただし、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>及びX<sub>3</sub>の2つ以下がN、O又はSであり、R<sub>1</sub>の各々は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルキルオキシ、シクロアルキ

ル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールからなる群から選択され、アルキル、アルキルオキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)R_c$ 、 $-C(=O)OR_d$ 、1～4個のハロゲンで任意選択的に置換されるヘテロシクロアルキル、1～3個のハロゲン又は $-NR_aR_b$ で任意選択的に置換されるアリール、1～3個のハロゲンで任意選択的に置換されるアルキル、及び1～3個のハロゲン又はアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルオキシからなる群から選択される1～3個の部位で任意選択的に置換され、 $R_a$ 及び $R_b$ の各々は、独立して、水素、アルキル又はアクリルアミドであり、 $R_c$ 及び $R_d$ の各々は、独立して、水素、アルケニル、又は1～3個のハロゲン若しくはアルキルオキシで任意選択的にさらに置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルであり、

10

$R$ は

【化2】



であり、

20

$R_2$ は $-OR_3$ 、 $-NHR_4$ 、 $-SR_5$ 、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルと縮合されたアリール、シクロアルケニル又はシクロアミンであり、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル及びシクロアルケニルの各々は、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $-NR_eR_f$ 、 $-C(=O)R_g$ 、 $-C(=O)OR_h$ 、 $-SO_2R_i$ 、 $-OSiR_j$ 、アルケニル、ヘテロシクロアルキル、1～3個のハロゲンで任意選択的に置換されるアルキル又は1～3個のハロゲンで任意選択的に置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換されるアリール、1～3個のハロゲン、 $-NR_eR_f$ 又は $-OR_k$ で任意選択的に置換されるアルキル、及び1～4個のハロゲン、ヒドロキシル、 $-NR_eR_f$ 、又はアルキルオキシで任意選択的にさらに置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルオキシからなる群から選択される1～3個の部位で任意選択的に置換され、 $R_e$ 及び $R_f$ の各々は、独立して、水素、又はアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルであり、 $R_g$ 及び $R_h$ の各々は、独立して、水素、アルキル又はアルケニルであり、 $R_i$ はアルキルであり、 $R_j$ はアルキルであり、 $R_k$ は水素、アリール、又はアルキルオキシで任意選択的にさらに置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルであり、

30

$R_3$ 及び $R_5$ の各々は、独立して、アルキル、シクロアルキル又はアリールであり、アルキル、シクロアルキル又はアリールは、ハロゲン、1～4個のハロゲンで任意選択的に置換されるアルキル、1～3個のハロゲン又はアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルオキシ、 $-NR_lR_m$ 、及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択される1～4個の部位で任意選択的に置換され、 $R_l$ 及び $R_m$ の各々は、独立して、水素又はアルキルであり、

40

$R_4$ はアルキル、シクロアルキル又は $-SO_2R_n$ であり、 $R_n$ は水素、アルキル又はアリールであり、アルキル又はアリールの各々は1～3個のハロゲンで任意選択的に置換され、

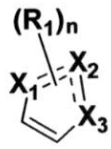
$n$ は1、2又は3である、化合物。

【請求項2】

50



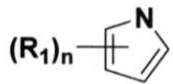
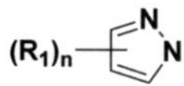
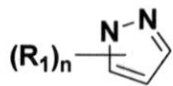
【化 3】



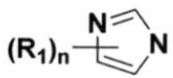
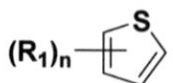
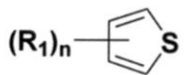
は

10

【化 4】

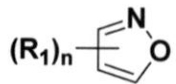


20



30

又は

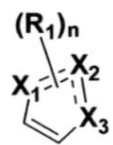


であり、n は 1 又は 2 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

【化 5】

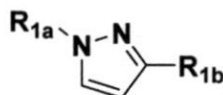
40



は

50

## 【化 6】



であり、 $R_{1a}$ 及び $R_{1b}$ の各々は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルキルオキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールからなる群から選択され、アルキル、アルキルオキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $-NR_a$ 、 $R_b$ 、 $-C(=O)R_c$ 、 $-C(=O)OR_d$ 、1～4個のハロゲンで任意選択的に置換されるヘテロシクロアルキル、1～3個のハロゲン又は $-NR_aR_b$ で任意選択的に置換されるアリール、1～3個のハロゲンで任意選択的に置換されるアルキル、及び1～3個のハロゲン又はアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルオキシからなる群から選択される1～3個の部位で任意選択的に置換され、 $R_a$ 及び $R_b$ の各々は、独立して、水素、アルキル又はアクリルアミドであり、 $R_c$ 及び $R_d$ の各々は、独立して、水素、アルケニル、又は1～3個のハロゲン若しくはアルキルオキシで任意選択的にさらに置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項4】

$R_{1b}$ は水素又はアルキルである、請求項3に記載の化合物。

## 【請求項5】

$R_{1b}$ は水素である、請求項4に記載の化合物。

## 【請求項6】

$R_{1a}$ はアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールの各々は、F、Cl、ヒドロキシル、シアノ、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)R_c$ 、 $-C(=O)OR_d$ 、1～4個のF又はClで任意選択的に置換されるヘテロシクロアルキル、1～3個のF、Cl又は $-NR_aR_b$ で任意選択的に置換されるアリール、1～3個のF又はClで任意選択的に置換されるアルキル、及び1～3個のF、Cl又はアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルオキシからなる群から選択される1～3個の部位で任意選択的に置換され、 $R_a$ は水素又はアルキルであり、 $R_b$ はアルキル又はアクリルアミドであり、 $R_c$ はアルキル又はアルケニルであり、 $R_d$ は1～3個のF、Cl又はアルキルオキシで任意選択的にさらに置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルである、請求項5に記載の化合物。

## 【請求項7】

$R_{1a}$ はアルキル、ベンジル、フェニル、ピリジニル、ピロリジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はピペリジニルであり、アルキルはヒドロキシル、シアノ、ジアルキルアミノ、1若しくは2個のFで任意選択的に置換されるヘテロシクロアルキル、又はアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換され、ベンジルは1個のFで任意選択的に置換され、フェニルは1若しくは2個のF、Cl、 $-NR_aR_b$ 、3個のFで任意選択的に置換されるアルキル、又は1～3個のFで任意選択的に置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換され、ピリジニルは3個のFで任意選択的に置換されるアルキルで任意選択的に置換され、ピロリジニルはアルキル、 $-C(=O)R_c$ 又は $-C(=O)OR_d$ で置換され、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルの各々は1又は2個のF、Cl又はアルキルで任意選択的に置換され、ピペリジニルはアルキル、 $-C(=O)R_c$ 又は $-C(=O)OR_d$ で任意選択的に置換され、 $R_a$ は水素であり、 $R_b$ はアクリルアミドであり、 $R_c$ はアルキル又はアルケニルであり、 $R_d$ は1～3個のF、Cl、又はアルキルオキシで任意選択的にさらに置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルである、請求項6に記載の化合物。

## 【請求項 8】

$R_{1a}$  はベンジル、フェニル、ピリジニル、ピロリジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はピペリジニルであり、ベンジルは 1 個の F で任意選択的に置換され、フェニルは 1 若しくは 2 個の F、C1、 $-NR_aR_b$ 、3 個の F で任意選択的に置換されるアルキル、又は 1 ~ 3 個の F で任意選択的に置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換され、ピリジニルは 3 個の F で任意選択的に置換されるアルキルで任意選択的に置換され、ピロリジニルはアルキル、 $-C(=O)R_c$  又は  $-C(=O)OR_d$  で置換され、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルの各々は 1 若しくは 2 個の F 又はアルキルで任意選択的に置換され、ピペリジニルはアルキル、 $-C(=O)R_c$  又は  $-C(=O)OR_d$  で任意選択的に置換され、 $R_a$  は水素であり、 $R_b$  はアクリルアミドであり、 $R_c$  はアルキル又はアルケニルであり、 $R_d$  は 1 ~ 3 個の F、又はアルキルオキシで任意選択的にさらに置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルである、請求項 7 に記載の化合物。

10

## 【請求項 9】

$R_2$  は、 $-OR_3$ 、 $-NHR_4$ 、 $-SR_5$ 、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルと縮合されたアリール、又はシクロアルケニルであり、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル及びシクロアルケニルの各々は、F、C1、ヒドロキシル、シアノ、 $-NR_eR_f$ 、 $-C(=O)R_g$ 、 $-C(=O)OR_h$ 、 $-SO_2R_i$ 、 $-OSiR_j$ 、アルケニル、ヘテロシクロアルキル、1 ~ 3 個の F、C1 又は 1 ~ 3 個の F 若しくは C1 で任意選択的に置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルで任意選択的に置換されるアリール、1 ~ 3 個の F、C1、 $-NR_eR_f$  又は  $-OR_k$  で任意選択的に置換されるアルキル、及び 1 ~ 4 個の F、C1、ヒドロキシル、 $-NR_eR_f$  又はアルキルオキシで任意選択的にさらに置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルオキシからなる群から選択される 1 ~ 3 個の部位で任意選択的に置換され、 $R_e$  及び  $R_f$  の各々は、独立して、水素、又はアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルであり、 $R_g$  及び  $R_h$  の各々は、独立して、水素、アルキル又はアルケニルであり、 $R_i$  はアルキルであり、 $R_j$  はアルキルであり、 $R_k$  は水素、アリール、又はアルキルオキシで任意選択的にさらに置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルであり、

20

30

$R_3$  及び  $R_5$  の各々は、独立して、アルキル、シクロアルキル又はアリールであり、アルキル、シクロアルキル又はアリールは、F、C1、1 ~ 4 個の F 又は C1 で任意選択的に置換されるアルキル、1 ~ 3 個の F、C1 又はアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルオキシ、 $-NR_lR_m$ 、及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択される 1 ~ 4 個の部位で任意選択的に置換され、 $R_l$  及び  $R_m$  の各々は、独立して、水素又はアルキルであり、

$R_4$  はアルキル、シクロアルキル又は  $-SO_2R_n$  であり、 $R_n$  は水素、アルキル又はアリールであり、アルキル又はアリールの各々は 1 ~ 3 個の F 又は C1 で任意選択的に置換される、請求項 3 に記載の化合物。

## 【請求項 10】

40

$R_2$  は  $-OR_3$ 、 $-NHR_4$ 、 $-SR_5$ 、スチリル、フェニルエチニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、フェニル、ベンゾジオキシソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾフラニル、フラニル、チオフェニル、キサゾリル、イミダゾール、ピラゾリル、オキサジアゾリル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピリミジニル又はピリジニルであり、スチリルは 1 ~ 3 個の F 又はアルコキシで置換されるアルキルで任意選択的に置換され、フェニルエチニルは 1 ~ 3 個の F で任意選択的に置換されるアルキル又は 1 ~ 3 個の F で任意選択的に置換されるアルコキシで任意選択的に置換され、シクロヘキシルは 1 ~ 3 個のアルキルで任意選択的に置換され、シクロヘキセニルは 1 ~ 3 個のアルキルで任意選択的に置換され、フェニルは F、C1、シアノ、ジアルキルアミノ、 $-C(=O)R_g$ 、 $-C(=O)OR_h$ 、 $-SO_2R_i$ 、1 ~ 3 個の F、ジアル

50

キルアミン又はアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキル、及び 1 ~ 3 個の F 又はアルキルオキシで任意選択的にさらに置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルオキシからなる群から選択される 1 ~ 3 個の部位で任意選択的に置換され、チオフェニルは C 1 又はアルキルで任意選択的に置換され、キサゾリルは 1 又は 2 個のアルキルで任意選択的に置換され、ピラゾリルは 1 ~ 3 個の F で任意選択的に置換されるアルキルで任意選択的に置換され、オキサジアゾリルはアルキルで任意選択的に置換され、アゼチジニルは 1 又は 2 個の F 又は - O S i R<sub>j</sub> で任意選択的に置換され、ピロリジニルはヒドロキシル、シアノ、アルケニル、- C ( = O ) O R<sub>h</sub>、1 ~ 2 個の F、又はヒドロキシル、フェノキシ若しくはアルキルオキシで任意選択的にさらに置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルで任意選択的に置換され、ピペリジニルはアルキル、1 又は 2 個の F、- C ( = O ) R<sub>g</sub> で任意選択的に置換され、モルホリニルは 1 ~ 3 個のアルキルで任意選択的に置換され、ピペラジニルはアルキルで任意選択的に置換され、ピリジニルは F、C 1、シアノ、ピペリジニル、モルホリニル、- N R<sub>e</sub> R<sub>f</sub>、3 ~ 4 個の F で任意選択的に置換されるアルキル、及び 1 ~ 4 個の F、ヒドロキシル、ジアルキルアミノ、又はアルキルオキシで任意選択的にさらに置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルオキシからなる群から選択される 1 又は 2 個の部位で任意選択的に置換され、R<sub>e</sub> はアルキルであり、R<sub>f</sub> はアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルであり、R<sub>g</sub> は水素、アルキル又はアルケニルであり、R<sub>h</sub> は水素又はアルキルであり、R<sub>i</sub> はアルキルであり、R<sub>j</sub> はアルキルであり、

10

20

R<sub>3</sub> はフェニル、シクロアルキル又はアルキルであり、フェニルは F、モルホリニル、1 ~ 3 個の F で任意選択的に置換されるアルキルオキシ、又は 1 ~ 3 個の F で任意選択的に置換されるアルキルで任意選択的に置換され、アルキルは 1 ~ 4 個の F、モルホリニル、ジアルキルアミノ、又はアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換され、

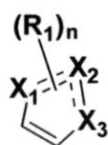
R<sub>4</sub> はアルキル、シクロアルキル又は - R O<sub>2</sub> R<sub>n</sub> であり、R<sub>n</sub> は 1 ~ 3 個の C 1 で任意選択的に置換されるフェニルであり、

R<sub>5</sub> は C 1 で任意選択的に置換されるフェニルである、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

【化 9】

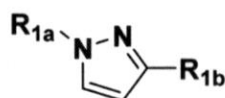
30



は

【化 10】

40

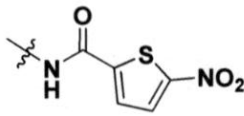


であり、R<sub>1a</sub> はアルキルであり、R<sub>1b</sub> は水素であり、

R は

50

## 【化 1 1】



であり、

$R_2$  はスチリル又はフェニルであり、フェニルは 1 ～ 3 個の F で置換されるアルキル又は 1 ～ 3 個の F で置換されるアルキルオキシで置換され、スチリルは 1 ～ 3 個の F で置換されるアルキルで置換される、請求項 1 に記載の化合物。

10

## 【請求項 1 2】

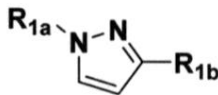
## 【化 1 2】



20

は

## 【化 1 3】

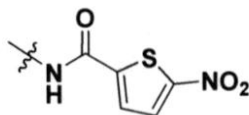


30

であり、 $R_{1b}$  は水素であり、 $R_{1a}$  は 1 若しくは 2 個の F、C 1、アクリルアミド、3 個の F で任意選択的に置換されるアルキル又は 3 個の F で任意選択的に置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換されるフェニルであり、

R は

## 【化 1 4】



40

であり、

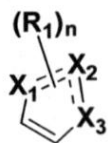
$R_2$  は -OR<sub>3</sub>、フェニル、ベンゾジオキソリル、チオフェニル、ピラゾリル、ピロリジニル、ピリミジニル又はピリジニルであり、フェニルは F、C 1、シアノ、1 ～ 3 個の F で置換されるアルキル、及び 1 ～ 3 個の F で置換されるアルキルオキシからなる群から選択される 1 又は 2 個の部位で任意選択的に置換され、ピラゾリルはアルキルで任意選択的に置換され、ピロリジニルは -C(=O)OR<sub>h</sub>、1 ～ 2 個の F、又はヒドロキシル、フェノキシ若しくはアルキルオキシで置換されるアルキルで置換され、ピリジニルは F、C 1、シアノ、ピペリジニル、アルキル、及びジアルキルアミノで任意選択的に置換され

50

るアルキルオキシ又はアルキルオキシで任意選択的にさらに置換されるアルキルオキシからなる群から選択される 1 又は 2 個の部位で任意選択的に置換され、 $R_3$  はジアルキルアミノで任意選択的に置換されるアルキルであり、 $R_h$  はアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

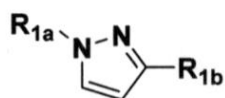
【化 15】



10

は

【化 16】

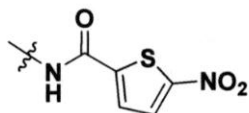


20

であり、 $R_{1b}$  は水素であり、 $R_{1a}$  は 1 ~ 3 個の F で置換されるアルキルで置換されるピリジニルであり、

R は

【化 17】



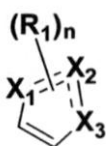
30

であり、

$R_2$  は 1 又は 2 個の F 又は Cl で置換されるフェニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

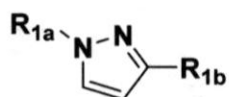
【化 18】



40

は

## 【化 1 9】



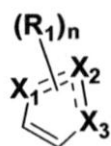
であり、 $R_{1b}$ は水素であり、 $R_{1a}$ は $-C(=O)OR_d$ で置換されるピペリジニルであり、 $R_d$ はアルキルであり、

$R_2$ はC1又は $-C(=O)OR_h$ で置換されるフェニルであり、 $R_h$ はアルキルである、請求項1に記載の化合物。

10

## 【請求項 1 5】

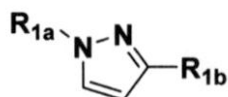
## 【化 2 1】



20

は

## 【化 2 2】



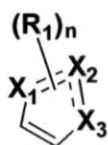
30

であり、 $R_{1b}$ は水素であり、 $R_{1a}$ は1又は2個のF又はアルキルで任意選択的に置換されるシクロヘキシルであり、

$R_2$ はフェニル又はピリジニルであり、フェニルは1又は2個のF、C1又は $-C(=O)OR_h$ で置換され、 $R_h$ はアルキルであり、ピリジニルはF、C1又はアルキルオキシで置換される、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 1 6】

## 【化 2 4】

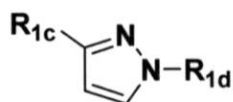


40

は

50

【化 2 5】



であり、 $R_{1c}$  及び  $R_{1d}$  はそれぞれアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

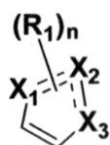
【請求項 1 7】

$R_2$  はフェニルであり、フェニルは F、1 ~ 3 個の F で任意選択的に置換されるアルキル又は 1 ~ 3 個の F で任意選択的に置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換される、請求項 1 6 に記載の化合物。

10

【請求項 1 8】

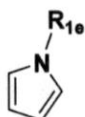
【化 2 7】



20

は

【化 2 8】



30

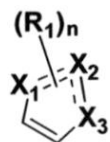
であり、 $R_{1e}$  はアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

$R_2$  はアルキルで任意選択的に置換されるフェニルである、請求項 1 8 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

【化 3 0】



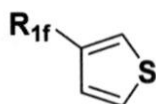
40

は

50



【化 3 1】



であり、 $R_{1f}$  はアルキル、又はハロゲン若しくはアルキルで任意選択的に置換されるア  
 リールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

10

$R_{1f}$  はアルキルである、請求項 2 0 に記載の化合物。

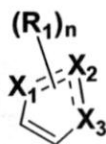
【請求項 2 2】

$R_{1f}$  はアルキル又は F 若しくはアルキルで任意選択的に置換されるフェニルであり、  
 $R_2$  は -OR<sub>3</sub>、ピロリジニル又はフェニルであり、ピロリジニルは 1 又は 2 個の F で任  
 意選択的に置換され、フェニルは、F、Cl、ジアルキルアミノ、1 ~ 3 個の F で任意選  
 択的に置換されるアルキル、及び 1 ~ 3 個の F で任意選択的に置換されるアルコキシから  
 なる群から選択される 1 ~ 3 個の部位で任意選択的に置換され、R<sub>3</sub> はアルキルで任意選  
 択的に置換されるフェニルである、請求項 2 0 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

【化 3 4】

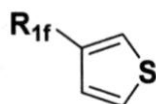
20



は

【化 3 5】

30



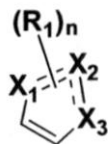
であり、 $R_{1f}$  はアルキルであり、

$R_2$  はフェニルであり、フェニルは 1 ~ 3 個の F で置換されるアルキル又は 1 ~ 3 個の  
 F で置換されるアルキルオキシで置換される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

40

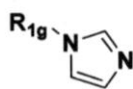
【化 3 7】



は

50

## 【化 3 8】



であり、R<sub>1g</sub>はシクロアルキル、又は - C(=O)OR<sub>d</sub> で任意選択的に置換されるヘテロシクロアルキルであり、R<sub>d</sub>はアルキルである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項25】

10

R<sub>1g</sub>はピペリジニル又はシクロヘキシルであり、  
R<sub>2</sub>はFで任意選択的に置換されるフェニル又はF若しくはアルキルオキシで任意選択的に置換されるピリジニルである、請求項24に記載の化合物。

## 【請求項26】

前記化合物は、

N-(6-(4-(tert-butyl)phenyl)-1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(6-(4-ethoxyphenyl)-1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(6-(benzofuran-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

20

N-(1-methyl-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(1-methyl-6-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(1-methyl-6-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(6-(4-(tert-butoxy)phenyl)-1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(1-methyl-6-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

30

N-(1-methyl-6-(4-(tert-pentyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(6-(4-(dimethylamino)phenyl)-1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

(E)-N-(1-methyl-6-(4-(trifluoromethyl)styryl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

(E)-N-(6-(4-methoxystyryl)-1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(1-methyl-6-((4-(trifluoromethyl)phenyl)ethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

40

N-(1-methyl-6-((4-(trifluoromethoxy)phenyl)ethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(1-methyl-6-phenoxy-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(6-(4-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(1-methyl-6-(4-(trifluoromethoxy)phenoxy)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(1-methyl-6-(3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

50

)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(6-(2-(dimethylamino)ethoxy)-1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-  
 5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-methyl-6-(4-morpholinophenoxy)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-ni  
 trothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-methyl-6-morpholino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophen  
 e-2-carboxamide;  
 N-(1-isopropyl-6-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4  
 -yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(6-(4-(tert-butyl)phenyl)-1-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-n 10  
 itrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-isopropyl-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-y  
 l)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-(tert-butyl)-6-(4-(tert-butyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5  
 -nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-(tert-butyl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4  
 -yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-(tert-butyl)-6-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin  
 -4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-(2-hydroxyethyl)-6-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyri 20  
 midin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-(2-cyanoethyl)-6-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimi  
 din-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-(2-morpholinoethyl)-6-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]p  
 yrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-6-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,  
 4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-(2-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)ethyl)-6-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H  
 -pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-(2-(2-ethoxyethoxy)ethyl)-6-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimid 30  
 in-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(4-(4-(tert-butyl)phenyl)-1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-5-nitr  
 othiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-methyl-4-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl  
 )-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-isopropyl-4-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6  
 -yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-(tert-butyl)-4-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin  
 -6-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-(tert-butyl)-4-(4-(tert-butyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-5 40  
 -nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-methyl-4-morpholino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-5-nitrothiophen  
 e-2-carboxamide;  
 N-(7-methyl-4-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)-5-nit  
 rothiophene-2-carboxamide;  
 N-(7-methyl-4-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)-5-nit  
 rothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1,3-dimethyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-  
 yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1,3-dimethyl-5-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7- 50

yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1,3-dimethyl-5-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1,3-dimethyl-5-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-methyl-3-propyl-5-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-methyl-3-propyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(5-(4-(tert-butyl)phenyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 10  
 N-(1-methyl-5-phenyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(2-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-methyl-6H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(2-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-ethyl-6H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(2-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-isopropyl-6H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 20  
 N-(2-(4-(tert-butyl)phenyl)-7-methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(7-methyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(7-methyl-2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(7-methyl-2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(7-methyl-2-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 30  
 N-(2-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-7-methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(2-(3-fluorophenyl)-7-methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(2-(4-fluorophenyl)-7-methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(7-methyl-2-(3,4,5-trifluorophenyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(2-(4-(dimethylamino)phenyl)-7-methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 40  
 N-(2-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-7-methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(2-(4-(tert-butyl)phenoxy)-7-methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(2-(2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl)-7-methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(2-(2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-7-methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(2-(4-fluorophenyl)-7-phenylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene- 50

2-carboxamide;  
 N-(2-(4-chloro-3-fluorophenyl)-7-phenylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(2-(2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl)-7-phenylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(7-(3-fluorophenyl)-2-(4-fluorophenyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(7-(4-(tert-butyl)phenyl)-2-(4-fluorophenyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 tert-butyl 4-(2-(4-fluorophenyl)-6-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-9H-purin-9-yl)piperidine-1-carboxylate; 10  
 N-(9-cyclohexyl-2-(6-fluoropyridin-3-yl)-9H-purin-6-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(9-cyclohexyl-2-(6-ethoxypyridin-3-yl)-9H-purin-6-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 5-nitro-N-(1-phenyl-6-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide;  
 N-(6-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 5-nitro-N-(1-phenyl-6-(pyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide; 20  
 (S)-N-(6-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 (R)-N-(6-(3-cyanopyrrolidin-1-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(6-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(6-morpholino-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(6-((2S,6R)-2,6-dimethylmorpholino)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 30  
 N-(6-((4-chlorophenyl)sulfonamido)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(6-(2-(dimethylamino)ethoxy)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(6-(2-morpholinoethoxy)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 5-nitro-N-(6-phenoxy-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide; 40  
 N-(6-(4-fluorophenoxy)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 5-nitro-N-(1-phenyl-6-(phenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide;  
 N-(6-((4-chlorophenyl)thio)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(6-(furan-2-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 5-nitro-N-(1-phenyl-6-(thiophen-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide; 50

hene-2-carboxamide;  
N-(6-(5-chlorothiophen-2-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
5-nitro-N-(1-phenyl-6-(thiophen-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
5-nitro-N-(1-phenyl-6-(3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide;  
N-(1,6-diphenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 10  
5-nitro-N-(1-phenyl-6-(pyrimidin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(2-fluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(3-fluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(4-fluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 20  
N-(6-(3-chlorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(4-chlorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(6-chloropyridin-3-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(4-cyanophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(6-cyanopyridin-3-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 30  
N-(6-(6-methylpyridin-3-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(4-(tert-butyl)phenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
5-nitro-N-(1-phenyl-6-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide; 40  
5-nitro-N-(1-phenyl-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide;  
5-nitro-N-(1-phenyl-6-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(3-(dimethylamino)phenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
5-nitro-N-(1-phenyl-6-(6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(6-morpholinopyridin-3-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)- 50

5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(3,4-difluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(2,4-difluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(4-chloro-3-fluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(3,4-dichlorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 10  
N-(6-(2,4-dichlorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
5-nitro-N-(1-phenyl-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide; 20  
N-(6-(6-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(6-(2-ethoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
5-nitro-N-(1-phenyl-6-(6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
(S)-N-(6-(2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-1-(o-tolyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 30  
N-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-(o-tolyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
(S)-N-(6-(2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-1-(p-tolyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(4-fluorophenyl)-1-(p-tolyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-(p-tolyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(p-tolyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 40  
N-(6-(4-chlorophenyl)-1-(p-tolyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
5-nitro-N-(1-(p-tolyl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1-(p-tolyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-1-(p-tolyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(2,4-difluorophenyl)-1-(p-tolyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 50

othiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(6-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1-(p-tolyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(6-(2-ethoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1-(p-tolyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)-1-(p-tolyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(cyclohexylamino)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(cyclohexyloxy)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 10  
N-(1-(4-methoxyphenyl)-6-(6-methylpyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(4-fluorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(4-chlorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(6-chloropyridin-3-yl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 20  
N-(6-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(3,4-difluorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(4-methoxyphenyl)-6-(6-propoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(6-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 30  
N-(6-(6-(2-ethoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(4,4-dimethylcyclohexyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
(S)-N-(1-(3-chlorophenyl)-6-(2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 40  
methyl (1-(3-chlorophenyl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-L-prolinate;  
N-(1-(3-chlorophenyl)-6-(thiophen-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(3-chlorophenyl)-6-(3-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(3-chlorophenyl)-6-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(3-chlorophenyl)-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 50



-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1,6-bis(3-chlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(3-chlorophenyl)-6-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1-(3-chlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(3-chlorophenyl)-6-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(3-chlorophenyl)-6-(2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 10  
N-(6-(2,4-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1-(3-chlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(3-chlorophenyl)-6-(6-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(3-chlorophenyl)-6-(6-(2-ethoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(3-chlorophenyl)-6-(6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(4-chlorophenyl)-6-(3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 20  
N-(1-(4-chlorophenyl)-6-(piperidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(4-chlorophenyl)-6-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1,6-bis(4-chlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(4-chlorophenyl)-6-(6-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 30  
N-(1-(4-chlorophenyl)-6-(6-(2-ethoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(4-chlorophenyl)-6-(6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(4-chlorophenyl)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 40  
N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-methoxy-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(2-(dimethylamino)ethoxy)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(2-morpholinoethoxy)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)-1H-pyrazolo[3,4-d]p 50

ymidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(pyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(piperidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(3-methylpiperidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 10  
N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(2-methylenepyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
methyl(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-L-prolinate;  
(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-L-proline;  
(S)-N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 20  
(S)-N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(2-((2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)methyl)pyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(4-(tert-butyl)piperazin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(1H-pyrazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(4-(tert-butyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 30  
N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(2-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(3-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 40  
N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(6-methoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(3-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)azetidin-1-yl)-1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(4-(tert-butyl)phenyl)-1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 50

]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
5-nitro-N-(6-(4-(tert-pentyl)phenyl)-1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide;  
5-nitro-N-(1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(3-fluorophenyl)-6-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(3-fluorophenyl)-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(4-chlorophenyl)-1-(3-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 10  
N-(6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1-(3-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(3-fluorophenyl)-6-(6-((2-methoxyethyl)(methyl)amino)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(3-fluorophenyl)-6-(6-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(6-(2-ethoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1-(3-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)-1-(3-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 20  
N-(6-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-((2S,6R)-2,6-dimethylmorpholino)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
methyl (1-(4-fluorophenyl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-L-prolinate;  
ethyl (1-(4-fluorophenyl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-L-prolinate; 30  
(S)-N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
(S)-N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
(S)-N-(6-(2-(ethoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
(S)-N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(2-(propoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
(S)-N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(2-(phenoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 40  
N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(thiophen-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(4-fluorophenyl)-6-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-ni 50

trothiophene-2-carboxamide;	
N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(pyrimidin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(6-(2-fluorophenyl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(6-(3-fluorophenyl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(1,6-bis(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	10
N-(6-(3-chlorophenyl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(6-(4-chlorophenyl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(6-(6-chloropyridin-3-yl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(6-methylpyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(6-methoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	20
N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(6-(3,4-difluorophenyl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(6-(2,4-difluorophenyl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	30
N-(6-(4-chloro-3-fluorophenyl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(6-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(6-(4-chloro-2-ethoxyphenyl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(6-(6-(2-(dimethylamino)ethoxy)pyridin-3-yl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(6-((2-methoxyethyl)(methyl)amino)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	40
N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(4-propoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(6-propoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(6-(2-hydroxyethoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(6-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(6-(6-(2-ethoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]p	50

yrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(6-(6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(6-(2-fluoro-4-(2-methoxyethoxy)phenyl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(6-(6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)-4-methylpyridin-3-yl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(6-(4-chloro-2-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)phenyl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(6-morpholinopyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 10  
 N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(4-methylcyclohex-1-en-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(4-methylcyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(6-(4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(6-(4,4-dimethylcyclohexyl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(6-(4-fluorophenyl)-1-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 20  
 N-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(6-(4-chlorophenyl)-1-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 5-nitro-N-(6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide;  
 5-nitro-N-(6-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide;  
 N-(6-(2,4-difluorophenyl)-1-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 30  
 N-(6-(6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)-1-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(6-(4-fluorophenyl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-(2,4-dichlorophenyl)-6-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-(2,4-dichlorophenyl)-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 (S)-N-(1-(3,4-dichlorophenyl)-6-(2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 40  
 N-(1-(2,4-difluorophenyl)-6-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-(2,4-difluorophenyl)-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(6-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-difluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-benzyl-6-(6-chloropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-benzyl-6-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 50

phene-2-carboxamide;  
 N-(1-benzyl-6-(6-methylpyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-(3-fluorobenzyl)-6-(6-methoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-(4-acrylamidophenyl)-6-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 (S)-N-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-(1-isopropylpyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 (S)-N-(1-(1-acetylpyrrolidin-3-yl)-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 10  
 (S)-N-(1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 (S)-N-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-(1-pivaloylpyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 ethyl (S)-3-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidine-1-carboxylate;  
 ethyl (R)-3-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidine-1-carboxylate;  
 tert-butyl (S)-3-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidine-1-carboxylate; 20  
 N-(1-cyclopentyl-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(6-(4-chlorophenyl)-1-cyclopentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-cycloheptyl-6-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-cycloheptyl-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 methyl 4-(1-cycloheptyl-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)benzoate; 30  
 N-(6-(4-fluorophenyl)-1-((1R,5S)-3,3,5-trimethylcyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-((1R,5S)-3,3,5-trimethylcyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(6-(4-chlorophenyl)-1-((1R,5S)-3,3,5-trimethylcyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(6-(6-chloropyridin-3-yl)-1-((1R,5S)-3,3,5-trimethylcyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 40  
 ethyl 4-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidine-1-carboxylate;  
 tert-butyl 4-(6-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidine-1-carboxylate;  
 tert-butyl 4-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidine-1-carboxylate;  
 tert-butyl 4-(6-(4-chlorophenyl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidine-1-carboxylate;  
 N-(1-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]py 50

rimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(1-butyrylpiperidin-4-yl)-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-(1-pivaloylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
4,4,4-trifluorobutyl 4-(6-(4-chlorophenyl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidine-1-carboxylate;  
2-(2-ethoxyethoxy)ethyl 4-(4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-6-(thiophen-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidine-1-carboxylate;  
2-(2-ethoxyethoxy)ethyl 4-(6-(4-chlorophenyl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidine-1-carboxylate; 10  
2-methoxyethyl 4-(6-(4-chlorophenyl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidine-1-carboxylate;  
2-ethoxyethyl 4-(6-(4-chlorophenyl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidine-1-carboxylate;  
N-(1-cyclohexyl-6-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-cyclohexyl-6-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
(S)-N-(1-cyclohexyl-6-(2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 20  
N-(1-cyclohexyl-6-(furan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-cyclohexyl-6-(thiophen-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-cyclohexyl-6-(thiophen-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-cyclohexyl-6-(5-methylthiophen-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(5-chlorothiophen-2-yl)-1-cyclohexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 30  
N-(1-cyclohexyl-6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-cyclohexyl-6-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-cyclohexyl-6-(2-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-cyclohexyl-6-(3-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-cyclohexyl-6-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 40  
N-(1-cyclohexyl-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-cyclohexyl-6-(2-fluoropyridin-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(3-chlorophenyl)-1-cyclohexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(4-chlorophenyl)-1-cyclohexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(6-chloropyridin-3-yl)-1-cyclohexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5 50

-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-cyclohexyl-6-(6-methylpyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(6-(4-cyanophenyl)-1-cyclohexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-cyclohexyl-6-(6-methoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-cyclohexyl-6-(5-methoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-cyclohexyl-6-(6-ethoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 10  
 N-(1-cyclohexyl-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-cyclohexyl-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-cyclohexyl-6-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-cyclohexyl-6-(4-formylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(6-(4-acetylphenyl)-1-cyclohexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 20  
 N-(1-cyclohexyl-6-(4-((dimethylamino)methyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-cyclohexyl-6-(4-(methoxymethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 methyl 3-(1-cyclohexyl-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)benzoate;  
 methyl 4-(1-cyclohexyl-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)benzoate;  
 ethyl 4-(1-cyclohexyl-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)benzoate; 30  
 N-(1-cyclohexyl-6-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(6-(4-(tert-butyl)phenyl)-1-cyclohexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1-cyclohexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-cyclohexyl-6-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-cyclohexyl-6-(6-morpholinopyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 40  
 N-(1-cyclohexyl-6-(2,4-difluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-cyclohexyl-6-(3,4-difluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-cyclohexyl-6-(3,5-difluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-cyclohexyl-6-(2,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
 N-(1-cyclohexyl-6-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 50



itrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(3-chloro-4-ethoxyphenyl)-1-cyclohexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-cyclohexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(2-chloro-4-fluorophenyl)-1-cyclohexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(5-chloro-2-fluorophenyl)-1-cyclohexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-cyclohexyl-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 10  
N-(1-cyclohexyl-6-(6-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-cyclohexyl-6-(4-(2-methoxyethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-cyclohexyl-6-(6-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-cyclohexyl-6-(6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-cyclohexyl-6-(6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 20  
N-(1-(4,4-difluorocyclohexyl)-6-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(4,4-difluorocyclohexyl)-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(4-chlorophenyl)-1-(4,4-difluorocyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(6-chloropyridin-3-yl)-1-(4,4-difluorocyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(4,4-difluorocyclohexyl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 30  
N-(1-(4,4-difluorocyclohexyl)-6-(4-ethoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(4,4-difluorocyclohexyl)-6-(4-propoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(4,4-dimethylcyclohexyl)-6-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(4,4-dimethylcyclohexyl)-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(4-chlorophenyl)-1-(4,4-dimethylcyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide; 40  
N-(6-(6-chloropyridin-3-yl)-1-(4,4-dimethylcyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-(4,4-dimethylcyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1-(4,4-dimethylcyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(3,5-dimethylcyclohexyl)-6-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(3,5-dimethylcyclohexyl)-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyr 50

imidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(4-chlorophenyl)-1-(3,5-dimethylcyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(6-chloropyridin-3-yl)-1-(3,5-dimethylcyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
methyl 4-(1-(3,5-dimethylcyclohexyl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)benzoate;および、  
N-(6-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-(3,5-dimethylcyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide、からなる群から選択されるいずれか1つである、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項27】

前記化合物は、

N-(1-methyl-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-methyl-6-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
(E)-N-(1-methyl-6-(4-(trifluoromethyl)styryl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-isopropyl-6-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(1-(tert-butyl)-6-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(7-methyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(7-methyl-2-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
5-nitro-N-(1-phenyl-6-(thiophen-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(3-chlorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(4-chlorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(6-chloropyridin-3-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(4-cyanophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(6-cyanopyridin-3-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
N-(6-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;  
5-nitro-N-(1-phenyl-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide;  
5-nitro-N-(1-phenyl-6-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide;  
5-nitro-N-(1-phenyl-6-(6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide;

20

30

40

50

N-(6-(3,4-difluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(6-(2,4-difluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(6-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(6-(2,4-dichlorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
5-nitro-N-(1-phenyl-6-(6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide;	10
N-(6-(4-fluorophenyl)-1-(p-tolyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(6-(2,4-difluorophenyl)-1-(p-tolyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(6-(4-fluorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	20
N-(1-(4-methoxyphenyl)-6-(6-propoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(6-(6-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(6-(6-(2-ethoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(6-(6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(1-(3-chlorophenyl)-6-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	30
N-(1-(3-chlorophenyl)-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1-(3-chlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(1-(3-chlorophenyl)-6-(6-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(1-(3-chlorophenyl)-6-(6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(1-(4-chlorophenyl)-6-(3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	40
N-(6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(1-(4-chlorophenyl)-6-(6-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(1-(4-chlorophenyl)-6-(6-(2-ethoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(1-(4-chlorophenyl)-6-(6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	
N-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;	50

N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-methoxy-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(2-(dimethylamino)ethoxy)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

methyl(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-L-prolinate;

(S)-N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(1H-pyrazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(6-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(1-(3-fluorophenyl)-6-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(1-(3-fluorophenyl)-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(6-(4-chlorophenyl)-1-(3-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

(S)-N-(6-(2-(ethoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

(S)-N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(2-(phenoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(1-(4-fluorophenyl)-6-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(pyrimidin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(6-(3-fluorophenyl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(1,6-bis(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(6-(3-chlorophenyl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(6-(4-chlorophenyl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(6-(6-chloropyridin-3-yl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(6-methylpyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(6-methoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(6-(3,4-difluorophenyl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

10

20

30

40

50

N-(6-(4-chloro-3-fluorophenyl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(6-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(6-(6-(2-(dimethylamino)ethoxy)pyridin-3-yl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(6-propoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(6-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

10

N-(6-(6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(6-(4-fluorophenyl)-1-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(6-(4-chlorophenyl)-1-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(6-(2,4-difluorophenyl)-1-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(1-(2,4-difluorophenyl)-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

20

N-(1-(4-acrylamidophenyl)-6-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

tert-butyl 4-(6-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidine-1-carboxylate;

tert-butyl 4-(6-(4-chlorophenyl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidine-1-carboxylate;

N-(1-cyclohexyl-6-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(1-cyclohexyl-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

30

N-(6-(6-chloropyridin-3-yl)-1-cyclohexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(1-cyclohexyl-6-(6-ethoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

methyl 4-(1-cyclohexyl-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)benzoate;

N-(1-cyclohexyl-6-(3,4-difluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

N-(1-(4,4-difluorocyclohexyl)-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;

40

N-(6-(6-chloropyridin-3-yl)-1-(4,4-difluorocyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide;および、

N-(6-(6-chloropyridin-3-yl)-1-(4,4-dimethylcyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide、からなる群から選択されるいずれか1つである、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項28】

請求項1に記載の化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩と、

薬学的に許容可能な担体と、

を備える薬学的組成物。

50

## 【請求項 29】

癌の処置に使用するための、請求項 1 に記載の化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩。

## 【請求項 30】

前記癌は、胃癌、結腸癌、大腸癌、乳癌、肺癌、前立腺癌、膀胱癌、膵臓癌、肝臓癌、子宮癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、食道癌、白血病、リンパ腫、腎癌、骨肉腫、卵巣癌、皮膚癌、小腸癌、胸腺癌、甲状腺癌、神経系癌、骨癌、脳癌及び頭頸部癌からなる群から選択される、請求項 29 に記載の化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩。

## 【発明の詳細な説明】

10

## 【技術分野】

## 【0001】

本出願は、2019年10月22日出願の米国仮特許出願番号第62/924214号の出願日の利益を主張し、それが参照によりここに取り込まれる。

## 【0002】

本開示は、腫瘍細胞の成長を抑制することができる化合物、当該化合物を含む薬学的組成物、及び当該化合物又は当該組成物の使用に関する。

## 【背景技術】

## 【0003】

近年、食品又は食品添加物及び環境汚染が癌を促進させる原因又は触媒となり得ることが近年分かっている。偶然ではなく、同じ事象が、発展途上国及び世界中で同様に起こっており、癌の高い発症率が懸念されている。アメリカがん協会によって公表されたデータによると、癌は、公衆衛生に対する最も大きな脅威であることが分かっている。

20

## 【0004】

癌の処置のための一般的な方法は、外科手術、放射線療法、化学療法及び免疫療法を含む。近年、新たな抗癌メカニズムによる癌処置のための幾つかの治療剤が開発され、これらの治療剤で彼らを処置することによって患者の生存率が増加し得ることが分かってきた。治療剤は、例えば、細胞周期進行、血管新生、ファルネシルトランスフェラーゼ及びチロシンキナーゼの抑制によって癌を処置できることが知られている。

## 【0005】

30

特定の薬剤が癌に対して治療効果を示すことが知られているが、それでもこれらの薬剤にはその限界がある。例えば、ある抗癌薬は特定の癌に対してのみ治療効果を有し、例えば、肺癌の処置のための抗癌薬は、必ずしも乳癌の処置に対して効果を示すわけではない。さらに、抗癌薬の治療効果は、腫瘍細胞の位置、患者の遺伝子変異、及び薬の副作用にも依存する。またさらに、癌細胞は、その元の部位から患者の他の臓器にリンパ系又は血液循環系を介して拡散することにより、転移性癌をもたらす得る。

## 【0006】

癌の発症リスクは一般に年齢とともに増加するため、癌の発症率は、寿命がより長くなるにつれて、そして大きな生活習慣の変化に伴って増加する。したがって、癌の処置及び予防のための新たな薬剤を提供するという長きにわたって達成されていないニーズがある。

40

## 【発明の概要】

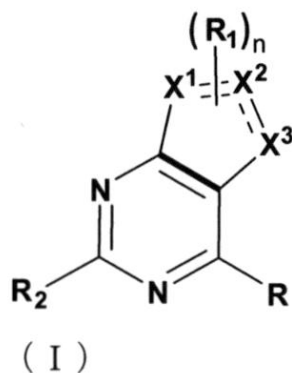
## 【0007】

本開示は、腫瘍細胞の成長を抑制することができる特定の化合物に関する。

## 【0008】

本開示の一態様は、以下の式(I)の化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩に向けられる。

## 【化 1】



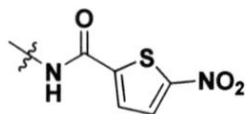
10

## 【 0 0 0 9 】

本式において、 $X_1$ 、 $X_2$  及び  $X_3$  の各々は、独立して、C、N、O 又は S であり、ただし、 $X_1$ 、 $X_2$  及び  $X_3$  の 2 つ以下が N、O 又は S である。 $R_1$  の各々は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルキルオキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールからなる群から選択され、アルキル、アルキルオキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)R_c$ 、 $-C(=O)OR_d$ 、1 ~ 4 個のハロゲンで任意選択的に置換されるヘテロシクロアルキル、1 ~ 3 個のハロゲン又は  $-NR_aR_b$  で任意選択的に置換されるアリール、1 ~ 3 個のハロゲンで任意選択的に置換されるアルキル、及び 1 ~ 3 個のハロゲン又はアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルオキシからなる群から選択される 1 ~ 3 個の部位で任意選択的に置換され、 $R_a$  及び  $R_b$  の各々は、独立して、水素、アルキル又はアクリルアミドであり、 $R_c$  及び  $R_d$  の各々は、独立して、水素、アルケニル、又は 1 ~ 3 個のハロゲン若しくはアルキルオキシで任意選択的にさらに置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルである。 $R$  及び  $R_2$  の一方は

20

## 【化 2】



30

である。 $R$  及び  $R_2$  の他方は  $-OR_3$ 、 $-NHR_4$ 、 $-SR_5$ 、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルと縮合されたアリール、シクロアルケニル又はシクロアミンであり、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル及びシクロアルケニルの各々は、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $-NR_eR_f$ 、 $-C(=O)R_g$ 、 $-C(=O)OR_h$ 、 $-SO_2R_i$ 、 $-OSiR_j$ 、アルケニル、ヘテロシクロアルキル、1 ~ 3 個のハロゲンで任意選択的に置換されるアルキル又は 1 ~ 3 個のハロゲンで任意選択的に置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換されるアリール、1 ~ 3 個のハロゲン、 $-NR_eR_f$  又は  $-OR_k$  で任意選択的に置換されるアルキル、及び 1 ~ 4 個のハロゲン、ヒドロキシル、 $-NR_eR_f$ 、又はアルキルオキシで任意選択的にさらに置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルオキシからなる群から選択される 1 ~ 3 個の部位で任意選択的に置換され、 $R_e$  及び  $R_f$  の各々は、独立して、水素、又はアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルであり、 $R_g$  及び  $R_h$  の各々は、独立して、水素、アルキル又はアルケニルであり、 $R_i$  はアルキルであり、 $R_j$  はアルキルであり、 $R_k$  は水素、アリール、又はアルキルオキシで任意選択的にさらに置換

40

50

されるアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルである。R<sub>3</sub>及びR<sub>5</sub>の各々は、独立して、アルキル、シクロアルキル又はアリールであり、アルキル、シクロアルキル又はアリールは、ハロゲン、1～4個のハロゲンで任意選択的に置換されるアルキル、1～3個のハロゲン又はアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルオキシ、-NR<sub>1</sub>R<sub>m</sub>、及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択される1～4個の部位で任意選択的に置換され、R<sub>1</sub>及びR<sub>m</sub>の各々は、独立して、水素又はアルキルである。R<sub>4</sub>はアルキル、シクロアルキル又は-SO<sub>2</sub>R<sub>n</sub>であり、R<sub>n</sub>は水素、アルキル又はアリールであり、アルキル又はアリールの各々は1～3個のハロゲンで任意選択的に置換される。nは1、2又は3である。

#### 【0010】

ここで用語「アルキル」とは、1～12個の炭素原子（例えば、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>及びC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）を含む直鎖又は分岐鎖の炭化水素基をいう。例として、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル及びt-ブチルを含む。

#### 【0011】

ここで用語「アルケニル」とは、少なくとも1つの二重結合を有する直鎖又は分岐鎖の炭化水素基をいい、例えば、少なくとも1つの二重結合を有する直鎖若しくは分岐鎖のC<sub>2-12</sub>炭化水素基、少なくとも1つの二重結合を有する直鎖若しくは分岐鎖のC<sub>2-8</sub>炭化水素基、又は少なくとも1つの二重結合を有する直鎖若しくは分岐鎖のC<sub>2-6</sub>炭化水素基を含む。アルケニルの例として、これに限定されないが、ビニル、プロペニル又はブテニルを含む。

#### 【0012】

ここで用語「アルキニル」とは、2～20個の炭素原子（例えば、C<sub>2</sub>～C<sub>16</sub>、C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>及びC<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>）及び1つ以上の三重結合を含む直鎖又は分岐鎖の一価又は二価の炭化水素をいう。アルキニルの例は、これに限定されないが、エチニル、エチニレン、1-プロピニル、1-及び2-ブチニル並びに1-メチル-2-ブチニルを含む。

#### 【0013】

用語「シクロアルキル」とは、3～12個（例えば、3～10個及び3～7個）の炭素原子を有する飽和及び部分不飽和の単環、二環、三環又は四環炭化水素基をいう。例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル及びシクロオクチルを含む。

#### 【0014】

用語「ヘテロシクロアルキル」とは、1つ以上のヘテロ原子（例えば、O、N、P及びS）を有する非芳香族5～8員単環系、8～12員二環系又は11～14員三環系をいう。例として、ピペラジニル、イミダゾリジニル、アゼパニル、ピロリジニル、ジヒドロチアジアゾリル、ジオキサニル、モルホリニル、テトラヒドロプラニル及びテトラヒドロフラニルを含む。

#### 【0015】

用語「シクロアルケニル」は、環状不飽和炭化水素基を含み、3～18個の炭素原子（C<sub>3-18</sub>）、3～12個の炭素原子（C<sub>3-12</sub>）又は3～8個の炭素原子（C<sub>3-8</sub>）を含む。シクロアルケニルの例は、これに限定されないが、シクロペンテニル、シクロヘキセニル又はシクロヘプテニルを含む。

#### 【0016】

用語「アルコキシ」又は「アルキルオキシ」とは、-O-アルキル基をいう。例として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ及びイソプロポキシを含む。

#### 【0017】

用語「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードラジカルをいう。

#### 【0018】

用語「アミノ」とは、アミンに由来するラジカルをいい、それは非置換、又はアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル若しくはヘテロアリールで一置換ノ

10

20

30

40

50



二置換される。

【 0 0 1 9 】

用語「アリール」とは、6 - 炭素単環式芳香族系、10 - 炭素二環式芳香族系、14 - 炭素三環式芳香族系をいう。アリール基の例は、フェニル、ナフチル及びアントラセニルを含む。

【 0 0 2 0 】

用語「ヘテロアリール」とは、1つ以上のヘテロ原子（例えば、O、N、P及びS）を有する芳香族5～8員単環系、8～12員二環系又は11～14員三環系をいう。例として、チオフェニル、トリアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピリジル、フリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、ピリミジニル、チエニル、キノリニル、インドリル、チアゾリル及びベンゾチアゾリルを含む。

10

【 0 0 2 1 】

ここに記載されるアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アルキルオキシ、アリール及びヘテロアリールは、置換及び非置換の部位の両方を含む。シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、アリール及びヘテロアリールに対する可能な置換基は、これに限定されないが、C<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>2</sub>-6アルケニル、C<sub>2</sub>-6アルキニル、C<sub>3</sub>-12シクロアルキル、C<sub>3</sub>-12シクロアルケニル、C<sub>1</sub>-12ヘテロシクロアルキル、C<sub>1</sub>-12ヘテロシクロアルケニル、C<sub>1</sub>-6アルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、アミノ、C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-20ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、C<sub>1</sub>-6アルキルスルホンアミノ、アリールスルホンアミノ、C<sub>1</sub>-6アルキルイミノ、アリールイミノ、C<sub>1</sub>-6アルキルスルホンイミノ、アリールスルホンイミノ、ヒドロキシル、ハロ、チオ、C<sub>1</sub>-6アルキルチオ、アリールチオ、C<sub>1</sub>-6アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アシルアミノ、アミノアシル、アミノチオアシル、アミド、アミジノ、グアニジン、ウレイド、チオウレイド、シアノ、ニトロ、ニトロソ、アジド、アシル、チオアシル、アシルオキシ、カルボキシル及びカルボキシルエステルを含む。一方、アルキルに対する可能な置換基は、C<sub>1</sub>-6アルキルを除く上記置換基の全てを含む。シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、相互に縮合可能でもある。

20

【 0 0 2 2 】

上記の式（I）の化合物に加えて、それらの薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物も、適用可能である場合には、本開示に包含される。塩は、化合物上のアニオンと正に帯電された基（例えば、アミノ）との間に形成され得る。適切なアニオンの例は、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、トシル酸塩、酒石酸塩、燐蒸塩、グルタミン酸塩、グルクロン酸塩、乳酸塩、グルタル塩及びマレイン酸塩を含む。塩は、カチオンと負に帯電された基との間にも形成され得る。適切なカチオンの例は、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、及びテトラメチルアンモニウムイオンなどのアンモニウムカチオンを含む。塩は、第四級窒素原子を含むものをさらに含む。溶媒和物とは、活性化化合物と薬学的に許容可能な溶媒との間に形成された複合体をいう。薬学的に許容可能な溶媒の例は、水、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、酢酸及びエタノールアミンを含む。

30

40

【 0 0 2 3 】

本開示の他の態様は、癌を処置するための薬学的組成物である。

【 0 0 2 4 】

薬学的組成物は、上記の式（I）の化合物の1つ又はその薬学的に許容可能な塩及び薬学的に許容可能な担体、賦形剤若しくは希釈剤を含有する。

【 0 0 2 5 】

本開示は、癌を処置するための医薬の製造のための上記の組成物の使用も包含する。

【 0 0 2 6 】

50

経口投与のための組成物は、カプセル、タブレット、エマルジョン及び水性懸濁液、分散液並びに溶液を含む任意の経口的に許容可能な投薬形態であり得る。タブレットの場合には、共通して使用される単体は、ラクトース及びコーンスターチを含む。通常、ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤も、添加される。カプセル形態での経口投与について、有用な希釈剤は、ラクトース及び乾燥コーンスターチを含む。水性懸濁液又はエマルジョンが経口投与される場合、有効成分が乳化剤又は懸濁剤と組み合わせられた油性相で懸濁又は溶解され得る。所望の場合には、特定の甘味料、香料又は着色料が添加され得る。経口固形投薬形態は、噴霧乾燥技術；加熱溶融押出ストラテジー、微粉化及びナノミリング技術によって調製可能である。

【0027】

10

鼻腔用エアロゾル又は吸入組成物が、薬学的処方の技術分野で周知の技術によって調製可能である。例えば、そのような組成物は、ベンジルアルコール若しくは他の適切な防腐剤、吸収促進剤、フルオロカーボン類及び／又は当技術分野で知られている他の可溶化剤若しくは分散剤を採用して、生理食塩水での溶液として調製可能である。活性化化合物を有する組成物は、直腸投与のための坐剤の形態でも投与可能である。

【0028】

薬学的組成物における担体、賦形剤及び希釈剤は、組成物の有効成分と相溶性を有し（及び好ましくは有効成分を安定化させることができる）という意味で「許容可能」でなければならない。1つ以上の可溶化剤が、活性化化合物の送達のための薬学的賦形剤として利用可能である。他の担体の例は、コロイド状酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、及びD & C Yellow # 10を含む。

20

【0029】

癌を処置する方法も、本開示の範囲内にある。

【0030】

その方法は、有効量の、式（I）の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を、それを必要とする被検体に投与することを含む。

【0031】

それらの1つ以上を含有する上記の化合物又は薬学的組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーによって、局所的に、経直腸的に、経鼻的に、頬側から、又はインプラントされたリザーバーを介して、被検体に投与可能である。ここで用いられる用語「非経口」は、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、病巣内及び頭蓋内注射又は点滴技術を含む。

30

【0032】

用語「処置する（treating）」、「処置する（treat）」又は「処置（treatment）」は、疾患、症状又は素因を治癒し、軽減し、緩和し、変化させ、治療し、改善し又はそれに影響を与える目的での被検体への化合物の適用又は投与をいう。「有効量」とは、被検体に対する所望の効果を与えるのに必要となる化合物量をいう。有効量は、当業者に認識されるように、投与の経路、賦形剤の使用、及び他の活性剤の使用などの他の治療処置との併用の可能性に応じて変わる。

40

【0033】

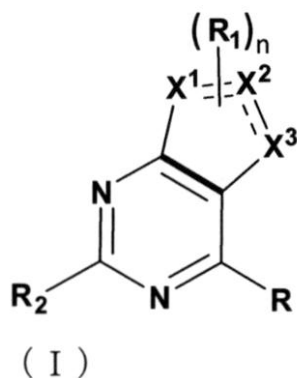
本開示の1以上の実施形態の詳細を以下の記載で説明する。本開示の他の特徴、課題及び有利な効果は、当該記載及び特許請求の範囲から明らかとなる。

【発明を実施するための形態】

【0034】

本開示の一実施形態は、式（I）の化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩である。

## 【化 3】



10

変数  $R$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$  及び  $n$  の各々は、発明の概要の章に記載したように定義される。

## 【0035】

$R_1$  は、種々のヒドラジン誘導体を縮合芳香族複素環 5 員環に凝結することによって生成可能である。さらに、それは、光延反応によって又は単純な置換反応によって構成されてもよい。光延反応は、トリフェニルホスフィン及びアゾジカルボキシレート（アゾジカルボン酸ジエチル（DEAD）又はアゾジカルボン酸ジイソプロピル（DIAD）など）を用いてアルコールを種々の官能基に変換する（エステル化の有機反応など）。そして、アルコールはフォスフィンと反応して良好な脱離基を形成してから、古典的な求核置換の  $S_N2$  態様における立体化学変換を行って炭素 - 炭素結合誘導体を形成する。

20

## 【0036】

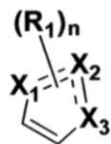
$R_2$  は鈴木反応によって合成可能であり、園頭反応は有機合成において炭素 - 炭素結合を形成するのに用いられるクロスカップリング反応である。それらは、触媒としてパラジウム触媒を用いて、末端アルキンとアリール、ヘテロアリール又はビニルハライドとの間の炭素 - 炭素結合を形成する。そして、それが、ヘテロ芳香族置換において  $NR$ 、 $OR$ 、 $SR$  求核剤によって置換される。

## 【0037】

本開示の他の実施形態は上記実施形態の化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩であり、

30

## 【化 4】

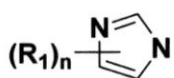
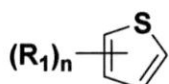
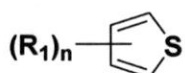
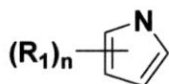
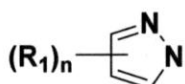
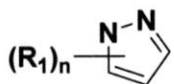


40

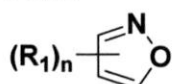
は、

50

## 【化 5】



又は

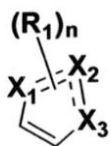


であり得る。n は 1 又は 2 であり得る。

## 【 0 0 3 8】

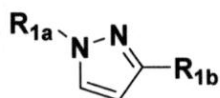
本開示の他の実施形態は上記実施形態のいずれか 1 つの化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩であり、

## 【化 6】



は、

## 【化 7】



であり得る。R<sub>1a</sub> 及び R<sub>1b</sub> の各々は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルキルオキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールからなる群から選択可能であり、アルキル、アルキルオキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールの各々は、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、-N R<sub>a</sub> R<sub>b</sub>、-C(=O) R<sub>c</sub>、-C(=O) O R<sub>d</sub>、1～4 個のハロゲンで任意選択的に置換されるヘテロシクロアルキル、1～3 個のハロゲン又は -N R<sub>a</sub> R<sub>b</sub> で任意選択

10

20

30

40

50

的に置換されるアリール、1～3個のハロゲンで任意選択的に置換されるアルキル、及び1～3個のハロゲン又はアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルオキシからなる群から選択される1～3個の部位で任意選択的に置換され、 $R_a$ 及び $R_b$ の各々は、独立して、水素、アルキル又はアクリルアミドであり、 $R_c$ 及び $R_d$ の各々は、独立して、水素、アルケニル、又は1～3個のハロゲン若しくはアルキルオキシで任意選択的にさらに置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルである。

#### 【0039】

本開示の他の実施形態は上記実施形態のいずれか1つの化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩であり、 $R_{1b}$ は水素又はアルキルであり得る。

#### 【0040】

本開示の他の実施形態は上記実施形態のいずれか1つの化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩であり、 $R_{1b}$ は水素であり得る。

#### 【0041】

本開示の他の実施形態は上記実施形態のいずれか1つの化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩であり、 $R_{1a}$ はアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり得る。アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリの各々は、F、Cl、ヒドロキシル、シアノ、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(=O)R_c$ 、 $-C(=O)OR_d$ 、1～4個のF又はClで任意選択的に置換されるヘテロシクロアルキル、1～3個のF、Cl又は $-NR_aR_b$ で任意選択的に置換されるアリール、1～3個のF又はClで任意選択的に置換されるアルキル、及び1～3個のF、Cl又はアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルオキシからなる群から選択される1～3個の部位で任意選択的に置換され、 $R_a$ は水素又はアルキルであり、 $R_b$ はアルキル又はアクリルアミドであり、 $R_c$ はアルキル又はアルケニルであり、 $R_d$ は1～3個のF、Cl又はアルキルオキシで任意選択的にさらに置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルである。

#### 【0042】

本開示の他の実施形態は上記実施形態のいずれか1つの化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩であり、 $R_{1a}$ はアルキル、ベンジル、フェニル、ピリジニル、ピロリジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はピペリジニルであり得る。アルキルはヒドロキシル、シアノ、ジアルキルアミノ、1若しくは2個のFで任意選択的に置換されるヘテロシクロアルキル、又はアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換され、ベンジルは1個のFで任意選択的に置換され、フェニルは1若しくは2個のF、Cl、 $-NR_aR_b$ 、3個のFで任意選択的に置換されるアルキル、又は1～3個のFで任意選択的に置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換され、ピリジニルは3個のFで任意選択的に置換されるアルキルで任意選択的に置換され、ピロリジニルはアルキル、 $-C(=O)R_c$ 又は $-C(=O)OR_d$ で置換され、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルの各々は1又は2個のF、Cl又はアルキルで任意選択的に置換され、ピペリジニルはアルキル、 $-C(=O)R_c$ 又は $-C(=O)OR_d$ で任意選択的に置換され、 $R_a$ は水素であり、 $R_b$ はアクリルアミドであり、 $R_c$ はアルキル又はアルケニルであり、 $R_d$ は1～3個のF、Cl、又はアルキルオキシで任意選択的にさらに置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルである。

#### 【0043】

本開示の他の実施形態は上記実施形態のいずれか1つの化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩であり、 $R_{1a}$ はベンジル、フェニル、ピリジニル、ピロリジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はピペリジニルであり得る。ベンジルは1個のFで任意選択的に置換され、フェニルは1若しくは2個のF、Cl、 $-NR_aR_b$ 、3個のFで任意選択的に置換されるアルキル、又は1～3個のFで任意選択的に置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換され、ピリジニルは3個のFで任意選択的に置換されるアルキルで任意選択的に置換され、ピロリジニルはアルキ

10

20

30

40

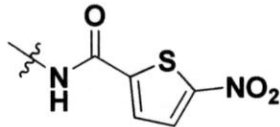
50

ル、 $-C(=O)R_c$  又は  $-C(=O)OR_d$  で置換され、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルの各々は 1 又は 2 個の F、又はアルキルで任意選択的に置換され、ピペリジニルはアルキル、 $-C(=O)R_c$  又は  $-C(=O)OR_d$  で任意選択的に置換され、 $R_a$  は水素であり、 $R_b$  はアクリルアミドであり、 $R_c$  はアルキル又はアルケニルであり、 $R_d$  は 1 ~ 3 個の F、又はアルキルオキシで任意選択的にさらに置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルである。

【0044】

本開示の他の実施形態は上記実施形態のいずれか 1 つの化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩であり、 $R$  は、

【化 8】



であり得る。

【0045】

本開示の他の実施形態は上記実施形態のいずれか 1 つの化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩であり、 $R_2$  は、 $-OR_3$ 、 $-NHR_4$ 、 $-SR_5$ 、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルと縮合されたアリール、又はシクロアルケニルであり得る。アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル及びシクロアルケニルの各々は、F、Cl、ヒドロキシル、シアノ、 $-NR_e$ 、 $R_f$ 、 $-C(=O)R_g$ 、 $-C(=O)OR_h$ 、 $-SO_2R_i$ 、 $-OSiR_j$ 、アルケニル、ヘテロシクロアルキル、1 ~ 3 個の F、Cl 又は 1 ~ 3 個の F 若しくは Cl で任意選択的に置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルで任意選択的に置換されるアリール、1 ~ 3 個の F、Cl、 $-NR_eR_f$  又は  $-OR_k$  で任意選択的に置換されるアルキル、及び 1 ~ 4 個の F、Cl、ヒドロキシル、 $-NR_eR_f$  又はアルキルオキシで任意選択的にさらに置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルオキシからなる群から選択される 1 ~ 3 個の部位で任意選択的に置換され、 $R_e$  及び  $R_f$  の各々は、独立して、水素、又はアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルであり、 $R_g$  及び  $R_h$  の各々は、独立して、水素、アルキル又はアルケニルであり、 $R_i$  はアルキルであり、 $R_j$  はアルキルであり、 $R_k$  は水素、アリール、又はアルキルオキシで任意選択的にさらに置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルである。 $R_3$  及び  $R_5$  の各々は、アルキル、シクロアルキル又はアリールであり、アルキル、シクロアルキル又はアリールは、F、Cl、1 ~ 4 個の F 又は Cl で任意選択的に置換されるアルキル、1 ~ 3 個の F、Cl 又はアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルオキシ、 $-NR_lR_m$ 、及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択される 1 ~ 4 個の部位で任意選択的に置換され、 $R_l$  及び  $R_m$  の各々は、独立して、水素又はアルキルである。 $R_4$  はアルキル、シクロアルキル又は  $-SO_2R_n$  であり、 $R_n$  は水素、アルキル又はアリールであり、アルキル又はアリールの各々は 1 ~ 3 個の F 又は Cl で任意選択的に置換される。

【0046】

本開示の他の実施形態は上記実施形態のいずれか 1 つの化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩であり、 $R_2$  は  $-OR_3$ 、 $-NHR_4$ 、 $-SR_5$ 、スチリル、フェニルエチニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、フェニル、ベンゾジオキシリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾフラニル、フラニル、チオフェニル、キサゾリル、イミダゾール、ピラゾリル、オキサジアゾリル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピリミジニル又はピリジニルであり得る。スチリルは 1 ~ 3 個の F 又はアルコキシで置換されるアルキルで任意選択的に置換され、フェ

10

20

30

40

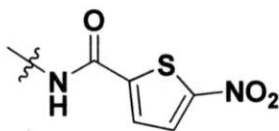
50

ニルエチニルは 1 ~ 3 個の F で任意選択的に置換されるアルキル又は 1 ~ 3 個の F で任意選択的に置換されるアルコキシで任意選択的に置換され、シクロヘキシルは 1 ~ 3 個のアルキルで任意選択的に置換され、シクロヘキセニルは 1 ~ 3 個のアルキルで任意選択的に置換され、フェニルは F、C 1、シアノ、ジアルキルアミノ、 $-C(=O)R_g$ 、 $-C(=O)OR_h$ 、 $-SO_2R_i$ 、1 ~ 3 個の F、ジアルキルアミン又はアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキル、及び 1 ~ 3 個の F 又はアルキルオキシで任意選択的にさらに置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルオキシからなる群から選択される 1 ~ 3 個の部位で任意選択的に置換され、チオフェニルは C 1 又はアルキルで任意選択的に置換され、キサゾリルは 1 又は 2 個のアルキルで任意選択的に置換され、ピラゾリルは 1 ~ 3 個の F で任意選択的に置換されるアルキルで任意選択的に置換され、オキサジアゾリルはアルキルで任意選択的に置換され、アゼチジニルは 1 又は 2 個の F 又は  $-OSiR_j$  で任意選択的に置換され、ピロリジニルはヒドロキシル、シアノ、アルケニル、 $-C(=O)OR_h$ 、1 ~ 2 個の F、又はヒドロキシル、フェノキシ若しくはアルキルオキシで任意選択的にさらに置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルで任意選択的に置換され、ピペリジニルはアルキル、1 又は 2 個の F、 $-C(=O)R_g$  で任意選択的に置換され、モルホリニルは 1 ~ 3 個のアルキルで任意選択的に置換され、ピペラジニルはアルキルで任意選択的に置換され、ピリジニルは F、C 1、シアノ、ピペリジニル、モルホリニル、 $-NR_eR_f$ 、3 ~ 4 個の F で任意選択的に置換されるアルキル、及び 1 ~ 4 個の F、ヒドロキシル、ジアルキルアミノ、又はアルキルオキシで任意選択的にさらに置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルオキシからなる群から選択される 1 又は 2 個の部位で任意選択的に置換され、 $R_e$  はアルキルであり、 $R_f$  はアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルであり、 $R_g$  は水素、アルキル又はアルケニルであり、 $R_h$  は水素又はアルキルであり、 $R_i$  はアルキルであり、 $R_j$  はアルキルである。 $R_3$  はフェニル、シクロアルキル又はアルキルであり、フェニルは F、モルホリニル、1 ~ 3 個の F で任意選択的に置換されるアルキルオキシ、又は 1 ~ 3 個の F で任意選択的に置換されるアルキルで任意選択的に置換され、アルキルは 1 ~ 4 個の F、モルホリニル、ジアルキルアミノ、又はアルキルオキシで任意選択的に置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換される。 $R_4$  はアルキル、シクロアルキル又は  $-RO_2R_n$  であり、 $R_n$  は 1 ~ 3 個の C 1 で任意選択的に置換されるフェニルである。 $R_5$  は C 1 で任意選択的に置換されるフェニルである。

#### 【0047】

本開示の他の実施形態は上記実施形態のいずれか 1 つの化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩であり、 $R_2$  は、

#### 【化 9】



であり得る。

#### 【0048】

本開示の他の実施形態は上記実施形態のいずれか 1 つの化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩であり、 $R$  はフェニル又はモルホリニルであり、フェニルはアルキル、又は 1 ~ 3 個の F で任意選択的に置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換される。

#### 【0049】

本開示の他の実施形態は上記実施形態のいずれか 1 つの化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩であり、

10

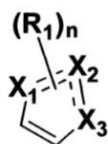
20

30

40

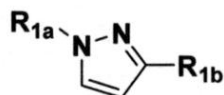
50

【化 1 0】



は

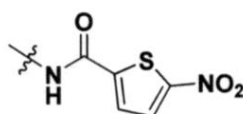
【化 1 1】



10

であり、 $R_{1a}$  はアルキルであり、 $R_{1b}$  は水素であり、 $R$  は

【化 1 2】



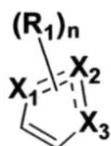
20

であり、 $R_2$  はスチリル又はフェニルであり、フェニルは 1 ～ 3 個の F で置換されるアルキル又は 1 ～ 3 個の F で置換されるアルキルオキシで置換され、スチリルは 1 ～ 3 個の F で置換されるアルキルで置換される。

【0 0 5 0】

本開示の他の実施形態は上記実施形態のいずれか 1 つの化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩であり、

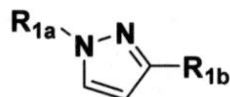
【化 1 3】



30

は

【化 1 4】



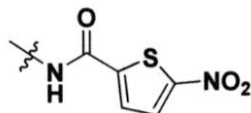
40

であり、 $R_{1b}$  は水素であり、 $R_{1a}$  は 1 若しくは 2 個の F、C1、アクリルアミド、3 個の F で任意選択的に置換されるアルキル又は 3 個の F で任意選択的に置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換されるフェニルであり、 $R$  は、

50



## 【化 1 5】

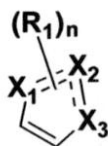


であり、 $R_2$  は -OR<sub>3</sub>、フェニル、ベンゾジオキソリル、チオフェニル、ピラゾリル、ピロリジニル、ピリミジニル又はピリジニルであり、フェニルはF、Cl、シアノ、1～3個のFで置換されるアルキル、及び1～3個のFで置換されるアルキルオキシからなる群から選択される1又は2個の部位で任意選択的に置換され、ピラゾリルはアルキルで任意選択的に置換され、ピロリジニルは -C(=O)OR<sub>h</sub>、1～2個のF、又はヒドロキシル、フェノキシ若しくはアルキルオキシで置換されるアルキルで置換され、ピリジニルはF、Cl、シアノ、ピペリジニル、アルキル、及びジアルキルアミノで任意選択的に置換されるアルキルオキシ又はアルキルオキシで任意選択的にさらに置換されるアルキルオキシからなる群から選択される1又は2個の部位で任意選択的に置換され、 $R_3$  はジアルキルアミノで任意選択的に置換されるアルキルであり、 $R_h$  はアルキルである。

## 【0051】

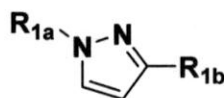
本開示の他の実施形態は上記実施形態のいずれか1つの化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩であり、

## 【化 1 6】



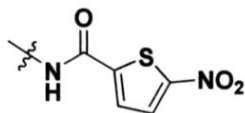
は

## 【化 1 7】



であり、 $R_{1b}$  は水素であり、 $R_{1a}$  は1～3個のFで置換されるアルキルで置換されるピリジニルであり、 $R$  は

## 【化 1 8】



であり、 $R_2$  は1又は2個のF又はClで置換されるフェニルである。

## 【0052】

本開示の他の実施形態は上記実施形態のいずれか1つの化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩であり、

10

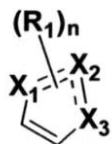
20

30

40

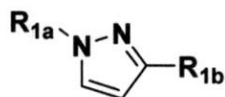
50

【化 19】



は

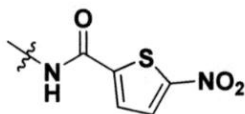
【化 20】



10

であり、 $R_{1b}$ は水素であり、 $R_{1a}$ は  $-C(=O)OR_d$  で置換されるピペリジニルであり、 $R_d$ はアルキルであり、 $R$ は

【化 21】



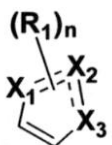
20

であり、 $R_2$ は  $C_1$  又は  $-C(=O)OR_h$  で置換されるフェニルであり、 $R_h$ はアルキルである。

【0053】

本開示の他の実施形態は上記実施形態のいずれか1つの化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩であり、

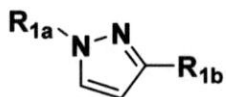
【化 22】



30

は

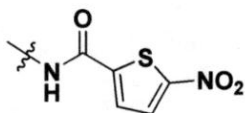
【化 23】



40

であり、 $R_{1b}$ は水素であり、 $R_{1a}$ は1又は2個のF又はアルキルで任意選択的に置換されるシクロヘキシルであり、 $R$ は、

【化 24】



であり、 $R_2$ はフェニル又はピリジニルであり、フェニルは1又は2個のF、 $C_1$ 又は-

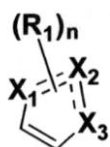
50

C(=O)OR<sub>h</sub>で置換され、R<sub>h</sub>はアルキルであり、ピリジニルはF、C<sub>1</sub>又はアルキルオキシで置換される。

【0054】

本開示の他の実施形態は上記実施形態のいずれか1つの化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩であり、

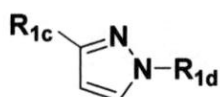
【化25】



10

は、

【化26】



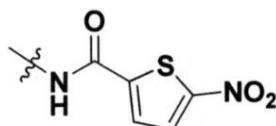
20

であり得る。R<sub>1c</sub>及びR<sub>1d</sub>は、それぞれアルキルである。

【0055】

本開示の他の実施形態は上記実施形態のいずれか1つの化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩であり、Rは

【化27】



30

であり得る。R<sub>2</sub>はフェニルであり、フェニルはF、1～3個のFで任意選択的に置換されるアルキル又は1～3個のFで任意選択的に置換されるアルキルオキシで任意選択的に置換される。

【0056】

本開示の他の実施形態は上記実施形態のいずれか1つの化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩であり、

【化28】

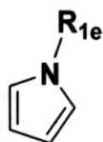


40

は、

50

【化 2 9】



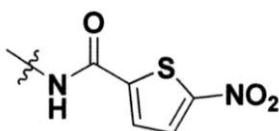
であり得る。R<sub>1e</sub>は、アルキルである。

【0057】

本開示の他の実施形態は上記実施形態のいずれか1つの化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩であり、Rは

10

【化 3 0】



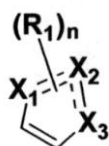
であり得る。R<sub>2</sub>は、アルキルで任意選択的に置換されるフェニルである。

【0058】

20

本開示の他の実施形態は上記実施形態のいずれか1つの化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩であり、

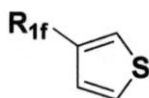
【化 3 1】



30

は、

【化 3 2】



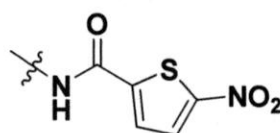
であり得る。R<sub>1f</sub>は、アルキル、又はハロゲン若しくはアルキルで任意選択的に置換されるアリールである。

【0059】

40

本開示の他の実施形態は上記実施形態のいずれか1つの化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩であり、R<sub>1f</sub>はアルキルであり、R<sub>2</sub>は、

【化 3 3】



であり得る。Rはフェニルであり得る。フェニルは、1～3個のFで任意選択的に置換さ

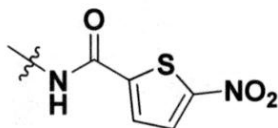
50

れるアルコキシで任意選択的に置換される。

【 0 0 6 0 】

本開示の他の実施形態は上記実施形態のいずれか 1 つの化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩であり、 $R_{1f}$  はアルキル又は F 若しくはアルキルで任意選択的に置換されるフェニルであり得る。R は、

【化 3 4】



10

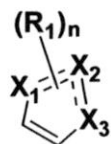
であり得る。 $R_2$  は、 $-OR_3$ 、ピロリジニル又はフェニルであり得る。ピロリジニルは 1 又は 2 個の F で任意選択的に置換され、フェニルは、F、Cl、ジアルキルアミノ、1 ~ 3 個の F で任意選択的に置換されるアルキル、及び 1 ~ 3 個の F で任意選択的に置換されるアルコキシからなる群から選択される 1 ~ 3 個の部位で任意選択的に置換され、 $R_3$  はアルキルで任意選択的に置換されるフェニルである。

【 0 0 6 1 】

本開示の他の実施形態は上記実施形態のいずれか 1 つの化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩であり、

20

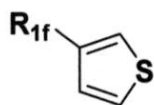
【化 3 5】



は

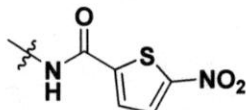
【化 3 6】

30



であり、 $R_{1f}$  はアルキルであり、R は

【化 3 7】



40

であり、 $R_2$  はフェニルであり、フェニルは 1 ~ 3 個の F で置換されるアルキル又は 1 ~ 3 個の F で置換されるアルキルオキシで置換される。

【 0 0 6 2 】

本開示の他の実施形態は上記実施形態のいずれか 1 つの化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩であり、

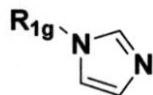
50

【化 3 8】



は、

【化 3 9】

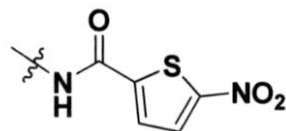


であり得る。R<sub>1g</sub>は、シクロアルキル、又は - C(=O)OR<sub>d</sub> で任意選択的に置換されるヘテロシクロアルキルであり得る。R<sub>d</sub>は、アルキルである。

【0063】

本開示の他の実施形態は上記実施形態のいずれか1つの化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩であり、R<sub>1g</sub>はピペリジニル又はシクロヘキシルであり得る。Rは、

【化 4 0】



であり得る。R<sub>2</sub>は、Fで任意選択的に置換されるフェニル又はF若しくはアルキルオキシで任意選択的に置換されるピリジニルであり得る。

【0064】

本開示のさらに他の実施形態は、以下の表1～10 (Table 1～10) に列挙される化合物1-1～1-33、化合物2-1～2-8、化合物3-1～3-12、化合物4-1～4-22、化合物5-1～5-57、化合物6-1～6-145、化合物7-1～7-19、化合物8-1～8-16、化合物9-1～9-13及び化合物10-1～10-72からなる群から選択される化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩であり得る。

【0065】

本開示のさらに他の実施形態は、化合物1-4～1-5、化合物1-11、化合物1-22、化合物1-27、化合物4-2、化合物4-5、化合物5-6、化合物5-18、化合物5-28～5-33、化合物5-35、化合物5-39、化合物5-40、化合物5-42、化合物5-44、化合物5-45、化合物5-47、化合物5-49、化合物5-56、化合物6-4、化合物6-11、化合物6-18、化合物6-19、化合物6-24～6-28、化合物6-35、化合物6-36、化合物6-39、化合物6-43、化合物6-45、化合物6-46、化合物6-50～6-54、化合物6-57～6-58、化合物6-66、化合物6-69、化合物6-71、化合物6-75、化合物6-85、化合物6-89～6-91、化合物6-104、化合物6-106、化合物6-108、化合物6-110～6-112、化合物6-114～6-121、化合物6-125、化合物6-127～6-128、化合物6-130、化合物6-133、化合物6-135、化合物6-137、化合物7-1、化合物7-3、化合物7-6、化合物7-1

10

20

30

40

50

3、化合物7-19、化合物9-3、化合物9-5、化合物10-13、化合物10-14、化合物10-18、化合物10-23、化合物10-32、化合物10-40、化合物10-55、化合物10-57及び化合物10-64からなる群から選択される化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩であり得る。

#### 【0066】

本開示の化合物は、非対称又はキラル中心を含み、異なる立体異性形態で存在し得る。特に断りがない限り、ラセミ混合物を含む本開示の化合物又はその混合物の全ての立体異性形態は、本開示の範囲内にある。さらに、本開示の化合物は、異なる幾何異性体及び位置異性体でも存在し得る。例えば、シス型及びトランス型の両方又は二重結合若しくは縮合環との化合物の混合物も、本開示の範囲内にある。

#### 【0067】

ジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィー及び/又は分別結晶化などの任意の方法によってそれらの個々のジアステレオマーに分離され得る。エナンチオマーは、キラルHPLCカラムの使用によって、又は適切な光学的に活性な化合物との反応によってエナンチオマー混合物をジアステレオマー混合物に変換してジアステレオマーを分離して個々のジアステレオマーを純粋なエナンチオマーに変換することによって、分離され得る。具体的な立体異性体は、不斉転換によって、光学的に活性な開始材料を使用することによって、又は光学的に活性な試薬、触媒、基質若しくは溶媒を用いる不斉合成によって、一方の立体異性体を他方のものに変換することによって合成され得る。

#### 【0068】

(1) 本開示の化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩並びに(2) 薬学的に許容可能な担体、賦形剤又は希釈剤を備える薬学的組成物も本開示内にある。その組成物は、抗癌剤などの少なくとも1つの追加の医薬剤も備え得る。本開示の化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩又は組成物は、腫瘍細胞の成長を抑制し又は癌を処置する医薬品の製造に使用され得る。

#### 【0069】

癌を処置する方法も本開示内にあり、それは、有効量の、本開示の化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩を、それを必要とする被検体に投与するステップを含む。

#### 【0070】

腫瘍細胞の成長を抑制する方法も本開示に包含され、それは、有効量の、本開示の化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩を、それを必要とする被検体に投与するステップを含む。

#### 【0071】

本開示では、上記被検体は、哺乳動物、例えば、ヒトであり得る。

#### 【0072】

本開示では、本開示の化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩は、腫瘍細胞の成長を抑制して癌を処置する目的を達成することができる。癌の例は、これに限定されないが、胃癌、結腸癌、大腸癌、乳癌、肺癌、前立腺癌、膀胱癌、膵臓癌、肝臓癌、子宮癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、食道癌、白血病、リンパ腫、腎癌、骨肉腫、卵巣癌、皮膚癌、小腸癌、胸腺癌、甲状腺癌、神経系癌、骨癌、脳癌又は頭頸部癌を含む。

#### 【0073】

本開示の化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩は、抗癌剤などの少なくとも1つの追加の医薬剤と組み合わせて投与され得る。投与製剤は、例えば、(a) 本開示の化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な担体、賦形剤又は希釈剤、及び少なくとも1つの追加の医薬剤を含む単一の製剤、又は(b) 同時又は順次かつ任意の順序で投与される2つの製剤であって、一方が、本開示の化合物又はその立体異性体、互変異性体若しくは薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な担体、賦形剤又は希釈剤を含み、他方が少なくとも1つの追

10

20

30

40

50

加の医薬剤を含む、2つの製剤であり得る。

【0074】

適切な抗癌剤は、ハーセプチン、リツキシマブ、ドセタキセル、カペシタビン、セツキシマブ、ゲフィチニブ、PD-1、ソラフェニブトシル酸塩又はイマチニブを含み得るが、本開示はこれに限定されない。当技術分野で知られている任意の他の抗癌剤が、本開示で用いられてもよい。

【0075】

式(I)の化合物を合成する方法は、当技術分野において周知である。参照として、例えば、R. Larock, Comprehensive Organic Transformations (第2版、VCH Publishers 1999)、P. G. M. Wuts及びT. W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (第4版、John Wiley and Sons 2007); L. Fieser及びM. Fieser, Fieser及びFieser's Reagents for Organic Synthesis (John Wiley and Sons 1994); L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (第2版、John Wiley and Sons 2009); P. Roszkowski, J. K. Maurin, Z. Czarnocki「Enantioselective synthesis of (R)-(-)-praziquantel (PZQ)」Tetrahedron: Asymmetry 17(2006)1415~1419; 並びにL. Hu, S. Magesh, L. Chen, T. Lewis, B. Munoz, L. Wang「Direct inhibitors of keap1-nrf2 interaction as antioxidant inflammation modulators」国際公開第2013/067036号。

【0076】

結果として調製される式(I)の化合物は、インビトロアッセイ、例えば、NCI-60スクリーニングプラットフォーム又はMTS法を用いて最初にスクリーニングされ得る。それらは、本分野で周知のインビトロアッセイを用いて後に評価され得る。選択される化合物がさらに試験されて、疾患関連の効能及び悪影響のモデルにおけるそれらの効能を確認してもよい。その結果に基づいて、適切な投薬範囲及び投与経路が決定され得る。

【0077】

以下の実施形態は、本開示の上記及び他の技術的内容、特徴及び/又は効果を明瞭に示すためのものである。具体的実施形態による説明を通じて、読者は、上記課題を達成するのに本開示が採用する技術的手段及び効果をより深く理解することになる。さらに、ここに開示される内容は当業者に直ちに理解されるべきでありかつ実施可能であるので、本開示のコンセプトから逸脱しない全ての均等の変更例又は変形例は後続の特許請求の範囲によって包含されるべきである。

【実施例】

【0078】

更なる詳述がなくても、当業者であれば、上記に基づいて本開示をその最大限まで利用することができるものと考えられる。したがって、以下の具体的な実施例は、単に例示的なものとして解釈されるべきであり、いかなる態様においても本開示の残余の限定ではない。ここに記載される全ての文献は、その全体において参照により取り込まれる。

【0079】

本開示の例示の化合物を合成するのに使用される手順を以下に説明する。

【0080】

特に断りがない限り、使用される全ての開始材料は、市販され、供給されたまま使用された。無水条件を必要とする反応は、火炎乾燥ガラス製品において実行され、アルゴン又は窒素雰囲気下で冷却された。特に断りがない限り、反応は、アルゴン又は窒素下で行われ、Merckによって供給されるシリカゲル60F254で予めコーティングされたガ



ラスバックングプレート (5 cm × 10 cm) に対して行われる分析用薄層クロマトグラフィーによってモニタリングされた。結果として得られたクロマトグラムの可視化は、紫外線ランプ (λ = 254 nm) の下で観察することによって、それに続いて酢酸 (3 % v / v) を含有するニンヒドリン (0.3 % w / v) の n BuOH 溶液又はリンモリブデン酸 (2.5 % w / v) のエタノール溶液への浸漬及びヒートガンによる炭化によって行われた。反応のための溶媒は、以下の使用の前にアルゴン又は窒素雰囲気下で乾燥された。THF、トルエン及びDCMは、Dried molecular Sieve 5 A (LC technology solution Inc) のカラムによって乾燥された。水素化カルシウムによって乾燥された又は無水のDMFは、市販のものである。フラッシュクロマトグラフィーは、Redi Sepによって供給されるRedi Sep Rf Silica Gel Disposable Flash Columns, Gold (登録商標) の20 ~ 40 / 40 ~ 60ミクロンのシリカゲル及びReusable Redi Sep Rf Gold (登録商標) C18 Reversed Phase columns、20 ~ 40ミクロンを用いて生成混合物の精製及び分離のために規定通りに使用された。溶離系は、体積 / 体積濃縮で与えられる。<sup>13</sup>C - NMR及び<sup>1</sup>H - NMRスペクトルが、Bruker AVIII (400 MHz) に記録された。クロロホルム - d又はジメチルスルホキシド - d<sub>6</sub>及びCD<sub>3</sub>ODが溶媒として使用され、TMS (0.00 ppm) が内部基準として使用された。化学シフト値は、デルタ ( ) 単位でTMSに対するppmで報告される。多重線は、s (シングレット)、brs (ブロードシングレット)、d (ダブレット)、t (トリプレット)、q (カルテット)、dd (ダブルダブレット)、dt (ダブルトリプレット)、m (マルチプレット) として記録される。結合定数 (J) は、Hzで表現される。エレクトロスプレー質量スペクトル (ESMS) が、Thermo LTQ XL 質量分析計を用いて記録された。スペクトルデータが、m / z 値として記録された。

#### 【0081】

本発明の化合物の調製において、中間体の遠隔官能性 (例えば、一級又は二級アミン) の保護が必要となり得る。そのような保護の必要性は、遠隔官能性の性質及び調製方法の条件に応じて変わり得る。適切なアミノ保護基 (NH P g) は、例えば、アセチル、トリフルオロアセチル、tブトキシカルボニル (BOC)、9 - フルオレニルメチレンオキシカルボニル (Fmoc) 及びベンジルオキシカルボニル (CBz) を含む。同様に「ヒドロキシ保護基」とは、ヒドロキシ官能性を遮断又は保護するヒドロキシ基の置換基をいう。適切なヒドロキシ保護基 (OP g) は、例えば、アリアル、アセチル、シリル、ベンジル、パラメトキシベンジル、トリチルなどを含む。そのような保護の必要性は、当業者に直ちに決定される。

#### 【0082】

10

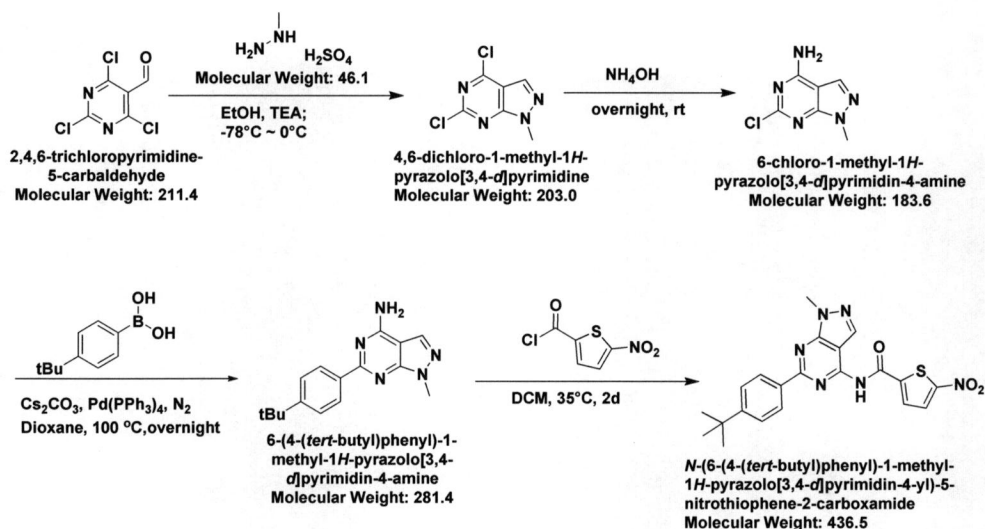
20

30

40

50

## 【化 4 1】



10

## 【 0 0 8 3 】

## 実験手順

## ステップ 1：環化

- 78 に冷却された EtOH (50 ml) に溶解された 2, 4, 6 - トリクロロピリミジン - 5 - カルバルデヒド (3.71 g、17.5 mmol) の溶液にメチルヒドラジン (0.93 ml、17.5 mmol) 及び TEA (8 ml) を添加した。混合物を - 78 で 30 分間攪拌し、その後 0 で 2 時間攪拌した。溶液を、加熱せずに真空中で濃縮した。減少した体積の溶液に EtOAc を添加し、溶液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液で洗浄し、加熱せずに真空中で濃縮した。小さなシリカゲルプラグ (2 : 1 = EtOAc : Hex) で濾過及び濃縮し、所望の生成物 4, 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン を黄色固体として得た (2.84 g、80%)。

## 【 0 0 8 4 】

## ステップ 2：アミノ化

4, 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン (2.84 g、14 mmol) の懸濁液を反応フラスコに入れ、その後にそれに THF (56 ml) を添加して固体が完全に溶解するのを待機した。その後、20 g、30% のアンモニウム溶液を添加し、室温 (25) で 24 時間反応させ、60 ml の水を溶液に注入し、吸引による濾過を行い、6 - クロロ - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン (2.17 g、85%) を黄色固体粉末として得た。

## 【 0 0 8 5 】

## ステップ 3：鈴木カップリング反応

100 ml ガラスフラスコ内の 6 - クロロ - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン (1.84 g、10 mmol)、4 - (tert - ブチル) フェニルボロン酸 (2.67 g、15 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1.16 g、1 mmol)、1, 4 - ジオキサン (40 ml)、水 (2 ml) 及び炭酸セシウム水溶液 (2.0 M、20 ml、40 mmol) の懸濁液を、6 回の交互の真空 / 窒素フラッシュサイクルによって脱酸素化した。反応混合物を 100 で 16 時間加熱した。室温まで冷却した後、セライト粉末をフラスコに注入し、室温で 10 分間攪拌した後に吸引によって濾過し、濾過液を酢酸エチル (80 ml) と炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (30 ml) との間で分けた。層を分離し、有機層をブライン (30 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルにおいてクロマトグラフィー (0 ~ 25% n - ヘキサン / 酢酸エチル、線形グラジエント) によって精製して 6 - (4 - (tert - ブチル) フェニル) - 1 - メチル - 1

20

30

40

50

H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - アミン ( 2 . 2 5 g 、 8 0 % ) を黄色粉末として得た。

【 0 0 8 6 】

ステップ 4 : アミド化反応

カルボニル酸のアミド化による N - ( 6 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミドの形成

ピリジン ( 6 m l ) における 6 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - アミン ( 8 4 3 m g 、 3 . 0 0 m m o l ) の溶液に 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボニルクロリド ( 9 0 0 m g 、 4 . 6 8 m m o l ) を添加した。反応混合物を周囲温度で 1 5 時間攪拌した。水を添加し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ ( 無水硫酸ナトリウム ) 、真空中で蒸発させた。生成物をシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン - 酢酸エチルグラジエント溶離 ) 並びにヘキサン及びアセトンによる再結晶化によって精製し、表題の化合物を得た。収量 9 8 0 m g ( 7 5 % ) N - ( 6 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミドを黄色粉末として得た。

【 0 0 8 7 】

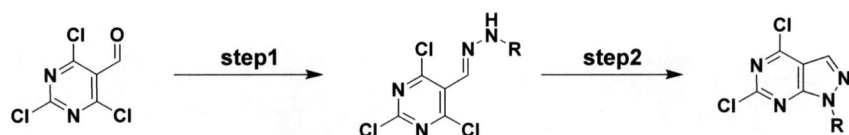
実験手順

凝結及び閉環反応による環化

5 0 m l の E t O H に溶解されて氷槽によって 0 ° に冷却された 2 , 4 , 6 - トリクロロピリミジン - 5 - カルバルデヒド ( 3 . 7 g 、 1 7 . 5 m m o l ) の溶液にフェニルヒドラジン塩酸塩 ( 2 . 5 3 g 、 1 7 . 5 m m o l ) 及び 8 m l の T E A を添加した。混合物を 0 ° で 3 0 分間攪拌し、自発的に周囲温度にした。溶液を、加熱せずに真空中で濃縮した。減少した体積の溶液に E t O A c を添加し、溶液を飽和 N a H C O <sub>3</sub> 溶液で洗浄し、加熱せずに真空中で濃縮した。小さなシリカゲルプラグ ( E t O A c : H e x = 2 : 1 ) で濾過及び濃縮し、所望の生成物 4 , 6 - ジクロロ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン を黄色固体として得た ( 3 . 9 4 g 、 8 5 % ) 。

【 0 0 8 8 】

【 化 4 2 】



10

20

30

40

50

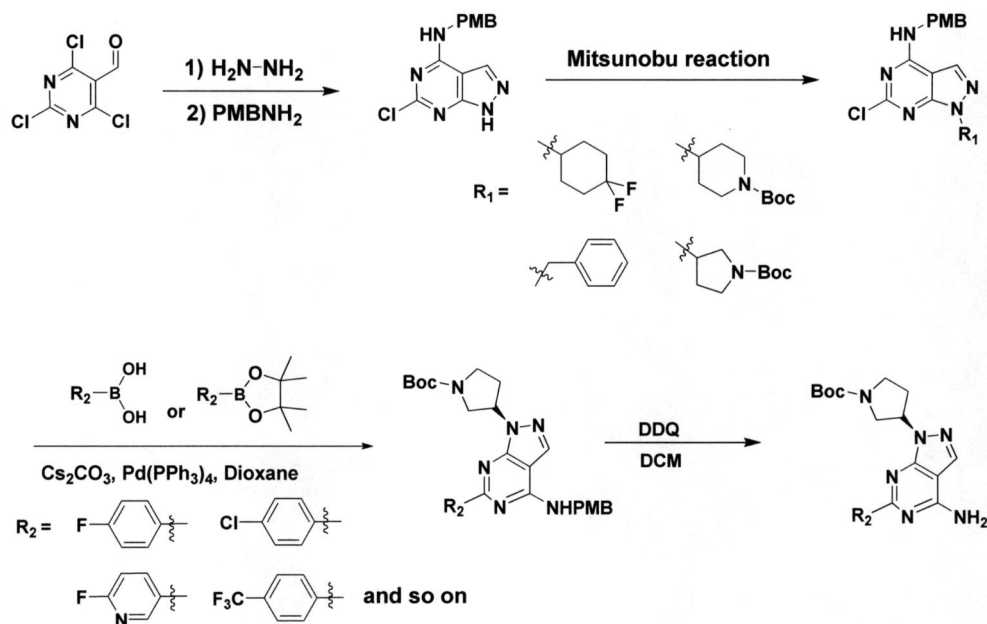
【表 1】

Step1 condition				Step2 condition			
hydrazine (1 eq.)	Solvent	Temp.(°C)	Time	Solvent	Base <sup>*a</sup>	Temp.(°C)	Time
Methylhydrazine sulfate	EtOH	-78	20 min	EtOH	3eq	-78 to 0	1 h
<i>iso</i> -Propylhydrazine hydrochloride	EtOH	-78	20 min	EtOH	3eq	-78 to 0	1 h
<i>tert</i> -Butylhydrazine hydrochloride	EtOH	-78	20 min	EtOH	3eq	-78 to 0	1 h
2-Hydroxyethyl hydrazine	EtOH	-78	20 min	EtOH	3eq	-78 to 0	1 h
Cyanoethylhydrazine	EtOH	-78	20 min	EtOH	3eq	-78 to 0	1 h
Dimethylaminoethyl hydrazine dihydrochloride	EtOH	-78	20 min	EtOH	3eq	-78 to 0	1 h
Phenylhydrazine hydrochloride	EtOH	-78	20 min	EtOH	3eq	-78 to 0	1 h
4- <i>tert</i> -Butylphenyl hydrazine hydrochloride	EtOH	-78	30 min	EtOH	3eq	-78 to 0	1 h
2,4-Dichlorophenylhydrazine hydrochloride	Dioxane	0	1 h	Dioxane	3eq	100	5 d
3,4-Dichlorophenylhydrazine hydrochloride	Dioxane	0	1 h	Dioxane	3eq	100	3 d
4-Chlorophenylhydrazine hydrochloride	Dioxane	0	1 h	Dioxane	3eq	0 to rt	1 d
3-Chloro-6-hydrazinopyridazine	ACN	-10	16 h	ACN	none	reflux	16 h
2-Hydrazinyl-5-(trifluoromethyl)pyridine	DMF	rt	1 d	Dioxane	0	110	1 d
3-Chlorophenylhydrazine hydrochloride	Dioxane	rt	1 d	Dioxane	1.3 eq	reflux	2 d
3-Fluorophenylhydrazine hydrochloride	ACN	rt	1 d	ACN	1 eq	reflux	1 d
4-Fluorophenylhydrazine hydrochloride	DMF	rt	1 d	Dioxane	none	100	1 d
4-(Trifluoromethyl)phenyl hydrazine	Dioxane	rt	1 d	Dioxane	1 eq	reflux	1 d
4-Trifluoromethoxyphenyl hydrazine hydrochloride	DMF	rt	1d	Dioxane	0	100	1d
4-Nitrophenylhydrazine hydrochloride	ACN	rt	1 d	ACN	1 eq	reflux	4 d
4-methoxyphenylhydrazine hydrochloride	Dioxane	0 ~ rt	12h	Dioxane	0	reflux	4h

\* a : T E A 又は D I P E A を塩基として使用

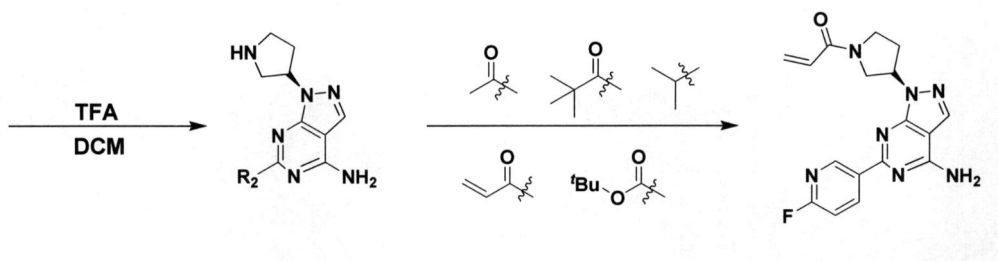
【 0 0 8 9 】

## 【化 4 3】



10

## 【化 4 4】



20

## 【0090】

光延反応による N - C 結合形成

tert - ブチル 4 - ( 6 - クロロ - 4 - ( ( 4 - メトキシベンジル ) アミノ ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート の形成

$\text{N}_2$  下で火炎乾燥丸底フラスコに 6 - クロロ - N - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - アミン ( 4 . 35 g、15 mmol )、t - ブチル 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジンカルボキシレート ( 3 . 96 g、20 mmol ) 及び  $\text{PPh}_3$  ( 5 . 24 g、20 mmol ) を無水テトラヒドロフラン ( 175 ml ) において添加した。混合物を 0℃ まで冷却し、テトラヒドロフラン ( 30 ml ) におけるアゾジカルボン酸ジイソプロピル ( DIAD ) ( 4 . 0 ml、20 mmol ) を滴下して添加した。混合物を室温まで昇温させ、一晩撹拌した。その後、反応物を濾過し、DCM において取り出した。不溶物を濾過して除去した。濾過液を濃縮し、DCM において取り出し、冷凍庫に 5 時間投入した。形成した結晶を濾過して除去し、濾過液をシリカゲルクロマトグラフィー ( 5 ~ 12 % メタノール / DCM ) によって精製し、純粋な tert - ブチル 4 - ( 6 - クロロ - 4 - ( ( 4 - メトキシベンジル ) アミノ ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 4 . 78 g、70 % ) を与えた。

40

## 【0091】

鈴木カップリング反応

4 - ( 6 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ( ( 4 - メトキシベンジル ) アミノ ) - 1 H -

50

ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの形成  
 100ml ガラスフラスコ内のtert-ブチル4-(6-クロロフェニル)-4-((4-メトキシベンジル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(4.73g、10mmol)、4-クロロフェニルボロン酸(1.87g、12mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.16g、1mmol)、1,4-ジオキサン(100ml)、水(40ml)及び炭酸セシウム水溶液(1.0M、40ml、40mmol)の懸濁溶液を、6回の交互の真空/窒素フラッシュサイクルによって脱酸素化した。反応混合物を90℃で16時間加熱した。室温まで冷却した後、セライト粉末をフラスコに注入し、室温で10分間攪拌した後に吸引によって濾過し、濾過液を酢酸エチル(160ml)と炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(80ml)との間で分けた。層を分離し、有機層をブライン(80ml)において洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルにおけるクロマトグラフィー(0~35% n-ヘキサン/酢酸エチル、線形グラジエント)によって精製して、tert-ブチル4-(6-(4-クロロフェニル)-4-((4-メトキシベンジル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(4.23g、77%)を黄色粉末として得た。

【0092】

DDQによる脱保護

tert-ブチル4-(4-アミノ-6-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの形成

反応フラスコ内のtert-ブチル4-(6-(4-クロロフェニル)-4-((4-メトキシベンジル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(4.12g、7.5mmol)及びDDQ(2.04g、9.0mmol)混合物に125mlのDCM、25mlのH<sub>2</sub>Oを注入し、室温で一晩攪拌した。反応終了後に、DCM及びNaHCO<sub>3</sub>(水溶液)を添加して抽出を行い、DCM(150ml×3)を用いて水層を抽出し、無水MgSO<sub>4</sub>を用いて水を除去し、セライトを用いて濾過及び濃縮を行い、その後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%EA/DCM)を用いてtert-ブチル4-(4-アミノ-6-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート2.54g(収率79%)を白色固体として得た。

【0093】

TFAによる脱保護

(S)-6-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-アミンの形成

20mlのDCMにおけるtert-ブチル(S)-3-(4-アミノ-6-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(2.00g、5mmol)の溶液に5mlのTFAを室温で1時間にわたって滴下して添加した。反応がLCMSによって判定された後、濃縮して溶媒を除去し、EAを添加し、10%NaOHの添加によってpH=11に調整し、EA(100ml×3)を用いて水層を抽出し、無水MgSO<sub>4</sub>を用いて水を回収有機層から除去し、それを濾過して濃縮することによって、(S)-6-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1-(ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-アミンの1.28g(86%)を黄色固体として得た。

【0094】

塩化アクリロイルによるアミド化

(S)-1-(3-(4-アミノ-6-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オンの形成

TEA(2.02g、20mmol)及び塩化アクリロイル(1.00g、11mmol)を50mlのTHFにおいて(S)-6-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1

10

20

30

40

50

- (ピロリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - アミン ( 1 . 2 0 g、4 m m o l ) の溶液に氷槽によって 0 で添加し、結果として得られた混合物を 5 0 分間攪拌し、混合物を 8 m l の M e O H でクエンチした後に混合物を抽出及び濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( D C M における 0 ~ 1 0 % M e O H ) によって精製して ( S ) - 1 - ( 3 - ( 4 - アミノ - 6 - ( 6 - フルオロピロリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) プロ - 2 - エン - 1 - オンの 1 . 0 6 g ( 7 5 % ) を淡黄色固体として得た。

【 0 0 9 5 】

アミノ化

4 , 6 - ジクロロ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン ( 3 . 7 1 g、1 4 m m o l ) の懸濁溶液を反応フラスコに入れ、その後にそれに 6 0 m l の T H F を添加して固体が完全に溶解するのを待機した。その後、2 0 g、3 0 % のアンモニウム溶液を添加し、室温 ( 2 5 ) で 2 4 時間反応させた。6 0 m l の水を溶液に注入し、吸引による濾過を行い、6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - アミン ( 2 . 9 3 g、8 5 % ) を黄色固体粉末として得た。

10

【 0 0 9 6 】

N - アルキル化

6 - ( 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - アミンの形成

6 - クロロ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - アミン ( 2 . 4 6 g、1 0 m m o l )、3 , 3 - ジフルオロピロリジン塩酸塩 ( 2 . 1 5 g、1 5 m m o l )、1 , 4 - ジオキサン ( 5 0 m l )、炭酸セシウム ( 1 3 . 0 3 g、4 0 m m o l ) の懸濁溶液を 1 0 0 m l のガラスフラスコに入れた。反応混合物を 1 0 0 まで 1 6 時間加熱し、その後に周囲温度まで冷却し、吸引によって濾過し、濾過液を 3 回酢酸エチル ( 6 0 m l ) で除去及び抽出した。層を分離し、有機層をブライン ( 3 0 m l ) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルにおいてクロマトグラフィー ( n - ヘキサン / 0 ~ 3 0 % 酢酸エチル、線形グラジエント ) によって精製して 6 - ( 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - アミン ( 2 . 6 6 g、8 3 % ) を淡黄色粉末として得た。

20

30

【 0 0 9 7 】

アミド化

カルボニル酸のアミド化による N - ( 6 - ( 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミドの形成

3 0 m l の T H F における 6 - ( 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - アミン ( 9 4 8 m g、3 . 0 0 m m o l ) 及びトリエチルアミン ( 2 . 0 6 m l ) の溶液に 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボニルクロリド ( 9 0 0 m g、4 . 6 8 m m o l ) を添加した。反応混合物を周囲温度で 1 5 時間攪拌した。水を添加し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ ( 無水硫酸ナトリウム )、真空中で蒸発させた。生成物をシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン - 酢酸エチルグラジエント ) 及び再結晶化 ( D C M 及び M e O H ) によって精製し、表題の化合物を得た。1 0 6 0 m g ( 7 5 % ) の N - ( 6 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミドを黄色粉末として得た。

40

【 0 0 9 8 】

アルコキシ化

6 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - アミンの形成

50

6 - クロロ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - アミン ( 2 . 4 6 g 、 1 0 m m o l ) 、 4 - フルオロフェノール ( 1 . 6 8 g 、 1 5 m m o l ) 、 1 , 4 - ジオキサン ( 5 0 m l ) 、 炭酸セシウム ( 1 3 . 0 3 g 、 4 0 m m o l ) の懸濁溶液を 1 0 0 m l のガラスフラスコに入れた。反応混合物を 1 0 0 まで 1 6 時間加熱した。室温に冷却した後、吸引によって濾過し、濾過液を酢酸エチル ( 6 0 m l \* 3 ) で除去及び抽出した。層を分離し、有機層をブライン ( 3 0 m l ) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルにおいてクロマトグラフィー ( n - ヘキサン / 0 ~ 2 5 % 酢酸エチル、線形グラジエント ) によって精製して 6 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - アミン ( 2 . 6 0 g 、 8 1 % ) を淡黄色粉末として得た。

10

【 0 0 9 9 】

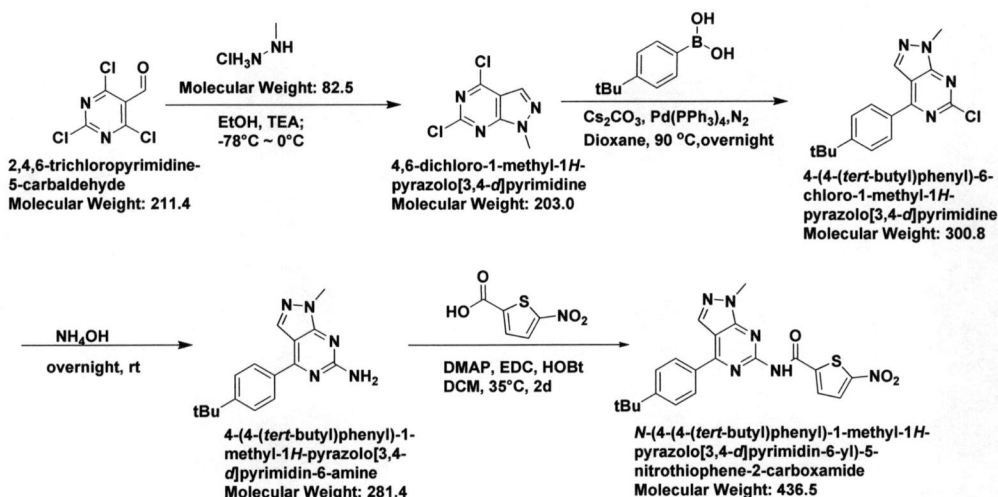
アミド化

カルボニル酸のアミド化による N - ( 6 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミドの形成

3 0 m l の T H F における 6 - ( 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - アミン ( 9 4 8 m g 、 3 . 0 0 m m o l ) 及びトリエチルアミン ( 2 . 0 6 m l ) の溶液に 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボニルクロリド ( 9 0 0 m g 、 4 . 6 8 m m o l ) を添加した。反応混合物を周囲温度で 1 5 時間撹拌した。水を添加し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ ( 無水硫酸ナトリウム ) 、真空中で蒸発させた。生成物をシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン - 酢酸エチルグラジエント溶離 ) 並びに D C M 及び M e O H による再結晶化によって精製し、表題の化合物を得た。1 1 0 0 m g ( 7 7 % ) の N - ( 6 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミドの形成を黄色粉末として得た。

20

【 化 4 5 】



30

40

【 0 1 0 0 】

実験手順

- 7 8 に冷却した E t O H ( 5 0 m l ) に溶解した 2 , 4 , 6 - トリクロロピリミジン - 5 - カルバルデヒド ( 3 . 7 g 、 1 7 . 5 m m o l ) の溶液にメチルヒドラジン ( 0 . 9 3 m l 、 1 7 . 5 m m o l ) 及び T E A ( 8 m l ) を添加した。混合物を - 7 8 で 3 0 分間撹拌した後、 0 で 2 時間撹拌した。溶液を加熱せずに真空中で濃縮した。減少した体積の溶液に E t O A c を添加し、溶液を飽和 N a H C O 3 溶液で洗浄し、加熱せずに真空中で濃縮した。小さなシリカゲルプラグ ( 2 : 1 = E t O A c : H e x ) に対する濾過

50



及び濃縮によって所望の生成物 4, 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン ( 2 . 8 4 g , 8 0 % ) として得た。

#### 【 0 1 0 1 】

4 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジンの形成

鈴木カップリング反応

1 0 0 m L ガラスフラスコ内の 4 , 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン ( 2 . 0 3 g , 1 0 m m o l ) 、 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニルボロン酸 ( 2 . 6 7 g , 1 5 m m o l ) 、 テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 1 . 1 6 g , 1 m m o l ) 、 1 , 4 - ジオキサン ( 4 0 m l ) 、 水 ( 2 m l ) 及び炭酸セシウム水溶液 ( 2 . 0 M , 2 0 m l , 4 0 m m o l ) の懸濁液を、5 回の交互の真空 / 窒素フラッシュサイクルを用いて脱酸素化した。反応混合物を 9 0 まで 1 5 時間加熱した。室温まで冷却した後、セライト粉末をフラスコに注入し、室温で 1 0 分間攪拌した後に吸引によって濾過し、濾過液を酢酸エチル ( 8 0 m l ) と炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 ( 3 0 m l ) との間で分けた。層を分離し、有機層をブライン ( 3 0 m l ) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルにおいてクロマトグラフィー ( 0 ~ 2 5 % n - ヘキサン / 酢酸エチル、線形グラジエント ) によって精製して 4 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン ( 2 . 5 5 g , 8 5 % ) を黄色粉末として得た。

10

20

#### 【 0 1 0 2 】

4 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - アミン

アミノ化

4 , 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン ( 2 . 1 1 g , 7 m m o l ) の懸濁液を反応フラスコに入れ、その後、それに 3 2 m l の T H F を添加して固体が完全に溶解するのを待機した。その後、1 0 g 、 3 0 % のアンモニウム溶液を添加し、室温 ( 2 5 ) で 2 4 時間反応させた。6 0 m l の水を溶液に注入し、吸引による濾過を行い、4 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - アミン ( 1 . 5 8 g , 8 0 % ) を黄色固体粉末として得た。

30

#### 【 0 1 0 3 】

アミド化

カルボニル酸のアミド化による N - ( 4 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミドの形成

ピリジン ( 6 m l ) における 4 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - アミン ( 8 4 3 m g , 3 . 0 0 m m o l ) の溶液に 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボニルクロリド ( 9 0 0 m g , 4 . 6 8 m m o l ) を添加した。反応混合物を周囲温度で 1 5 時間攪拌した。水を添加し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ ( 無水硫酸ナトリウム ) 、真空中で蒸発させた。生成物をシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン - 酢酸エチルグラジエント ) 及び再結晶化 ( ヘキサン及びアセトン ) によって精製し、表題の化合物を得た。1 0 2 1 m g ( 7 8 % ) の N - ( 4 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミドを黄色粉末として得た。

40

#### 【 0 1 0 4 】

インビトロ M T S アッセイでの式 ( I ) の化合物の評価

細胞生存率測定は、N C I - 6 0 スクリーニング法 ( N a t . R e v . C a n c e r 6 , 8 1 3 ~ 8 2 3 , 2 0 0 6 ) に基づいた。簡潔に言うと、細胞は、最適な播種密度で 9

50

6 ウェルプレートに播種される。24 時間後、MTS アッセイ (Promega) によって時間ゼロの細胞生存率 (Tz) を決定するように、Hep3B 細胞株についての 2 枚のプレート的一方が処理される。化合物は、2 倍段階希釈を通じて添加されて、合計 5 薬剤濃度及び DMSO コントロールを与える。プレートは、さらに 2 日間インキュベートされた後、MTS アッセイによって細胞生存率が測定される [コントロールの成長 (C) 及び 5 濃度レベルでの薬剤の存在下での成長 (Ti)]。LC<sub>50</sub> が  $[(Ti - Tz) / Tz] \times 100 = -50$  から計算され、これは、薬剤処置の終了時に、開始時の薬剤濃度に対して 50 % 減少となる薬剤濃度である。

【0105】

表 1 ~ 10 (Table 1 ~ 10) において調製された化合物を 3 個のインビトロアッセイで試験した。結果を、以下に、Hep3B について表 1 ~ 10 (Table 1 ~ 10) に示し、SW480 及び NCI-H460 について表 11 (Table 11) に示す。ここで、Hep3B は肝細胞癌細胞株を示し、SW480 は結腸腺癌細胞株を示し、NCI-H460 はヒトの肺癌細胞株を示す。

10

【0106】

表 1 ~ 10 (Table 1 ~ 10) に示す化合物では、幾つかの化合物の詳細な合成手順は、その合成手順が上記化合物のものと同様である場合には再度繰り返さない。

【0107】

以下の表 1 ~ 10 (Table 1 ~ 10) に、式 (I) の例示の化合物の構造及びインビトロ活性を示す。開示される化合物のほとんどについて Hep3B 細胞 (肝細胞癌細胞株) の成長を抑制することが確認された。

20

【0108】

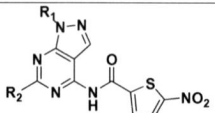
30

40

50

【表 2】

Table 1

Compound				Hep3B LC <sub>50</sub>
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>		
1-1	Methyl	4-(tert-butyl)phenyl		1.80
1-2	Methyl	4-ethoxyphenyl		3.24
1-3	Methyl	benzofuran-2-yl		NA
1-4	Methyl	4-(trifluoromethyl)phenyl		NA
1-5	Methyl	4-(trifluoromethoxy)phenyl		NA
1-6	Methyl	3-(trifluoromethoxy)phenyl		1.47
1-7	Methyl	4-(tert-butoxy)phenyl		1.51
1-8	Methyl	2-(trifluoromethoxy)phenyl		2.53
1-9	Methyl	4-(tert-pentyl)phenyl		1.50
1-10	Methyl	4-(dimethylamino)phenyl		>5
1-11	Methyl	4-(trifluoromethyl)styryl		1.71
1-12	Methyl	4-methoxystyryl		> 5
1-13	Methyl	4-(trifluoromethyl)phenyl)ethynyl		2.03
1-14	Methyl	4-(trifluoromethoxy)phenyl)ethynyl		1.67
1-15	Methyl	phenoxy		NA
1-16	Methyl	4-fluorophenoxy		NA
1-17	Methyl	4-(trifluoromethoxy)phenoxy		NA
1-18	Methyl	3-(trifluoromethyl)phenoxy		1.99
1-19	Methyl	2-(dimethylamino)ethoxy		NA
1-20	Methyl	4-morpholinophenoxy		NA
1-21	Methyl	morpholino		NA
1-22	Isopropyl	4-(trifluoromethoxy)phenyl		0.73
1-23	Isopropyl	4-(tert-butyl)phenyl		1.57
1-24	Isopropyl	4-(trifluoromethyl)phenyl		0.90
1-25	tert-butyl	4-(tert-butyl)phenyl		4.11
1-26	tert-butyl	4-(trifluoromethyl)phenyl		0.79
1-27	tert-butyl	4-(trifluoromethoxy)phenyl		0.61
1-28	2-hydroxyethyl	4-(trifluoromethoxy)phenyl		4.03
1-29	2-cyanoethyl	4-(trifluoromethoxy)phenyl		NA
1-30	2-morpholinoethyl	4-(trifluoromethoxy)phenyl		1.70
1-31	2-(dimethylamino)ethyl	4-(trifluoromethoxy)phenyl		1.86
1-32	2-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)ethyl	4-(trifluoromethoxy)phenyl		0.77
1-33	2-(2-ethoxyethoxy)ethyl	4-fluorophenyl		NA

【 0 1 0 9 】

化合物 1 - 1

N - ( 6 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(4-(tert-butyl)phenyl)-1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

10

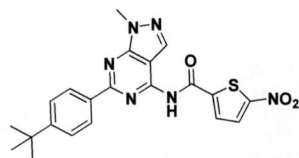
20

30

40

50

## 【化 4 6】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  15.33 (br. s., 1H), 8.36 (br. s., 1H), 8.13-8.26 (m, 2H), 7.90 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.77 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 1.37 (s, 9H). MS(M+1):437.

10

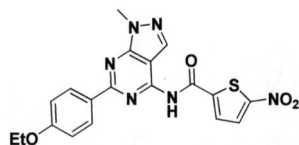
## 【 0 1 1 0】

化合物 1 - 2

N - ( 6 - ( 4 - エトキシフェニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(4-ethoxyphenyl)-1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 4 7】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.82 (br. s., 1H), 8.43-8.54 (m,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 8.30-8.40 (m, 2H), 8.24 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.02-7.13 (m, 2H), 4.13 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 1.37 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3H). MS(M+1):425.

20

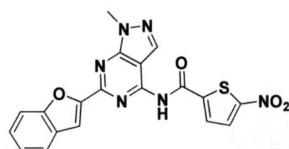
## 【 0 1 1 1】

化合物 1 - 3

N - ( 6 - ( ベンゾフラン - 2 - イル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(benzofuran-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 4 8】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12.18 (br. s., 1H), 8.29-8.41 (m, 2H), 8.24 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.79-7.89 (m, 2H), 7.76 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H). MS(M+1):421.

40

## 【 0 1 1 2】

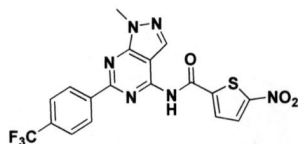
化合物 1 - 4

N - ( 1 - メチル - 6 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-methyl-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

50

## 【化 4 9】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.99 (br. s., 1H), 8.69-8.77 (m,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.36 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.89-7.99 (m,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H). MS(M+1):449.

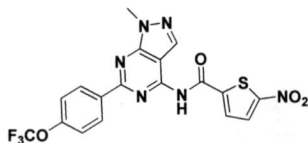
10

## 【 0 1 1 3】

化合物 1 - 5

N - ( 1 - メチル - 6 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(1-methyl-6-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 5 0】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.94 (br. s., 1H), 8.57-8.68 (m, 2H), 8.32-8.41 (m, 2H), 8.24 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.50-7.61 (m,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H). MS(M+1) :465

20

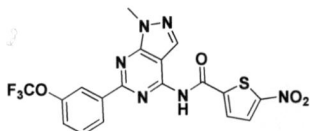
## 【 0 1 1 4】

化合物 1 - 6

N - ( 1 - メチル - 6 - ( 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(1-methyl-6-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

30

## 【化 5 1】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.85 (br. s., 1H), 8.55 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.23 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.71 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.55-7.60 (m, 1H), 4.08 (s, 3H).MS(M+1):465.

40

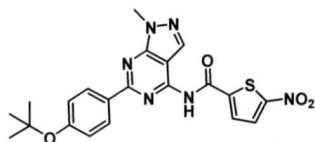
## 【 0 1 1 5】

化合物 1 - 7

N - ( 6 - ( 4 - ( tert - ブトキシ ) フェニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(6-(4-(tert-butoxy)phenyl)-1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

50

## 【化 5 2】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.88 (br. s., 1H), 8.41-8.50 (m,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 8.32-8.40 (m, 2H), 8.24 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.08-7.19 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).  $M$   $S(M+1)$ :453.

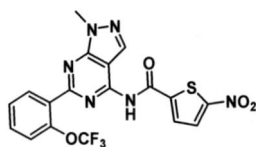
10

## 【 0 1 1 6】

化合物 1 - 8

N - ( 1 - メチル - 6 - ( 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
 N-(1-methyl-6-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 5 3】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.09 (br. s., 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.13 (dd,  $J = 7.8, 2.0$  Hz, 1H), 7.64-7.72 (m, 1H), 7.48-7.64 (m, 2H), 4.05 (s, 3H).  $MS(M+1)$ :465.

20

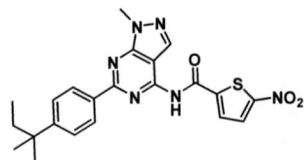
## 【 0 1 1 7】

化合物 1 - 9

N - ( 1 - メチル - 6 - ( 4 - ( t e r t - ペンチル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
 N-(1-methyl-6-(4-(tert-pentyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

30

## 【化 5 4】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.93 (br. s., 1H), 8.46 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.31-8.43 (m, 2H), 8.25 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 1.60-1.76 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 0.66 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).  $MS(M+1)$ :451.

40

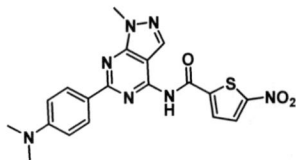
## 【 0 1 1 8】

化合物 1 - 1 0

N - ( 6 - ( 4 - ( ジメチルアミノ ) フェニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
 N-(6-(4-(dimethylamino)phenyl)-1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

50

## 【化 5 5】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.73 (s, 1H), 8.32-8.45 (m, 3H), 8.27 (s, 1H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.03 (s, 6H). MS(M+1): 424.

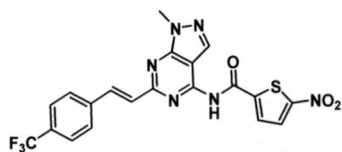
10

## 【 0 1 1 9】

## 化合物 1 - 1 1

(E)-N-(1-methyl-6-(4-(trifluoromethyl)styryl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 5 6】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.98 (br. s., 1H), 8.28-8.38 (m, 2H), 8.20 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.89-7.98 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 7.72-7.80 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H). MS(M+1):475.

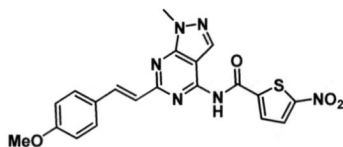
20

## 【 0 1 2 0】

## 化合物 1 - 1 2

(E)-N-(6-(4-methoxystyryl)-1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 5 7】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.92 (br. s., 1H), 8.32 (s, 2H), 8.22 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.60-7.73 (m, 2H), 7.16 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.88 - 7.08 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.81 (s, 3H). MS(M+1):437.

40

## 【 0 1 2 1】

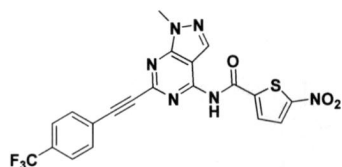
## 化合物 1 - 1 3

N-(1-methyl-6-((4-(trifluoromethyl)phenyl)ethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

N-(1-methyl-6-((4-(trifluoromethyl)phenyl)ethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

50

## 【化 5 8】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.28 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.18 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.72-7.92 (m, 4H), 4.03 (s, 3H). MS(M+1):473.

10

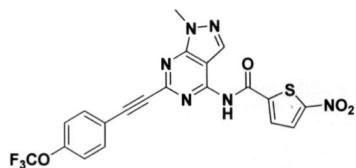
## 【 0 1 2 2】

化合物 1 - 1 4

N - ( 1 - メチル - 6 - ( ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) エチニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-methyl-6-((4-(trifluoromethoxy)phenyl)ethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 5 9】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.32 (br. s., 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.21 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.77-7.86 (m, 2H), 7.49 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H). MS(M+1):489.

20

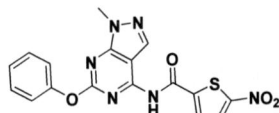
## 【 0 1 2 3】

化合物 1 - 1 5

N - ( 1 - メチル - 6 - フェノキシ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-methyl-6-phenoxy-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 6 0】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.17 (s, 1H), 8.31-8.34 (m, 2H), 8.21 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.24-7.32 (m, 3H), 3.80 (s, 3H). MS (M+1) : 397.

40

## 【 0 1 2 4】

化合物 1 - 1 6

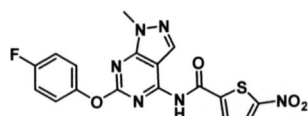
N - ( 6 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(4-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

50



## 【化 6 1】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.14 (s, 1H), 8.29-8.33 (m, 2H), 8.20 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 7.24-7.38 (m, 5H), 3.79 (s, 3H). MS (M+1) : 415.

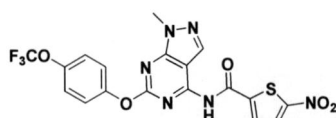
## 【 0 1 2 5】

化合物 1 - 1 7

10

N - ( 1 - メチル - 6 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(1-methyl-6-(4-(trifluoromethoxy)phenoxy)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 6 2】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.15 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.31 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 8.20 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 4H), 3.81 (s, 3H). MS (M+1): 481.

20

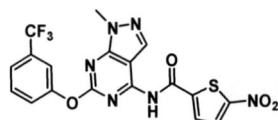
## 【 0 1 2 6】

化合物 1 - 1 8

N - ( 1 - メチル - 6 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(1-methyl-6-(3-(trifluoromethyl)phenoxy)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 6 3】

30



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.20 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.31 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 8.21 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.62-7.77 (m, 4H), 3.80 (s, 3H). MS (M+1) : 465.

## 【 0 1 2 7】

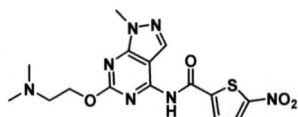
化合物 1 - 1 9

40

N - ( 6 - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エトキシ ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(6-(2-(dimethylamino)ethoxy)-1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

50

## 【化 6 4】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.28-8.33 (m, 2H), 8.22 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 4.71-4.79 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.52-3.60 (m, 2H), 2.87 (s, 6H). MS (M+1) : 392.

## 【 0 1 2 8】

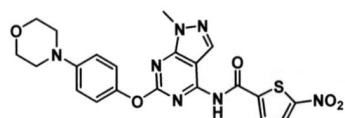
10

化合物 1 - 2 0

N - ( 1 - メチル - 6 - ( 4 - モルホリノフェノキシ ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ]  
ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-methyl-6-(4-morpholinophenoxy)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 6 5】



20

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.12 (br. s., 1H), 8.31 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.12-7.19 (m,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 6.96-7.03 (m,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72-3.78 (m, 4H), 3.08-3.15 (m, 4H). MS (M+1) : 482.

## 【 0 1 2 9】

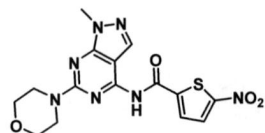
化合物 1 - 2 1

N - ( 1 - メチル - 6 - モルホリノ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イ  
ル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-methyl-6-morpholino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

30

## 【化 6 6】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.36 (br. s., 1H), 8.27 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 3.77-3.88 (m, 7H), 3.66-3.72 (m, 4H). MS(M+1):390.

40

## 【 0 1 3 0】

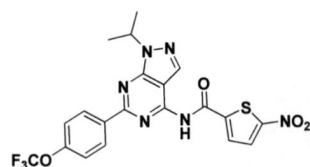
化合物 1 - 2 2

N - ( 1 - イソプロピル - 6 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1 H - ピラ  
ゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-isopropyl-6-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

50

## 【化 6 7】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.94 (s, 1H), 8.53-8.74 (m, 2H), 8.34-8.50 (m, 2H), 8.24 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 5.13-5.43 (m, 1H), 1.55 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H). MS(M+1):493.

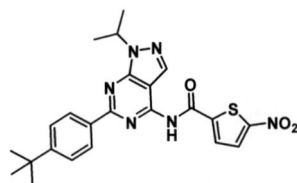
10

## 【 0 1 3 1】

化合物 1 - 2 3

N - ( 6 - ( 4 - ( tert - ブチル ) フェニル ) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(6-(4-(tert-butyl)phenyl)-1-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 6 8】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.90 (s, 1H), 8.43-8.53 (m,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.31-8.43 (m, 2H), 8.25 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.47-7.67 (m,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 5.18-5.37 (m, 1H), 1.56 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 1.35 (s, 9H). MS(M+1):465.

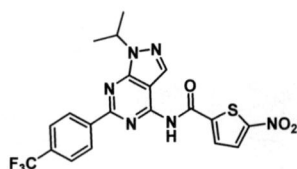
20

## 【 0 1 3 2】

化合物 1 - 2 4

N - ( 1 - イソプロピル - 6 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(1-isopropyl-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 6 9】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.95 (s, 1H), 8.62-8.78 (m,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.30-8.44 (m, 2H), 8.22 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.86-7.99 (m,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 5.29 (quin,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 1.56 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H). MS(M+1):477.

40

## 【 0 1 3 3】

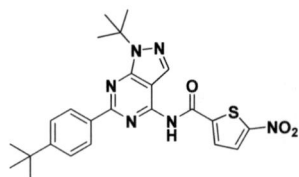
化合物 1 - 2 5

N - ( 1 - ( tert - ブチル ) - 6 - ( 4 - ( tert - ブチル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

50

N-(1-(tert-butyl)-6-(4-(tert-butyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 7 0】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.91 (br. s., 1H), 8.36-8.58 (m,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 8.17-8.36 (m, 3H), 7.51-7.76 (m,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 1.84 (s, 9H), 1.35 (s, 9H).

MS(M+):479.

10

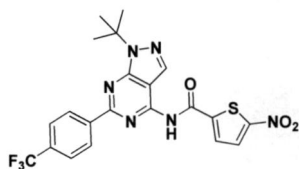
【 0 1 3 4】

化合物 1 - 2 6

N - ( 1 - ( t e r t - ブチル ) - 6 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(tert-butyl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 7 1】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.95 (s, 1H), 8.59-8.76 (m,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 8.29-8.42 (m, 2H), 8.23 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.87-8.11 (m,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 1.84 (s, 9H). MS(M+1): 491.

30

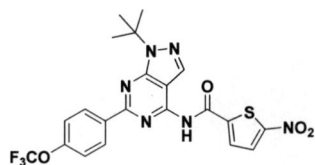
【 0 1 3 5】

化合物 1 - 2 7

N - ( 1 - ( t e r t - ブチル ) - 6 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(tert-butyl)-6-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 7 2】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.87 (br. s., 1H), 8.59 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 8.34 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.29 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 8.18-8.24 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 2H), 1.82 (s, 9H). MS(M+):507.

40

【 0 1 3 6】

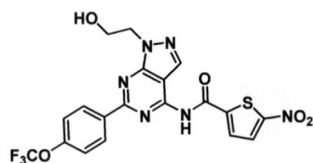
50

## 化合物 1 - 2 8

N - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 6 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(2-hydroxyethyl)-6-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 7 3】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.95 (br. s., 1H), 8.59-8.69 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.37 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H). MS(M+1):495.

10

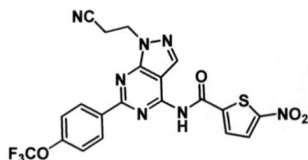
## 【 0 1 3 7 】

## 化合物 1 - 2 9

N - ( 1 - ( 2 - シアノエチル ) - 6 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(2-cyanoethyl)-6-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 7 4】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.01 (br. s., 1H), 8.57-8.73 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.49-7.64 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 4.71-4.83 (m, 2H), 3.25 (t, J = 6.4 Hz, 2H). MS(M+1):504.

30

## 【 0 1 3 8 】

## 化合物 1 - 3 0

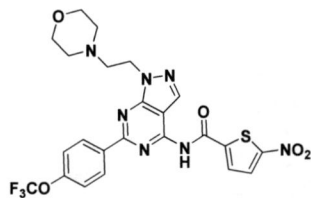
N - ( 1 - ( 2 - モルホリノエチル ) - 6 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(2-morpholinoethyl)-6-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

50

## 【化 7 5】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): $\delta$  11.95 (br. s., 1H), 8.57-8.68 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.36 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 7.46-7.64 (m,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 4.64 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 3.37-3.50 (m, 4H), 2.84 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 2.45-2.55 (m, 4H).

MS(M+1):564

10

## 【 0 1 3 9】

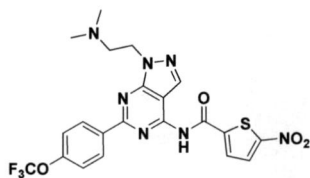
化合物 1 - 3 1

N - ( 1 - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ) - 6 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-6-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

20

## 【化 7 6】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): $\delta$  12.08 (br. s., 1H), 10.38 (br. s., 1H), 8.61-8.78 (m, 2H), 8.47-8.58 (m, 1H), 8.37-8.47 (m, 1H), 8.26 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 4.95 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 3.71 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 2.87 (s, 6H).MS(M+1):558.

30

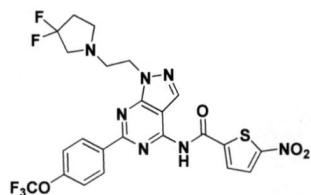
## 【 0 1 4 0】

化合物 1 - 3 2

N - ( 1 - ( 2 - ( 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) エチル ) - 6 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(2-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)ethyl)-6-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 7 7】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): $\delta$  11.95 (br. s., 1H), 8.54-8.73 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.50-7.61 (m, 2H), 4.62 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 2.92-3.06 (m, 4H), 2.77 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 2.01-2.19 (m, 2H). MS(M+1):584.

40

50

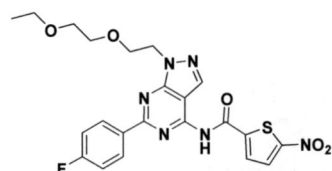
【 0 1 4 1 】

化合物 1 - 3 3

N - ( 1 - ( 2 - ( 2 - エトキシエトキシ ) エチル ) - 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(2-(2-ethoxyethoxy)ethyl)-6-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【 化 7 8 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.86 (s, 1H), 8.58-8.54 (m, 2H), 8.38-8.34 (m, 2H), 8.22 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.64 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.95 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.54-3.51 (m, 2H), 3.35-3.32 (m, 2H), 3.25 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 0.93 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). MS(M+1): 501. Yellow solid.

10

【 0 1 4 2 】

【 表 3 】

20

Table 2

Compound			
	R1	R2	Hep3B LC <sub>50</sub>
Formula (A)			
2-1	Me	4-(tert-butyl)phenyl	3.13
2-2	Me	4-(trifluoromethoxy)phenyl	NA
2-3	Isopropyl	4-(trifluoromethoxy)phenyl	4.02
2-4	tert-butyl	4-(trifluoromethoxy)phenyl	3.05
2-5	tert-butyl	4-(tert-butyl)phenyl	12.88
2-6	Me	morpholino	NA
Formula (B)			
2-7	—	3-(trifluoromethoxy)phenyl	3.43
2-8	—	4-(trifluoromethoxy)phenyl	1.71

30

40

【 0 1 4 3 】

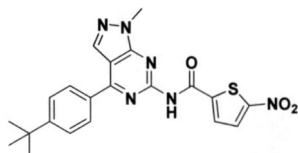
化合物 2 - 1

N - ( 4 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

50

N-(4-(4-(tert-butyl)phenyl)-1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 7 9】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.66 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.27-8.35 (m, 2H), 8.17-8.27 (m, 2H), 7.61-7.70 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 1.36 (s, 9H). MS(M+1):437.

10

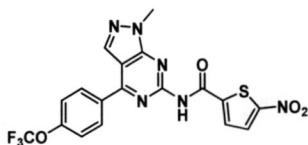
【 0 1 4 4 】

化合物 2 - 2

N - ( 1 - メチル - 4 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-methyl-4-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 8 0】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.72 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.43-8.52 (m, 2H), 8.17-8.28 (m, 2H), 7.57-7.67 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H). MS(M+1):465.

20

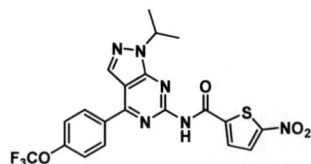
【 0 1 4 5 】

化合物 2 - 3

N - ( 1 - イソプロピル - 4 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-isopropyl-4-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 8 1】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.71 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.37-8.57 (m, 2H), 8.11-8.29 (m, 2H), 7.51-7.71 (m, 2H), 5.01-5.24 (m, 1H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 6H). MS(M+1):493.

30

40

【 0 1 4 6 】

化合物 2 - 4

N - ( 1 - ( t e r t - ブチル ) - 4 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

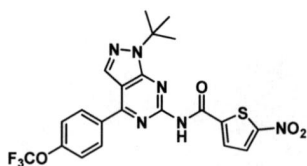
N-(1-(tert-butyl)-4-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

50



-6-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 8 2】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.63 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.14-8.34 (m, 2H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.80 (s, 9H). MS(M+1):507.

10

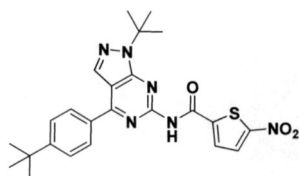
【 0 1 4 7】

化合物 2 - 5

N - ( 1 - ( t e r t - ブチル ) - 4 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(tert-butyl)-4-(4-(tert-butyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 8 3】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.58 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.11-8.32 (m, 4H), 7.57-7.72 (m, 2H), 1.80 (s, 9H), 1.36 (s, 9H). MS(M+1):479.

20

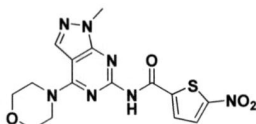
【 0 1 4 8】

化合物 2 - 6

N - ( 1 - メチル - 4 - モルホリノ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(1-methyl-4-morpholino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 8 4】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.10 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.16 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 4.9 Hz, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.68-3.78 (m, 4H). MS(M+1):390.

40

【 0 1 4 9】

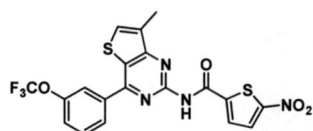
化合物 2 - 7

N - ( 7 - メチル - 4 - ( 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(7-methyl-4-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

50

## 【化 8 5】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO -d<sub>6</sub>):  $\delta$  11.73 (br. s., 1H), 8.27 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 8.18-8.26 (m, 3H), 8.14 (s, 1H), 7.84 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.63 -7.73 (m, 1H), 2.47 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 3H). MS(M+1): 481.

10

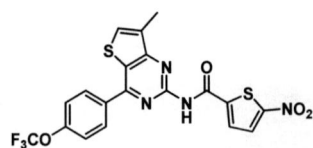
## 【 0 1 5 0】

化合物 2 - 8

N - ( 7 - メチル - 4 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(7-methyl-4-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 8 6】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  11.74 (br. s., 1H), 8.31-8.38 (m, 2H), 8.27 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 8.22 (q,  $J$  = 4.4 Hz, 2H), 7.69 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 2.47 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 3H), MS(M+1): 481.

20

## 【 0 1 5 1】

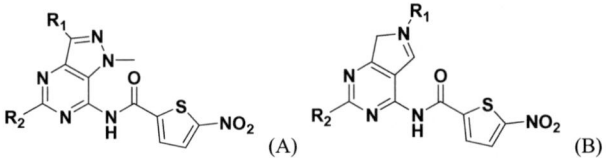
30

40

50

【表 4】

Table 3

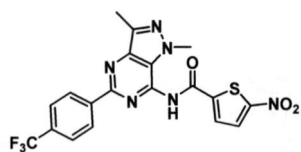
			
Compound	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Hep3B LC <sub>50</sub>
Formula (A)			
3-1	Methyl	4-(trifluoromethyl)phenyl	2.22
3-2	Methyl	3-(trifluoromethyl)phenyl	0.86
3-3	Methyl	4-(trifluoromethoxy)phenyl	1.92
3-4	Methyl	3-(trifluoromethoxy)phenyl	1.51
3-5	<i>n</i> -propyl	4-(trifluoromethoxy)phenyl	NA
3-6	<i>n</i> -propyl	4-(trifluoromethyl)phenyl	NA
3-7	<i>n</i> -propyl	4-(tert-butyl)phenyl	NA
3-8	<i>n</i> -propyl	Phenyl	NA
3-9	<i>n</i> -propyl	4-fluorophenyl	NA
Formula (B)			
3-10	Methyl	4-(tert-butyl)phenyl	10
3-11	Ethyl	4-(tert-butyl)phenyl	7.64
3-12	Isopropyl	4-(tert-butyl)phenyl	>10

【 0 1 5 2 】

化合物 3 - 1

N - ( 1 , 3 - ジメチル - 5 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾ  
ロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(1,3-dimethyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-  
yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 8 7】



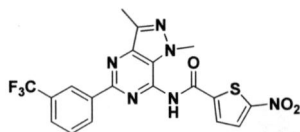
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.89 (br. s., 1H), 8.61 (br. s., 2H), 8.07-8.26 (m, 2H),  
7.91 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.20 (s, 3H), 2.72 (s, 3H). MS(M+1): 463.

【 0 1 5 3 】

## 化合物 3 - 2

N - ( 1 , 3 - ジメチル - 5 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
 N-(1,3-dimethyl-5-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 8 8】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.91 (br. s., 1H), 8.69 (br. s., 2H), 8.10-8.35 (m, 2H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 2.72 (s, 3H).  
 MS(M+1): 463.

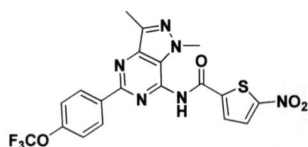
10

## 【 0 1 5 4】

## 化合物 3 - 3

N - ( 1 , 3 - ジメチル - 5 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
 N-(1,3-dimethyl-5-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 8 9】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.87 (br. s., 1H), 8.50 (br. s., 2H), 8.04-8.29 (m, 2H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 2.70 (s, 3H). MS(M+1): 479.

20

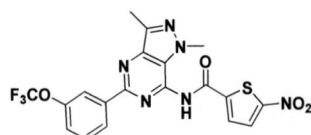
30

## 【 0 1 5 5】

## 化合物 3 - 4

N - ( 1 , 3 - ジメチル - 5 - ( 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
 N-(1,3-dimethyl-5-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 9 0】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.84 (br. s., 1H), 8.46 (br. s., 1H), 8.30 (br. s., 1H), 8.06-8.26 (m, 2H), 7.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 2.71 (s, 3H). MS(M+1): 479.

40

## 【 0 1 5 6】

## 化合物 3 - 5

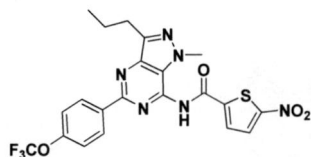
N - ( 1 - メチル - 3 - プロピル - 5 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1

50

H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-methyl-3-propyl-5-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 9 1】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.42 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 8.21 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.02 (br. s., 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.20 (br. s., 3H), 2.97 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.87 (dq, J = 14.8, 7.6 Hz, 2H), 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS(M+1): 507.

10

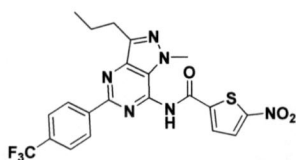
【 0 1 5 7】

化合物 3 - 6

N - ( 1 - メチル - 3 - プロピル - 5 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-methyl-3-propyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 9 2】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.13 (br. s., 1H), 8.54 (br. s., 2H), 8.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.13 (br. s., 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.16 (br. s., 3H), 3.00 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS(M+1): 491.

30

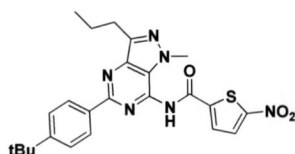
【 0 1 5 8】

化合物 3 - 7

N - ( 5 - ( 4 - ( tert - ブチル ) フェニル ) - 1 - メチル - 3 - プロピル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(5-(4-(tert-butyl)phenyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 9 3】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.21 (br. s., 2H), 8.05-8.17 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (br. s., 2H), 4.26 (br. s., 3H), 2.91 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.77-1.94 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS(M+1): 479.

40

50

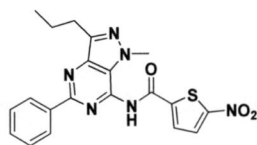
## 【 0 1 5 9 】

## 化合物 3 - 8

N - ( 1 - メチル - 5 - フェニル - 3 - プロピル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-methyl-5-phenyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 9 4 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.26 (br. s., 2H), 8.01-8.22 (m, 1H), 7.92 (br. s., 1H), 7.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 4.27 (br. s., 3H), 2.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.86 (sxt, J = 7.5 Hz, 2H), 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS(M+1): 423. Yellow solid.

10

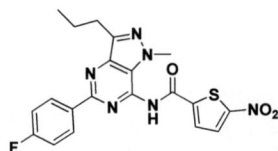
## 【 0 1 6 0 】

## 化合物 3 - 9

N - ( 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - メチル - 3 - プロピル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 9 5 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.31 (br. s., 2H), 8.22 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.44 (br. s., 2H), 4.22 (br. s., 3H), 2.96 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.86 (sxt, J = 7.3 Hz, 2H), 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS(M+1): 441. Yellow solid.

30

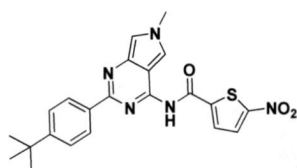
## 【 0 1 6 1 】

## 化合物 3 - 1 0

N - ( 2 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 6 - メチル - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(2-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-methyl-6H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 9 6 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.07-8.13 (m, J = 7.8 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (br. s., 1H), 7.66-7.73 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 1.40 (s, 9H). MS (M+1) : 436. Pale yellow solid.

40

50

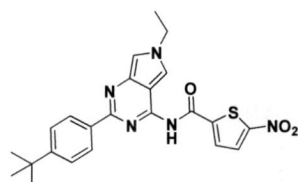
## 【 0 1 6 2 】

## 化合物 3 - 1 1

N - ( 2 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 6 - エチル - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(2-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-ethyl-6H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 9 7 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 14.36 (br. s., 1H), 8.24 (s, 1H), 8.13 (br. s., 1H), 7.88-8.08 (m, 2H), 7.80 (br. s., 1H), 7.44-7.73 (m, 3H), 4.30 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.49 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.23-1.41 (m, 9H). MS(M+1):450. Yellow solid.

10

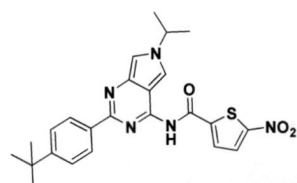
## 【 0 1 6 3 】

## 化合物 3 - 1 2

N - ( 2 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 6 - イソプロピル - 6 H - ピロロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(2-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-isopropyl-6H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 9 8 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 14.24 (s, 1H), 8.17 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.07 (br. s., 2H), 7.99 (br. s., 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.71 (quin, J = 6.6 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.34 (s, 9H). MS(M+1): 464. Yellow solid.

30

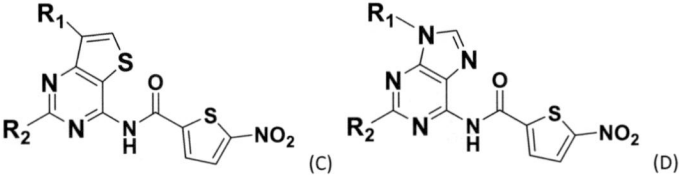
## 【 0 1 6 4 】

40

50

【表 5】

Table 4

			
Compound	R1	R2	Hep3B LC <sub>50</sub> (uM)
Formula (C)			
4-1	Methyl	4-(tert-butyl)phenyl	1.15
4-2	Methyl	4-(trifluoromethyl)phenyl	0.97
4-3	Methyl	3-(trifluoromethyl)phenyl	0.88
4-4	Methyl	4-(trifluoromethoxy)phenyl	0.89
4-5	Methyl	3-(trifluoromethoxy)phenyl	0.79
4-6	Methyl	3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl	0.42
4-7	Methyl	3-fluorophenyl	1.28
4-8	Methyl	4-fluorophenyl	1.70
4-9	Methyl	3,4,5-trifluorophenyl	>10
4-10	Methyl	4-(dimethylamino)phenyl	>10
4-11	Methyl	3,3-difluoropyrrolidin-1-yl	3.18
4-12	Methyl	4-(tert-butyl)phenoxy	1.34
4-13	Methyl	2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl	1.70
4-14	Methyl	2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl	1.35
4-15	Phenyl	4-fluorophenyl	0.62
4-16	Phenyl	4-chloro-3-fluorophenyl	0.56
4-17	Phenyl	2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl	0.86

10

20

30

40

50



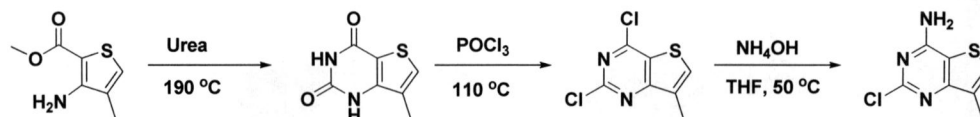
4-18	3-fluorophenyl	4-fluorophenyl	0.49
4-19	4-(tert-butyl)phenyl	4-fluorophenyl	0.67
Formula (D)			
4-20	tert-butyl 4-piperidine-1-carboxylate	4-fluorophenyl	>1.25
4-21	Cyclohexyl	6-fluoropyridin-3-yl	NA
4-22	Cyclohexyl	6-ethoxypyridin-3-yl	NA

10

## 【 0 1 6 5 】

2 - クロロ - 7 - メチルチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミンの合成

## 【 化 9 9 】



20

## 【 0 1 6 6 】

3ステップによる 2 - クロロ - 7 - メチルチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミンの合成

メチル 3 - アミノ - 4 - メチルチオフェン - 2 - カルボキシレート ( 20 . 6 g、120 mmol ) の溶液に 36 g ( 600 mmol ) の尿素を添加し、結果として得られた混合物を 200 で 1 . 5 時間加熱した。その混合物を室温に戻し、DMF ( 360 ml ) をそれに添加し、続いて還流下で 1 時間加熱した。反応の完了後、氷水を反応混合物に添加し、結果として沈殿した結晶を濾過して ( 19 . 8 g、90% ) の 7 - メチルチエノ [ 3 , 2 - d ] - ピリミジン - 2 , 4 ( 1 H、3 H ) - ジオンを与えた。

30

## 【 0 1 6 7 】

7 - メチルチエノ [ 3 , 2 - d ] - ピリミジン - 2 , 4 ( 1 H、3 H ) - ジオン ( 18 . 3 g、100 mmol ) の溶液に 153 . 0 g ( 1 mol ) のオキシ塩化リンを添加し、結果として得られた混合物を還流下で 8 時間の加熱を受けた。反応の完了後、氷水を反応混合物に添加し、結果として沈殿した結晶を濾過して ( 15 . 4 g、70% ) の 2 , 4 - ジクロロ - 7 - メチルチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンを与えた。

## 【 0 1 6 8 】

2 , 4 - ジクロロ - 7 - メチルチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ( 8 . 8 g、40 mmol ) の懸濁溶液を反応フラスコに入れ、その後、それに 100 ml の THF を添加して固体が完全に溶解するのを待機した。その後、100 g、30% のアンモニウム溶液を添加し、室温で 24 時間反応させた。60 ml の水を溶液に注入し、吸引による濾過を行って、2 - クロロ - 7 - メチルチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - アミン ( 6 . 8 g、85% ) を黄色固体粉末として得た。

40

## 【 0 1 6 9 】

化合物 4 - 1

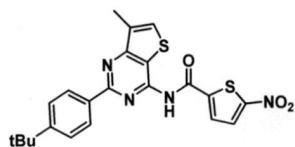
N - ( 2 - ( 4 - ( tert - ブチル ) フェニル ) - 7 - メチルチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(2-(4-(tert-butyl)phenyl)-7-methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiop

50

hene-2-carboxamide

【化 1 0 0】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.97 (br. s., 1H), 8.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.28 (br. s., 3H), 1.35 (s, 9H), MS(M+1): 453.

10

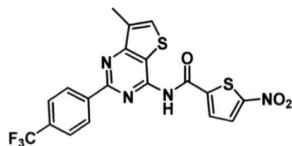
【 0 1 7 0】

化合物 4 - 2

N - ( 7 - メチル - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) チエノ [ 3 , 2 - d ]  
ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(7-methyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitro  
thiophene-2-carboxamide

【化 1 0 1】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.06 (br. s., 1H), 8.68-8.80 (m, J = 7.8 Hz, 2H), 8.32 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.91-8.02 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 2.53 (d, J = 1.0 Hz, 3H). MS(M+1): 465

20

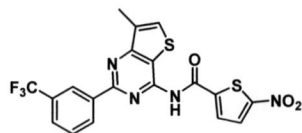
【 0 1 7 1】

化合物 4 - 3

N - ( 7 - メチル - 2 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) チエノ [ 3 , 2 - d ]  
ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(7-methyl-2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitro  
thiophene-2-carboxamide

【化 1 0 2】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.01 (br. s., 1H), 8.73-8.93 (m, 2H), 8.32 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.52 (d, J = 1.0 Hz, 3H). MS(M+1): 465.

40

【 0 1 7 2】

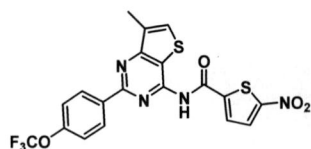
化合物 4 - 4

N - ( 7 - メチル - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) チエノ [ 3 , 2 - d ]  
ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(7-methyl-2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitro  
thiophene-2-carboxamide

50

## 【化 1 0 3】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.03 (br. s., 1H), 8.50-8.78 (m, 2H), 8.16-8.38 (m, 2H), 8.11 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.49 (br. s., 3H). MS(M+1): 481.

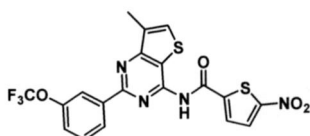
## 【 0 1 7 3】

化合物 4 - 5

N - ( 7 - メチル - 2 - ( 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(7-methyl-2-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 1 0 4】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.97 (s, 1H), 8.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52-7.60 (m, 1H), 2.51 (d, J = 1.0 Hz, 7H). MS(M+1): 481.

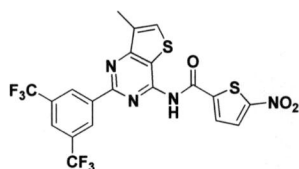
## 【 0 1 7 4】

化合物 4 - 6

N - ( 2 - ( 3 , 5 - ビス ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 7 - メチルチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(2-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-7-methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 1 0 5】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.01 (br. s., 1H), 9.07 (s, 2H), 8.30 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 2.52 (s, 2H). MS(M+1): 533.

## 【 0 1 7 5】

化合物 4 - 7

N - ( 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 7 - メチルチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(2-(3-fluorophenyl)-7-methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

10

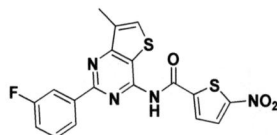
20

30

40

50

## 【化 1 0 6】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.94 (br. s., 1H), 8.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.18 - 8.33 (m, 3H), 8.11 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.63 (td, J = 8.1, 6.4 Hz, 1H), 7.33-7.45 (m, 1H), 2.51 (s, 3H). MS(M+1): 415.

10

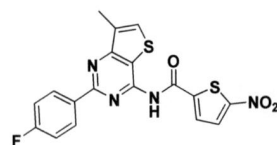
## 【 0 1 7 6】

化合物 4 - 8

N - ( 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 7 - メチルチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(2-(4-fluorophenyl)-7-methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 1 0 7】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.95 (br. s., 1H), 8.50-8.66 (m, 2H), 8.30 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.31-7.50 (m, 2H), 2.50 (s, 3H). MS(M+1): 415.

20

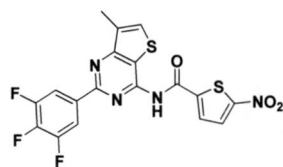
## 【 0 1 7 7】

化合物 4 - 9

N - ( 7 - メチル - 2 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル ) チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(7-methyl-2-(3,4,5-trifluorophenyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 1 0 8】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.94 (br. s., 1H), 8.28-8.36 (m, 3H), 8.25-8.27 (m, 1H), 8.14 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H). MS(M+1): 451.

40

## 【 0 1 7 8】

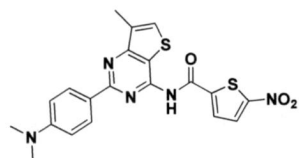
化合物 4 - 1 0

N - ( 2 - ( 4 - ( ジメチルアミノ ) フェニル ) - 7 - メチルチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(2-(4-(dimethylamino)phenyl)-7-methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

50

## 【化 1 0 9】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.85 (br. s., 1H), 8.33-8.51 (m, 2H), 8.30 (br. s., 1H), 8.24 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 8.01 (br. s., 1H), 6.84 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 3.02 (s, 6H), 2.47 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 3H). MS(M+1): 440.

10

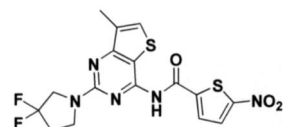
## 【 0 1 7 9】

化合物 4 - 1 1

N - ( 2 - ( 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) - 7 - メチルチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(2-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-7-methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 1 1 0】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.59 (br. s., 1H), 8.16-8.30 (m, 2H), 7.87 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 3.89-4.07 (m, 2H), 3.84 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 2.52-2.67 (m, 3H), 2.30 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 3H), MS(M+1): 426.

20

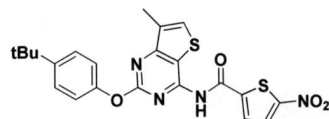
## 【 0 1 8 0】

化合物 4 - 1 2

N - ( 2 - ( 4 - ( tert - ブチル ) フェノキシ ) - 7 - メチルチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(2-(4-(tert-butyl)phenoxy)-7-methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 1 1 1】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.07 (s, 1H), 8.21-8.25 (m, 1H), 8.18-8.21 (m, 1H), 8.05 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 7.34-7.55 (m, 2H), 7.10-7.25 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.31 (s, 9H). MS(M+1): 469.

40

## 【 0 1 8 1】

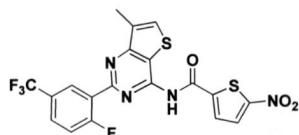
化合物 4 - 1 3

N - ( 2 - ( 2 - フルオロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 7 - メチルチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(2-(2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl)-7-methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

50

## 【化 1 1 2】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.12 (br. s., 1H), 8.48 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.17-8.25 (m, 1H), 8.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.88-8.05 (m, 1H), 7.65 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 1.0 Hz, 3H). MS(M+1): 483. Yellow solid

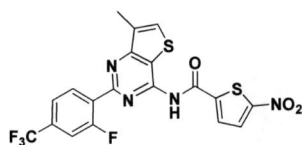
10

## 【 0 1 8 2】

化合物 4 - 1 4

N - ( 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 7 - メチルチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(2-(2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-7-methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 1 1 3】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.18 (br. s., 1H), 8.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.23-8.28 (m, 1H), 8.18-8.23 (m, 1H), 8.15 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 1.0 Hz, 3H). MS(M+1): 483. Yellow solid.

20

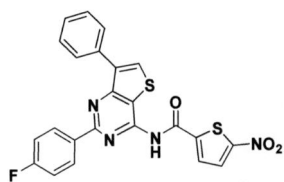
## 【 0 1 8 3】

化合物 4 - 1 5

N - ( 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 7 - フェニルチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(2-(4-fluorophenyl)-7-phenylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

30

## 【化 1 1 4】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.08 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.56 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 2H), 8.34 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.09-8.21 (m, 2H), 7.51-7.62 (m, 2H), 7.36-7.49 (m, 3H). MS(M+1): 477. Yellow solid.

40

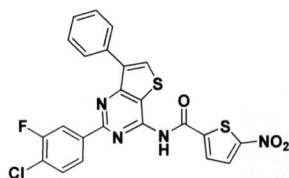
## 【 0 1 8 4】

化合物 4 - 1 6

N - ( 2 - ( 4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル ) - 7 - フェニルチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(2-(4-chloro-3-fluorophenyl)-7-phenylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

50

## 【化 1 1 5】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.09 (s, 1H), 8.69-8.74 (m, 1H), 8.31-8.40 (m, 3H), 8.23-8.30 (m, 1H), 8.06-8.18 (m, 2H), 7.76-7.88 (m, 1H), 7.51-7.64 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 1H). MS(M+1): 511. Yellow solid.

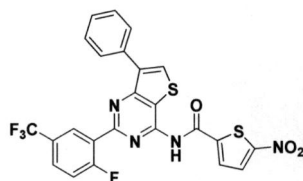
10

## 【 0 1 8 5】

化合物 4 - 1 7

N - ( 2 - ( 2 - フルオロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 7 - フェニルチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(2-(2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl)-7-phenylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 1 1 6】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.21 (br. s., 1H), 8.77 (s, 1H), 8.58 (dd,  $J$  = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 8.32 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.14-8.20 (m, 2H), 8.00 (dt,  $J$  = 8.2, 3.5 Hz, 1H), 7.63-7.73 (m, 1H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.38-7.46 (m, 1H). MS(M+1):545. Ashy solid.

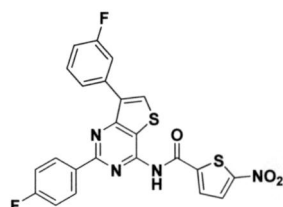
20

## 【 0 1 8 6】

化合物 4 - 1 8

N - ( 7 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(7-(3-fluorophenyl)-2-(4-fluorophenyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 1 1 7】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.09 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.55 (dd,  $J$  = 8.8, 5.9 Hz, 2H), 8.34 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.26 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.04-8.09 (m, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (td,  $J$  = 7.9, 6.6 Hz, 1H), 7.38-7.49 (m, 2H), 7.17-7.33 (m, 1H). MS(M+1): 495. Orange solid.

40

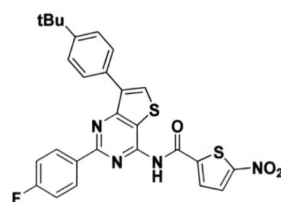
## 【 0 1 8 7】

化合物 4 - 1 9

50

N - ( 7 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
 N-(7-(4-(tert-butyl)phenyl)-2-(4-fluorophenyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 1 1 8】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.09 (br. s., 1H), 8.63 (s, 1H), 8.57 (dd, J = 8.8, 5.9 Hz, 2H), 8.28-8.35 (m, 1H), 8.19-8.28 (m, 1H), 8.04-8.17 (m, 2H), 7.52-7.65 (m, 2H), 7.43 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H). MS(M+1): 533. Yellow solid.

10

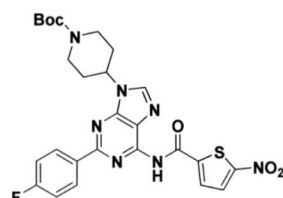
【 0 1 8 8 】

化合物 4 - 2 0

t e r t - ブチル 4 - ( 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド ) - 9 H - プリン - 9 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート  
 tert-butyl 4-(2-(4-fluorophenyl)-6-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-9H-purin-9-yl)

piperidine-1-carboxylate

【化 1 1 9】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.76 (br. s., 1H), 8.65 (s, 1H), 8.43-8.58 (m, 2H), 8.15-8.28 (m, 2H), 7.27-7.46 (m, 2H), 4.73-4.89 (m, 1H), 4.16 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.00 (br. s., 2H), 2.06-2.25 (m, 4H). MS(M+1):568. Yellow solid.

30

【 0 1 8 9 】

化合物 4 - 2 1

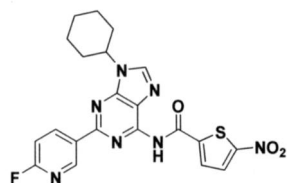
N - ( 9 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 9 H - プリン - 6 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
 N-(9-cyclohexyl-2-(6-fluoropyridin-3-yl)-9H-purin-6-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

N-(9-cyclohexyl-2-(6-fluoropyridin-3-yl)-9H-purin-6-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40



## 【化 1 2 0】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.82 (s, 1H), 9.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.89 (td, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.23 (q, J = 4.4 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.56- 4.69 (m, 1H), 1.99-2.18 (m, 4H), 1.82-1.97 (m, 2H), 1.75 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.41-1.61 (m, 2H), 1.25-1.40 (m, 1H). MS(M+1): 468. Khaki solid.

10

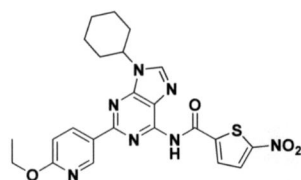
## 【 0 1 9 0】

化合物 4 - 2 2

N - ( 9 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - エトキシピリジン - 3 - イル ) - 9 H - プリン - 6 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(9-cyclohexyl-2-(6-ethoxypyridin-3-yl)-9H-purin-6-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 1 2 1】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.76 (br. s., 1H), 9.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.55-8.68 (m, 2H), 8.16-8.27 (m, 2H), 6.90-7.02 (m, 1H), 4.52-4.68 (m, 1H), 4.33-4.46 (m, 2H), 1.97-2.20 (m, 4H), 1.91 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.52 (q, J = 12.9 Hz, 2H), 1.30-1.42 (m, 4H). MS(M+1): 494. Khaki solid.

20

30

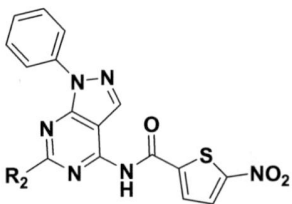
## 【 0 1 9 1】

40

50

【表 6】

Table 5

		
Compound	R <sub>2</sub>	Hep3B LC50 (uM)
5-1	piperidin-4-yl	>5.0
5-2	1-acryloylpiperidin-4-yl	2.47
5-3	pyrrolidin-1-yl	4.91
5-4	(S)-pyrrolidin-3-ol-yl	1.01
5-5	(R)-3-cyanopyrrolidin-1-yl	0.50
5-6	3,3-difluoropyrrolidin-1-yl	0.53
5-7	morpholinyl	1.46
5-8	(2S, 6R)-2,6-dimethylmorpholinyl	1.71
5-9	4-(chlorophenyl)sulfonamido	> 6.0
5-10	2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy	> 5.0
5-11	2-(dimethylamino)ethoxy	4.13
5-12	2-morpholinoethoxy	>3.0
5-13	phenoxy	>5.0
5-14	4-fluorophenoxy	>5.0
5-15	phenylthio	>5.0
5-16	4-(chlorophenyl)thio	0.36
5-17	furan-2-yl	0.40
5-18	thiophen-2-yl	0.58
5-19	5-chlorothiophen-2-yl	0.17

5-20	thiophen-3-yl	1.11
5-21	3,5-dimethylisoxazol-4-yl	0.76
5-22	3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl	0.38
5-23	phenyl	0.43
5-24	pyrimidin-5-yl	0.96
5-25	2-fluorophenyl	0.46
5-26	3-fluorophenyl	0.41
5-27	4-fluorophenyl	0.27
5-28	6-fluoropyridin-3-yl	0.13
5-29	3-chlorophenyl	0.21
5-30	4-chlorophenyl	0.35
5-31	6-chloropyridin-3-yl	0.10
5-32	4-cyanophenyl	0.11
5-33	6-cyanopyridin-3-yl	0.30
5-34	6-methylpyridin-3-yl	0.85
5-35	6-methoxypyridin-3-yl	0.18
5-36	4-methoxyphenyl	0.60
5-37	4-(tert-butyl)phenyl	0.78
5-38	3-(trifluoromethyl)phenyl	0.45
5-39	4-(trifluoromethyl)phenyl	0.32
5-40	4-(trifluoromethoxy)phenyl	0.43
5-41	3-(dimethylamino)phenyl	0.45
5-42	6-(6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-yl	0.51
5-43	6-morpholinopyridin-3-yl	0.57
5-44	3,4-difluorophenyl	0.25
5-45	2,4-difluorophenyl	0.44

10

20

30

40

50

5-46	4-chloro-3-fluorophenyl	0.24
5-47	4-chloro-2-fluorophenyl	0.13
5-48	3,4-dichlorophenyl	0.41
5-49	2,4-dichlorophenyl	0.27
5-50	2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl	0.35
5-51	2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl	0.37
5-52	3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl	>1.25
5-53	3,4,5-trifluorophenyl	>1.25
5-54	6-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl	0.34
5-55	6-(2-ethoxyethoxy)pyridin-3-yl	0.49
5-56	6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)pyridin-3-yl	0.40
5-57	6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl	0.79

10

20

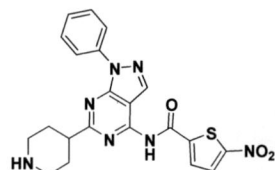
## 【 0 1 9 2 】

化合物 5 - 1

5 - ニトロ - N - ( 1 - フェニル - 6 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) チオフェン - 2 - カルボキサミド

5-nitro-N-(1-phenyl-6-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide

## 【 化 1 2 2 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.36 (s, 1H), 8.29-8.24 (m, 2H), 8.07 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.07-3.02 (m, 3H), 2.15-2.02 (m, 4H). MS(M+1): 450. Yellow solid.

30

## 【 0 1 9 3 】

化合物 5 - 2

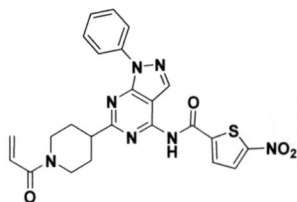
N - ( 6 - ( 1 - アクリロイルピペリジン - 4 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

50

## 【化 1 2 3】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.11 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.30 (brs, 1H), 8.23- 8.20 (m, 3H), 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 16.6, 10.3 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 16.6, 2.5 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 10.3, 2.5 Hz, 1H), 4.55-4.52 (m, 1H), 4.21-4.17 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 2H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.83-1.78 (m, 2H). MS(M+1): 504. Yellow solid.

10

## 【 0 1 9 4】

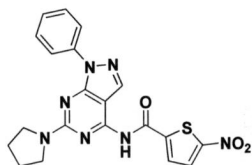
化合物 5 - 3

5 - ニトロ - N - ( 1 - フェニル - 6 - ( ピロリジン - 1 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) チオフェン - 2 - カルボキサミド

5-nitro-N-(1-phenyl-6-(pyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide

20

## 【化 1 2 4】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.35 (dd, *J* = 8.8, 1.0 Hz, 2H), 8.05 (t, *J* = 2.2 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.21 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.54-3.62 (m, 4H), 1.90-1.97 (m, 4H). MS(M+1):436.

30

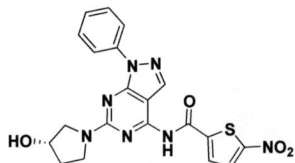
## 【 0 1 9 5】

化合物 5 - 4

( S ) - N - ( 6 - ( 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

(S)-N-(6-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 1 2 5】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.56 (s, 1H), 8.30-8.20 (m, 5H), 7.53 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.29 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.70-3.60 (m, 4H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.94 (brm, 1H). MS(M+1): 452. Yellow solid.

40

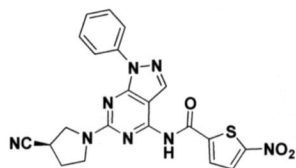
## 【 0 1 9 6】

50

## 化合物 5 - 5

(R)-N-(6-(3-cyanopyrrolidin-1-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 1 2 6】



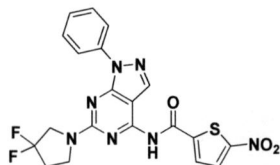
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 11.62 (s, 1H), 8.31-8.22 (m, 5H), 7.55 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.00-3.59 (m, 5H), 2.52-2.38 (m, 1H), 2.33-1.91 (m, 2H). MS(M+1): 461. Yellow solid.

【 0 1 9 7 】

## 化合物 5 - 6

N-(6-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 1 2 7】



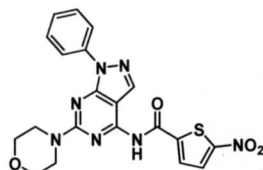
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.63 (br. s., 1H), 8.33 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 8.22 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.3, 7.3 Hz, 2H), 7.29 - 7.35 (m, 1H), 4.05 (t, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.59 (tt, *J* = 14.2, 7.3 Hz, 2H). MS(M+1):472.

【 0 1 9 8 】

## 化合物 5 - 7

N-(6-morpholino-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 1 2 8】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.52 (br. s., 1H), 8.33 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.8, 1.0 Hz, 2H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 1H), 3.82-3.90 (m, 4H), 3.68-3.76 (m, 4H). MS (M+1) : 452.

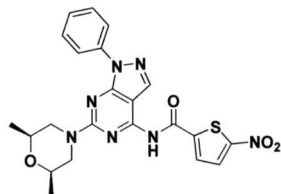
## 【 0 1 9 9 】

化合物 5 - 8

N - ( 6 - ( ( 2 S , 6 R ) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-((2S,6R)-2,6-dimethylmorpholino)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 1 2 9 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.46 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.28 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.55-3.67 (m, 2H), 2.64 (dd, J = 13.2, 10.8 Hz, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.18 (s, 3H). MS(M+1):480. Orange solid.

10

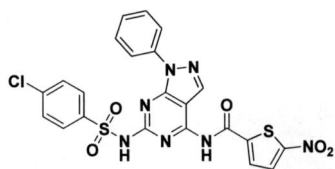
## 【 0 2 0 0 】

化合物 5 - 9

N - ( 6 - ( ( 4 - クロロフェニル ) スルホンアミド ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-((4-chlorophenyl)sulfonamido)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 1 3 0 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.06 (br. s., 1H), 11.95 (br. s., 1H), 8.42 (s, 1H), 8.29 (br. s., 1H), 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.52-7.66 (m, 4H), 7.35-7.46 (m, 1H). MS(M+1):590. Cream solid.

30

## 【 0 2 0 1 】

化合物 5 - 1 0

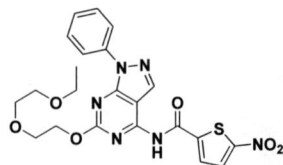
N - ( 6 - ( 2 - ( 2 - エトキシエトキシ ) エトキシ ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

50

## 【化 1 3 1】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.12 (br. s., 1H), 8.52 (s, 1H), 8.32 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 2H), 7.53-7.61 (m, 2H), 7.33-7.41 (m, 1H), 4.50-4.59 (m, 2H), 3.77-3.85 (m, 2H), 3.59 (dd, J = 5.9, 3.9 Hz, 2H), 3.45-3.50 (m, 2H), 3.40 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.03-1.10 (m, 3H). MS(M+1):499.

Yellow solid.

10

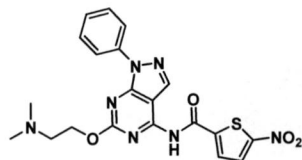
## 【 0 2 0 2】

化合物 5 - 1 1

N - ( 6 - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エトキシ ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(2-(dimethylamino)ethoxy)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 1 3 2】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.57 (s, 1H), 8.32 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.38-7.45 (m, 1H), 4.74 - 4.83 (m, 2H), 3.57-3.65 (m, 2H), 2.88 (s, 6H). MS (M+1) : 454.

20

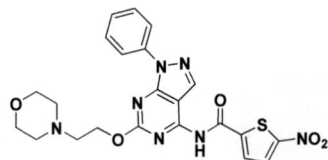
## 【 0 2 0 3】

化合物 5 - 1 2

N - ( 6 - ( 2 - モルホリノエトキシ ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(2-morpholinoethoxy)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 1 3 3】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.54 (s, 1H), 8.34 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 2H), 7.54-7.62 (m, 2H), 7.39 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.56 (br. s., 4H), 2.82 (br. s., 2H). MS(M+1):496.

30

40

## 【 0 2 0 4】

化合物 5 - 1 3

5 - ニトロ - N - ( 6 - フェノキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリ

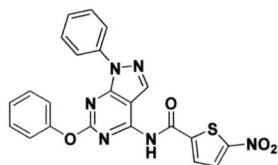
50



ミジン - 4 - イル)チオフエン - 2 - カルボキサミド

5-nitro-N-(6-phenoxy-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide

【化 1 3 4】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.29 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.33 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.6, 1.2 Hz, 2H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.25-7.38 (m, 4H). MS(M+1):459. gray solid.

10

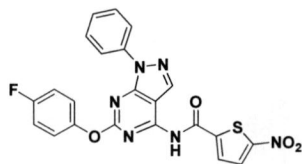
【 0 2 0 5】

化合物 5 - 1 4

N - ( 6 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ]  
ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(4-fluorophenoxy)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 1 3 5】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.29 (br. s., 1H), 8.56 (s, 1H), 8.33 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.96-8.00 (m, 2H), 7.37-7.48 (m, 4H), 7.28-7.37 (m, 3H). MS(M+1):477. gray solid.

20

30

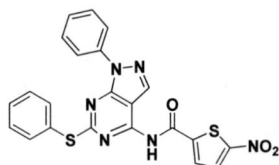
【 0 2 0 6】

化合物 5 - 1 5

5 - ニトロ - N - ( 1 - フェニル - 6 - ( フェニルチオ ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ]  
ピリミジン - 4 - イル ) チオフエン - 2 - カルボキサミド

5-nitro-N-(1-phenyl-6-(phenylthio)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide

【化 1 3 6】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.27 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.81-7.91 (m, 2H), 7.69-7.81 (m, 2H), 7.53-7.69 (m, 3H), 7.18-7.39 (m, 3H). MS(M+1):475. Yellow-brown solid.

40

【 0 2 0 7】

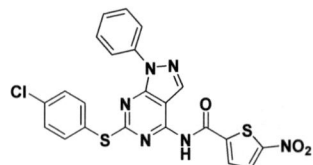
化合物 5 - 1 6

50

N - ( 6 - ( ( 4 - クロロフェニル ) チオ ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-((4-chlorophenyl)thio)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 1 3 7】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.44 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.04-8.21 (m, 2H), 7.82-7.99 (m, 2H), 7.68-7.81 (m, 2H), 7.56-7.68 (m, 2H), 7.22-7.43 (m, 3H).

MS(M+1):509. Yellow solid.

10

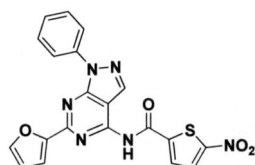
【 0 2 0 8 】

化合物 5 - 1 7

N - ( 6 - ( フラン - 2 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(furan-2-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 1 3 8】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.20 (br. s., 1H), 8.57 (s, 1H), 8.38 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.19-8.32 (m, 3H), 8.01 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.58-7.68 (m, 2H), 7.47 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.39-7.46 (m, 1H), 6.77 (dd, J = 3.4, 2.0 Hz, 1H). MS(M+1):433. Light khaki solid

30

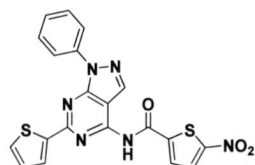
【 0 2 0 9 】

化合物 5 - 1 8

5 - ニトロ - N - ( 1 - フェニル - 6 - ( チオフエン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) チオフエン - 2 - カルボキサミド

5-nitro-N-(1-phenyl-6-(thiophen-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide

【化 1 3 9】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.07 (br. s., 1H), 8.57 (s, 1H), 8.38 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.25-8.30 (m, 2H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 3.7, 1.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.59-7.67 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 5.1, 3.7 Hz, 1H). MS(M+1):449. Light khaki solid.

40

【 0 2 1 0 】

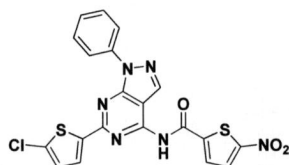
50

## 化合物 5 - 1 9

N - ( 6 - ( 5 - クロロチオフエン - 2 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(5-chlorothiophen-2-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 1 4 0】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.07 (br. s., 1H), 8.58 (s, 1H), 8.36 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.22-8.28 (m, 3H), 7.93 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.29 (d, J = 4.4 Hz, 1H). MS(M+1): 483. Yellow solid.

10

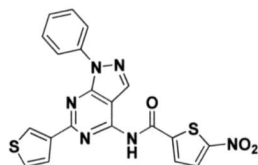
【 0 2 1 1】

## 化合物 5 - 2 0

5 - ニトロ - N - ( 1 - フェニル - 6 - ( チオフエン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) チオフエン - 2 - カルボキサミド

5-nitro-N-(1-phenyl-6-(thiophen-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide

【化 1 4 1】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.01 (br. s., 1H), 8.57 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 2.9, 1.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.28-8.33 (m, 2H), 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 4.9, 1.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 5.1, 3.2 Hz, 1H), 7.59-7.67 (m, 2H), 7.37-7.45 (m, 1H). MS(M+1):449. Yellow-brown solid.

30

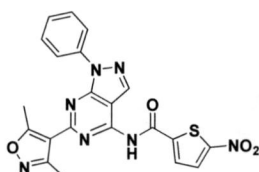
【 0 2 1 2】

## 化合物 5 - 2 1

N - ( 6 - ( 3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 1 4 2】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.78 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.29-8.33 (m, 1H), 8.25-8.29 (m, 1H), 8.18 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.38-7.47 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.63 (s, 3H). MS(M+1):462. Brown solid.

50

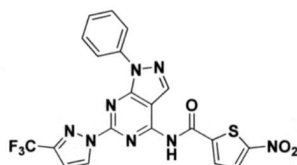
## 【 0 2 1 3 】

## 化合物 5 - 2 2

5 - ニトロ - N - ( 1 - フェニル - 6 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) チオフェン - 2 - カルボキサミド

5-nitro-N-(1-phenyl-6-(3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide

## 【 化 1 4 3 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.40 (s, 1H), 8.90-8.94 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.37 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.6, 1.2 Hz, 2H), 7.57-7.65 (m, 2H), 7.39-7.46 (m, 1H), 7.12 (d, J = 2.9 Hz, 1H). MS(M+1):501. Light Yellow solid.

10

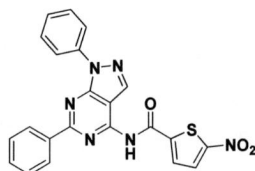
## 【 0 2 1 4 】

## 化合物 5 - 2 3

N - ( 1 , 6 - ジフェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(1,6-diphenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 1 4 4 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.00 (br. s., 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50-8.57 (m, 2H), 8.37 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 7.54-7.61 (m, 3H), 7.38-7.45 (m, 1H). MS(M+1):443. Yellow solid.

30

## 【 0 2 1 5 】

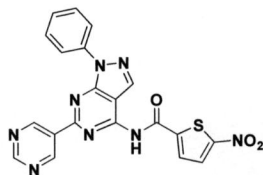
## 化合物 5 - 2 4

5 - ニトロ - N - ( 1 - フェニル - 6 - ( ピリミジン - 5 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) チオフェン - 2 - カルボキサミド

5-nitro-N-(1-phenyl-6-(pyrimidin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide

40

## 【化 1 4 5】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.10 (br. s., 1H), 9.72 (s, 2H), 9.37 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.36 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.22-8.33 (m, 3H), 7.57-7.72 (m, 2H), 7.36-7.50 (m, 1H).

MS(M+1):445. Light khaki solid.

10

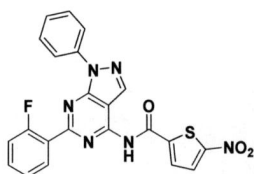
## 【 0 2 1 6】

化合物 5 - 2 5

N - ( 6 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(2-fluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 1 4 6】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.21 (br. s., 1H), 8.66 (s, 1H), 8.38 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.22-8.25 (m, 1H), 8.18-8.22 (m, 1H), 7.6 (t, J = 8.1 Hz, 3H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 3H). MS(M+1):461.

20

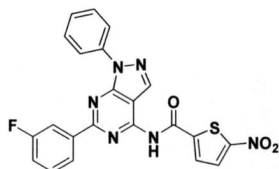
## 【 0 2 1 7】

化合物 5 - 2 6

N - ( 6 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(3-fluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 1 4 7】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.99 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.34-8.40 (m, 2H), 8.21-8.30 (m, 4H), 7.59-7.68 (m, 3H), 7.39-7.46 (m, 2H). MS(M+1):461.

40

## 【 0 2 1 8】

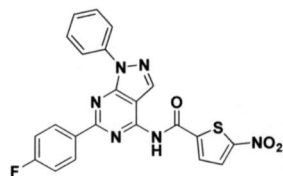
化合物 5 - 2 7

N - ( 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(4-fluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

50

## 【化 1 4 8】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.95 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.55 (dd,  $J$  = 8.8, 5.9 Hz, 2H), 8.36 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.20-8.28 (m, 3H), 7.62 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.35-7.45 (m, 3H), MS(M+1):461.

10

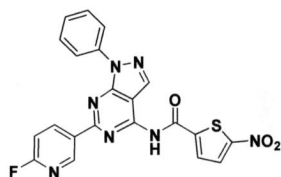
## 【 0 2 1 9】

化合物 5 - 2 8

N - ( 6 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 1 4 9】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.06 (br. s., 1H), 9.30 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.93 (td,  $J$  = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.36 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.21-8.34 (m, 3H), 7.55- 7.70 (m, 2H), 7.35-7.48 (m, 2H). MS(M+1): 462. Yellow solid.

20

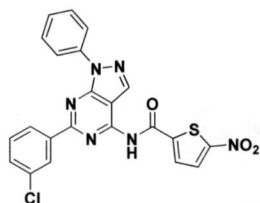
## 【 0 2 2 0】

化合物 5 - 2 9

N - ( 6 - ( 3 - クロロフェニル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(3-chlorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 1 5 0】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.04 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.50-8.56 (m, 1H), 8.48 (dt,  $J$  = 7.0, 1.9 Hz, 1H), 8.39 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.21-8.32 (m, 3H), 7.55-7.75 (m, 4H), 7.32-7.51 (m, 1H). MS(M+1): 477. Yellow solid.

40

## 【 0 2 2 1】

化合物 5 - 3 0

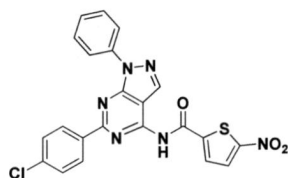
N - ( 6 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(4-chlorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

50

phene-2-carboxamide

【化 1 5 1】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.06 (br. s., 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51-8.58 (m, 2H), 8.37 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.25-8.31 (m, 3H), 7.61-7.71 (m, 4H), 7.38-7.49 (m, 1H). MS(M+1): 474.

10

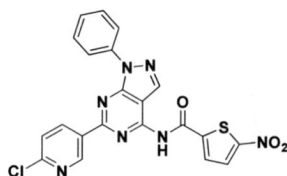
【 0 2 2 2】

化合物 5 - 3 1

N - ( 6 - ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(6-chloropyridin-3-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 1 5 2】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.13 (s, 1H), 9.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.83 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.40 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.25-8.32 (m, 3H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.64-7.69 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 1H). MS(M+1): 478. Orange solid.

20

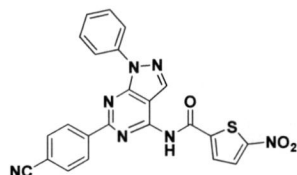
【 0 2 2 3】

化合物 5 - 3 2

N - ( 6 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(4-cyanophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 1 5 3】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.07 (br. s., 1H), 8.62-8.69 (m, 3H), 8.36 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.21-8.28 (m, 3H), 8.01-8.09 (m, 2H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.41-7.48 (m, 1H). MS (M+1): 468. Light khaki solid.

40

【 0 2 2 4】

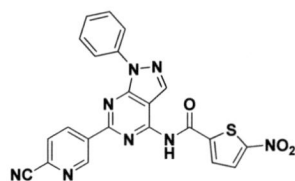
化合物 5 - 3 3

N - ( 6 - ( 6 - シアノピリジン - 3 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

50

N-(6-(6-cyanopyridin-3-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 1 5 4】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.00 (br. s., 1H), 9.66 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.83- 8.91 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.33 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.17-8.25 (m, 4H), 7.55-7.64 (m, 2H), 7.36-7.45 (m, 1H). MS(M+1):469. Red solid.

10

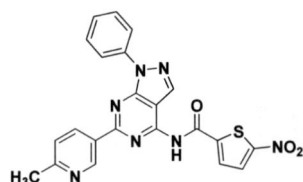
【 0 2 2 5】

化合物 5 - 3 4

N - ( 6 - ( 6 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(6-methylpyridin-3-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 1 5 5】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.06 (br. s., 1H), 9.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59 -8.70 (m, 2H), 8.37 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.16-8.34 (m, 3H), 7.64 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.30-7.54 (m, 2H), 2.52-2.61 (m, 3H). MS(M+1): 458. Dark orange solid.

20

30

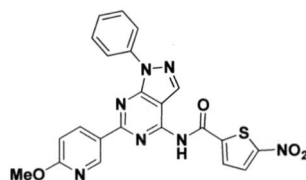
【 0 2 2 6】

化合物 5 - 3 5

N - ( 6 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 1 5 6】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.87 (s, 1H), 9.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.54-8.64 (m, 2H), 8.26-8.20 (m, 4H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H). MS(M+1): 474. Yellow solid.

40

【 0 2 2 7】

化合物 5 - 3 6

N - ( 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピ

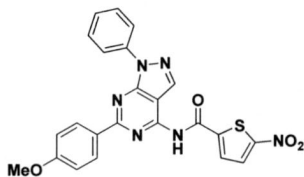
50



リミジン - 4 - イル) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 1 5 7】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.98 (br. s., 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40-8.58 (m, J = 8.8 Hz, 2H), 8.38 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 2H), 8.26 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.58-7.70 (m, 2H), 7.38-7.48 (m, 1H), 7.08-7.20 (m, 2H), 3.87 (s, 3H)  
MS(M+1): 473. Yellow solid.

10

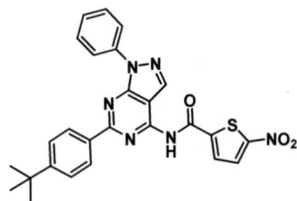
【 0 2 2 8 】

化合物 5 - 3 7

N - ( 6 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(4-(tert-butyl)phenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 1 5 8】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.04 (br. s., 1H), 8.62 (s, 1H), 8.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.40 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.26 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.58-7.68 (m, 4H), 7.40-7.47 (m, 1H), 1.35 (s, 9H). MS (M+1) : 499. Yellow solid.

30

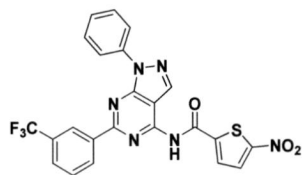
【 0 2 2 9 】

化合物 5 - 3 8

5 - ニトロ - N - ( 1 - フェニル - 6 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) チオフエン - 2 - カルボキサミド

5-nitro-N-(1-phenyl-6-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide

【化 1 5 9】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.07 (br. s., 1H), 8.77-8.85 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.38 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.23-8.31 (m, 3H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.41-7.48 (m, 1H). MS(M+1):511. Yellow solid.

40

【 0 2 3 0 】

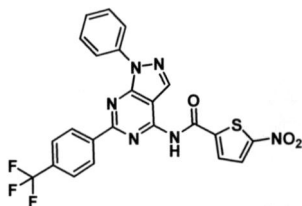
50

## 化合物 5 - 3 9

5 - ニトロ - N - ( 1 - フェニル - 6 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 H  
- ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) チオフェン - 2 - カルボキサミド

5-nitro-N-(1-phenyl-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide

【化 1 6 0】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.05 (s, 1H), 8.64-8.70 (m, J = 7.8 Hz, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.37 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.21-8.27 (m, 3H), 7.90-7.96 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 1H). MS (M+1) : 511. Pale yellow solid.

10

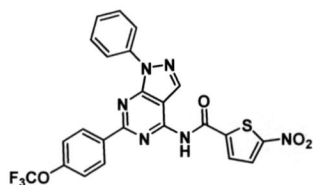
【 0 2 3 1 】

## 化合物 5 - 4 0

5 - ニトロ - N - ( 1 - フェニル - 6 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1  
H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) チオフェン - 2 - カルボキサミド

5-nitro-N-(1-phenyl-6-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide

【化 1 6 1】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.08 (s, 1H), 8.60-8.68 (m, 3H), 8.38 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.23-8.32 (m, 3H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40-7.48 (m, 1H), MS (M+1) : 527. Pale yellow solid.

30

【 0 2 3 2 】

## 化合物 5 - 4 1

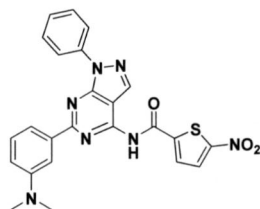
N - ( 6 - ( 3 - ( ジメチルアミノ ) フェニル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 ,  
4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(3-(dimethylamino)phenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

50

## 【化 1 6 2】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.95 (br. s., 1H), 8.60 (br. s., 1H), 8.27-8.48 (m, 3H), 8.23 (br. s., 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.86 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.30-7.53 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.02 (s, 6H). MS(M+1): 486. Brick red solid.

10

## 【 0 2 3 3】

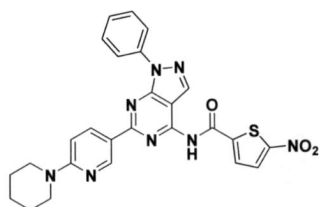
化合物 5 - 4 2

5 - ニトロ - N - ( 1 - フェニル - 6 - ( 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) チオフェン - 2 - カルボキサミド

5-nitro-N-(1-phenyl-6-(6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide

20

## 【化 1 6 3】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.92 (br. s., 1H), 9.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 8.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.59-7.67 (m, 2H), 7.36-7.44 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.61-3.72 (m, 4H), 1.65 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 3.9 Hz, 4H). MS(M+1): 527. Yellow solid.

30

## 【 0 2 3 4】

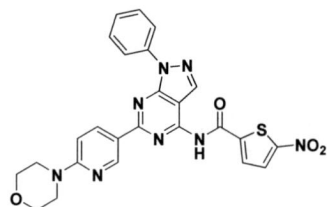
化合物 5 - 4 3

N - ( 6 - ( 6 - モルホリノピリジン - 3 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(6-morpholinopyridin-3-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 1 6 4】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.82 (br. s., 1H), 9.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.6, 1.2 Hz, 2H), 8.21 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.57-7.64 (m, 2H), 7.35-7.42 (m, 1H), 6.95 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.68-3.75 (m, 4H), 3.55-3.64 (m, 4H). MS(M+1):529. Yellow green solid.

10

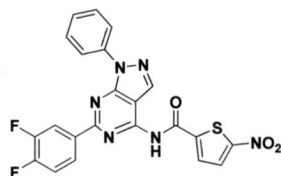
## 【 0 2 3 5】

化合物 5 - 4 4

N - ( 6 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(3,4-difluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 1 6 5】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.96 (br. s., 1H), 8.63 (s, 1H), 8.41 (ddd, J = 12.0, 8.1, 2.0 Hz, 1H), 8.32-8.38 (m, 2H), 8.21-8.30 (m, 3H), 7.60-7.69 (m, 3H), 7.39-7.46 (m, 1H). MS(M+1):479. Yellow solid.

20

30

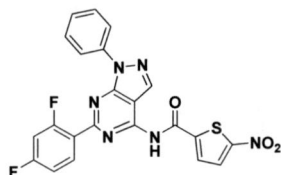
## 【 0 2 3 6】

化合物 5 - 4 5

N - ( 6 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(2,4-difluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 1 6 6】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.13 (br. s., 1H), 8.64 (s, 1H), 8.33-8.42 (m, 1H), 8.24-8.33 (m, 3H), 8.22 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.54-7.66 (m, 2H), 7.36-7.49 (m, 2H), 7.23-7.36 (m, 1H). MS(M+1):479. Yellow solid.

40

## 【 0 2 3 7】

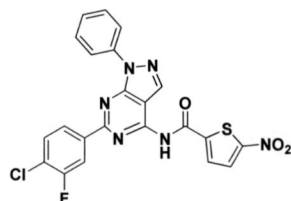
化合物 5 - 4 6

N - ( 6 - ( 4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3

50

, 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド  
 N-(6-(4-chloro-3-fluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 1 6 7】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.97 (br. s., 1H), 8.63 (s, 1H), 8.28-8.42 (m, 4H), 8.19-8.28 (m, 3H), 7.80 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57-7.69 (m, 2H), 7.37-7.48 (m, 1H).

MS(M+1):495. Yellow solid.

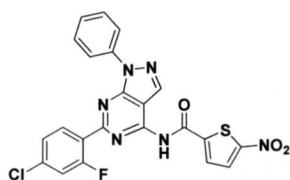
10

【 0 2 3 8】

化合物 5 - 4 7

N - ( 6 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド  
 N-(6-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 1 6 8】



<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.11 (br. s., 1H), 8.62 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.23-8.31 (m, 3H), 8.21 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.55-7.65 (m, 3H), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 1H). MS(M+1): 495. Yellow-brown solid.

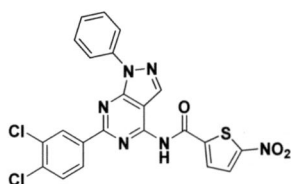
30

【 0 2 3 9】

化合物 5 - 4 8

N - ( 6 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド  
 N-(6-(3,4-dichlorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 1 6 9】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.96 (br. s., 1H), 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.36-8.39 (m, 1H), 8.35 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.16-8.21 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57-7.64 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 1H). MS(M+1) :511. Brown solid.

40

【 0 2 4 0】

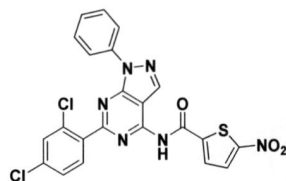
50

## 化合物 5 - 4 9

N - ( 6 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ]

ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(6-(2,4-dichlorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 1 7 0】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.32 (br. s., 1H), 8.69 (s, 1H), 8.36 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.19-8.26 (m, 3H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55-7.66 (m, 3H), 7.37-7.44 (m, 1H). MS(M+1):512. Yellow solid.

10

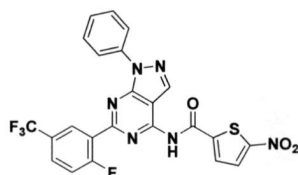
【 0 2 4 1】

## 化合物 5 - 5 0

N - ( 6 - ( 2 - フルオロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ]

ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(6-(2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 1 7 1】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.20 (br. s., 1H), 8.69 (s, 1H), 8.62 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.6, 1.2 Hz, 2H), 8.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.98-8.08 (m, 1H), 7.65-7.73 (m, 1H), 7.58-7.65 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 1H). MS(M+1): 529. Pale yellow solid.

30

【 0 2 4 2】

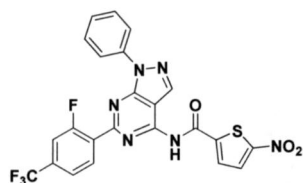
## 化合物 5 - 5 1

N - ( 6 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ]

ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(6-(2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 1 7 2】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.16 (br. s., 1H), 8.60 (s, 1H), 8.28-8.46 (m, 2H), 8.13-8.28 (m, 3H), 7.85 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50-7.63 (m, 2H), 7.32-7.43 (m, 1H). MS(M+1):529. Light khaki solid.

10

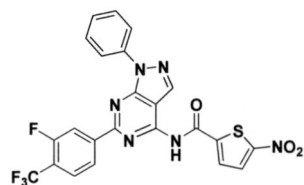
## 【 0 2 4 3】

化合物 5 - 5 2

N - ( 6 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 1 7 3】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.10 (br. s., 1H), 8.69 (s, 1H), 8.41-8.55 (m, 2H), 8.35 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.21-8.31 (m, 3H), 8.04 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61-7.72 (m, 2H), 7.41-7.51 (m, 1H). MS(M+1):529. Yellow solid.

20

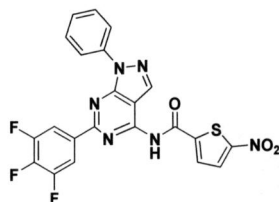
## 【 0 2 4 4】

化合物 5 - 5 3

5 - ニトロ - N - ( 1 - フェニル - 6 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) チオフエン - 2 - カルボキサミド

5-nitro-N-(1-phenyl-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide

## 【化 1 7 4】



<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.79 (br. s., 1H), 8.56 (s, 1H), 8.30 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.10-8.21 (m, 4H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.35-7.43 (m, 1H). MS(M+1):497. Yellow-brown solid.

40

## 【 0 2 4 5】

化合物 5 - 5 4

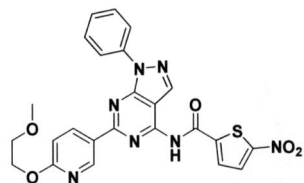
N - ( 6 - ( 6 - ( 2 - メトキシエトキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H

50

- ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(6-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 1 7 5】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.96 (br. s., 1H), 9.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.36 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 8.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.59-7.68 (m, 2H), 7.37-7.46 (m, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.43-4.52 (m, 2H), 3.70 (dd, J = 5.4, 3.9 Hz, 2H). MS(M+1):518. Yellow solid.

10

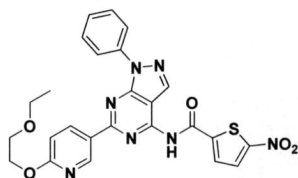
【 0 2 4 6 】

化合物 5 - 5 5

N - ( 6 - ( 6 - ( 2 - エトキシエトキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(6-(2-ethoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 1 7 6】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.84 (br. s., 1H), 9.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.32 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 2H), 8.20 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.55-7.64 (m, 2H), 7.34-7.42 (m, 1H), 6.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 5.6, 4.4 Hz, 2H), 3.68-3.77 (m, 2H), 3.51 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS(M+1):532. Yellow solid.

30

【 0 2 4 7 】

化合物 5 - 5 6

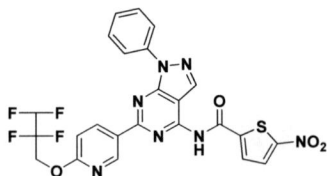
5 - ニトロ - N - ( 1 - フェニル - 6 - ( 6 - ( 2 , 2 , 3 , 3 - テトラフルオロプロポキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) チオフエン - 2 - カルボキサミド

5-nitro-N-(1-phenyl-6-(6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide

40



## 【化 1 7 7】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.03 (br. s., 1H), 9.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.77- 8.82 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.37 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.28-8.34 (m, 2H), 8.25-8.28 (m, 1H), 7.62-7.70 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.18 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 13.9 Hz, 2H). MS(M+1):574. Yellow solid.

10

## 【 0 2 4 8】

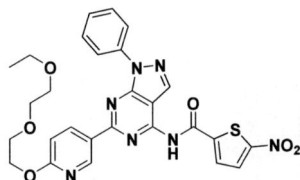
化合物 5 - 5 7

N - ( 6 - ( 6 - ( 2 - ( 2 - エトキシエトキシ ) エトキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 1 7 8】

20



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.88 (br. s., 1H), 9.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.33 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 8.8, 1.0 Hz, 2H), 8.21 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.57-7.65 (m, 2H), 7.35-7.43 (m, 1H), 6.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 5.4, 3.9 Hz, 2H), 3.78 (dd, J = 5.4, 3.9 Hz, 2H), 3.57-3.63 (m, 2H), 3.48-3.53 (m, 2H), 3.44 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.05-1.13 (m, 3H). MS(M+1):576. Beige solid.

30

## 【 0 2 4 9】

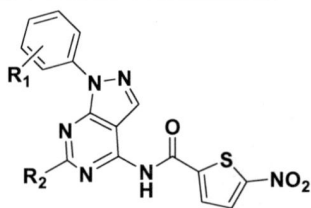
40

50

【表 7】

Table 6

Compound	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Hep3B LC <sub>50</sub> (uM)
6-1	2-Me	2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl	>3
6-2	2-Me	6-fluoropyridin-3-yl	>3
6-3	4-Me	2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl	0.87
6-4	4-Me	4-fluorophenyl	0.28
6-5	4-Me	6-fluoropyridin-3-yl	0.11
6-6	4-Me	6-methoxypyridin-3-yl	0.40
6-7	4-Me	4-chlorophenyl	0.29
6-8	4-Me	4-(trifluoromethyl)phenyl	0.35
6-9	4-Me	benzo[d][1,3]dioxol-5-yl	0.40
6-10	4-Me	2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl	0.62
6-11	4-Me	2,4-difluorophenyl	0.28
6-12	4-Me	6-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl	0.26
6-13	4-Me	6-(2-ethoxyethoxy)pyridin-3-yl	0.51
6-14	4-Me	6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl	0.22
6-15	4-OMe	cyclohexylamino	>1.25
6-16	4-OMe	cyclohexyloxy	1.36
6-17	4-OMe	6-methylpyridin-3-yl	0.19
6-18	4-OMe	4-fluorophenyl	0.18



10

20

30

40

50

6-19	4-OMe	6-fluoropyridin-3-yl	0.06
6-20	4-OMe	4-chlorophenyl	0.32
6-21	4-OMe	6-chloropyridin-3-yl	0.12
6-22	4-OMe	4-chloro-2-fluorophenyl	0.38
6-23	4-OMe	3,4-difluorophenyl	0.17
6-24	4-OMe	benzo[d][1,3]dioxol-5-yl	0.19
6-25	4-OMe	6-propoxypyridin-3-yl	0.21
6-26	4-OMe	6-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl	0.22
6-27	4-OMe	6-(2-ethoxyethoxy)pyridin-3-yl	0.21
6-28	4-OMe	6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl	0.19
6-29	4-OMe	4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl	0.82
6-30	4-OMe	4,4-dimethylcyclohexyl	1.32
6-31	3-Cl	2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl	>1.25
6-32	3-Cl	methyl L-prolinate	0.56
6-33	3-Cl	thiophen-3-yl	0.29
6-34	3-Cl	3-fluorophenyl	0.19
6-35	3-Cl	4-fluorophenyl	0.11
6-36	3-Cl	6-fluoropyridin-3-yl	0.09
6-37	3-Cl	3-chlorophenyl	0.23
6-38	3-Cl	4-chlorophenyl	0.38
6-39	3-Cl	benzo[d][1,3]dioxol-5-yl	0.27
6-40	3-Cl	3-(trifluoromethoxy)phenyl	0.48
6-41	3-Cl	2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl	0.32
6-42	3-Cl	2,4-bis(trifluoromethyl)phenyl	0.76
6-43	3-Cl	6-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl	0.09
6-44	3-Cl	6-(2-ethoxyethoxy)pyridin-3-yl	0.45

10

20

30

40

50

6-45	3-Cl	6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl	0.22
6-46	4-Cl	3-methyl-1H-pyrazol-1-yl	0.16
6-47	4-Cl	piperidin-1-yl	0.71
6-48	4-Cl	4-fluorophenyl	0.18
6-49	4-Cl	4-chlorophenyl	0.17
6-50	4-Cl	benzo[d][1,3]dioxol-5-yl	0.16
6-51	4-Cl	6-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl	0.05
6-52	4-Cl	6-(2-ethoxyethoxy)pyridin-3-yl	0.22
6-53	4-Cl	6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl	0.13
6-54	4-CF <sub>3</sub>	6-fluoropyridin-3-yl	0.13
6-55	4-CF <sub>3</sub>	4-chlorophenyl	0.78
6-56	4-CF <sub>3</sub>	6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl	0.20
6-57	4'-Bu	methoxy	0.70
6-58	4'-Bu	2-(dimethylamino)ethoxy	0.69
6-59	4'-Bu	2,2,3,3-tetrafluoropropoxy	0.50
6-60	4'-Bu	2-morpholinoethoxy	0.89
6-61	4'-Bu	2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy	0.54
6-62	4'-Bu	pyrrolidin-1-yl	0.71
6-63	4'-Bu	piperidin-1-yl	1.92
6-64	4'-Bu	3-methylpiperidin-1-yl	1.07
6-65	4'-Bu	3,3-difluoroazetidin-1-yl	0.32
6-66	4'-Bu	3,3-difluoropyrrolidin-1-yl	0.13
6-67	4'-Bu	4,4-difluoropiperidin-1-yl	0.73
6-68	4'-Bu	2-methylenepyrrolidin-1-yl	1.44
6-69	4'-Bu	methyl-L-prolinate	0.44
6-70	4'-Bu	L-prolinyl	>1.25

10

20

30

40

50

6-71	4'-Bu	2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl	0.28
6-72	4'-Bu	2-((2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)methyl)pyrrolidin-1-yl	0.67
6-73	4'-Bu	4-(tert-butyl)piperazin-1-yl	0.65
6-74	4'-Bu	1H-imidazol-1-yl	0.33
6-75	4'-Bu	1H-pyrazol-1-yl	0.24
6-76	4'-Bu	5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl	0.31
6-77	4'-Bu	3-methyl-1H-pyrazol-1-yl	0.25
6-78	4'-Bu	4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl	0.57
6-79	4'-Bu	2-fluorophenyl	0.69
6-80	4'-Bu	3-fluorophenyl	0.78
6-81	4'-Bu	4-fluorophenyl	0.94
6-82	4'-Bu	6-methoxypyridin-3-yl	0.38
6-83	4'-Bu	6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl	0.41
6-84	4-OCF <sub>3</sub>	TBSO-azetidin-1-yl	1.11
6-85	4-OCF <sub>3</sub>	3,3-difluoropyrrolidin-1-yl	0.20
6-86	4-OCF <sub>3</sub>	4-(tert-butyl)phenyl	3.46
6-87	4-OCF <sub>3</sub>	4-(tert-pentyl)phenyl	>2
6-88	4-OCF <sub>3</sub>	4-(trifluoromethyl)phenyl	0.42
6-89	3-F	4-fluorophenyl	0.12
6-90	3-F	6-fluoropyridin-3-yl	0.14
6-91	3-F	4-chlorophenyl	0.18
6-92	3-F	benzo[d][1,3]dioxol-5-yl	0.45
6-93	3-F	6-((2-methoxyethyl)(methyl)amino)pyridin-3-yl	0.40
6-94	3-F	6-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl	0.28
6-95	3-F	6-(2-ethoxyethoxy)pyridin-3-yl	0.29
6-96	3-F	6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl	0.35

10

20

30

40

50

6-97	4-F	3,3-difluoropyrrolidin-1-yl	0.57
6-98	4-F	4,4-difluoropiperidin-1-yl	0.43
6-99	4-F	(2S,6R)-2,6-dimethylmorpholinyl	0.61
6-100	4-F	Methyl L-prolinate	0.74
6-101	4-F	Ethyl L-prolinate	>1.25
6-102	4-F	(S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl	1.30
6-103	4-F	(S)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl	0.78
6-104	4-F	(S)-2-(ethoxymethyl)pyrrolidin-1-yl	0.38
6-105	4-F	2-(propoxymethyl)pyrrolidin-1-yl	0.42
6-106	4-F	(S)-2-(phenoxymethyl)pyrrolidin-1-yl	0.43
6-107	4-F	thiophen-3-yl	0.37
6-108	4-F	3-methyl-1H-pyrazol-1-yl	0.09
6-109	4-F	3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl	0.38
6-110	4-F	phenyl	0.23
6-111	4-F	pyridin-3-yl	0.09
6-112	4-F	pyrimidin-5-yl	0.22
6-113	4-F	2-fluorophenyl	0.40
6-114	4-F	3-fluorophenyl	0.20
6-115	4-F	4-fluorophenyl	0.22
6-116	4-F	6-fluoropyridin-3-yl	0.09
6-117	4-F	3-chlorophenyl	0.15
6-118	4-F	4-chlorophenyl	0.25
6-119	4-F	6-chloropyridin-3-yl	0.08
6-120	4-F	6-methylpyridin-3-yl	0.25
6-121	4-F	6-methoxypyridin-3-yl	0.07
6-122	4-F	4-(trifluoromethyl)phenyl	0.28

10

20

30

40

50

6-123	4-F	4-(trifluoromethoxy)phenyl	0.34
6-124	4-F	benzo[d][1,3]dioxol-5-yl	0.55
6-125	4-F	3,4-difluorophenyl	0.10
6-126	4-F	2,4-difluorophenyl	0.35
6-127	4-F	4-chloro-3-fluorophenyl	0.15
6-128	4-F	4-chloro-2-fluorophenyl	0.07
6-129	4-F	4-chloro-2-ethoxyphenyl	>3
6-130	4-F	6-(2-(dimethylamino)ethoxy)pyridin-3-yl	0.26
6-131	4-F	6-((2-methoxyethyl)(methyl)amino)pyridin-3-yl	0.37
6-132	4-F	4-propoxyphenyl	0.43
6-133	4-F	6-propoxypyridin-3-yl	0.16
6-134	4-F	6-(2-hydroxyethoxy)pyridin-3-yl	0.22
6-135	4-F	6-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl	0.22
6-136	4-F	6-(2-ethoxyethoxy)pyridin-3-yl	0.26
6-137	4-F	6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl	0.18
6-138	4-F	2-fluoro-4-(2-methoxyethoxy)phenyl	> 1.25
6-139	4-F	6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)-4-methylpyridin-3-yl	0.21
6-140	4-F	4-chloro-2-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)phenyl	4.83
6-141	4-F	6-morpholinopyridin-3-yl	0.42
6-142	4-F	4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl	0.74
6-143	4-F	4-methylcyclohexyl	1.02
6-144	4-F	4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl	0.55
6-145	4-F	4,4-dimethylcyclohexyl	0.89

## 【 0 2 5 0 】

化合物 6 - 1

( S ) - N - ( 6 - ( 2 - ( ヒドロキシメチル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 1 - ( o - トリル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

(S)-N-(6-(2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-1-(o-tolyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

10

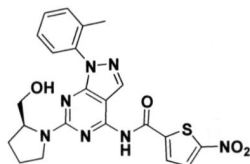
20

30

40

50

## 【化 1 7 9】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.46 (br. s., 1H), 8.29 (br. s., 1H), 8.23 (br. s., 2H), 7.30-7.47 (m, 4H), 4.62 (br. s., 1H), 4.23 (br. s., 1H), 4.01 (br. s., 1H), 3.50 (br. s., 4H), 2.17 (s, 3H), 1.85-2.07 (m, 3H), 1.76-1.85 (m, 1H). MS(M+1): 480. Yellow solid.

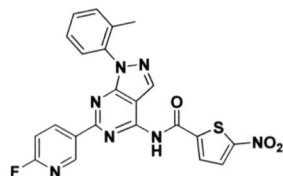
10

## 【 0 2 5 1】

化合物 6 - 2

N - ( 6 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( o - トリル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-(o-tolyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 1 8 0】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.11 (br. s., 1H), 9.17 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.76 (td,  $J = 8.3, 2.4$  Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.38 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.27 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.49-7.59 (m, 3H), 7.41-7.49 (m, 1H), 7.35 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 2.16 (s, 3H). MS(M+1): 476. Light yellow solid.

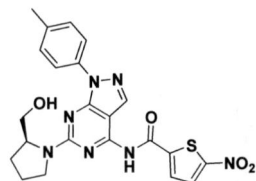
20

## 【 0 2 5 2】

化合物 6 - 3

( S ) - N - ( 6 - ( 2 - ( ヒドロキシメチル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 1 - ( p - トリル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
(S)-N-(6-(2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-1-(p-tolyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 1 8 1】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.46 (br. s., 1H), 8.26 (br. s., 1H), 8.19-8.24 (m, 2H), 8.08-8.15 (m,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.24-7.38 (m,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 4.73 (br. s., 1H), 4.25 (br. s., 1H), 3.49-3.74 (m, 4H), 2.32-2.43 (m, 3H), 1.93-2.13 (m, 3H), 1.91 (br. s., 1H). MS (M+1): 480. Yellow solid.

40

## 【 0 2 5 3】

化合物 6 - 4

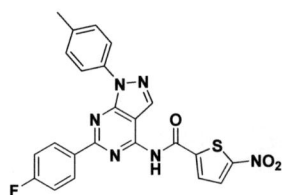
50



N - ( 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - ( p - トリル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(4-fluorophenyl)-1-(p-tolyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 1 8 2】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.03 (br. s., 1H), 8.51-8.66 (m, 3H), 8.36 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.06-8.19 (m, 2H), 7.35-7.52 (m, 4H), 2.41 (s, 3H).

MS(M+1):475. Yellow solid.

10

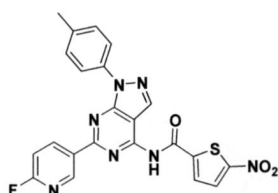
【 0 2 5 4 】

化合物 6 - 5

N - ( 6 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( p - トリル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-(p-tolyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 1 8 3】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.11 (br. s., 1H), 9.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.94 (td, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.31 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.10-8.20 (m, 2H), 7.39-7.49 (m, 3H), 2.41 (s, 3H). MS(M+1):476. Light khaki solid.

30

【 0 2 5 5 】

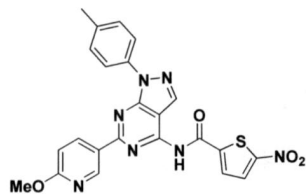
化合物 6 - 6

N - ( 6 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( p - トリル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(6-methoxypyridin-3-yl)-1-(p-tolyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 1 8 4】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.97 (br. s., 1H), 9.27 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.67 (dd,  $J$  = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.35 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 8.09-8.18 (m,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.38-7.47 (m,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.01 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). MS(M+1):488. Yellow solid.

10

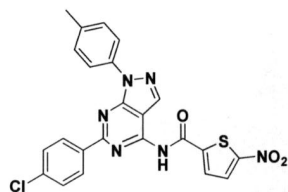
## 【 0 2 5 6】

化合物 6 - 7

N - ( 6 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( p - トリル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(4-chlorophenyl)-1-(p-tolyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 1 8 5】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.05 (br. s., 1H), 8.61 (s, 1H), 8.49-8.57 (m, 2H), 8.34 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.26 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.08-8.16 (m, 2H), 7.63-7.71 (m, 2H), 7.45 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H). MS(M+1):491. Silver solid.

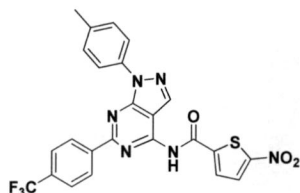
20

## 【 0 2 5 7】

化合物 6 - 8

5 - ニトロ - N - ( 1 - ( p - トリル ) - 6 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) チオフエン - 2 - カルボキサミド  
5-nitro-N-(1-(p-tolyl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide

## 【化 1 8 6】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.10 (br. s., 1H), 8.70 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.37 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.26 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.08-8.17 (m, 2H), 7.91-7.99 (m,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H). MS(M+1):525. Silver solid.

40

## 【 0 2 5 8】

化合物 6 - 9

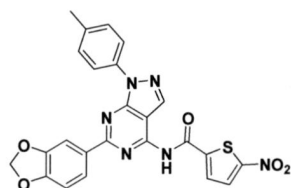
N - ( 6 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) - 1 - ( p - トリル ) -

50

1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カ  
 ルボキサミド

N-(6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1-(p-tolyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-  
 5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 1 8 7】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.84 (br. s., 1H), 8.54 (s, 1H), 8.34 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.06-8.16 (m, 3H), 7.96 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 2.40 (s, 3H). MS(M+1):501. Yellow solid.

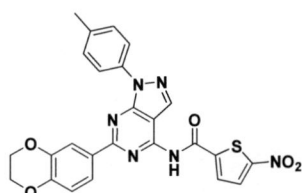
【 0 2 5 9 】

化合物 6 - 1 0

N - ( 6 - ( 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 6 - イル ) - 1 - ( p - トリル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオ  
 フェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-1-(p-tolyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyri  
 midin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 1 8 8】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.91 (br. s., 1H), 8.55 (s, 1H), 8.35 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 8.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.06-8.15 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 7.98-8.06 (m, 2H), 7.40-7.4 9 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.24-4.39 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).MS(M +1): 515. Khaki solid.

【 0 2 6 0 】

化合物 6 - 1 1

N - ( 6 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 1 - ( p - トリル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(2,4-difluorophenyl)-1-(p-tolyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitr  
 othiophene-2-carboxamide

10

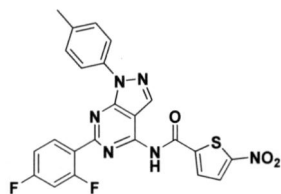
20

30

40

50

## 【化 1 8 9】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.14 (br. s., 1H), 8.61 (s, 1H), 8.34 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.29 (td, J = 8.8, 6.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.06-8.17 (m, 2H), 7.44 (d dd, J = 11.4, 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.35-7.41 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 7.22-7.34 (m, 1H), 2.38 (s, 4H). MS(M+1):493. Light yellow solid.

10

## 【 0 2 6 1】

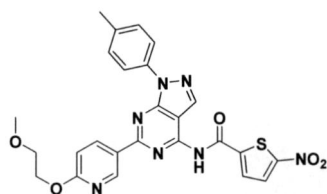
化合物 6 - 1 2

N - ( 6 - ( 6 - ( 2 - メトキシエトキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( p - トリル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(6-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1-(p-tolyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

20

## 【化 1 9 0】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.91 (br. s., 1H), 9.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.04- 8.15 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 7.36-7.46 (m, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.33- 4.55 (m, 2H), 3.63-3.77 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). MS(M+1): 532. Khaki solid.

30

## 【 0 2 6 2】

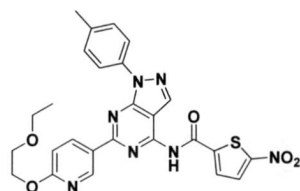
化合物 6 - 1 3

N - ( 6 - ( 6 - ( 2 - エトキシエトキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( p - トリル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(6-(2-ethoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1-(p-tolyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 1 9 1】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.89 (br. s., 1H), 9.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.34 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.05- 8.13 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 7.36-7.47 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 5.6, 4.2 Hz, 2H), 3.70-3.78 (m, 2H), 3.51 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.14 (t, J = 6.8 Hz, 3H). MS(M+1): 546. Yellow solid.

10

## 【 0 2 6 3】

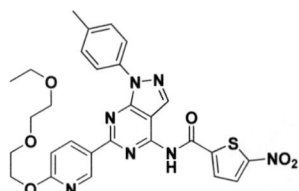
化合物 6 - 1 4

N - ( 6 - ( 6 - ( 2 - ( 2 - エトキシエトキシ ) エトキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( p - トリル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)-1-(p-tolyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

20

## 【化 1 9 2】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):δ 11.87 (br. s., 1H), 9.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.33 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.03-8.15 (m, 2H), 7.36-7.44 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 5.4, 3.9 Hz, 2H), 3.78 (dd, J = 5.4, 3.9 Hz, 2H), 3.58-3.64 (m, 2H), 3.47-3.55 (m, 2H), 3.44 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.10 (t, J = 6.8 Hz, 3H). MS(M+1):590. Yellow solid.

30

## 【 0 2 6 4】

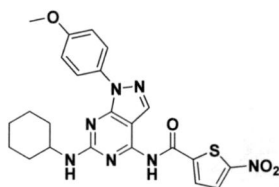
化合物 6 - 1 5

N - ( 6 - ( シクロヘキシルアミノ ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(cyclohexylamino)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 1 9 3】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.68 (br., 1H), 8.12-8.29 (m, 2H), 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.29 (br., 1H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 4H), 1.93 (d, J = 18.6 Hz, 2H), 1.68- 1.83 (m, 2H), 1.62 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.34 (br. s., 4H), 1.23 (br. s., 1H). MS(M+1):494. Yellow solid.

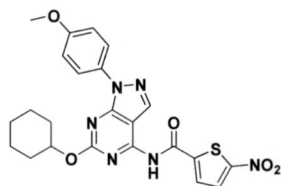
10

## 【 0 2 6 5】

化合物 6 - 1 6

N - ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(6-(cyclohexyloxy)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 1 9 4】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.08 (br. s., 1H), 8.48 (s, 1H), 8.32 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.98-8.07 (m, J = 9.3 Hz, 2H), 7.09-7.18 (m, J = 9.3 Hz, 2H), 5.02-5.15 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.00 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.50- 1.67 (m, 3H), 1.34-1.50 (m, 3H). MS(M+1):495. Yellow solid.

20

30

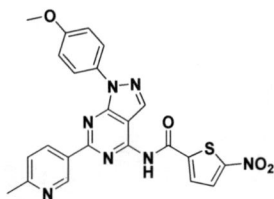
## 【 0 2 6 6】

化合物 6 - 1 7

N - ( 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 6 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-methoxyphenyl)-6-(6-methylpyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 1 9 5】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.91 (s, 1H), 9.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.34 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.55 (s, 3H). MS(M+1):488. Orange solid.

40

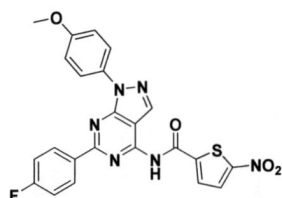
50

## 【 0 2 6 7 】

化合物 6 - 1 8

N - ( 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾロ  
[ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(6-(4-fluorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)  
-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 1 9 6 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.04 (br. s., 1H), 8.54-8.62 (m, 3H), 8.36 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.09-8.17 (m, 2H), 7.37-7.47 (m, 2H), 7.17-7.24 (m, 2H), 3.86 (s, 3H). MS(M+1):491. Yellow solid.

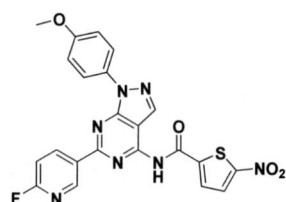
10

## 【 0 2 6 8 】

化合物 6 - 1 9

N - ( 6 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H -  
ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボ  
キサミド  
N-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 1 9 7 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.06 (br. s., 1H), 9.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.93 (td, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.37 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.09-8.18 (m, J = 9.3 Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.15-7.24 (m, J = 9.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H). MS(M+1):492. Yellow solid.

30

## 【 0 2 6 9 】

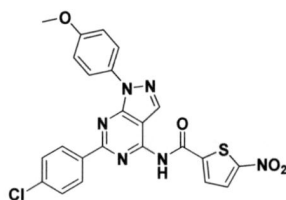
化合物 6 - 2 0

N - ( 6 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ]  
ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(6-(4-chlorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

50

## 【化 1 9 8】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.98 (br. s., 1H), 8.56 (s, 1H), 8.46-8.52 (m,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 8.37 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.06-8.12 (m,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.63 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.17 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H). MS(M+1) : 507. Yellow solid.

10

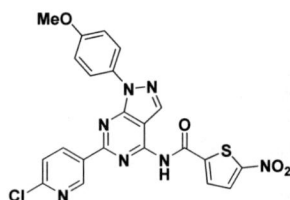
## 【 0 2 7 0】

化合物 6 - 2 1

N - ( 6 - ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(6-chloropyridin-3-yl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 1 9 9】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.07 (br. s., 1H), 9.44 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.79 (dd,  $J$  = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.38 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.08-8.17 (m, 2H), 7.76 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 3.79-3.90 (m, 3H). MS(M+1):508. Black solid.

30

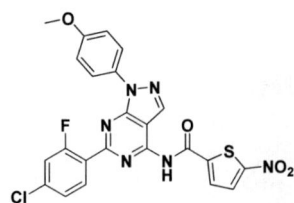
## 【 0 2 7 1】

化合物 6 - 2 2

N - ( 6 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 2 0 0】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.12 (br. s., 1H), 8.59 (s, 1H), 8.35 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.19-8.27 (m, 2H), 8.11 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.62 (dd,  $J$  = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd,  $J$  = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H). MS(M+1):525. Yellow solid

40

50



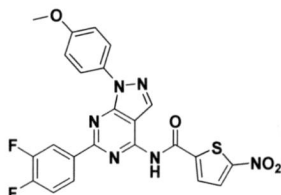
## 【 0 2 7 2 】

化合物 6 - 2 3

N - ( 6 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(3,4-difluorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 2 0 1 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.89 (br. s., 1H), 8.56 (s, 1H), 8.28-8.41 (m, 3H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.04-8.11 (m, 2H), 7.62 (dt, J = 10.3, 8.6 Hz, 1H), 7.11-7.21 (m, 2H), 3.85 (s, 3H). MS(M+1):509. Orange solid.

10

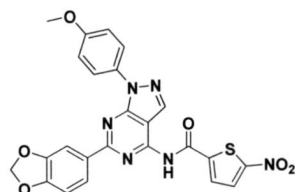
## 【 0 2 7 3 】

化合物 6 - 2 4

N - ( 6 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 2 0 2 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.87 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.37 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.08-8.18 (m, 3H), 7.98 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 3.86 (s, 3H). MS(M+1):517. Orange solid.

30

## 【 0 2 7 4 】

化合物 6 - 2 5

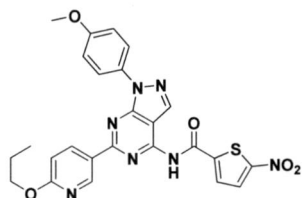
N - ( 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 6 - ( 6 - プロポキシピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-methoxyphenyl)-6-(6-propoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

50

## 【化 2 0 3】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.90 (br. s., 1H), 9.23 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 8.64 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.35 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.09-8.15 (m, 2H), 7.13-7.21 (m, 2H), 6.96 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 4.30 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.77 (sxt,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 0.99 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H). MS(M+1):532. Orange solid.

10

## 【 0 2 7 5】

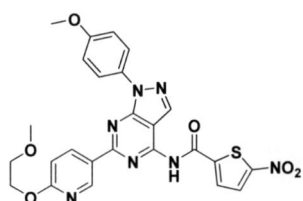
化合物 6 - 2 6

N - ( 6 - ( 6 - ( 2 - メトキシエトキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(6-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

20

## 【化 2 0 4】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.90 (br. s., 1H), 9.23 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 8.65 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.35 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.08-8.15 (m, 2H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.00 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 4.42-4.52 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.66-3.72 (m, 2H). MS(M+1):548. Orange solid.

30

## 【 0 2 7 6】

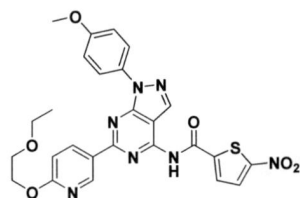
化合物 6 - 2 7

N - ( 6 - ( 6 - ( 2 - エトキシエトキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(6-(2-ethoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 2 0 5】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.85 (br. s., 1H), 9.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.33 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.05-8.14 (m, 2H), 7.10-7.19 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 5.4, 3.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (dd, J = 5.4, 3.9 Hz, 2H), 3.51 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.09- 1.17 (m, 3H). MS(M+1):562. Yellow solid.

10

## 【 0 2 7 7 】

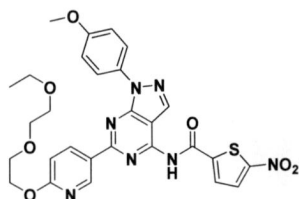
化合物 6 - 2 8

N - ( 6 - ( 6 - ( 2 - ( 2 - エトキシエトキシ ) エトキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

20

## 【化 2 0 6】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.79 (br. s., 1H), 9.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.31 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.04-8.11 (m, J = 8.8 Hz, 2H), 7.09-7.16 (m, J = 9.3 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 5.6, 4.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.75-3.80 (m, 2H), 3.57-3.62 (m, 2H), 3.48-3.53 (m, 2H), 3.43 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS(M+1):606. Yellow solid.

30

## 【 0 2 7 8 】

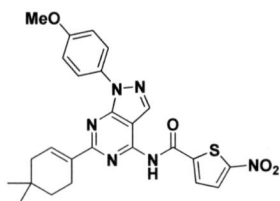
化合物 6 - 2 9

N - ( 6 - ( 4 , 4 - ジメチルシクロヘキサン - 1 - エン - 1 - イル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 2 0 7】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.78 (br. s., 1H), 8.49 (s, 1H), 8.32 (br. s., 1H), 8.22 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.02-8.18 (m,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.37 (br. s., 1H), 7.07-7.21 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.63 (br. s., 2H), 2.02-2.19 (m, 2H), 1.52 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 0.96 (s, 6H).  $M$   $S(M+1)$ : 505. Yellow solid.

10

## 【 0 2 7 9】

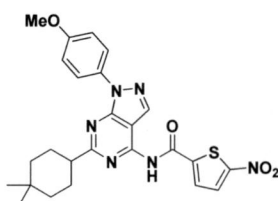
化合物 6 - 3 0

N - ( 6 - ( 4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(4,4-dimethylcyclohexyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

20

## 【化 2 0 8】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.07 (br. s., 1H), 8.52 (s, 1H), 8.28 (br. s., 1H), 8.21 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.96-8.11 (m,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.06-7.20 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.76-2.85 (m, 1H), 1.77-1.94 (m, 4H), 1.50 (d,  $J = 12.7$  Hz, 2H), 1.34 (td,  $J = 12.6, 5.1$  Hz, 2H), 0.97 (d,  $J = 3.4$  Hz, 6H).  $MS(M+1)$ : 507. Yellow solid.

30

## 【 0 2 8 0】

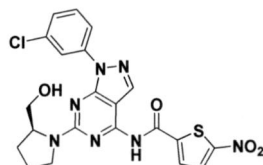
化合物 6 - 3 1

( S ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 6 - ( 2 - ( ヒドロキシメチル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

(S)-N-(1-(3-chlorophenyl)-6-(2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 2 0 9】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.53 (br. s., 1H), 8.44 (br. s., 1H), 8.25-8.36 (m, 3H), 8.18-8.25 (m, 1H), 7.56 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.30-7.38 (m, 1H), 4.73 (br. s., 1H), 4.26 (br. s., 1H), 3.66 (br. s., 4H), 2.06 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 1.92 (d, J = 6.8 Hz, 1H).

MS(M+1):500. Orange solid.

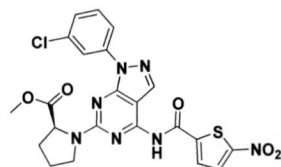
10

## 【 0 2 8 1】

## 化合物 6 - 3 2

メチル ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 4 - ( 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - L - プロミネーテート  
methyl (1-(3-chlorophenyl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d] pyrimidin-6-yl)-L-prolinate

## 【化 2 1 0】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.66 (br. s., 1H), 8.24-8.35 (m, 3H), 8.16-8.24 (m, 2H), 7.53 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.57-4.64 (m, 1H), 3.71-3.88 (m, 2H), 3.57-3.71 (m, 3H), 2.41 (dt, J = 8.2, 4.0 Hz, 1H), 1.93-2.15 (m, 3H).

MS(M+1): 528. Yellow solid.

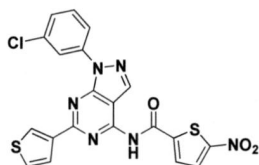
20

## 【 0 2 8 2】

## 化合物 6 - 3 3

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 6 - ( チオフエン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(1-(3-chlorophenyl)-6-(thiophen-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 2 1 1】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.10 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 2.9, 1.0 Hz, 1H), 8.37-8.43 (m, 3H), 8.27 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.91-7.97 (m, 1H), 7.73-7.78 (m, 1H), 7.68 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 1H). MS(M+1): 483. Pale green solid.

30

40

## 【 0 2 8 3】

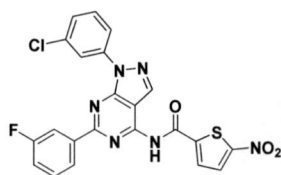
## 化合物 6 - 3 4

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 6 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [

50

3, 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
 N-(1-(3-chlorophenyl)-6-(3-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 2 1 2】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.06 (br. s., 1H), 8.67 (s, 1H), 8.39 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.33-8.38 (m, 3H), 8.22-8.28 (m, 2H), 7.62-7.72 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.45 (td, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H). MS(M+1): 495. Yellow solid.

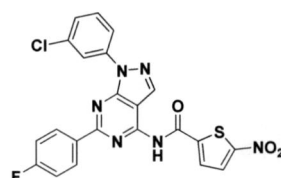
10

【 0 2 8 4 】

化合物 6 - 3 5

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
 N-(1-(3-chlorophenyl)-6-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 2 1 3】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.01 (br. s., 1H), 8.60 (s, 1H), 8.48-8.57 (m, 2H), 8.30-8.37 (m, 3H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.60-7.68 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.37-7.44 (m, 2H). MS(M+1): 495. Yellow solid.

20

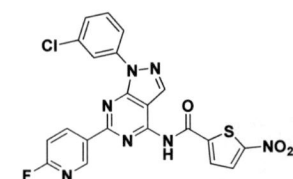
30

【 0 2 8 5 】

化合物 6 - 3 6

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 6 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
 N-(1-(3-chlorophenyl)-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 2 1 4】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.06 (br. s., 1H), 9.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.89 (td, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.28-8.40 (m, 3H), 8.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H). MS(M+1): 496. Pale yellow solid.

40

50

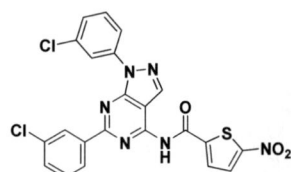
## 【 0 2 8 6 】

化合物 6 - 3 7

N - ( 1 , 6 - ビス ( 3 - クロロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1,6-bis(3-chlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 2 1 5 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.07 (br. s., 1H), 8.67 (s, 1H), 8.51-8.55 (m, 1H), 8.45 (dt, J = 7.0, 1.9 Hz, 1H), 8.39 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.32 (ddd, J = 8.3, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.61-7.71 (m, 3H), 7.47-7.52 (m, 1H). MS(M+1): 511. Pale yellow solid.

10

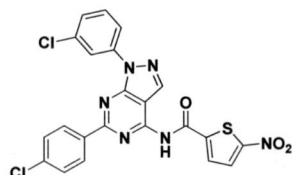
## 【 0 2 8 7 】

化合物 6 - 3 8

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 6 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(3-chlorophenyl)-6-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 2 1 6 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.02 (br. s., 1H), 8.62 (s, 1H), 8.44-8.54 (m, 2H), 8.37 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.29-8.35 (m, 2H), 8.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.60-7.71 (m, 3H), 7.43-7.50 (m, 1H). MS(M+1): 511. Pale yellow solid.

20

30

## 【 0 2 8 8 】

化合物 6 - 3 9

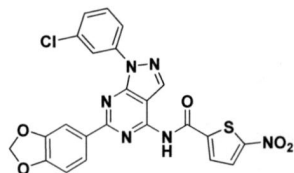
N - ( 6 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1-(3-chlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

50

## 【化 2 1 7】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.93 (br. s., 1H), 8.59 (s, 1H), 8.39 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.29-8.35 (m, 2H), 8.25 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.13 (dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.66 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.41-7.50 (m, 1H), 7.12 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.15 (s, 2H). MS(M+1):521. Orange solid.

10

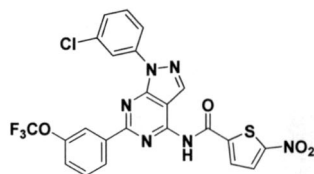
## 【 0 2 8 9】

化合物 6 - 4 0

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 6 - ( 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(3-chlorophenyl)-6-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 2 1 8】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.02 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (dt,  $J = 7.8, 1.2$  Hz, 1H), 8.38-8.45 (m, 2H), 8.36 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.17-8.31 (m, 2H), 7.74 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.65 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.55-7.62 (m, 1H), 7.40-7.52 (m, 1H). MS(M+1): 561. Yellow solid.

30

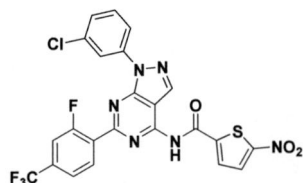
## 【 0 2 9 0】

化合物 6 - 4 1

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 6 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(3-chlorophenyl)-6-(2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 2 1 9】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.27 (br. s., 1H), 8.69 (s, 1H), 8.43-8.50 (m, 2H), 8.36 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.29 (dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz, 1H), 8.24 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.63 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H). MS(M+1):563. Ashy solid.

40

50



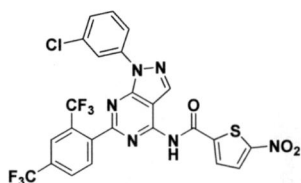
## 【 0 2 9 1 】

## 化合物 6 - 4 2

N - ( 6 - ( 2 , 4 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(2,4-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1-(3-chlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 2 2 0 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.43 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.32-8.40 (m, 2H), 8.27-8.32 (m, 2H), 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.14-8.22 (m, 2H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.42-7.51 (m, 1H). MS(M+1): 613. White solid.

10

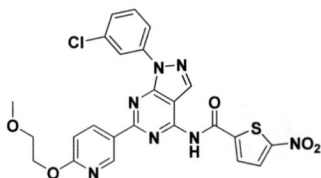
## 【 0 2 9 2 】

## 化合物 6 - 4 3

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 6 - ( 6 - ( 2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(3-chlorophenyl)-6-(6-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 2 2 1 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.88 (br. s., 1H), 9.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26-8.38 (m, 3H), 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38-7.47 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.43-4.53 (m, 2H), 3.65-3.78 (m, 2H), 3.34 (s, 3H). MS(M+1): 552. Light yellow solid.

30

## 【 0 2 9 3 】

## 化合物 6 - 4 4

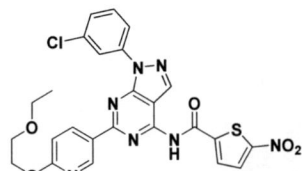
N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 6 - ( 6 - ( 2 - エトキシエトキシ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(3-chlorophenyl)-6-(6-(2-ethoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

50

## 【化 2 2 2】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.91 (br. s., 1H), 9.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.28 - 8.37 (m, 3H), 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41-7.49 (m, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 5.6, 4.2 Hz, 2H), 3.70-3.79 (m, 2H), 3.52 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS(M+1): 566.

Light yellow solid.

10

## 【 0 2 9 4】

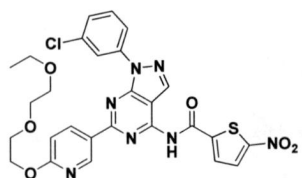
化合物 6 - 4 5

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 6 - ( 6 - ( 2 - ( 2 - エトキシエトキシ ) エトキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(3-chlorophenyl)-6-(6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

20

## 【化 2 2 3】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.80 (br. s., 1H), 9.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.40- 8.59 (m, 2H), 8.13-8.40 (m, 4H), 7.51-7.69 (m, 1H), 7.33-7.49 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.38- 4.50 (m, 2H), 3.74-3.83 (m, 2H), 3.57-3.63 (m, 2H), 3.48-3.54 (m, 2H), 3.44 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS(M+1): 610. Brown solid.

30

## 【 0 2 9 5】

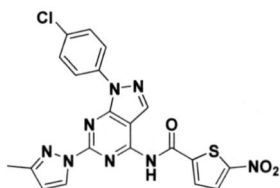
化合物 6 - 4 6

N - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 6 - ( 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-chlorophenyl)-6-(3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 2 2 4】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.34 (br. s., 1H), 8.56-8.73 (m, 2H), 8.20-8.41 (m, 4H), 7.65-7.73 (m, 2H), 6.44-6.52 (m, 1H), 2.32-2.36 (m, 3H). MS(M+1): 481. Yellow solid.

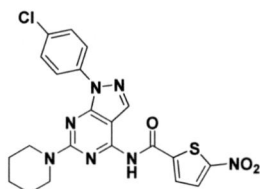
50

## 【 0 2 9 6 】

化合物 6 - 4 7

N - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド  
 N-(1-(4-chlorophenyl)-6-(piperidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 2 2 5 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.49 (br. s., 1H), 8.27-8.34 (m, 2H), 8.19-8.27 (m, 3H), 7.58-7.65 (m, 2H), 3.89 (d, J = 5.4 Hz, 4H), 1.64-1.72 (m, 2H), 1.53-1.64 (m, 4H). MS(M +1): 484. Orange solid.

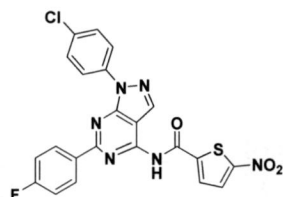
10

## 【 0 2 9 7 】

化合物 6 - 4 8

N - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド  
 N-(1-(4-chlorophenyl)-6-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 2 2 6 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.64 (s, 1H), 8.54-8.63 (m, 2H), 8.29-8.41 (m, 3H), 8.26 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 8.8 Hz, 2H). MS(M+1): 495. Yellow orange solid.

20

30

## 【 0 2 9 8 】

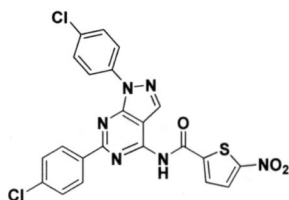
化合物 6 - 4 9

N - ( 1 , 6 - ビス ( 4 - クロロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド  
 N-(1,6-bis(4-chlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

50

## 【化 2 2 7】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.14 (br. s., 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.34 (d,  $J = 8.8$  Hz, 3H), 8.25 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.66 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), MS(M+1): 511., Khaki solid.

10

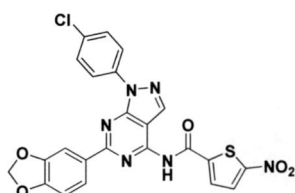
## 【 0 2 9 9】

化合物 6 - 5 0

N - ( 6 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 2 2 8】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.94 (br. s., 1H), 8.62 (s, 1H), 8.33-8.38 (m, 3H), 8.23 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.18 (dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.65-7.75 (m, 2H), 7.09 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.15 (s, 2H). MS(M+1):521. Light orange solid.

20

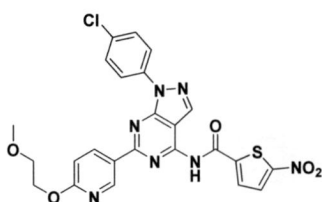
## 【 0 3 0 0】

化合物 6 - 5 1

N - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 6 - ( 6 - ( 2 - メトキシエトキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-chlorophenyl)-6-(6-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 2 2 9】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.97 (br. s., 1H), 9.27 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.69 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.29-8.39 (m, 3H), 8.25 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.66- 7.75 (m, 2H), 7.01 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.48 (dd,  $J = 5.6, 3.7$  Hz, 2H), 3.66-3.77 (m, 2H), 3.32 (s, 3H). MS(M+1):552. Khaki solid.

30

40

50

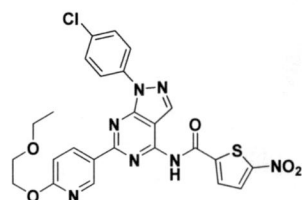
## 【 0 3 0 1 】

化合物 6 - 5 2

N - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 6 - ( 6 - ( 2 - エトキシエトキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-chlorophenyl)-6-(6-(2-ethoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 2 3 0 】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.92 (br. s., 1H), 9.23 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.65 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.28-8.37 (m, 3H), 8.24 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.61-7.72 (m, 2H), 6.99 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 4.37-4.50 (m, 2H), 3.69-3.80 (m, 2H), 3.52 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.08-1.19 (m, 3H). MS(M+1): 566. Khaki solid.

10

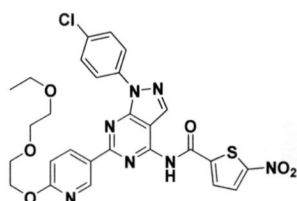
## 【 0 3 0 2 】

化合物 6 - 5 3

N - ( 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 6 - ( 6 - ( 2 - ( 2 - エトキシエトキシ ) エトキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-chlorophenyl)-6-(6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 2 3 1 】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.91 (br. s., 1H), 9.23 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 8.64 (dd,  $J$  = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26-8.39 (m, 3H), 8.23 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.60 -7.71 (m, 2H), 6.98 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 4.42-4.52 (m, 2H), 3.74-3.84 (m, 2H), 3.58 -3.66 (m, 2H), 3.49-3.55 (m, 2H), 3.44 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 1.07-1.13 (m, 3H). MS (M+1):610. Brown solid.

30

## 【 0 3 0 3 】

化合物 6 - 5 4

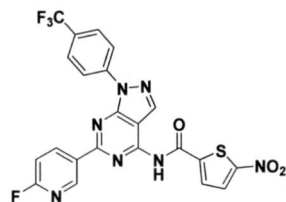
N - ( 6 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

50

## 【化 2 3 2】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.08 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.94-9.07 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.57-8.66 (m,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.40 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.20-8.17 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.88-7.99 (m,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H). MS(M+1):530.

White brown solid.

10

## 【 0 3 0 4】

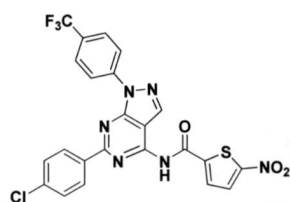
化合物 6 - 5 5

N - ( 6 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(4-chlorophenyl)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

20

## 【化 2 3 3】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.12 (br. s., 1H), 8.70 (s, 2H), 8.59 (t,  $J = 7.8$  Hz, 3H), 8.37 (br. s., 1H), 8.27 (br. s., 1H), 8.02 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.67 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H).

MS(M+1):545. Lavender solid.

30

## 【 0 3 0 5】

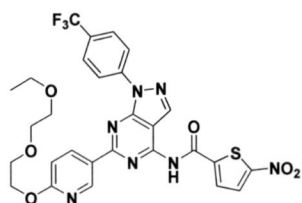
化合物 6 - 5 6

N - ( 6 - ( 6 - ( 2 - ( 2 - エトキシエトキシ ) エトキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 2 3 4】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.98 (br. s., 1H), 9.29 (br. s., 1H), 8.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54-8.63 (m, J = 7.8 Hz, 2H), 8.35 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.93-8.06 (m, J = 7.8 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.48 (br. s., 2H), 3.79 (br. s., 2H), 3.57-3.62 (m, 2H), 3.50-3.54 (m, 2H), 3.44 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 6.8 Hz, 3H). MS(M+1):644. Yellow solid.

10

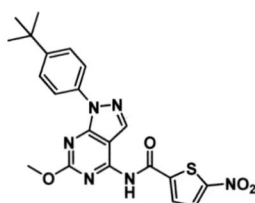
## 【 0 3 0 6】

化合物 6 - 5 7

N - ( 1 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 6 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド  
N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-methoxy-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

20

## 【化 2 3 5】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.14 (br. s., 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.08-8.14 (m, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56-7.63 (m, J = 8.8 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 1.34 (s, 9H). MS (M+1) : 453. Light yellow solid.

30

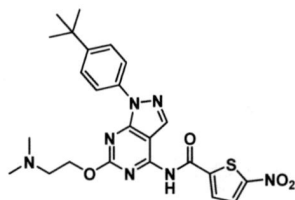
## 【 0 3 0 7】

化合物 6 - 5 8

N - ( 1 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 6 - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エトキシ ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド  
N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(2-(dimethylamino)ethoxy)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 2 3 6】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.14 (br. s., 1H), 9.58 (br. s., 1H), 8.55 (s, 1H), 8.32 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.24 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.03-8.10 (m,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.57-7.63 (m,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.78 (dd,  $J = 5.6, 4.2$  Hz, 2H), 3.58-3.66 (m, 2H), 2.89 (s, 6H), 1.35 (s, 9H). MS ( $M+1$ ): 510. Yellow solid.

10

## 【 0 3 0 8】

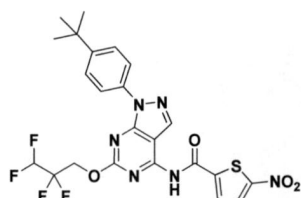
化合物 6 - 5 9

N - ( 1 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 6 - ( 2 , 2 , 3 , 3 - テトラフルオロプロポキシ ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

20

## 【化 2 3 7】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.24 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.34 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.03-8.09 (m,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.57-7.63 (m,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.68 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 5.03 (t,  $J = 13.9$  Hz, 2H), 1.35 (s, 9H). MS( $M+1$ ):553.

30

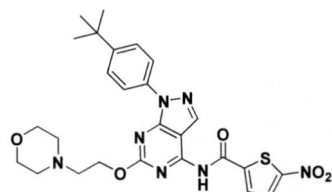
## 【 0 3 0 9】

化合物 6 - 6 0

N - ( 1 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 6 - ( 2 - モルホリノエトキシ ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(2-morpholinoethoxy)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 2 3 8】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.51 (s, 1H), 8.32 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.04-8.11 (m,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.56-7.62 (m,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.55 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.52-3.58 (m, 4H), 2.76 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 1.34 (s, 9H). MS( $M+1$ ):552.

40

50



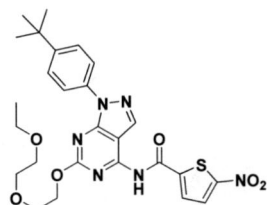
## 【 0 3 1 0 】

## 化合物 6 - 6 1

N - ( 1 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 6 - ( 2 - ( 2 - エトキシエトキシ ) エトキシ ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 2 3 9 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.11 (br. s., 1H), 8.51 (s, 1H), 8.32 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.05-8.10 (m, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56-7.61 (m, J = 8.8 Hz, 2H), 4.52-4.59 (m, 2H), 3.79-3.85 (m, 2H), 3.57-3.63 (m, 2H), 3.46-3.51 (m, 2H), 3.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.04-1.10 (m, 3H). MS(M+1):555. Light green solid

10

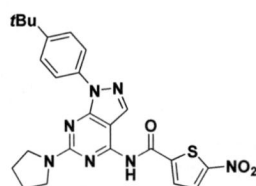
## 【 0 3 1 1 】

## 化合物 6 - 6 2

N - ( 1 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 6 - ( ピロリジン - 1 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(pyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 2 4 0 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.20-8.28 (m, J = 8.8 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.46-7.52 (m, J = 8.8 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 1.89-1.99 (m, 4H), 1.32 (s, 9H). MS(M+1):492.

30

## 【 0 3 1 2 】

## 化合物 6 - 6 3

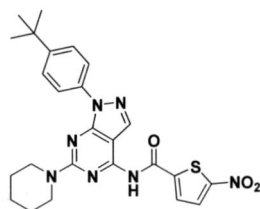
N - ( 1 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(piperidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

50

## 【化 2 4 1】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.46 (br. s., 1H), 8.29 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.06-8.15 (m, 2H), 7.49-7.60 (m, 2H), 3.89 (d, J = 4.9 Hz, 4H), 1.66 (br. s., 2H), 1.53-1.64 (m, 4H), 1.33 (s, 9H). MS(M+1):506.

10

## 【 0 3 1 3】

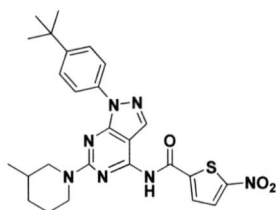
化合物 6 - 6 4

N - ( 1 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 6 - ( 3 - メチルピペリジン - 1 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(3-methylpiperidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 2 4 2】

20



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.45 (s, 1H), 8.20-8.32 (m, 3H), 8.06-8.16 (m, 2H), 7.49 - 7.62 (m, 2H), 4.68 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.64 -2.79 (m, 1H), 1.82 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.67-1.79 (m, 1H), 1.61 (dd, J = 10.5, 3.7 Hz, 1H), 1.47 (q, J = 12.2 Hz, 1H), 1.14-1.29 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 3H). MS(M+1) : 520.

30

## 【 0 3 1 4】

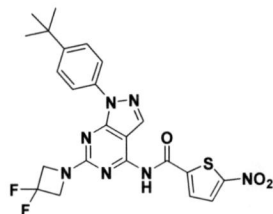
化合物 6 - 6 5

N - ( 1 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 6 - ( 3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 2 4 3】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.90 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.31 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.06-8.12 (m,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.51-7.58 (m,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.60 (t,  $J = 12.5$  Hz, 4H), 1.33 (s, 9H). MS(M+1):514.

10

## 【 0 3 1 5】

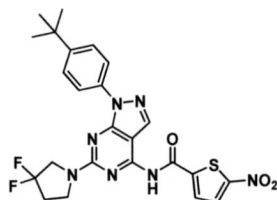
化合物 6 - 6 6

N - ( 1 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 6 - ( 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 2 4 4】

20



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.62 (br. s., 1H), 8.28-8.33 (m, 2H), 8.23 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.13-8.19 (m,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.53-7.60 (m,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.06 (t,  $J = 13.0$  Hz, 2H), 3.88 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.59 (tt,  $J = 14.3, 7.2$  Hz, 2H), 1.34 (s, 9H). MS (M+1) : 528. Yellow solid.

30

## 【 0 3 1 6】

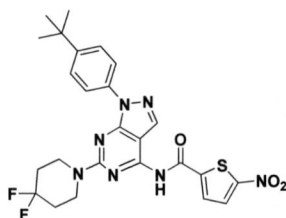
化合物 6 - 6 7

N - ( 1 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 6 - ( 4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 2 4 5】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.56 (br. s., 1H), 8.32 (s, 1H), 8.30 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 1.99-2.17 (m, 4H), 1.34 (s, 9H). MS(M+1):542. Yellow solid.

10

## 【 0 3 1 7】

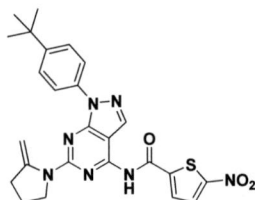
化合物 6 - 6 8

N - ( 1 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 6 - ( 2 - メチレン - ピロリジン - 1 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(2-methylenepyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 2 4 6】

20



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.55 (s, 1H), 8.12 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.87-8.00 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.53-7.61 (m, J = 8.8 Hz, 2H), 4.39-4.52 (m, 1H), 4.27-4.37 (m, 1H), 4.14-4.26 (m, 1H), 3.61-3.75 (m, 1H), 2.06-2.19 (m, 1H), 2.02 (br. s., 1H), 1.85-1.99 (m, 1H), 1.57-1.74 (m, 1H), 1.33 (s, 9H). MS(M+1):504. Yellow solid.

30

## 【 0 3 1 8】

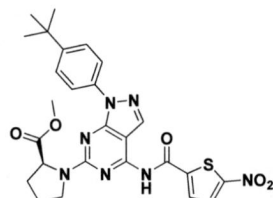
化合物 6 - 6 9

メチル ( 1 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 4 - ( 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - L - プロミネーテート

methyl(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-L-prolinate

40

## 【化 2 4 7】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.64 (br. s., 1H), 8.21-8.35 (m, 3H), 8.03-8.13 (m, J = 8.8 Hz, 2H), 7.46-7.60 (m, 2H), 4.57 (dd, J = 8.6, 3.7 Hz, 1H), 3.82 (br. s., 2H), 3.61-3.68 (m, 3H), 2.40 (br. s., 1H), 2.03 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 1.34 (s, 9H).

MS(M+1):550. Yellow solid.

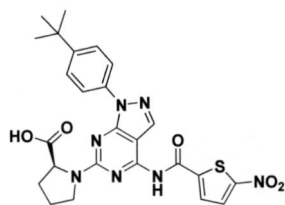
10

## 【 0 3 1 9 】

化合物 6 - 7 0

(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-L-proline

## 【化 2 4 8】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.63 (br. s., 1H), 11.63 (br. s., 1H), 8.12-8.36 (m, 5H), 7.39-7.62 (m, 2H), 4.48 (dd, J = 8.6, 3.7 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.61-3.74 (m, 1H), 2.25-2.45 (m, 2H), 1.87-2.16 (m, 3H), 1.33 (s, 9H). MS(M+1):536

Yellow solid.

20

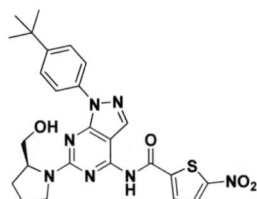
30

## 【 0 3 2 0 】

化合物 6 - 7 1

(S)-N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 2 4 9】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.48 (br. s., 1H), 8.15-8.38 (m, 5H), 7.54 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.77 (br. s., 1H), 4.26 (br. s., 1H), 3.53-3.83 (m, 4H), 1.84-2.14 (m, 4H), 1.33 (s, 9H). MS(M+1):522. Yellow solid.

40

50

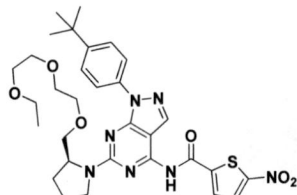
## 【 0 3 2 1 】

## 化合物 6 - 7 2

( S ) - N - ( 1 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 6 - ( 2 - ( ( 2 - ( 2 - エトキシエトキシ ) エトキシ ) メチル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

(S)-N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(2-((2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)methyl)pyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 2 5 0 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.51 (br. s., 1H), 8.28 (br. s., 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.12-8.19 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46-7.57 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 4.36 (br. s., 1H), 3.78 (br. s., 1H), 3.63 (br. s., 3H), 3.53 (br. s., 3H), 3.44-3.50 (m, 3H), 3.42 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.37 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.03 (br. s., 3H), 1.92 (br. s., 1H), 1.33 (s, 9H), 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS(M+1):638. Orange solid.

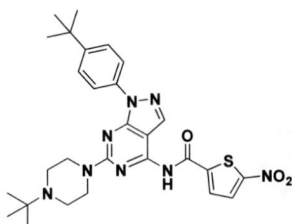
## 【 0 3 2 2 】

## 化合物 6 - 7 3

N - ( 1 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 6 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(4-(tert-butyl)piperazin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 2 5 1 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.68 (br. s., 1H), 8.31-8.37 (m, 2H), 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.06-8.12 (m, 2H), 7.49-7.60 (m, 2H), 4.91 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.65 (br. s., 4H), 3.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.38 (br. s., 9H), 1.34 (s, 9H). MS(M+1):563. Yellow solid.

## 【 0 3 2 3 】

## 化合物 6 - 7 4

N - ( 1 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 6 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

10

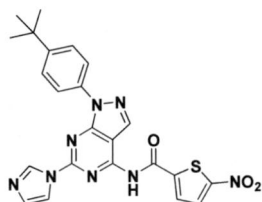
20

30

40

50

## 【化 2 5 2】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.16 (br. s., 1H), 8.69 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.34 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.26 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.11-8.18 (m,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 8.05 (t,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.61-7.68 (m,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 1.36 (s, 9H). MS(M+1):489  
Yellow solid.

10

## 【 0 3 2 4】

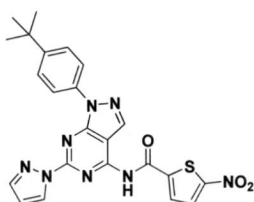
化合物 6 - 7 5

N - ( 1 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 6 - ( 1 H - ピラゾル - 1 - イル )  
- 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 -  
カルボキサミド

N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(1H-pyrazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

20

## 【化 2 5 3】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.81 (br. s., 1H), 8.51 (br. s., 1H), 8.14-8.24 (m,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 8.09 (br. s., 1H), 7.74 (br. s., 2H), 7.55-7.67 (m,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 6.65 (br. s., 1H), 1.36 (s, 9H). MS(M+1):489. Yellow solid.

30

## 【 0 3 2 5】

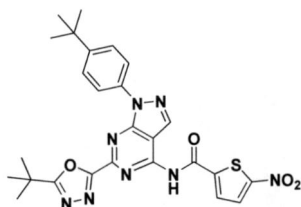
化合物 6 - 7 6

N - ( 6 - ( 5 - ( t e r t - ブチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) -  
1 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン  
- 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(5-(tert-butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(4-(tert-butyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 2 5 4】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.52 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.36 (br. s., 1H), 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.01-8.19 (m, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55-7.77 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.36 (s, 9H). MS(M+1):547. White solid.

10

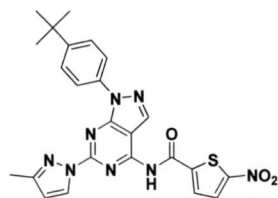
## 【 0 3 2 6】

化合物 6 - 7 7

N - ( 1 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 6 - ( 3 - メチル - 1 H - ピラゾル - 1 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 2 5 5】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.31 (br. s., 1H), 8.65 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.90-8.15 (m, 2H), 7.44-7.69 (m, 2H), 6.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.36 (s, 9H). MS(M+1): 503. Yellow solid.

30

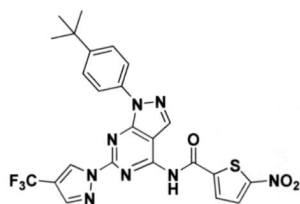
## 【 0 3 2 7】

化合物 6 - 7 8

N - ( 1 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 6 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 2 5 6】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.33 (br. s., 1H), 9.25 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21-8.31 (m, 2H), 8.11-8.19 (m, 2H), 7.61-7.69 (m, 2H), 1.37 (s, 9H). MS(M+1) :557.

40

## 【 0 3 2 8】

50

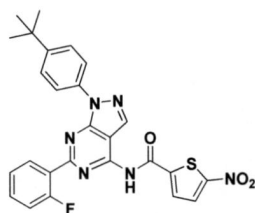


## 化合物 6 - 7 9

N - ( 1 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 6 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1  
H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カル  
ボキサミド

N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(2-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 2 5 7】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.17 (br. s., 1H), 8.64 (s, 1H), 8.36 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.13-8.31 (m, 4H), 7.55-7.68 (m, 3H), 7.35-7.47 (m, 2H), 1.35 (s, 9H). MS(M+1):517.

10

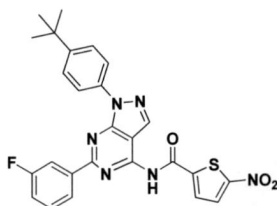
【 0 3 2 9 】

## 化合物 6 - 8 0

N - ( 1 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 6 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 1  
H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カル  
ボキサミド

N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(3-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 2 5 8】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.03 (br. s., 1H), 8.53 - 8.66 (m, 3H), 8.36 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.12-8.23 (m, 2H), 7.60-7.71 (m, 2H), 7.39-7.49 (m, 2H), 1.37 (s, 9H). MS(M+1):517.

30

【 0 3 3 0 】

## 化合物 6 - 8 1

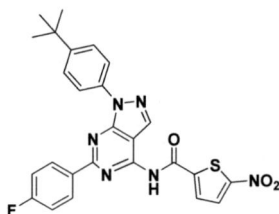
N - ( 1 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1  
H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カル  
ボキサミド

N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

50

## 【化 2 5 9】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.00 (br. s., 1H), 8.63 (s, 1H), 8.33-8.42 (m, 2H), 8.21-8.29 (m, 2H), 8.14-8.21 (m, 2H), 7.60-7.69 (m, 3H), 7.37-7.47 (m, 1H), 1.37 (s, 9H). MS(M+1): 517.

10

## 【 0 3 3 1】

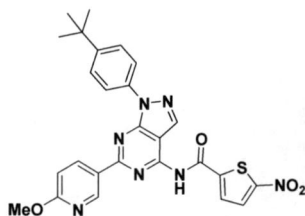
化合物 6 - 8 2

N - ( 1 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 6 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(6-methoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 2 6 0】

20



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.90 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 9.52-9.24 (m, 1H), 8.66-8.53 (m, 2H), 8.34-8.14 (m, 4H), 7.61 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 6.99-6.96 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.35 (s, 9H). MS(M+1): 530. Yellow-brown solid.

30

## 【 0 3 3 2】

化合物 6 - 8 3

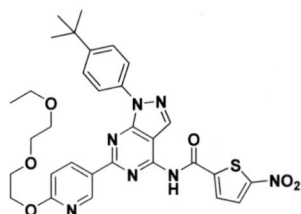
N - ( 1 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 6 - ( 6 - ( 2 - ( 2 - エトキシエトキシ ) エトキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-(6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

50

## 【化 2 6 1】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.92 (br. s., 1H), 9.25 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.67 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.34 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.08-8.20 (m, 2H), 7.57-7.69 (m, 2H), 7.01 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.47 (dd,  $J = 5.6, 4.2$  Hz, 2H), 3.78 (dd,  $J = 5.4, 3.9$  Hz, 2H), 3.56-3.64 (m, 2H), 3.47-3.53 (m, 2H), 3.43 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.10 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). MS(M+1):632. White solid.

10

## 【 0 3 3 3 】

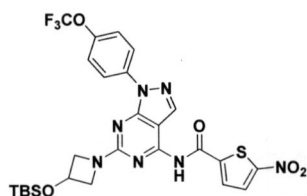
化合物 6 - 8 4

N - ( 6 - ( 3 - ( ( t e r t - ブチルジメチルシリル ) オキシ ) アゼチジン - 1 - イル ) - 1 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(3-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)azetidin-1-yl)-1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

20

## 【化 2 6 2】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.75 (br. s., 1H), 8.33-8.42 (m, 2H), 8.27-8.33 (m, 2H), 8.21 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 4.74-4.87 (m, 1H), 4.44 (dd,  $J = 9.8, 6.4$  Hz, 2H), 3.93 (dd,  $J = 9.8, 4.4$  Hz, 2H), 0.82-0.96 (m, 9H), 0.05-0.13 (m, 6H). MS(M+1):636.

30

## 【 0 3 3 4 】

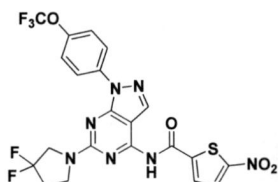
化合物 6 - 8 5

N - ( 6 - ( 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 2 6 3】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.65 (br. s., 1H), 8.40 (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.31 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.06 (t,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 3.88 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.52-2.68 (m, 2H). MS(M+1):556.

10

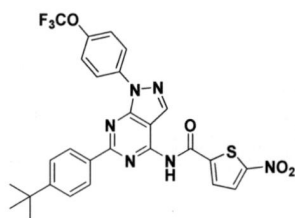
## 【 0 3 3 5】

化合物 6 - 8 6

N - ( 6 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 1 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(4-(tert-butyl)phenyl)-1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 2 6 4】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.06 (br. s., 1H), 8.62 (s, 1H), 8.43-8.55 (m, 4H), 8.38 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.25 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.54-7.73 (m, 4H), 1.35 (s, 9H). MS(M+1):583.

20

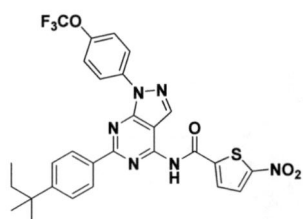
## 【 0 3 3 6】

化合物 6 - 8 7

5 - ニトロ - N - ( 6 - ( 4 - ( t e r t - ペンチル ) フェニル ) - 1 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) チオフェン - 2 - カルボキサミド

5-nitro-N-(6-(4-(tert-pentyl)phenyl)-1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide

## 【化 2 6 5】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.04 (br. s., 1H), 8.63 (s, 1H), 8.42-8.51 (m, 4H), 8.38 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.25 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 1.69 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.32 (s, 6H), 0.67 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H). MS(M+1):597.

40

50

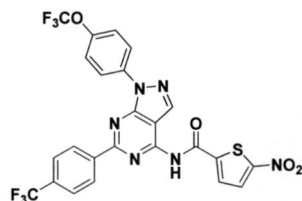
## 【 0 3 3 7 】

化合物 6 - 8 8

5 - ニトロ - N - ( 1 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 6 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) チオフェン - 2 - カルボキサミド

5-nitro-N-(1-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide

## 【 化 2 6 6 】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.15 (br. s., 1H), 8.70-8.78 (m,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.40-8.48 (m, 2H), 8.38 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.26 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.91-8.00 (m,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.65 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H). MS(M+1):595. Light yellow solid.

10

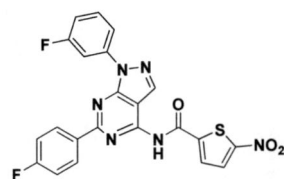
## 【 0 3 3 8 】

化合物 6 - 8 9

N - ( 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(3-fluorophenyl)-6-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 2 6 7 】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.99 (br. s., 1H), 8.43-8.64 (m, 3H), 8.35 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.07-8.29 (m, 3H), 7.58-7.77 (m, 1H), 7.41 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.12-7.35 (m, 1H). MS(M+1):479. Light yellow solid.

30

## 【 0 3 3 9 】

化合物 6 - 9 0

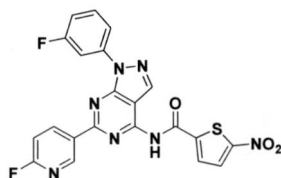
N - ( 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 6 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(3-fluorophenyl)-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

50

## 【化 2 6 8】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.97 (br. s., 1H), 9.21 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.84 (td,  $J$  = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 8.54-8.64 (m, 1H), 8.28 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.19-8.24 (m, 1H), 8.17 (dd,  $J$  = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (dt,  $J$  = 11.0, 2.1 Hz, 1H), 7.63 (td,  $J$  = 8.3, 6.4 Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J$  = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.22 (td,  $J$  = 8.6, 2.4 Hz, 1H). MS(M+1): 480. Light yellow solid.

10

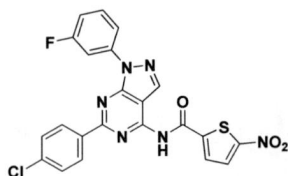
## 【 0 3 4 0】

化合物 6 - 9 1

N - ( 6 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(4-chlorophenyl)-1-(3-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 2 6 9】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.99 (br. s., 1H), 8.61 (s, 1H), 8.45-8.51 (m, 2H), 8.36 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.18 (dd,  $J$  = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 8.11 (dt,  $J$  = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 7.60-7.70 (m, 3H), 7.19-7.29 (m, 1H). MS(M+1):495. Yellow-green solid.

30

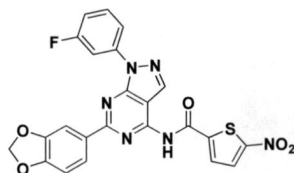
## 【 0 3 4 1】

化合物 6 - 9 2

N - ( 6 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) - 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1-(3-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 2 7 0】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.84 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.34 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.23 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.16-8.21 (m, 1H), 8.07-8.15 (m, 2H), 7.93 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.65 (td,  $J$  = 8.3, 6.8 Hz, 1H), 7.23 (td,  $J$  = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.09 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H). MS(M+1):505. Yellow solid.

40

50

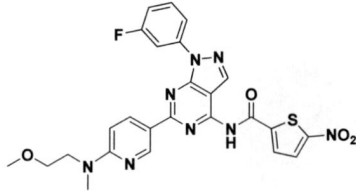
## 【 0 3 4 2 】

化合物 6 - 9 3

N - ( 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 6 - ( 6 - ( ( 2 - メトキシエチル ) ( メチル ) アミノ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(3-fluorophenyl)-6-(6-((2-methoxyethyl)(methyl)amino)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 2 7 1 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.86 (br. s., 1H), 9.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.20-8.26 (m, 2H), 8.16 (dt, J = 10.9, 2.4 Hz, 1H), 7.66 (td, J = 8.3, 6.8 Hz, 1H), 7.18-7.26 (m, 1H), 6.79 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.13 (s, 3H).

MS(M+1): 549. Orange solid.

10

20

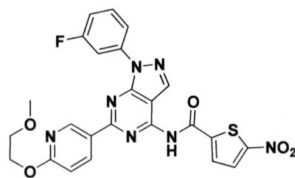
## 【 0 3 4 3 】

化合物 6 - 9 4

N - ( 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 6 - ( 6 - ( 2 - メトキシエトキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(3-fluorophenyl)-6-(6-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 2 7 2 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.00 (br. s., 1H), 9.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.66 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.36 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.20-8.26 (m, 2H), 8.13 (dt, J = 10.9, 2.4 Hz, 1H), 7.67 (td, J = 8.3, 6.8 Hz, 1H), 7.20-7.29 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.43-4.52 (m, 2H), 3.65-3.73 (m, 2H), 3.33 (s, 3H). MS(M+1):536. Bright yellow solid.

30

40

## 【 0 3 4 4 】

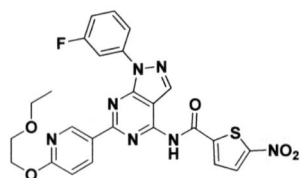
化合物 6 - 9 5

N - ( 6 - ( 6 - ( 2 - エトキシエトキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(6-(2-ethoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1-(3-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

50

## 【化 2 7 3】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.96 (br. s., 1H), 9.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.33 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.18-8.26 (m, 2H), 8.12 (dt, J = 10.9, 2.4 Hz, 1H), 7.66 (td, J = 8.3, 6.4 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 5.4, 3.9 Hz, 2H), 3.74 (dd, J = 5.4, 3.9 Hz, 2H), 3.52 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.10-1.19 (m, 3H). MS(M+1):550. Yellow solid.

10

## 【 0 3 4 5】

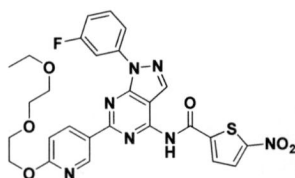
化合物 6 - 9 6

N - ( 6 - ( 6 - ( 2 - ( 2 - エトキシエトキシ ) エトキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)-1-(3-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

20

## 【化 2 7 4】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.80 (br. s., 1H), 9.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.11-8.35 (m, 4H), 7.49-7.64 (m, 1H), 7.32-7.41 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.37-4.50 (m, 2H), 3.69-3.85 (m, 2H), 3.56-3.64 (m, 2H), 3.48-3.54 (m, 2H), 3.44 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS(M+1): 594. Yellow solid.

30

## 【 0 3 4 6】

化合物 6 - 9 7

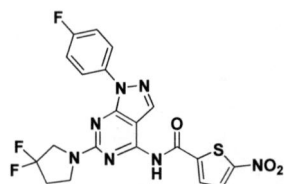
N - ( 6 - ( 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40



## 【化 2 7 5】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.65 (br. s., 1H), 8.15-8.41 (m, 5H), 7.27-7.46 (m, 2H), 4.05 (t,  $J$  = 13.0 Hz, 2H), 3.88 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 2.54-2.68 (m, 2H).  
MS(M+1):490.

10

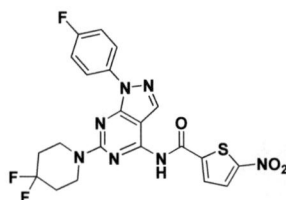
## 【 0 3 4 7】

化合物 6 - 9 8

N - ( 6 - ( 4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 2 7 6】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.57 (s, 1H), 8.27-8.37 (m, 2H), 8.12-8.27 (m, 3H), 7.29-7.45 (m, 2H), 4.03 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 4H), 1.95-2.16 (m, 4H). MS(M+1):504.

20

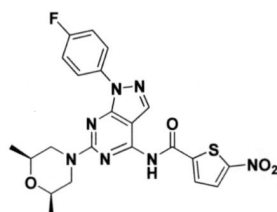
## 【 0 3 4 8】

化合物 6 - 9 9

N - ( 6 - ( ( 2 S , 6 R ) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-((2S,6R)-2,6-dimethylmorpholino)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 2 7 7】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.50 (s, 1H), 8.26-8.37 (m, 2H), 8.10-8.26 (m, 3H), 7.23-7.53 (m, 2H), 4.63 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 2H), 3.61 (ddd,  $J$  = 10.6, 6.2, 2.7 Hz, 2H), 2.65 (dd,  $J$  = 13.2, 10.8 Hz, 2H), 1.09-1.28 (m, 6H). MS(M+1):498. Dark yellow solid.

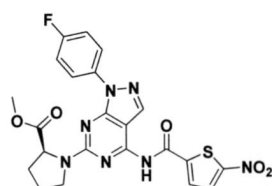
40

## 【 0 3 4 9】

化合物 6 - 1 0 0

50

メチル ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 4 - ( 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - L - プロリナート  
 methyl (1-(4-fluorophenyl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo [ 3,4-d]pyrimidin-6-yl)-L-prolinate  
 【化 2 7 8】



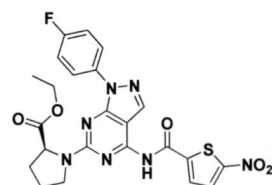
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.65 (br. s., 1H), 8.15-8.34 (m, 5H), 7.30-7.44 (m, 2H), 4.56 (dd, J = 8.6, 3.7 Hz, 1H), 3.81 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.28-2.46 (m, 1H), 1.88-2.14 (m, 3H). MS(M+1):512. yellow solid.

10

## 【 0 3 5 0 】

化合物 6 - 1 0 1

エチル ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 4 - ( 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) - L - プロリナート  
 ethyl (1-(4-fluorophenyl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3, 4-d] pyrimidin-6-yl)-L-prolinate  
 【化 2 7 9】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.60 (br. s., 1H), 8.13-8.36 (m, 5H), 7.26-7.44 (m, 2H), 4.58 (dd, J = 8.3, 3.4 Hz, 1H), 3.94-4.19 (m, 2H), 3.65-3.90 (m, 2H), 2.29-2.47 (m, 1H), 2.02 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 1.04-1.22 (m, 3H). MS(M+1):526. Orange solid.

30

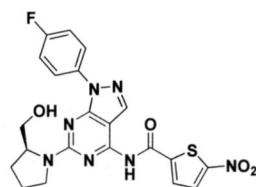
## 【 0 3 5 1 】

化合物 6 - 1 0 2

( S ) - N - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( 2 - ( ヒドロキシメチル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
 (S)-N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3 ,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 2 8 0】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.54 (br. s., 1H), 8.24-8.35 (m, 4H), 8.22 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.26 (br. s., 1H), 3.51-3.80 (m, 5H), 1.85-2.15 (m, 4H). MS(M+1):484. Yellow solid.

10

## 【 0 3 5 2】

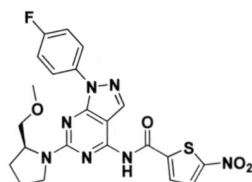
化合物 6 - 1 0 3

(S)-N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

(S)-N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 2 8 1】

20



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.51 (br. s., 1H), 8.23-8.33 (m, 4H), 8.20 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.35 (br. s., 1H), 3.52-3.76 (m, 3H), 3.39-3.49 (m, 1H), 2.02 (br. s., 3H), 1.78-1.97 (m, 1H). MS(M+1):498. Yellow solid.

30

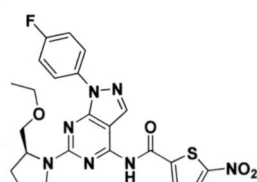
## 【 0 3 5 3】

化合物 6 - 1 0 4

(S)-N-(6-(2-(ethoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

(S)-N-(6-(2-(ethoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 2 8 2】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.52 (br. s., 1H), 8.23-8.38 (m, 4H), 8.19-8.23 (m, 1H), 7.35 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.36 (br. s., 1H), 3.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.63 (br. s., 2H), 3.38-3.56 (m, 3H), 2.03 (br. s., 3H), 1.92 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS(M+1):512. Yellow solid.

40

## 【 0 3 5 4】

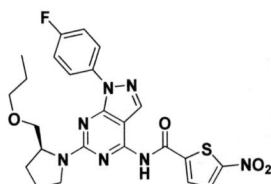
50

## 化合物 6 - 1 0 5

(S)-N-(1-(4-フルオロフェニル)-6-(2-(プロポキシメチル)ピロリジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-5-ニトロチオフェン-2-カルボキサミド

(S)-N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(2-(propoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 2 8 3】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.51 (br. s., 1H), 8.16-8.36 (m, 5H), 7.25-7.43 (m, 2H), 4.25-4.46 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 3.63 (br. s., 2H), 3.33-3.51 (m, 3H), 1.96-2.15 (m, 3H), 1.92 (br. s., 1H), 1.43-1.56 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

MS(M+1):526. Orange solid.

10

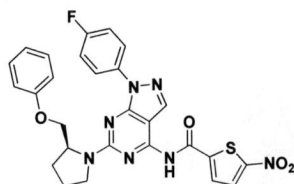
【 0 3 5 5 】

## 化合物 6 - 1 0 6

(S)-N-(1-(4-フルオロフェニル)-6-(2-(フェノキシメチル)ピロリジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-5-ニトロチオフェン-2-カルボキサミド

(S)-N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(2-(phenoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 2 8 4】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.51 (br. s., 1H), 8.27 (s, 2H), 8.20 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 7.37 (br. s., 1H), 7.20-7.29 (m, 2H), 7.06 (br. s., 1H), 6.97 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.91 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.41 (br. s., 1H), 4.32 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.71 (br. s., 2H), 2.14 (br. s., 3H), 1.99 (br. s., 1H). MS(M+1):560. Yellow solid.

30

【 0 3 5 6 】

## 化合物 6 - 1 0 7

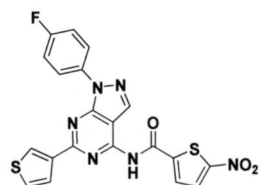
N-(1-(4-フルオロフェニル)-6-(チオフェン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-5-ニトロチオフェン-2-カルボキサミド

N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(thiophen-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

50

## 【化 2 8 5】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.03 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52-8.51 (m, 1H), 8.36 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.35-8.29 (m, 2H), 8.24 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.96-7.94 (m, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H). MS(M+1): 467. Yellow solid.

10

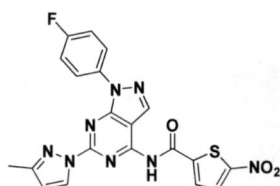
## 【 0 3 5 7】

化合物 6 - 1 0 8

N - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 2 8 6】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.33 (br. s., 1H), 8.66 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.36 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.15-8.33 (m, 3H), 7.34-7.58 (m, 2H), 6.48 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H). MS(M+1): 465. Yellow solid.

30

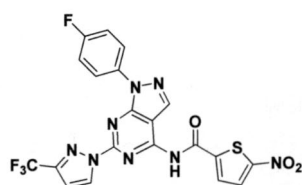
## 【 0 3 5 8】

化合物 6 - 1 0 9

N - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 2 8 7】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.47 (s, 1H), 8.91-9.06 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.39 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.14-8.29 (m, 3H), 7.37-7.55 (m, 2H), 7.15 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H). MS(M+1):519. Light yellow solid.

40

50

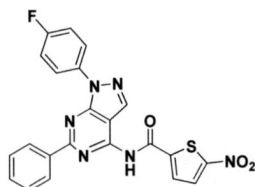
## 【 0 3 5 9 】

化合物 6 - 1 1 0

N - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-fluorophenyl)-6-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 2 8 8 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.02 (br. s., 1H), 8.62 (s, 1H), 8.44-8.59 (m, 2H), 8.16-8.44 (m, 4H), 7.55-7.69 (m, 3H), 7.40-7.55 (m, 2H). MS(M+1):461.

10

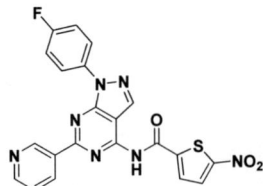
## 【 0 3 6 0 】

化合物 6 - 1 1 1

N - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 2 8 9 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.08 (br. s., 1H), 9.65-9.69 (m, 1H), 8.77-8.81 (m, 1H), 8.74-8.77 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.37 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.28-8.34 (m, 2H), 8.26 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.45-7.53 (m, 2H). MS(M+1):462. Yellow solid.

20

30

## 【 0 3 6 1 】

化合物 6 - 1 1 2

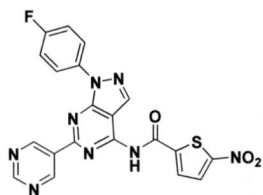
N - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( ピリミジン - 5 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(pyrimidin-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

50

## 【化 2 9 0】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.12 (br. s., 1H), 9.74 (s, 2H), 9.38 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.18-8.45 (m, 4H), 7.38 - 7.59 (m, 2H). MS(M+1): 463. Khaki solid.

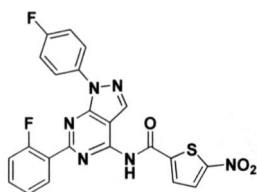
10

## 【 0 3 6 2】

化合物 6 - 1 1 3

N - ( 6 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ  
[ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(6-(2-fluorophenyl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-  
-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 2 9 1】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.19 (br. s., 1H), 8.65 (s, 1H), 8.13-8.41 (m, 5H), 7.54-7.67 (m, 1H), 7.33-7.54 (m, 4H). MS(M+1):479. White solid.

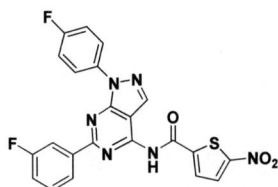
20

## 【 0 3 6 3】

化合物 6 - 1 1 4

N - ( 6 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ  
[ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(6-(3-fluorophenyl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-  
-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 2 9 2】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.97 (br. s., 1H), 8.61 (s, 1H), 8.14-8.39 (m, 6H), 7.62 (td,  $J = 8.1, 5.9$  Hz, 1H), 7.36-7.55 (m, 3H). MS(M+1):479. Khaki solid.

40

## 【 0 3 6 4】

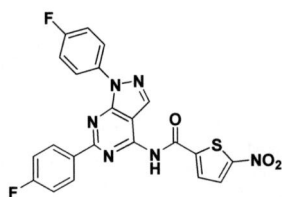
化合物 6 - 1 1 5

N - ( 1 , 6 - ビス ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジ  
ン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(1,6-bis(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophen

50

e-2-carboxamide

【化 2 9 3】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.02 (br. s., 1H), 8.52-8.66 (m, 3H), 8.37 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.17-8.33 (m, 3H), 7.31-7.55 (m, 4H). MS(M+1):479. Yellow solid.

10

【 0 3 6 5】

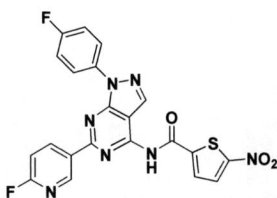
化合物 6 - 1 1 6

N - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 2 9 4】

20



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.05 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.94-8.90 (m, 1H), 8.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.30-8.25 (m, 3H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H). MS(M+1): 480. Yellow solid.

30

【 0 3 6 6】

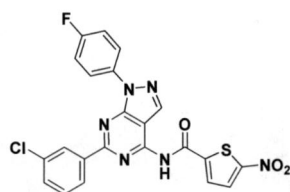
化合物 6 - 1 1 7

N - ( 6 - ( 3 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(3-chlorophenyl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 2 9 5】

40



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.01 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.53-8.52 (m, 1H), 8.47-8.45 (m, 1H), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.29-8.26 (m, 3H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 2H). MS(M+1): 495. Yellow solid.

【 0 3 6 7】

化合物 6 - 1 1 8

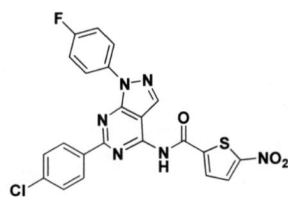
50



N - ( 6 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(4-chlorophenyl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 2 9 6】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.00 (br. s., 1H), 8.60 (s, 1H), 8.47-8.53 (m, 2H), 8.37 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.23-8.29 (m, 3H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H). MS(M+1): 495. Yellow solid.

10

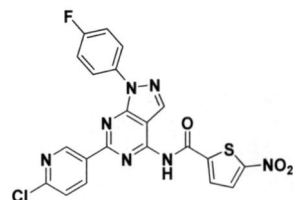
【 0 3 6 8 】

化合物 6 - 1 1 9

N - ( 6 - ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(6-chloropyridin-3-yl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 2 9 7】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.06 (br. s., 1H), 9.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.77 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.23-8.30 (m, 3H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.8 Hz, 2H). MS(M+1):496. yellow solid.

30

【 0 3 6 9 】

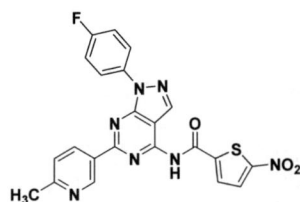
化合物 6 - 1 2 0

N - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( 6 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(6-methylpyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 2 9 8】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.05 (br. s., 1H), 9.54 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 8.66 (dd,  $J$  = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.38 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.27-8.34 (m, 2H), 8.26 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.43-7.54 (m, 3H), 2.58 (s, 3H). MS(M+1): 476. Amber solid.

10

## 【 0 3 7 0】

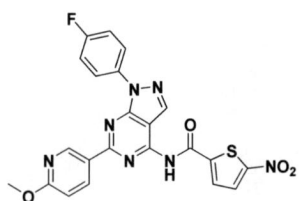
化合物 6 - 1 2 1

N - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(6-methoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 2 9 9】

20



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.90 (s, 1H), 9.24 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.63 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.28 (dd,  $J$  = 9.3, 4.9 Hz, 2H), 8.23 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.44 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.97 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H). MS(M+1): 492. Yellow solid.

30

## 【 0 3 7 1】

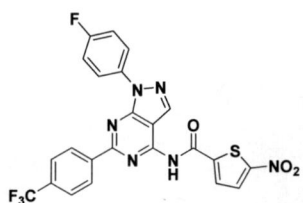
化合物 6 - 1 2 2

N - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 3 0 0】

40



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.06 (s, 1H), 8.62-8.69 (m,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.37 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.13-8.28 (m, 3H), 7.84-7.99 (m,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.45 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 2H). MS(M+1):529.

50

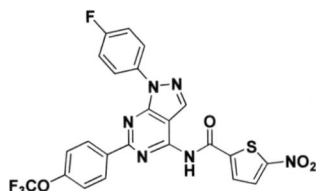
## 【 0 3 7 2 】

化合物 6 - 1 2 3

N - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル )  
- 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 -  
カルボキサミド

N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 3 0 1 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.11 (br. s., 1H), 8.52-8.74 (m, 3H), 8.22-8.42 (m, 4H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 2H). MS(M+1): 545. Yellow solid.

10

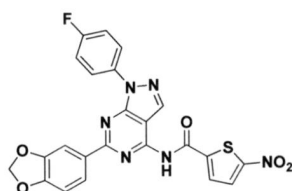
## 【 0 3 7 3 】

化合物 6 - 1 2 4

N - ( 6 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) - 1 - ( 4 - フルオロフェ  
ニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエ  
ン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 3 0 2 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.90 (br. s., 1H), 8.58 (s, 1H), 8.35 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.23-8.34 (m, 3H), 8.14 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.43-7.53 (m, 2H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H). MS(M+1): 505. Light yellow solid.

30

## 【 0 3 7 4 】

化合物 6 - 1 2 5

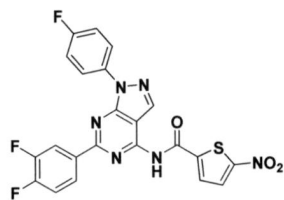
N - ( 6 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピ  
ラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサ  
ミド

N-(6-(3,4-difluorophenyl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

50

## 【化 3 0 3】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.95 (br. s., 1H), 8.61 (s, 1H), 8.31-8.44 (m, 3H), 8.18-8.30 (m, 3H), 7.58-7.70 (m, 1H), 7.47 (t, J = 8.8 Hz, 2H). MS(M+1):497. Brown solid.

10

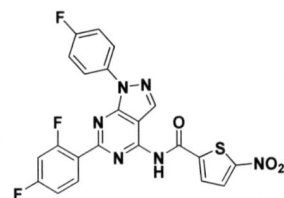
## 【 0 3 7 5】

化合物 6 - 1 2 6

N - ( 6 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(2,4-difluorophenyl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 3 0 4】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.20 (br. s., 1H), 8.60 (s, 1H), 8.23-8.35 (m, 3H), 8.18-8.23 (m, 2H), 7.38-7.49 (m, 3H), 7.29 (td, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H). MS(M+1):497. ashy solid.

20

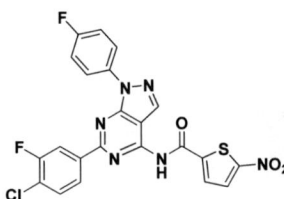
## 【 0 3 7 6】

化合物 6 - 1 2 7

N - ( 6 - ( 4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(4-chloro-3-fluorophenyl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 3 0 5】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.97 (br. s., 1H), 8.61 (s, 1H), 8.29-8.39 (m, 3H), 8.20-8.29 (m, 3H), 7.78 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36-7.53 (m, 2H). MS(M+1):513. Light khaki solid.

40

## 【 0 3 7 7】

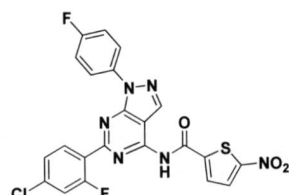
化合物 6 - 1 2 8

50

N - ( 6 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1  
H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カル  
ボキサミド

N-(6-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 3 0 6】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.15 (br. s., 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.20-8.32 (m, 4H), 7.63 (dd, J = 11.0, 2.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.3 9-7.48 (m, 2H). MS(M+1): 513. Yellow-brown solid.

10

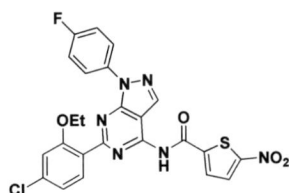
【 0 3 7 8 】

化合物 6 - 1 2 9

N - ( 6 - ( 4 - クロロ - 2 - エトキシフェニル ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1  
H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カル  
ボキサミド

N-(6-(4-chloro-2-ethoxyphenyl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 3 0 7】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.53 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 9.0, 5.1 Hz, 2H), 7.82-8.20 (m, 3H), 7.41 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.19 (br. s., 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS(M+1): 539. Light yellow solid.

30

【 0 3 7 9 】

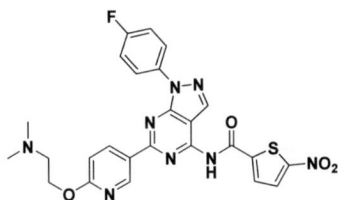
化合物 6 - 1 3 0

N - ( 6 - ( 6 - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エトキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 4  
- フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニ  
トロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(6-(2-(dimethylamino)ethoxy)pyridin-3-yl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 3 0 8】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{D}_2\text{O}+\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.14 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 8.62 (dd,  $J$  = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.22 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.18-8.14 (m, 2H), 8.10 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.36 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 4.66-4.63 (m, 2H), 3.56-3.53 (m, 2H), 2.88 (s, 6H). MS-ESI ( $\text{M}+1$ ): 549. Yellow solid.

10

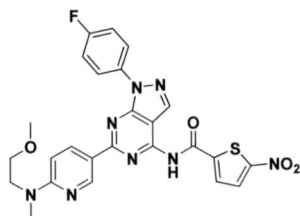
## 【 0 3 8 0】

化合物 6 - 1 3 1

N - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( 6 - { ( 2 - メトキシエチル ) ( メチル ) アミノ } ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-fluorophenyl)-6-((2-methoxyethyl)(methyl)amino)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 3 0 9】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.82 (br. s., 1H), 9.18 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (dd,  $J$  = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 8.24-8.37 (m, 3H), 8.22 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.44 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.75 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 3.78 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 3.55 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.12 (s, 3H). MS( $\text{M}+1$ ):549. Orange solid.

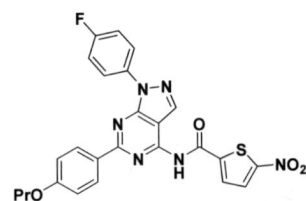
30

## 【 0 3 8 1】

化合物 6 - 1 3 2

N - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( 4 - プロポキシフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド  
N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(4-propoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 3 1 0】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.99 (br. s., 1H), 8.58 (s, 1H), 8.39 - 8.54 (m, 2H), 8.2 - 8.39 (m, 3H), 8.26 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.65 (m, 2H), 6.99 - 7.23 (m, 2H), 4.04 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 1.79 (tt,  $J$  = 7.0, 6.6 Hz, 2H), 1.02 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H). MS( $\text{M}+1$ ): 519. Yellow solid.

40

50

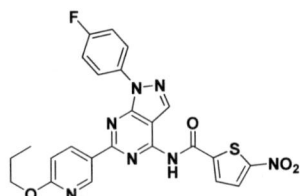
## 【 0 3 8 2 】

化合物 6 - 1 3 3

N - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( 6 - プロポキシピリジン - 3 - イル ) - 1  
H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カル  
ボキサミド

N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(6-propoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 3 1 1 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11.84 (brs, 1H), 9.19 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.60 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.28-8.23 (m, 2H), 8.21 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.80- 1.71 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). MS(M+1): 520. Yellow solid.

10

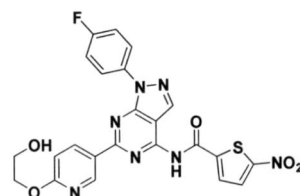
## 【 0 3 8 3 】

化合物 6 - 1 3 4

N - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( 6 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) ピリジン  
- 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオ  
フエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(6-(2-hydroxyethoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 3 1 2 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.62 - 8.76 (m, 1H), 8.37 - 8.43 (m, 2H), 8.33 - 8.37 (m, 1H), 8.06 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.48 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.30 - 4.44 (m, 2H), 3.76 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H). MS(M+1): 522. Orange solid.

30

## 【 0 3 8 4 】

化合物 6 - 1 3 5

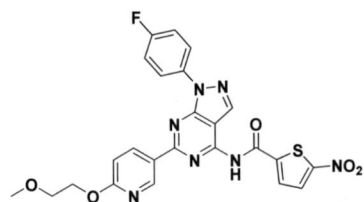
N - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( 6 - ( 2 - メトキシエトキシ ) ピリジン -  
3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオ  
フエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(6-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

50

## 【化 3 1 3】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.62 (s, 1H), 9.04 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 8.3, 1.8$  Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.24-8.12 (m, 4H), 7.32 (t,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 6.85 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.40-4.38 (m, 2H), 3.69-3.66 (m, 2H), 3.34 (s, 3H). MS(M+1): 536. Yellow solid.

10

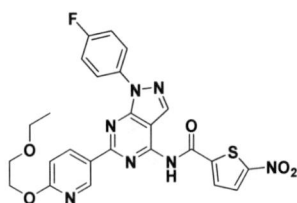
## 【 0 3 8 5】

化合物 6 - 1 3 6

N - ( 6 - ( 6 - ( 2 - エトキシエトキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(6-(2-ethoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 3 1 4】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  11.89 (br. s., 1H), 9.21 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.63 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18-8.38 (m, 4H), 7.34 - 7.52 (m, 2H), 6.98 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.45 (dd,  $J = 5.6, 4.2$  Hz, 2H), 3.73 (dd,  $J = 5.6, 4.2$  Hz, 2H), 3.52 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.14 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H). MS(M+1): 550. Yellow solid.

30

## 【 0 3 8 6】

化合物 6 - 1 3 7

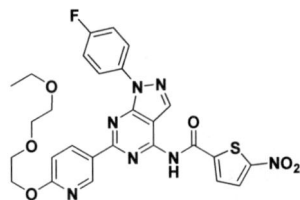
N - ( 6 - ( 6 - ( 2 - ( 2 - エトキシエトキシ ) エトキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40



## 【化 3 1 5】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.95 (s, 1H), 9.23 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.66 (dd,  $J = 8$  .8, 2.4 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.33-8.22 (m, 4H), 7.45 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.99 (d,  $J = 8$  .8 Hz, 1H), 4.47-4.45 (m, 2H), 3.79-3.77 (m, 2H), 3.60-3.58 (m, 2H), 3.51-3.49 (m, 2H), 3 .43 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.09 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H). MS(M+1): 594. Yellow solid.

10

## 【 0 3 8 7 】

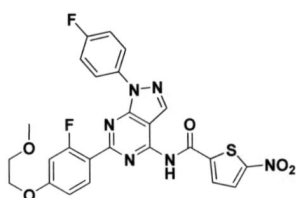
化合物 6 - 1 3 8

N - ( 6 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( 2 - メトキシエトキシ ) フェニル ) - 1 - ( 4 - フル  
オロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチ  
オフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(2-fluoro-4-(2-methoxyethoxy)phenyl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,  
4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

20

## 【化 3 1 6】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.14 (br. s., 1H), 8.61 (s, 1H), 8.18-8.42 (m, 5H), 7.37-  
7.53 (m, 2H), 6.92-7.08 (m, 2H), 4.22 (dd,  $J = 5.1, 3.7$  Hz, 2H), 3.62-3.76 (m, 2H), 3.33  
(s, 3H). MS(M+1): 553. Bright yellow solid.

30

## 【 0 3 8 8 】

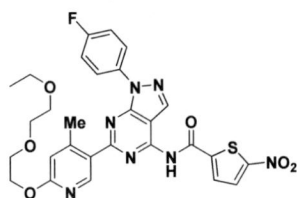
化合物 6 - 1 3 9

N - ( 6 - ( 6 - ( 2 - ( 2 - エトキシエトキシ ) エトキシ ) - 4 - メチルピリジン - 3  
- イル ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン -  
4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)-4-methylpyridin-3-yl)-1-(4-fluorophenyl)-  
1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 3 1 7】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.93 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.30 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 8.19-8.15 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.43-4.41 (m, 2H), 3.77-3.74 (m, 2H), 3.60-3.57 (m, 2H), 3.51-3.49 (m, 2H), 3.43 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.63(s, 3H), 1.10 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H). MS(M+1): 608. Yellow solid.

10

## 【 0 3 8 9 】

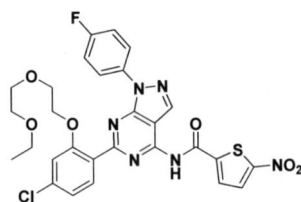
化合物 6 - 1 4 0

N - ( 6 - ( 4 - クロロ - 2 - ( 2 - ( 2 - エトキシエトキシ ) エトキシ ) フェニル ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(4-chloro-2-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)phenyl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

20

## 【化 3 1 8】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.26 (br. s., 1H), 8.65 (s, 1H), 8.13-8.41 (m, 4H), 7.83 (br. s., 1H), 7.45 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.37 (br. s., 1H), 7.20 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 4.26 (br. s., 2H), 3.70 (br. s., 2H), 3.38 (br. s., 2H), 3.15-3.26 (m, 4H), 0.91 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H). MS(M+1): 628. Yellow solid.

30

## 【 0 3 9 0 】

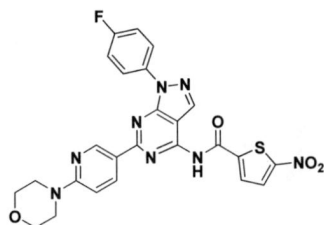
化合物 6 - 1 4 1

N - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( 6 - モルホリノピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(6-morpholinopyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 3 1 9】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.95 (br. s., 1H), 9.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53-8.58 (m, 2H), 8.30-8.37 (m, 3H), 8.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.69-3.78 (m, 4H), 3.58-3.67 (m, 4H). MS(M+1):547. brown solid.

10

## 【 0 3 9 1】

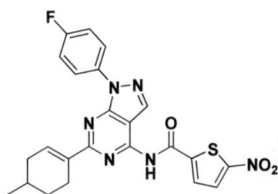
化合物 6 - 1 4 2

N - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( 4 - メチルシクロヘキシル - 1 - エン - 1 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(4-methylcyclohex-1-en-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 3 2 0】

20



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):δ 11.85 (br. s., 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15-8.41 (m, 4H), 7.32-7.53 (m, 3H), 2.82 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.36-2.48 (m, 2H), 1.81-2.03 (m, 2H), 1.74 (br. s., 1H), 1.23-1.42 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 3H). MS(M+1): 479. Pale yellow solid.

30

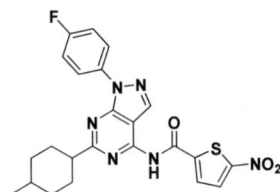
## 【 0 3 9 2】

化合物 6 - 1 4 3

N - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( 4 - メチルシクロヘキシル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-fluorophenyl)-6-(4-methylcyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 3 2 1】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)(*cis* and *trans*):δ 12.03 (br. s., 1H), 8.55 (s, 2H), 8.31 (br. s., 2H), 8.09-8.28 (m, 7H), 7.37-7.53 (m, 4H), 3.04 (tt, J = 7.9, 4.0 Hz, 1H), 2.84 (tt, J = 11.9, 3.2 Hz, 1H), 2.14 (br. s., 2H), 2.06 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.57-1.86 (m, 9H), 1.34-1.52 (m, 3H), 1.03-1.18 (m, 2H), 0.89-1.00 (m, 6H). MS(M+1): 481. Pale yellow solid.

40

## 【 0 3 9 3】

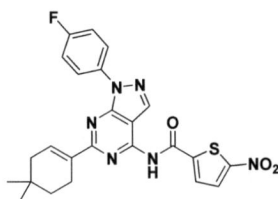
50

## 化合物 6 - 1 4 4

N - ( 6 - ( 4 , 4 - ジメチルシクロヘキサン - 1 - エン - 1 - イル ) - 1 - ( 4 - フル  
オロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチ  
オフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]  
pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 3 2 2】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.90 (br. s., 1H), 8.54 (s, 1H), 8.17-8.42 (m, 4H), 7.34-

7.57 (m, 3H), 2.66 (br. s., 2H), 2.13 (br. s., 2H), 1.54 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 0.98 (s, 6H).

MS(M+1): 493. Pale yellow solid.

10

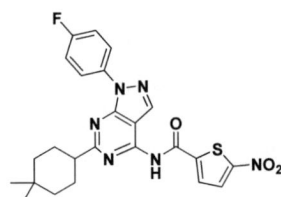
【 0 3 9 4 】

## 化合物 6 - 1 4 5

N - ( 6 - ( 4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H  
- ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボ  
キサミド

N-(6-(4,4-dimethylcyclohexyl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidi  
n-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 3 2 3】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.23 (br. s., 1H), 8.55 (s, 1H), 8.16-8.41 (m, 4H), 7.37-

7.55 (m, 2H), 2.73-2.90 (m, 1H), 1.75-1.99 (m, 4H), 1.51 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.36 (td,

J = 12.5, 4.9 Hz, 2H), 0.98 (d, J = 4.9 Hz, 6H). MS(M+1): 495. White solid.

30

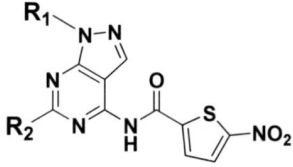
【 0 3 9 5 】

40

50

【表 8】

Table 7

			
Compound	R1	R2	Hep3B LC <sub>50</sub> (uM)
7-1	5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl	4-fluorophenyl	0.26
7-2	5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl	6-fluoropyridin-3-yl	0.15
7-3	5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl	4-chlorophenyl	0.13
7-4	5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl	4-(trifluoromethyl)phenyl	0.22
7-5	5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl	4-(trifluoromethoxy)phenyl	0.31
7-6	5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl	2,4-difluorophenyl	0.15
7-7	5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl	6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl	0.50
7-8	pyridin-2-yl	4-fluorophenyl	0.58
7-9	2,4-dichlorophenyl	4-fluorophenyl	0.37
7-10	2,4-dichlorophenyl	6-fluoropyridin-3-yl	>1.25
7-11	3,4-dichlorophenyl	(S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl	0.51
7-12	2,4-difluorophenyl	4-fluorophenyl	0.43
7-13	2,4-difluorophenyl	6-fluoropyridin-3-yl	0.13
7-14	2,4-difluorophenyl	4-chlorophenyl	0.58
7-15	benzyl	6-chloropyridin-3-yl	1.2
7-16	benzyl	4-chlorophenyl	> 1.25
7-17	benzyl	6-methylpyridin-3-yl	> 1.25
7-18	3-fluorobenzyl	6-methoxypyridin-3-yl	> 1.25
7-19	4-acrylamidophenyl	4-fluorophenyl	0.19

【 0 3 9 6 】

化合物 7 - 1

N - ( 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(4-fluorophenyl)-1-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

10

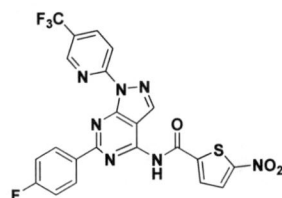
20

30

40

50

## 【化 3 2 4】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.11 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.47-8.76 (m, 5H), 8.39 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.28 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.43 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 2H). MS(M+1):530.

Light yellow solid.

10

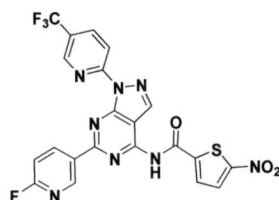
## 【 0 3 9 7】

化合物 7 - 2

N - ( 6 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 3 2 5】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.17 (brs, 1H), 9.36 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.02-8.97 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.68 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 8.57-8.55 (m, 1H), 8.37 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.27 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 2H), 7.45-7.42 (m, 1H). MS(M+1): 531. White solid.

30

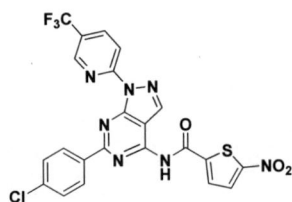
## 【 0 3 9 8】

化合物 7 - 3

N - ( 6 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(4-chlorophenyl)-1-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 3 2 6】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.12 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60-8.69 (m, 1H), 8.50-8.60 (m, 3H), 8.39 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.27 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.61- 7.74 (m, 2H). MS(M+1):546. Light yellow solid.

40

50

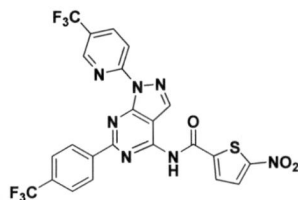
## 【 0 3 9 9 】

## 化合物 7 - 4

5 - ニトロ - N - ( 6 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) チオフェン - 2 - カルボキサミド

5-nitro-N-(6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide

## 【 化 3 2 7 】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.21 (br. s., 1H), 9.08 (s, 1H), 8.74 (t,  $J$  = 4.2 Hz, 3H), 8.64 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 8.51-8.60 (m, 1H), 8.38 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.27 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H). MS(M+1):580. White milky solid.

10

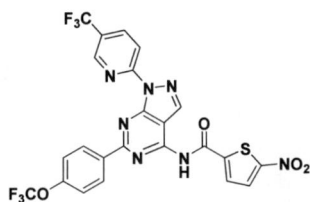
## 【 0 4 0 0 】

## 化合物 7 - 5

5 - ニトロ - N - ( 6 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) チオフェン - 2 - カルボキサミド

5-nitro-N-(6-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide

## 【 化 3 2 8 】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.16 (br. s., 1H), 9.08 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.66 (dd,  $J$  = 9.0, 2.2 Hz, 3H), 8.55 (dd,  $J$  = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 8.38 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.27 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H). MS(M+1):596. White solid.

30

## 【 0 4 0 1 】

## 化合物 7 - 6

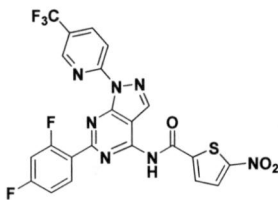
N - ( 6 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 1 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(2,4-difluorophenyl)-1-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

50

## 【化 3 2 9】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.25 (br. s., 1H), 9.05 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.17-8.34 (m, 2H), 7.46 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H). MS(M+1):548. White solid.

10

## 【 0 4 0 2】

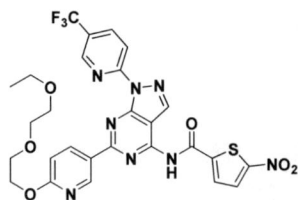
化合物 7 - 7

N - ( 6 - ( 6 - ( 2 - ( 2 - エトキシエトキシ ) エトキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)-1-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 3 3 0】

20



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.96 (s, 1H), 9.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.68-8.64 (m, 3H), 8.53-8.50 (m, 1H), 8.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.47-4.45 (m, 2H), 3.79-3.77 (m, 2H), 3.60-3.58 (m, 2H), 3.52-3.49 (m, 2H), 3.43 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 6.8 Hz, 3H). MS(M+1): 645. Yellow solid.

30

## 【 0 4 0 3】

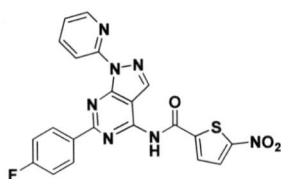
化合物 7 - 8

N - ( 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - ( ピリジン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(4-fluorophenyl)-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 3 3 1】

40



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.04 (br. s., 1H), 8.67-8.71 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.53-8.60 (m, 2H), 8.39 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.23-8.30 (m, 2H), 8.11-8.18 (m, 1H), 7.52 (ddd, J = 7.3, 4.9, 1.0 Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H). MS(M+1):462. Yellow solid.

50

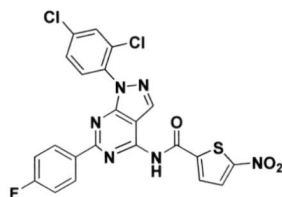


## 【 0 4 0 4 】

## 化合物 7 - 9

N - ( 1 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
 N-(1-(2,4-dichlorophenyl)-6-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 3 3 2 】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.10 (br. s., 1H), 8.65 (s, 1H), 8.39-8.48 (m, 2H), 8.37 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.26 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.81 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.32-7.41 (m, 2H). MS(M+1):530. Light khaki solid.

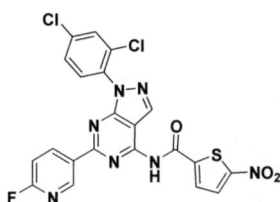
10

## 【 0 4 0 5 】

## 化合物 7 - 1 0

N - ( 1 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 6 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
 N-(1-(2,4-dichlorophenyl)-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 3 3 3 】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.19 (br. s., 1H), 9.18 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.78 (td,  $J$  = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.31 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.26 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.81 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.68-7.78 (m, 1H), 7.35 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H). MS(M+1): 530. Light khaki solid.

30

## 【 0 4 0 6 】

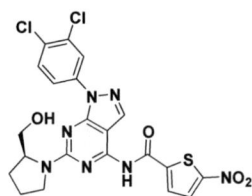
## 化合物 7 - 1 1

( S ) - N - ( 1 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 6 - ( 2 - ( ヒドロキシメチル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
 (S)-N-(1-(3,4-dichlorophenyl)-6-(2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

50

## 【化 3 3 4】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.54 (br. s., 1H), 8.63 (br. s., 1H), 8.25-8.34 (m, 2H), 8.18-8.25 (m, 1H), 7.77 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 4.73 (br. s., 1H), 4.25 (d,  $J$  = 16.6 Hz, 1H), 3.65 (br. s., 4H), 1.98-2.18 (m, 3H), 1.91 (br. s., 1H). MS(M+1): 534. Khaki solid.

10

## 【 0 4 0 7】

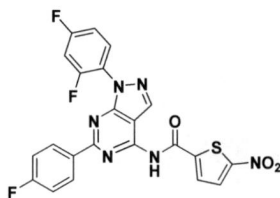
化合物 7 - 1 2

N - ( 1 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(2,4-difluorophenyl)-6-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 3 3 5】

20



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.08 (br. s., 1H), 8.65 (s, 1H), 8.42-8.51 (m, 2H), 8.37 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.26 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.88 (td,  $J$  = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 7.63-7.73 (m, 1H), 7.32-7.44 (m, 3H). MS(M+1): 497. Yellow solid.

30

## 【 0 4 0 8】

化合物 7 - 1 3

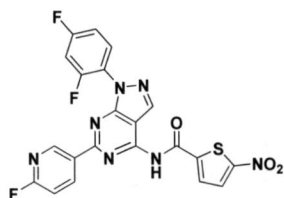
N - ( 1 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 6 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(2,4-difluorophenyl)-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

50

## 【化 3 3 6】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.14 (br. s., 1H), 9.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.80 (td, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.38 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.90 (td, J = 8.4, 6.0 Hz, 1H), 7.60-7.76 (m, 1H), 7.31-7.47 (m, 2H). MS(M+1): 498.

White solid.

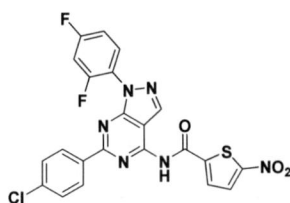
10

## 【 0 4 0 9 】

化合物 7 - 1 4

N - ( 6 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(6-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-difluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 3 3 7】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.09 (br. s., 1H), 8.65 (s, 1H), 8.31-8.50 (m, 3H), 8.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.88 (td, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 7.55-7.73 (m, 3H), 7.31-7.45 (m, 1H). MS(M+1): 513. Yellow solid.

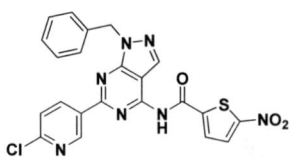
30

## 【 0 4 1 0 】

化合物 7 - 1 5

N - ( 1 - ベンジル - 6 - ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(1-benzyl-6-(6-chloropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 3 3 8】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.03 (br. s., 1H), 9.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.85 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19-7.46 (m, 5H), 5.74 (s, 2H). MS(M+1): 492. Lemon Chiffon solid.

40

## 【 0 4 1 1 】

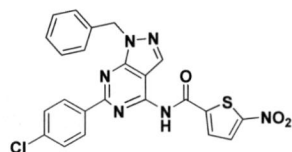
50

## 化合物 7 - 1 6

N - ( 1 - ベンジル - 6 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-benzyl-6-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 3 3 9】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.97 (br. s., 1H), 8.49-8.61 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.36 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.57-7.72 (m, 2H), 7.22-7.39 (m, 5H), 5.73 (s, 2H). MS(M+1): 491. Bright yellow solid.

10

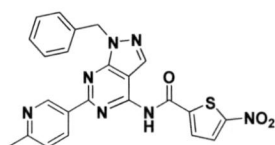
【 0 4 1 2 】

## 化合物 7 - 1 7

N - ( 1 - ベンジル - 6 - ( 6 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-benzyl-6-(6-methylpyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 3 4 0】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.97 (s, 1H), 9.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.66-8.79 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22-7.41 (m, 5H), 5.73 (s, 2H), 2.58 (s, 3H). MS(M+1): 472. Khaki solid.

30

【 0 4 1 3 】

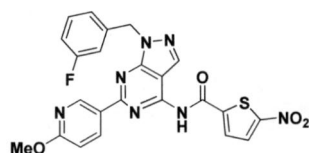
## 化合物 7 - 1 8

N - ( 1 - ( 3 - フルオロベンジル ) - 6 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(3-fluorobenzyl)-6-(6-methoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 3 4 1】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.94 (br. s., 1H), 9.31 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.72 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.36 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.39 (td,  $J$  = 7.9, 6.1 Hz, 1H), 7.06-7.23 (m, 3H), 7.01 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.96 (s, 3H). MS(M+1): 506. Bright yellow solid

10

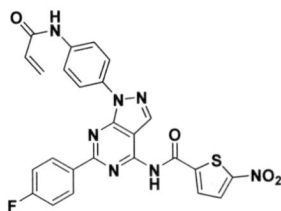
## 【 0 4 1 4】

化合物 7 - 1 9

N - ( 1 - ( 4 - アクリルアミドフェニル ) - 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4-acrylamidophenyl)-6-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 3 4 2】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.97 (br. s., 1H), 10.34 (s, 1H), 8.51-8.61 (m, 3H), 8.37 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.16-8.22 (m,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.87- 7.95 (m,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (t,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 6.49 (dd,  $J$  = 17.1, 10.3 Hz, 1H), 6.31 (dd,  $J$  = 17.1, 2.0 Hz, 1H), 5.80 (dd,  $J$  = 9.8, 2.0 Hz, 1H). MS(M+1):530. Yellow solid.

30

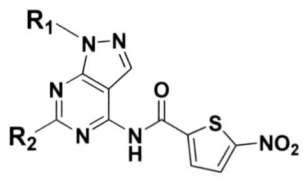
## 【 0 4 1 5】

40

50

【表 9】

Table 8

			
Compound	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Hep3B LC <sub>50</sub> (uM)
8-1	(S)-1-isopropylpyrrolidin-3-yl	6-fluoropyridin-3-yl	>3
8-2	(S)-N-1-acetylpyrrolidin-3-yl	6-fluoropyridin-3-yl	>3
8-3	(S)-N-1-acryloylpyrrolidin-3-yl	6-fluoropyridin-3-yl	> 3
8-4	(S)-N-1-pivaloylpyrrolidin-3-yl	6-fluoropyridin-3-yl	1.49
8-5	ethyl (S)-3-pyrrolidine-1-carboxylate	6-fluoropyridin-3-yl	>2
8-6	ethyl (R)-3-pyrrolidine-1-carboxylate	6-fluoropyridin-3-yl	>2
8-7	tert-butyl (S)-3-pyrrolidine-1-carboxylate	6-fluoropyridin-3-yl	1.49
8-8	cyclopentyl	6-fluoropyridin-3-yl	1.17
8-9	cyclopentyl	4-chlorophenyl	0.94
8-10	cycloheptyl	4-fluorophenyl	0.83
8-11	cycloheptyl	6-fluoropyridin-3-yl	NA
8-12	cycloheptyl	4-methyl benzoate	0.47
8-13	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3,3,5-trimethylcyclohexyl	4-fluorophenyl	0.90
8-14	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3,3,5-trimethylcyclohexyl	6-fluoropyridin-3-yl	0.62
8-15	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3,3,5-trimethylcyclohexyl	4-chlorophenyl	1.27
8-16	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3,3,5-trimethylcyclohexyl	6-chloropyridin-3-yl	0.59

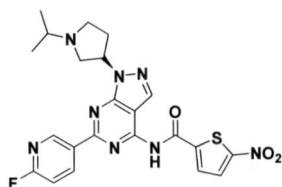
【 0 4 1 6 】

化合物 8 - 1

( S ) - N - ( 6 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 1 - イソプロピルピロ  
リジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニト  
ロチオフェン - 2 - カルボキサミド

(S)-N-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-(1-isopropylpyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4  
-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 3 4 3】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.84 (br. s., 1H), 9.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.96 (td, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25-8.32 (m, 1H), 8.18-8.25 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 5.51-5.69 (m, 1H), 2.90 (d, J = 19.1 Hz, 3H), 2.58 (br. s., 1H), 2.25-2.47 (m, 3H), 1.09 (d, J = 6.4 Hz, 6H). MS(M+1): 497. Dark orange solid.

10

## 【 0 4 1 7 】

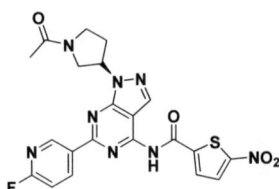
化合物 8 - 2

(S)-N-(1-(1-(1-acetylpyrrolidin-3-yl)-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

(S)-N-(1-(1-(1-acetylpyrrolidin-3-yl)-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

20

## 【化 3 4 4】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.01 (br. s., 1H), 9.32 (dd, J = 5.4, 2.4 Hz, 1H), 8.89-9.05 (m, 1H), 8.45 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 3.57-4.11 (m, 5H), 2.38-2.60 (m, 2H), 1.99 (s, 3H). MS(M+1): 497. White solid

30

## 【 0 4 1 8 】

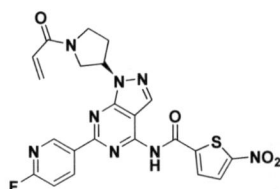
化合物 8 - 3

(S)-N-(1-(1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

(S)-N-(1-(1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 3 4 5】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.01 (br. s., 1H), 9.21-9.43 (m, 1H), 8.86-9.06 (m, 1H), 8.45 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.51-6.75 (m, 1H), 6.18 (ddd, J = 17.1, 7.8, 2.4 Hz, 1H), 5.62-5.83 (m, 2H), 3.59-4.23 (m, 4H), 2.25-2.64 (m, 2H). MS(M+1): 509. Rosy brown solid.

10

## 【 0 4 1 9 】

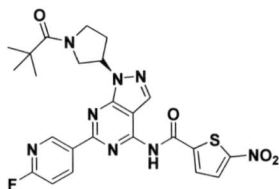
化合物 8 - 4

(S) - N - ( 6 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 1 - ピバロイルピロリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

(S)-N-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-(1-pivaloylpyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

20

## 【化 3 4 6】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.93 (br. s., 1H), 9.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.94 (td, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 5.65 (br. s., 1H), 4.00 (br. s., 2H), 3.83 (br. s., 2H), 2.44 (br. s., 2H), 1.19 (s, 9H). MS(M+1): 539. White solid.

30

## 【 0 4 2 0 】

化合物 8 - 5

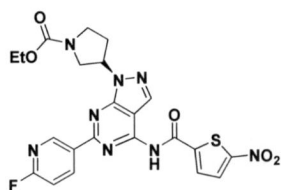
エチル ( S ) - 3 - ( 6 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート

ethyl (S)-3-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidine-1-carboxylate

40



## 【化 3 4 7】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.94 (s, 1H), 9.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.93 (td, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 5.68 (br. s., 1H), 4.06 (quin, J = 7.1 Hz, 2H), 3.86-3.95 (m, 1H), 3.75 (dd, J = 11.2, 4.4 Hz, 1H), 3.48-3.71 (m, 2H), 2.30-2.48 (m, 2H), 1.19 (dt, J = 16.6, 7.3 Hz, 3H). MS(M+1):527. Burly wood solid.

10

## 【 0 4 2 1】

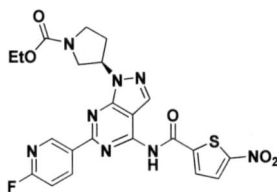
化合物 8 - 6

エチル ( R ) - 3 - ( 6 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート

ethyl (R)-3-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo [3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidine-1-carboxylate

20

## 【化 3 4 8】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.99 (br. s., 1H), 9.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.95 (td, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.34 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 5.70 (br. s., 1H), 4.01-4.15 (m, 2H), 3.85-3.97 (m, 1H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.64 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.26-2.48 (m, 2H), 1.19 (dt, J = 16.9, 7.0 Hz, 3H). MS(M+1):527. Light yellow solid.

30

## 【 0 4 2 2】

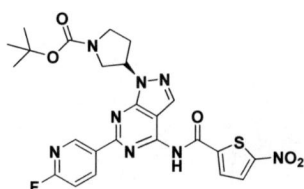
化合物 8 - 7

t e r t - ブチル ( S ) - 3 - ( 6 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート

tert-butyl (S)-3-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidine-1-carboxylate

40

## 【化 3 4 9】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.01 (br. s., 1H), 9.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.96 (td, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.32 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 5.68 (br. s., 1H), 3.82-3.91 (m, 1H), 3.56-3.72 (m, 2H), 3.50 (br. s., 1H), 2.34-2.48 (m, 2H), 1.38-1.48 (m, 9H). MS(M+1): 555. Pale yellow solid.

10

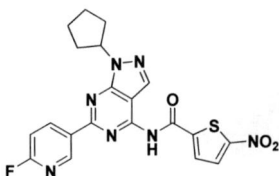
## 【 0 4 2 3】

化合物 8 - 8

N - ( 1 - シクロペンチル - 6 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(1-cyclopentyl-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

20

## 【化 3 5 0】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.91 (br. s., 1H), 9.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.95 (td, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31-8.39 (m, 1H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 5.46 (quin, J = 7.3 Hz, 1H), 2.13-2.27 (m, 2H), 2.00-2.13 (m, 2H), 1.83-2.00 (m, 2H), 1.68-1.83 (m, 2H). MS(M+1): 454. Khaki solid.

30

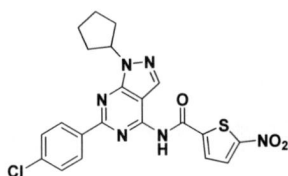
## 【 0 4 2 4】

化合物 8 - 9

N - ( 6 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - シクロペンチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(6-(4-chlorophenyl)-1-cyclopentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 3 5 1】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.87 (br. s., 1H), 8.45-8.62 (m, 2H), 8.30-8.45 (m, 2H), 8.21 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.56-7.71 (m, 2H), 5.43 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 2.12- 2.26 (m, 2H), 1.99-2.12 (m, 2H), 1.82-1.99 (m, 2H), 1.63-1.82 (m, 2H). MS(M+1): 469. Light yellow solid.

10

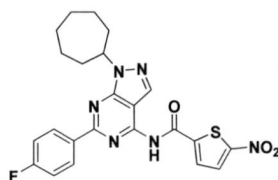
## 【 0 4 2 5】

化合物 8 - 1 0

N - ( 1 - シクロヘプチル - 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-cycloheptyl-6-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 3 5 2】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.91 (br. s., 1H), 8.54-8.62 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.34-7.46 (m, 2H), 5.12 (tt, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 2.10-2.24 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 1.79-1.95 (m, 2H), 1.56-1.79 (m, 6H). MS(M+1):481. Khaki solid.

20

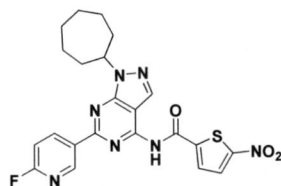
## 【 0 4 2 6】

化合物 8 - 1 1

N - ( 1 - シクロヘプチル - 6 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-cycloheptyl-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 3 5 3】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.92 (br. s., 1H), 9.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.95 (td, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.35 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 5.13 (tt, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 2.10-2.23 (m, 2H), 1.98-2.10 (m, 2H), 1.78-1.91 (m, 2H), 1.55-1.78 (m, 6H). MS(M+1):482. Khaki solid.

40

## 【 0 4 2 7】

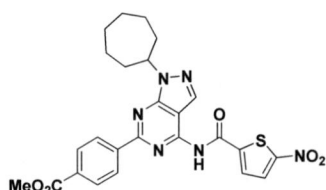
50

## 化合物 8 - 1 2

メチル 4 - ( 1 - シクロヘプチル - 4 - ( 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド )  
- 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) ベンゾエート

methyl 4-(1-cycloheptyl-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d] pyrimidin-6-yl)benzoate

【化 3 5 4】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.97 (br. s., 1H), 8.64-8.71 (m, J = 8.8 Hz, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.36 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.09-8.20 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 5.15 (tt, J = 9.5, 4.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.10-2.22 (m, 2H), 1.99-2.10 (m, 2H), 1.78-1.92 (m, 2H), 1.55-1.78 (m, 6H). MS(M+1):521. Gray solid.

10

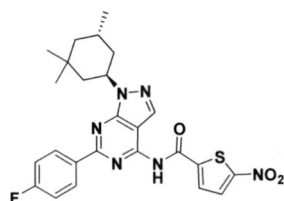
【 0 4 2 8 】

## 化合物 8 - 1 3

N - ( 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 , 3 , 5 - トリメチルシクロヘキシル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(4-fluorophenyl)-1-((1R,5S)-3,3,5-trimethylcyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 3 5 5】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.88 (br. s., 1H), 8.57 (dd, J = 8.8, 5.9 Hz, 2H), 8.32-8.42 (m, 2H), 8.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.35-7.48 (m, 2H), 5.04-5.17 (m, 1H), 2.37-2.47 (m, 2H), 2.32 (dd, J = 14.2, 5.9 Hz, 1H), 1.67 (dd, J = 13.7, 4.4 Hz, 1H), 1.53-1.62 (m, 1H), 1.47 (dd, J = 12.7, 3.9 Hz, 1H), 1.10-1.16 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.59 (s, 3H). MS(M+1): 509. Yellow solid.

30

【 0 4 2 9 】

## 化合物 8 - 1 4

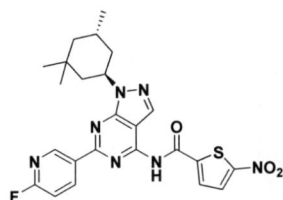
N - ( 6 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 , 3 , 5 - トリメチルシクロヘキシル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-((1R,5S)-3,3,5-trimethylcyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

50

## 【化 3 5 6】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.94 (br. s., 1H), 9.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.93 (td, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.09-5.18 (m, 1H), 2.36-2.45 (m, 2H), 2.29 (dd, J = 13.9, 6.1 Hz, 1H), 1.68 (dd, J = 13.7, 3.9 Hz, 1H), 1.54-1.63 (m, 1H), 1.47 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.11-1.18 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.60 (s, 3H). MS(M+1): 510. Light yellow solid.

10

## 【0 4 3 0】

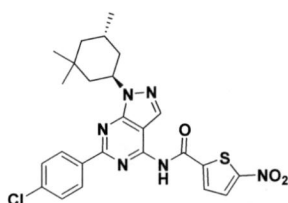
化合物 8 - 1 5

N - ( 6 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 , 3 , 5 - トリメチルシクロヘキシル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

20

N-(6-(4-chlorophenyl)-1-((1R,5S)-3,3,5-trimethylcyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 3 5 7】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.89 (s, 1H), 8.45-8.59 (m, J = 8.8 Hz, 2H), 8.31-8.42 (m, 2H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.56-7.72 (m, 2H), 5.04-5.20 (m, 1H), 2.36-2.45 (m, 2H), 2.31 (dd, J = 13.7, 5.9 Hz, 1H), 1.67 (dd, J = 13.7, 4.4 Hz, 1H), 1.51-1.62 (m, 1H), 1.46 (dd, J = 13.0, 3.2 Hz, 1H), 1.09-1.16 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.58 (s, 3H). MS(M+1): 525. Yellow solid.

30

## 【0 4 3 1】

化合物 8 - 1 6

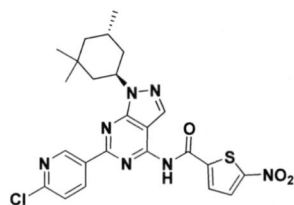
N - ( 6 - ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( ( 1 R , 5 S ) - 3 , 3 , 5 - トリメチルシクロヘキシル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

40

N-(6-(6-chloropyridin-3-yl)-1-((1R,5S)-3,3,5-trimethylcyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

50

【化 3 5 8】

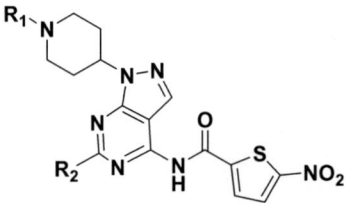


<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.96 (s, 1H), 9.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.80 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.36 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.04-5.22 (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 2H), 2.29 (dd, J = 13.9, 6.1 Hz, 1H), 1.68 (dd, J = 13.9, 4.2 Hz, 1H), 1.59 (s, 1H), 1.43-1.50 (m, 1H), 1.05-1.17 (m, 4H), 0.99 (s, 3H), 0.60 (s, 3H). MS(M+1): 526. Yellow-green solid.

【0 4 3 2】

【表 1 0】

Table 9

			
Compound	R1	R2	Hep3B LC <sub>50</sub> (uM)
9-1	Isopropyl	6-fluoropyridin-3-yl	1.25
9-2	ethyl formate	6-fluoropyridin-3-yl	> 5
9-3	BOC	methyl 4-benzoate	0.42
9-4	BOC	6-fluoropyridin-3-yl	0.93
9-5	BOC	4-chlorophenyl	0.45
9-6	Acryloyl	6-fluoropyridin-3-yl	1.25
9-7	Butyryl	6-fluoropyridin-3-yl	> 5
9-8	Pivaloyl	6-fluoropyridin-3-yl	1.90
9-9	4,4,4-trifluorobutyl formate	4-chlorophenyl	1.07
9-10	2-(2-ethoxyethoxy)ethyl formate	thiophen-2-yl	> 3
9-11	2-(2-ethoxyethoxy)ethyl formate	4-chlorophenyl	> 1.25
9-12	2-methoxyethyl formate	4-chlorophenyl	1.86
9-13	2-ethoxyethyl formate	4-chlorophenyl	1.62

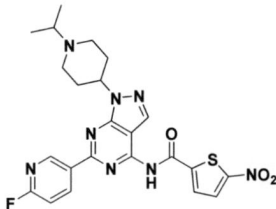
【0 4 3 3】

## 化合物 9 - 1

N - ( 6 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 3 5 9】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.63 (br. s., 1H), 9.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.94 (td, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.14-8.31 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 4.92 (br. s., 1H), 3.05 (br. s., 2H), 2.93 (br. s., 1H), 2.45-2.65 (m, 2H), 2.17-2.29 (m, 2H), 1.94 - 2.07 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 6H). MS(M+1): 511. Light yellow solid.

【 0 4 3 4 】

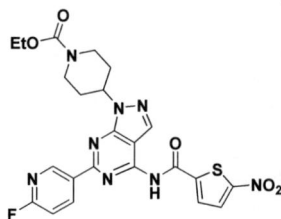
## 化合物 9 - 2

エチル 4 - ( 6 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

ethyl 4-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo

[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidine-1-carboxylate

【化 3 6 0】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.05 (br. s., 1H), 9.31 (s, 1H), 8.96 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.23 (br. s., 2H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.15 (br. s., 1H), 3.98-4.26 (m, 4H), 3.13 (br. s., 2H), 2.08-2.03 (m., 4H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS(M+1): 541. Yell ow-green solid.

【 0 4 3 5 】

## 化合物 9 - 3

t e r t - ブチル 4 - ( 6 - ( 4 - ( メトキシカルボニル ) フェニル ) - 4 - ( 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

tert-butyl 4-(6-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidine-1-carboxylate

10

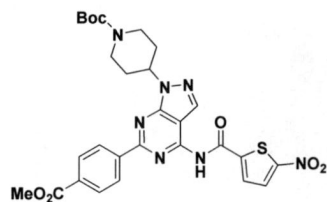
20

30

40

50

## 【化 3 6 1】



<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 11.97 (br. s., 1H), 8.57-8.70 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.36 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.07-8.17 (m, 2H), 4.97-5.21 (m, 1H), 4.12 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.07 (brs., 2H), 1.94-2.14 (m, 4H), 1.45 (s, 9H). MS (M+1): 608. Yellow solid.

10

## 【 0 4 3 6 】

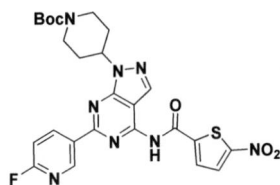
化合物 9 - 4

tert - ブチル 4 - ( 6 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 4 - ( 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

tert-butyl 4-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidine-1-carboxylate

20

## 【化 3 6 2】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.90 (s, 1H), 9.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.92 (t, J = 8.3, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.32 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 5.15-5.07 (m, 1H), 4.13-4.10 (brm, 2H), 3.06 (brs, 2H), 2.08-1.98 (m, 4H), 1.44 (s, 9H). MS(M+1): 569. Yellow solid.

30

## 【 0 4 3 7 】

化合物 9 - 5

tert - ブチル 4 - ( 6 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ( 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

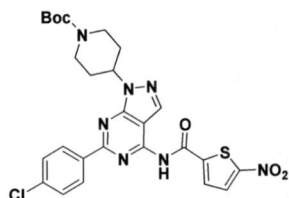
tert-butyl

4-(6-(4-chlorophenyl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo [3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidine-1-carboxylate

40



## 【化 3 6 3】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.96 (br. s., 1H), 8.48-8.61 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.61-7.69 (m, 2H), 5.02-5.19 (m, 1H), 4.12 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.07 (br. s., 2H), 1.94-2.13 (m, 4H), 1.45 (s, 9H). MS(M+1): 584.  
Light yellow solid.

10

## 【 0 4 3 8】

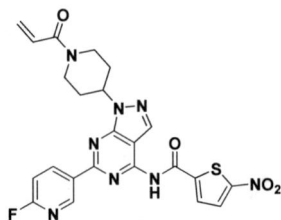
化合物 9 - 6

N - ( 1 - ( 1 - アクリロイルピペリジン - 4 - イル ) - 6 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

20

## 【化 3 6 4】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.98 (br. s., 1H), 9.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.96 (td, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 16.6, 10.8 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 16.6, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.72 (dd, J = 10.3, 2.4 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.43 (td, J = 7.1, 4.9 Hz, 1H), 2.92-3.10 (m, 1H), 1.97-2.20 (m, 4H). MS(M+1): 523. Goldenrod powder.

30

## 【 0 4 3 9】

化合物 9 - 7

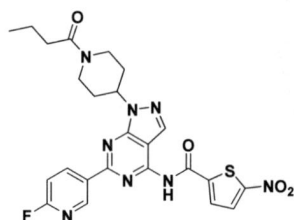
N - ( 1 - ( 1 - ブチリルピペリジン - 4 - イル ) - 6 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(1-butyrylpiperidin-4-yl)-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

50

## 【化 3 6 5】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.95 (br. s., 1H), 9.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.95 (td, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 5.13-5.31 (m, 1H), 4.57 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.87 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.28-2.44 (m, 2H), 1.57 (sxt, J = 7.3 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS(M+1):539. Khaki solid.

10

## 【 0 4 4 0】

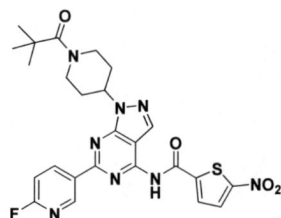
化合物 9 - 8

N - ( 6 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 1 - ピバロイルピペリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

20

N-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1-(1-pivaloylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 3 6 6】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.92 (br. s., 1H), 9.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.93 (td, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 5.13-5.26 (m, 1H), 4.45 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.05-3.18 (m, 2H), 1.99-2.13 (m, 4H), 1.25 (s, 9H). MS(M+1): 553. Light khaki solid.

30

## 【 0 4 4 1】

化合物 9 - 9

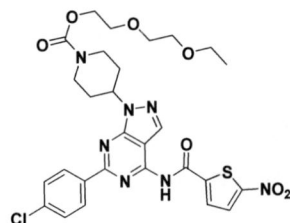
4 , 4 , 4 - トリフルオロブチル 4 - ( 6 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ( 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

40

4,4,4-trifluorobutyl 4-(6-(4-chlorophenyl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidine-1-carboxylate



## 【化 3 6 9】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.95 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.4 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.19-5.12 (m, 1H), 4.18-4.14 (m, 4H), 3.65-3.4 (m, 8H), 3.15 (br. s, 1H), 2.09-2.01 (m, 4H), 1.09 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). MS(M+1): 644. Yellow-brown solid.

10

## 【 0 4 4 4 】

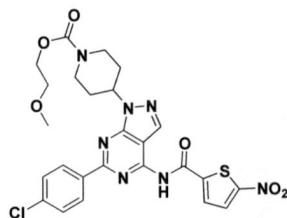
化合物 9 - 1 2

2 - メトキシエチル 4 - ( 6 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ( 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

2-methoxyethyl 4-(6-(4-chlorophenyl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidine-1-carboxylate

20

## 【化 3 7 0】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.93 (br. s., 1H), 8.48-8.58 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.58-7.69 (m, 2H), 5.15 (dt, *J* = 10.3, 5.1 Hz, 1H), 4.06-4.23 (m, 4H), 3.48-3.61 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.13 (d, *J* = 16.1 Hz, 2H), 1.97-2.13 (m, 4H). MS(M+1): 586. Yellow solid.

30

## 【 0 4 4 5 】

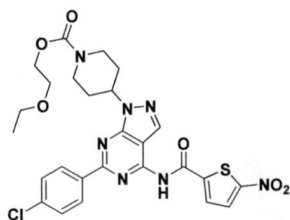
化合物 9 - 1 3

2 - エトキシエチル 4 - ( 6 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - ( 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

2-ethoxyethyl 4-(6-(4-chlorophenyl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidine-1-carboxylate

40

## 【化 3 7 1】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.93 (br. s., 1H), 8.47-8.59 (m, 2H), 8.30-8.44 (m, 2H), 8.23 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.59-7.70 (m, 2H), 5.06-5.22 (m, 1H), 4.05-4.28 (m, 4H), 3.52-3.67 (m, 2H), 3.48 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.15 (br. s., 2H), 1.96-2.14 (m, 4H), 1.03-1.16 (m, 3H). MS(M+1): 600. Light yellow solid.

10

## 【 0 4 4 6 】

20

30

40

50

【表 1 1】

Table 10

Compound	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Hep3B LC <sub>50</sub> (uM)
10-1	H	3,3-difluoropyrrolidin-1-yl	1.25
10-2	H	4,4-difluoropiperidin-1-yl	3.12
10-3	H	2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl	>5.0
10-4	H	furan-2-yl	1.19
10-5	H	thiophen-2-yl	0.75
10-6	H	thiophen-3-yl	1.03
10-7	H	5-methylthiophen-2-yl	1.53
10-8	H	5-chlorothiophen-2-yl	0.49
10-9	H	3,5-dimethylisoxazol-4-yl	1.07
10-10	H	pyridin-3-yl	0.99
10-11	H	2-fluorophenyl	1.94
10-12	H	3-fluorophenyl	0.95
10-13	H	4-fluorophenyl	0.70
10-14	H	6-fluoropyridin-3-yl	0.89
10-15	H	2-fluoropyridin-4-yl	1.17
10-16	H	3-chlorophenyl	0.61
10-17	H	4-chlorophenyl	0.53
10-18	H	6-chloropyridin-3-yl	0.68

10

20

30

40

50

10-19	H	6-methylpyridin-3-yl	1.13
10-20	H	4-cyanophenyl	1.20
10-21	H	6-methoxypyridin-3-yl	1.12
10-22	H	5-methoxypyridin-3-yl	1.16
10-23	H	6-ethoxypyridin-3-yl	0.57
10-24	H	4-(trifluoromethyl)phenyl	0.64
10-25	H	6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl	
10-26	H	4-(trifluoromethoxy)phenyl	0.68
10-27	H	4-formylphenyl	0.84
10-28	H	4-acetylphenyl	1.93
10-29	H	4-((dimethylamino)methyl)phenyl	1.51
10-30	H	4-(methoxymethyl)phenyl	0.84
10-31	H	methyl 3-benzoate	0.58
10-32	H	methyl 4-benzoate	0.40
10-33	H	ethyl 4-benzoate	0.54
10-34	H	4-(methylsulfonyl)phenyl	0.93
10-35	H	4-(tert-butyl)phenyl	1.33
10-36	H	benzo[d][1,3]dioxol-5-yl	2.12
10-37	H	2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl	1.94
10-38	H	6-morpholinopyridin-3-yl	NA
10-39	H	2,4-difluorophenyl	1.24
10-40	H	3,4-difluorophenyl	0.32
10-41	H	3,5-difluorophenyl	0.79
10-42	H	2,4-dichlorophenyl	>1.25
10-43	H	3,4-dichlorophenyl	0.77
10-44	H	3-chloro-4-ethoxyphenyl	>2.0

10

20

30

40

50

10-45	H	4-chloro-2-fluorophenyl	0.87
10-46	H	2-chloro-4-fluorophenyl	1.03
10-47	H	5-chloro-2-fluorophenyl	0.63
10-48	H	3,4-dimethoxyphenyl	0.97
10-49	H	6-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-3-yl	0.63
10-50	H	4-(2-methoxyethoxy)phenyl	2.64
10-51	H	6-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl	0.96
10-52	H	6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)pyridin-3-yl	0.42
10-53	H	6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl	1.23
10-54	4,4-difluoro	4-fluorophenyl	0.92
10-55	4,4-difluoro	6-fluoropyridin-3-yl	0.71
10-56	4,4-difluoro	4-chlorophenyl	0.77
10-57	4,4-difluoro	6-chloropyridin-3-yl	0.57
10-58	4,4-difluoro	4-(trifluoromethyl)phenyl	0.61
10-59	4,4-difluoro	4-ethoxyphenyl	1.28
10-60	4,4-difluoro	4-propoxyphenyl	0.83
10-61	4,4-dimethyl	4-fluorophenyl	0.55
10-62	4,4-dimethyl	6-fluoropyridin-3-yl	0.71
10-63	4,4-dimethyl	4-chlorophenyl	0.86
10-64	4,4-dimethyl	6-chloropyridin-3-yl	0.57
10-65	4,4-dimethyl	4-chloro-2-fluorophenyl	0.58
10-66	4,4-dimethyl	benzo[d][1,3]dioxol-5-yl	0.61
10-67	3,5-dimethyl	4-fluorophenyl	0.65
10-68	3,5-dimethyl	6-fluoropyridin-3-yl	0.97
10-69	3,5-dimethyl	4-chlorophenyl	0.86
10-70	3,5-dimethyl	6-chloropyridin-3-yl	0.96

10-71	3,5-dimethyl	methyl 4-benzoate	0.69
10-72	3,5-dimethyl	4-chloro-2-fluorophenyl	0.76

【 0 4 4 7 】

化合物 1 0 - 1

N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) - 1 H -

10

20

30

40

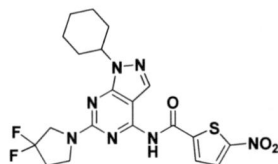
50



ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-5-ニトロチオフエン-2-カルボキサミド

N-(1-cyclohexyl-6-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化372】



10

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.50 (br. s., 1H), 8.28 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 4.50-4.60 (m, 1H), 4.01 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.52-2.63 (m, 2H), 1.82-1.97 (m, 6H), 1.70 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.38-1.52 (m, 2H), 1.19-1.34 (m, 1H). MS(M+):478. Light yellow solid.

【0448】

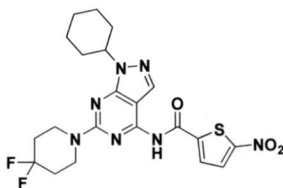
化合物10-2

N-(1-cyclohexyl-6-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-5-ニトロチオフエン-2-カルボキサミド

20

N-(1-cyclohexyl-6-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化373】



30

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.44 (br. s., 1H), 8.24-8.30 (m, 1H), 8.22 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 4.54 (dt, J = 9.8, 4.9 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 1.96-2.14 (m, 4H), 1.80-1.96 (m, 6H), 1.66-1.76 (m, 1H), 1.37-1.51 (m, 2H), 1.18-1.31 (m, 1H). MS(M+):492. Light yellow solid.

【0449】

化合物10-3

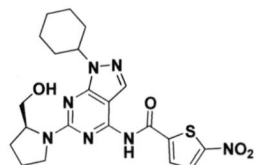
(S)-N-(1-cyclohexyl-6-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-1H-pyrazolo[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-5-ニトロチオフエン-2-カルボキサミド

40

(S)-N-(1-cyclohexyl-6-(2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

50

## 【化 3 7 4】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.12-8.38 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 4.78 (br. s., 1H), 4.40 - 4.58 (m, 1H), 4.21 (br. s., 1H), 3.66 (br. s., 1H), 3.45-3.63 (m, 3H), 1.79-2.08 (m, 10H), 1.69 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 1H), 1.32-1.51 (m, 2H), 1.15-1.32 (m, 1H). MS(M+1):472. Orange solid.

10

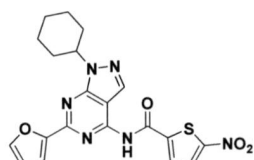
## 【 0 4 5 0】

化合物 1 0 - 4

N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( フラン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ]  
ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-cyclohexyl-6-(furan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 3 7 5】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.06 (br. s., 1H), 8.35 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J$  = 3.4, 2.0 Hz, 1H), 4.75-4.87 (m, 1H), 1.92-2.05 (m, 4H), 1.89 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 2H), 1.73 (d,  $J$  = 12.7 Hz, 1H), 1.45-1.62 (m, 2H), 1.23-1.38 (m, 1H). MS(M+1):439. Khaki solid.

20

30

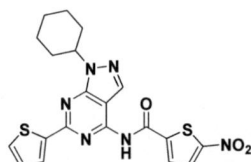
## 【 0 4 5 1】

化合物 1 0 - 5

N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( チオフエン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 -  
d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-cyclohexyl-6-(thiophen-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 3 7 6】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.96 (br. s., 1H), 8.33 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.07 (dd,  $J$  = 3.9, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (dd,  $J$  = 4.9, 1.0 Hz, 1H), 7.20-7.28 (m, 1H), 4.77 (dt,  $J$  = 15.6, 7.8 Hz, 1H), 1.81-2.04 (m, 6H), 1.74 (d,  $J$  = 12.7 Hz, 1H), 1.43-1.60 (m, 2H), 1.21-1.38 (m, 1H). MS(M+1):455. Khaki solid.

40

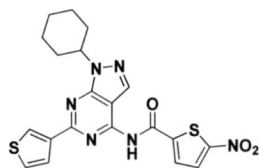
## 【 0 4 5 2】

化合物 1 0 - 6

N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( チオフエン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 -

50

d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
 N-(1-cyclohexyl-6-(thiophen-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide  
 【化 3 7 7】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.93 (br. s., 1H), 8.46 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.29- 8.37 (m, 2H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 5.1, 3.2 Hz, 1H), 4.78-4.91 (m, 1H), 1.94-2.06 (m, 4H), 1.89 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.45-1.60 (m, 2H), 1.23-1.39 (m, 1H). MS(M+1):455. Khaki solid.

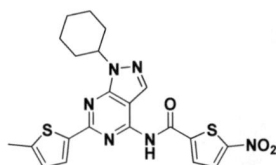
10

【 0 4 5 3 】

化合物 1 0 - 7

N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( 5 - メチルチオフエン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾロ  
 [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
 N-(1-cyclohexyl-6-(5-methylthiophen-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide  
 【化 3 7 8】

20



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.86 (br. s., 1H), 8.32-8.40 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17-8.24 (m, 1H), 7.87 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 3.4, 1.0 Hz, 1H), 4.66-4.79 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.93-2.04 (m, 4H), 1.89 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.42-1.56 (m, 2H), 1.20-1.36 (m, 1H). MS(M+1):469. Yellow solid.

30

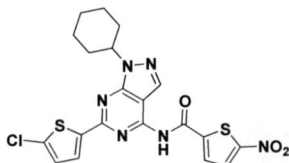
【 0 4 5 4 】

化合物 1 0 - 8

N - ( 6 - ( 5 - クロロチオフエン - 2 - イル ) - 1 - シクロヘキシル - 1 H - ピラゾロ  
 [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
 N-(6-(5-chlorothiophen-2-yl)-1-cyclohexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 3 7 9】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.91 (br. s., 1H), 8.28-8.41 (m, 2H), 8.23 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 4.75 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 1.93-2.08 (m, 4H), 1.89 (d,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 1.73 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 1.40-1.60 (m, 2H), 1.15-1.36 (m, 1H). MS(M+):489. Yellow solid.

10

## 【 0 4 5 5】

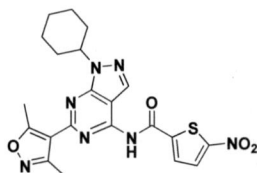
化合物 1 0 - 9

N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( 3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-cyclohexyl-6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 3 8 0】

20



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.65 (br. s., 1H), 8.34 (s, 1H), 8.23-8.30 (m, 2H), 4.74 (dt,  $J = 15.7, 7.8$  Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.60-2.69 (m, 3H), 1.94-2.05 (m, 4H), 1.89 (d,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 1.73 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 1.41-1.57 (m, 2H), 1.24-1.36 (m, 1H). MS(M+):468. Khaki solid.

30

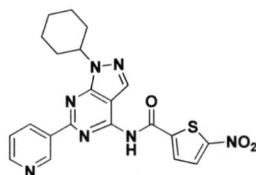
## 【 0 4 5 6】

化合物 1 0 - 1 0

N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-cyclohexyl-6-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 3 8 1】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.95 (br. s., 1H), 9.67 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.69-8.86 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.25 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.55-7.67 (m, 1H), 4.80-5.01 (m, 1H), 1.94-2.08 (m, 4H), 1.83-1.94 (m, 2H), 1.74 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 1.48-1.66 (m, 2H), 1.23-1.39 (m, 1H). MS(M+):450. Khaki solid.

40

## 【 0 4 5 7】

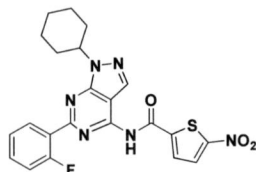
50

## 化合物 10 - 1 1

N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-cyclohexyl-6-(2-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 3 8 2】



10

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.08 (br. s., 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 8.22 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.01-8.12 (m, 1H), 7.55-7.67 (m, 1H), 7.30-7.43 (m, 2H), 4.81 (dt, J = 15.4, 7.9 Hz, 1H), 1.92-2.09 (m, 4H), 1.88 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.66 -1.79 (m, 1H), 1.43- 1.57 (m, 2H), 1.22-1.35 (m, 1H). MS(M+1):467. Light khaki solid.

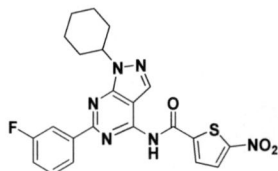
【 0 4 5 8 】

## 化合物 10 - 1 2

N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-cyclohexyl-6-(3-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

【化 3 8 3】



30

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.34-8.47 (m, 2H), 8.18-8.34 (m, 3H), 7.62 (td, J = 7.9, 6.1 Hz, 1H), 7.40 (td, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 4.84-4.96 (m, 1H), 1.94-2.08 (m, 4H), 1.85- 1.94 (m, 2H), 1.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 1.25-1.37 (m, 1H). MS(M+1):467. Khaki solid.

【 0 4 5 9 】

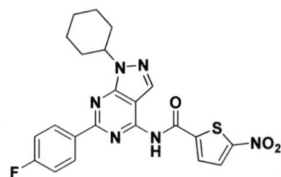
## 化合物 10 - 1 3

N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-cyclohexyl-6-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 3 8 4】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.88 (br. s., 1H), 8.53-8.64 (m, 2H), 8.32-8.42 (m, 2H), 8.25 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.34-7.47 (m, 2H), 4.83-4.96 (m, 1H), 1.95-2.10 (m, 4H), 1.91 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 2H), 1.69-1.81 (m, 1H), 1.46-1.64 (m, 2H), 1.24-1.39 (m, 1H). MS(M+1): 467.

10

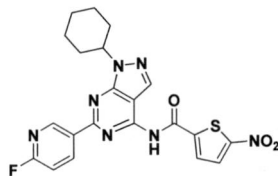
## 【 0 4 6 0】

化合物 1 0 - 1 4

N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(1-cyclohexyl-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 3 8 5】

20



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.95 (br. s., 1H), 9.31 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.96 (td,  $J$  = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J$  = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 4.91 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 1.94-2.05 (m, 4H), 1.85-1.94 (m, 2H), 1.74 (d,  $J$  = 12.7 Hz, 1H), 1.47-1.61 (m, 2H), 1.30 (d,  $J$  = 12.7 Hz, 1H). MS(M+1): 468. Light yellow solid.

30

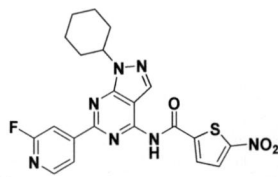
## 【 0 4 6 1】

化合物 1 0 - 1 5

N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( 2 - フルオロピリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(1-cyclohexyl-6-(2-fluoropyridin-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 3 8 6】

40



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.00 (br. s., 1H), 8.43-8.52 (m, 2H), 8.31-8.38 (m, 2H), 8.25 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 4.88-4.99 (m, 1H), 1.96-2.06 (m, 4H), 1.90 (d,  $J$  = 12.7 Hz, 2H), 1.71-1.80 (m, 1H), 1.49-1.61 (m, 2H), 1.26-1.38 (m, 1H). MS (M+1): 468. Light yellow solid.

50

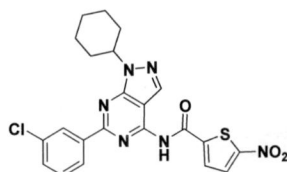
## 【 0 4 6 2 】

化合物 1 0 - 1 6

N - ( 6 - ( 3 - クロロフェニル ) - 1 - シクロヘキシル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(3-chlorophenyl)-1-cyclohexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 3 8 7 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.90 (br. s., 1H), 8.50-8.63 (m, 1H), 8.45-8.50 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.53-7.69 (m, 2H), 4.82-4.97 (m, 1H), 1.93-2.10 (m, 4H), 1.90 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.45-1.64 (m, 2H), 1.21-1.41 (m, 1H). MS(M+1): 483. White solid.

10

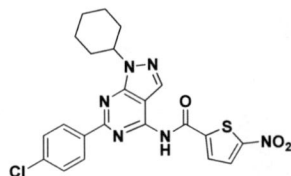
## 【 0 4 6 3 】

化合物 1 0 - 1 7

N - ( 6 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - シクロヘキシル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(4-chlorophenyl)-1-cyclohexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 3 8 8 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.88 (br. s., 1H), 8.49-8.55 (m, 2H), 8.30-8.41 (m, 2H), 8.22 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.58-7.69 (m, 2H), 4.82-4.92 (m, 1H), 1.92-2.03 (m, 4H), 1.89 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.69-1.81 (m, 1H), 1.44-1.62 (m, 2H), 1.22-1.37 (m, 1H). MS(M+1): 483. Yellow solid.

20

30

## 【 0 4 6 4 】

化合物 1 0 - 1 8

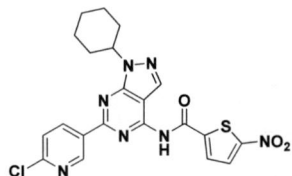
N - ( 6 - ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) - 1 - シクロヘキシル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(6-chloropyridin-3-yl)-1-cyclohexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

50

## 【化 3 8 9】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.97 (br. s., 1H), 9.46 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.82 (dd,  $J = 8.3, 2.4$  Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.25 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.77-5.01 (m, 1H), 1.94-2.07 (m, 4H), 1.83-1.94 (m, 2H), 1.74 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 1.44-1.64 (m, 2H), 1.20-1.39 (m, 1H). MS(M+1): 484. Light yellow solid.

10

## 【 0 4 6 5】

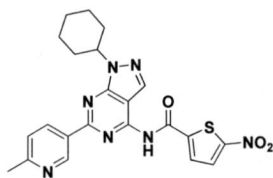
化合物 1 0 - 1 9

N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( 6 - メチルピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-cyclohexyl-6-(6-methylpyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 3 9 0】

20



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.95 (br. s., 1H), 9.54 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.68 (dd,  $J = 8.1, 2.2$  Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.24 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.81-4.98 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.95-2.05 (m, 4H), 1.90 (d,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 1.74 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 1.46-1.62 (m, 2H), 1.21-1.36 (m, 1H). MS(M+1): 464. Yellow solid.

30

## 【 0 4 6 6】

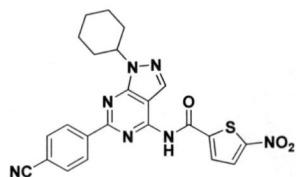
化合物 1 0 - 2 0

N - ( 6 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1 - シクロヘキシル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(4-cyanophenyl)-1-cyclohexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 3 9 1】

40



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.96 (br. s., 1H), 8.65-8.73 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.24 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.01-8.09 (m, 2H), 4.84-4.96 (m, 1H), 1.95-2.07 (m, 4H), 1.90 (d,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 1.70-1.81 (m, 1H), 1.48-1.62 (m, 2H), 1.25-1.40 (m, 1H). MS(M+1): 474. Light khaki solid.

50

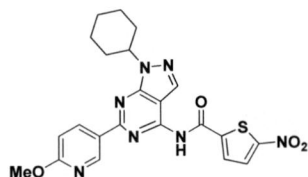


## 【 0 4 6 7 】

化合物 1 0 - 2 1

N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ  
[ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(1-cyclohexyl-6-(6-methoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-  
5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 3 9 2 】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.85 (br. s., 1H), 9.28 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 8.69 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.31-8.39 (m, 2H), 8.23 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.00 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 4.79-4.93 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.93-2.08 (m, 4H), 1.89 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 2H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.43-1.61 (m, 2H), 1.20-1.36 (m, 1H). MS(M+1): 480. Light khaki solid.

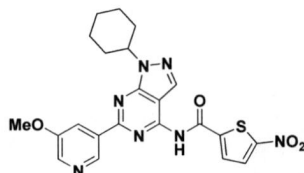
10

## 【 0 4 6 8 】

化合物 1 0 - 2 2

N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( 5 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ  
[ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(1-cyclohexyl-6-(5-methoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-  
5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 3 9 3 】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  11.92 (br. s., 1H), 9.29 (s, 1H), 8.47 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.27-8.34 (m, 1H), 8.25 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 4.92 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.95-2.03 (m, 4H), 1.90 (d,  $J$  = 12.7 Hz, 2H), 1.74 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 1H), 1.48-1.61 (m, 2H), 1.24-1.36 (m, 1H). MS(M+1): 480. Goldenrod powder.

30

## 【 0 4 6 9 】

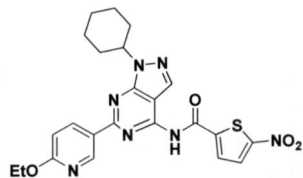
化合物 1 0 - 2 3

N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( 6 - エトキシピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ  
[ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(1-cyclohexyl-6-(6-ethoxypyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-  
5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

50

## 【化 3 9 4】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.84 (br. s., 1H), 9.26 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 8.68 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.30-8.41 (m, 2H), 8.23 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 6.96 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 4.86 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 4.40 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 1.93-2.07 (m, 4H), 1.89 (d,  $J$  = 13.7 Hz, 2H), 1.74 (d,  $J$  = 12.7 Hz, 1H), 1.44-1.63 (m, 2H), 1.36 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.20-1.33 (m, 1H). MS(M+1):494. Brown solid.

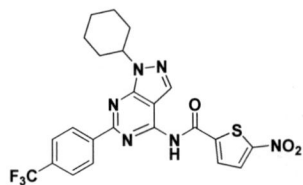
10

## 【 0 4 7 0】

化合物 1 0 - 2 4

N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(1-cyclohexyl-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 3 9 5】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.99 (br. s., 1H), 8.69-8.78 (m,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.91-7.99 (m,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 4.86-4.97 (m, 1H), 1.94-2.09 (m, 4H), 1.83-1.94 (m, 2H), 1.75 (d,  $J$  = 12.7 Hz, 1H), 1.46-1.62 (m, 2H), 1.25-1.41 (m, 1H). MS(M+1):517. Yellow-brown solid.

30

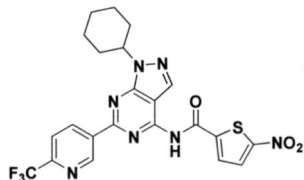
## 【 0 4 7 1】

化合物 1 0 - 2 5

N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(1-cyclohexyl-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 3 9 6】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.01 (br. s., 1H), 9.72-9.83 (m, 1H), 9.03 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 8.41-8.49 (m, 1H), 8.36 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.10-8.16 (m, 1H), 4.83-5.00 (m, 1H), 1.95-2.11 (m, 4H), 1.90 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.45-1.62 (m, 2H), 1.25-1.39 (m, 1H). MS(M+1): 518. Khaki solid.

10

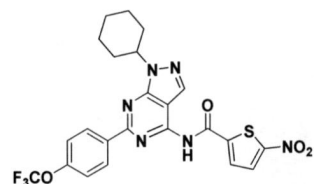
## 【 0 4 7 2】

化合物 1 0 - 2 6

N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-cyclohexyl-6-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 3 9 7】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.94 (br. s., 1H), 8.59-8.68 (m, 2H), 8.30-8.40 (m, 2H), 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.49-7.63 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 4.81-4.95 (m, 1H), 1.94-2.09 (m, 4H), 1.89 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.69-1.82 (m, 1H), 1.44-1.61 (m, 2H), 1.23-1.37 (m, 1H). MS(M+1):533. Khaki solid.

30

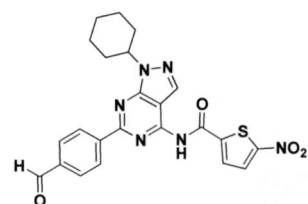
## 【 0 4 7 3】

化合物 1 0 - 2 7

N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( 4 - ホルミルフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-cyclohexyl-6-(4-formylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 3 9 8】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.98 (br. s., 1H), 10.13 (s, 1H), 8.66-8.79 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 8.34-8.47 (m, 2H), 8.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.03-8.20 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 4.7 9- 5.03 (m, 1H), 1.96-2.09 (m, 4H), 1.83-1.96 (m, 2H), 1.75 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.43-1.68 (m, 2H), 1.21-1.41 (m, 1H). MS(M+1): 477. Yellow solid.

40

50

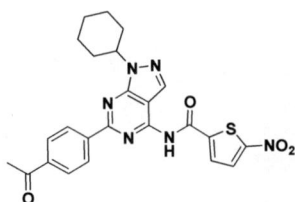
## 【 0 4 7 4 】

化合物 1 0 - 2 8

N - ( 6 - ( 4 - アセチルフェニル ) - 1 - シクロヘキシル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(4-acetylphenyl)-1-cyclohexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 3 9 9 】



<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 11.97 (brs., 1H), 8.56-8.74 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 8.31 - 8.45 (m, 2H), 8.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.05-8.20 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 4.83-4.99 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.95-2.06 (m, 4H), 1.91 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.43-1.66 (m, 2H), 1.21-1.40 (m, 1H). MS(M+1): 491. Yellow solid.

10

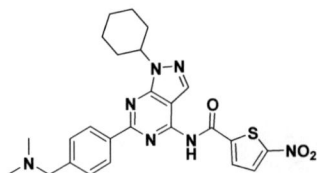
## 【 0 4 7 5 】

化合物 1 0 - 2 9

N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( 4 - ( ( ジメチルアミノ ) メチル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-cyclohexyl-6-(4-((dimethylamino)methyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 4 0 0 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.93 (br. s., 1H), 8.53-8.66 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 8.32-8.49 (m, 2H), 8.26 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.65-7.79 (m, J = 7.8 Hz, 2H), 4.91 (dt, J = 15.3, 7.8 Hz, 1H), 4.32 (br. s., 2H), 2.71 (s, 6H), 1.94-2.08 (m, 4H), 1.90 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.43-1.63 (m, 2H), 1.26-1.41 (m, 1H). MS(M+1): 506. Khaki solid.

30

## 【 0 4 7 6 】

化合物 1 0 - 3 0

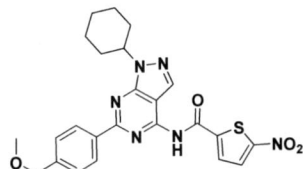
N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( 4 - ( メトキシメチル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-cyclohexyl-6-(4-(methoxymethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

50

## 【化 4 0 1】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.91 (br. s., 1H), 8.48-8.59 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 8.33-8.41 (m, 2H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.44-7.57 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 4.82-4.99 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.93-2.09 (m, 4H), 1.90 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.71-1.81 (m, 1H), 1.47-1.62 (m, 2H), 1.26-1.37 (m, 1H). MS(M+1): 493. Khaki solid.

10

## 【 0 4 7 7】

化合物 1 0 - 3 1

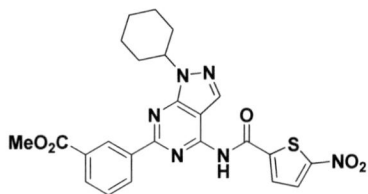
メチル 3 - ( 1 - シクロヘキシル - 4 - ( 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド )  
- 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) ベンゾエート

methyl 3-(1-cyclohexyl-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]

pyrimidin-6-yl)benzoate

## 【化 4 0 2】

20



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.01 (br. s., 1H), 9.10 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.73-8.84 (m, 1H), 8.31-8.42 (m, 2H), 8.24 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.10-8.17 (m, 1H), 7.73 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.85-4.98 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.96-2.12 (m, 4H), 1.90 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.46-1.64 (m, 2H), 1.25-1.39 (m, 1H).

MS(M+1):507. Khaki solid.

30

## 【 0 4 7 8】

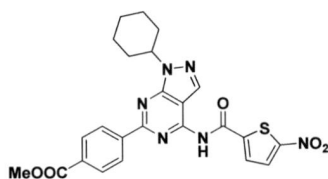
化合物 1 0 - 3 2

メチル 4 - ( 1 - シクロヘキシル - 4 - ( 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド )  
- 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) ベンゾエート

methyl 4-(1-cyclohexyl-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d] pyrimidin-6-yl)benzoate

## 【化 4 0 3】

40



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.02 (br. s., 1H), 8.61-8.71 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 8.38-8.45 (m, 1H), 8.34 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.10-8.20 (m, 2H), 4.83-5.01 (m, 1H), 3.82-3.98 (m, 3H), 1.95-2.07 (m, 4H), 1.84-1.95 (m, 2H), 1.75 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.48-1.63 (m, 2H), 1.23-1.39 (m, 1H). MS(M+1):507. Light khaki solid

50

## 【 0 4 7 9 】

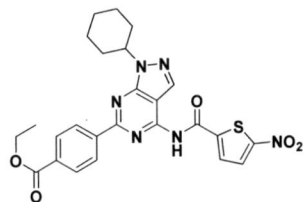
化合物 1 0 - 3 3

エチル 4 - ( 1 - シクロヘキシル - 4 - ( 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド )  
- 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) ベンゾエート 1 2 8 5

ethyl 4-(1-cyclohexyl-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]  
pyrimidin-6-yl)benzoate

1285

## 【 化 4 0 4 】



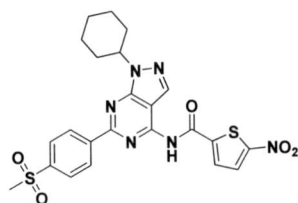
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.00 (br. s., 1H), 8.61-8.72 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.35 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.11-8.20 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 4.86-4.98 (m, 1H), 4.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.96-2.14 (m, 4H), 1.90 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.47-1.65 (m, 2H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.24-1.34 (m, 1H). MS(M+1): 521. Yellow solid.

## 【 0 4 8 0 】

化合物 1 0 - 3 4

N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾ  
ロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(1-cyclohexyl-6-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-  
yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 4 0 5 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.00 (br. s., 1H), 8.67-8.80 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.36 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.10-8.18 (m, 2H), 4.85-4.96 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 1.95-2.09 (m, 4H), 1.90 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.68-1.82 (m, 1H), 1.47-1.64 (m, 2H), 1.23-1.40 (m, 1H). MS(M+1):527. Pale yellow solid.

## 【 0 4 8 1 】

化合物 1 0 - 3 5

N - ( 6 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) フェニル ) - 1 - シクロヘキシル - 1 H - ピラゾ  
ロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(6-(4-(tert-butyl)phenyl)-1-cyclohexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-  
nitrothiophene-2-carboxamide

10

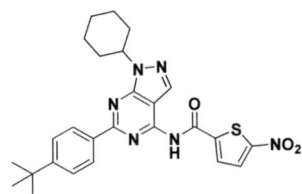
20

30

40

50

## 【化 4 0 6】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.89 (br. s., 1H), 8.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.35- 8.39 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.53-7.63 (m, 2H), 4.86 (dt, J = 15.3, 7.8 Hz, 1H), 1.94-2.09 (m, 4H), 1.90 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.68-1.81 (m, 1H), 1.46-1.60 (m, 2H), 1.31-1.40 (m, 9H), 1.23-1.31 (m, 1H). MS(M+1): 505. Pale yellow solid.

10

## 【 0 4 8 2】

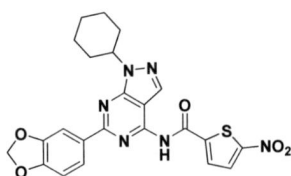
化合物 1 0 - 3 6

N - ( 6 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) - 1 - シクロヘキシル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1-cyclohexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

20

## 【化 4 0 7】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.78 (br. s., 1H), 8.27-8.39 (m, 2H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 4.81-4.94 (m, 1H), 1.94-2.06 (m, 4H), 1.89 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.70-1.81 (m, 1H), 1.45-1.62 (m, 2H), 1.23-1.37 (m, 1H). MS(M+1): 493. Light orange solid.

30

## 【 0 4 8 3】

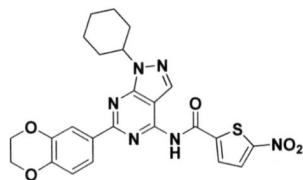
化合物 1 0 - 3 7

N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ダイオキシン - 6 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-cyclohexyl-6-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 4 0 8】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.80 (br. s., 1H), 8.30-8.40 (m, 2H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.01-8.08 (m, 2H), 7.00-7.06 (m, 1H), 4.85 (dt, J = 15.3, 7.8 Hz, 1H), 4.27-4.40 (m, 4H), 1.95-2.05 (m, 4H), 1.89 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.45-1.64 (m, 2H), 1.19-1.39 (m, 1H). MS(M+1): 507. Yellow solid.

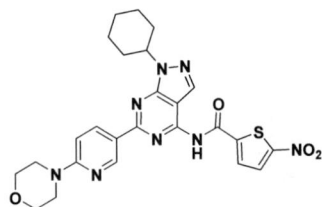
10

## 【 0 4 8 4】

化合物 1 0 - 3 8

N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( 6 - モルホリノピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(1-cyclohexyl-6-(6-morpholinopyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 4 0 9】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.82 (br. s., 1H), 9.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.28-8.38 (m, 2H), 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.76-4.91 (m, 1H), 3.66-3.82 (m, 4H), 3.55-3.66 (m, 4H), 1.92-2.08 (m, 4H), 1.89 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.69-1.81 (m, 1H), 1.46-1.61 (m, 2H), 1.22-1.40 (m, 1H). MS(M+1):535. Yellow solid.

20

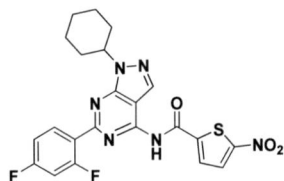
30

## 【 0 4 8 5】

化合物 1 0 - 3 9

N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(1-cyclohexyl-6-(2,4-difluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 4 1 0】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.05 (br. s., 1H), 8.39 (s, 1H), 8.33 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.10-8.25 (m, 2H), 7.41 (td, J = 10.3, 2.4 Hz, 1H), 7.22-7.34 (m, 1H), 4.79 (dt, J = 15.3, 7.8 Hz, 1H), 1.92-2.05 (m, 4H), 1.88 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.65-1.77 (m, 1H), 1.39-1.61 (m, 2H), 1.17-1.35 (m, 1H). MS(M+1):485. Khaki solid.

40

50

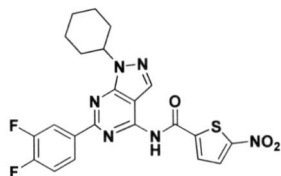


## 【 0 4 8 6 】

化合物 1 0 - 4 0

N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド  
 N-(1-cyclohexyl-6-(3,4-difluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 4 1 1 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.90 (br. s., 1H), 8.47 (ddd, J = 12.0, 8.1, 2.0 Hz, 1H), 8.35-8.43 (m, 2H), 8.32 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.65 (dt, J = 10.4, 8.5 Hz, 1H), 4.83-4.98 (m, 1H), 1.94-2.04 (m, 4H), 1.90 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.47-1.61 (m, 2H), 1.25-1.36 (m, 1H). MS(M+1):485. Light yellow solid.

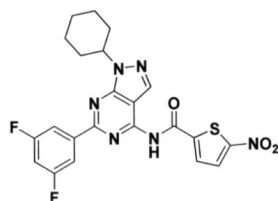
10

## 【 0 4 8 7 】

化合物 1 0 - 4 1

N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド  
 N-(1-cyclohexyl-6-(3,5-difluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【 化 4 1 2 】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.87 (br. s., 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.12-8.21 (m, 2H), 7.47 (tt, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 4.89-5.00 (m, 1H), 1.95-2.06 (m, 4H), 1.89 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.50-1.63 (m, 2H), 1.24-1.37 (m, 1H). MS(M+1):485. Khaki solid.

30

## 【 0 4 8 8 】

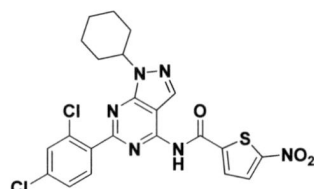
化合物 1 0 - 4 2

N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド  
 N-(1-cyclohexyl-6-(2,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

50

## 【化 4 1 3】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  12.17 (br. s., 1H), 8.43 (s, 1H), 8.33 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 8.3, 2.0$  Hz, 1H), 4.64-4.85 (m, 1H), 1.91-2.06 (m, 4H), 1.86 (d,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 1.61-1.74 (m, 1H), 1.34-1.59 (m, 2H), 1.17-1.34 (m, 1H). MS(M+1):517. Yellow solid.

10

## 【 0 4 8 9 】

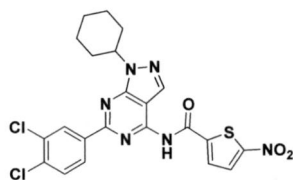
化合物 1 0 - 4 3

N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-cyclohexyl-6-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 4 1 4】

20



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.91 (br. s., 1H), 8.69 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.47 (dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.35 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.24 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 7.78-7.91 (m, 1H), 4.82-4.97 (m, 1H), 1.92-2.09 (m, 4H), 1.89 (d,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 1.74 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 1.47-1.65 (m, 2H), 1.26-1.40 (m, 1H). MS(M+1):517. Yellow solid.

30

## 【 0 4 9 0 】

化合物 1 0 - 4 4

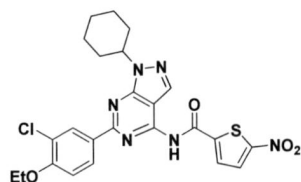
N - ( 6 - ( 3 - クロロ - 4 - エトキシフェニル ) - 1 - シクロヘキシル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(3-chloro-4-ethoxyphenyl)-1-cyclohexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

50

## 【化 4 1 5】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.81 (br. s., 1H), 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 8.30-8.39 (m, 2H), 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.82-4.94 (m, 1H), 4.23 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.93-2.10 (m, 4H), 1.89 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.69- 1.79 (m, 1H), 1.47-1.62 (m, 2H), 1.41 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.23-1.36 (m, 1H). MS(M+1):527. Light khaki solid.

10

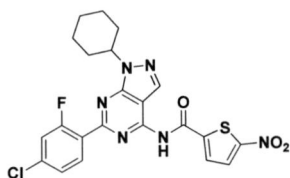
## 【 0 4 9 1】

化合物 1 0 - 4 5

N - ( 6 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 1 - シクロヘキシル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(6-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-cyclohexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

20

## 【化 4 1 6】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.08 (br. s., 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.12-8.19 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.79 (dt, J = 15.3, 7.8 Hz, 1H), 1.94-2.07 (m, 4H), 1.88 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.42-1.58 (m, 2H), 1.23-1.39 (m, 1H). MS(M+1):501. Light yellow solid.

30

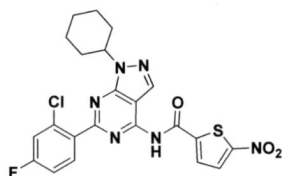
## 【 0 4 9 2】

化合物 1 0 - 4 6

N - ( 6 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 1 - シクロヘキシル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(6-(2-chloro-4-fluorophenyl)-1-cyclohexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 4 1 7】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.17 (br. s., 1H), 8.42 (s, 1H), 8.32 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.6, 6.1 Hz, 1H), 7.53-7.67 (m, 1H), 7.39 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 1.92-2.05 (m, 4H), 1.86 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.65- 1.76 (m, 1H), 1.38-1.58 (m, 2H), 1.21-1.38 (m, 1H). MS(M+1):501. Light yellow solid.

10

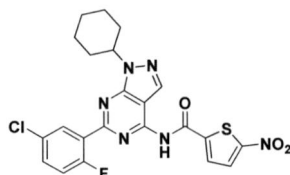
## 【 0 4 9 3】

化合物 1 0 - 4 7

N - ( 6 - ( 5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 1 - シクロヘキシル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(6-(5-chloro-2-fluorophenyl)-1-cyclohexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 4 1 8】

20



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.01 (br. s., 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 6.4, 2.9 Hz, 1H), 7.60-7.68 (m, 1H), 7.44 (dd, J = 10.3, 8.8 Hz, 1H), 4.72-4.86 (m, 1H), 1.93-2.05 (m, 4H), 1.87 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.66- 1.77 (m, 1H), 1.40-1.57 (m, 2H), 1.20-1.36 (m, 1H). MS(M+1):501. Yellow solid.

30

## 【 0 4 9 4】

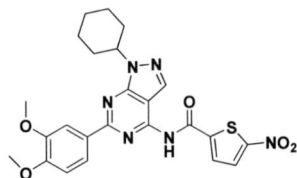
化合物 1 0 - 4 8

N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド  
N-(1-cyclohexyl-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

50

## 【化 4 1 9】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.81 (br. s., 1H), 8.34 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.15 (dd,  $J = 8.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.78-4.92 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 1.94-2.07 (m, 4H), 1.89 (d,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 1.68-1.79 (m, 1H), 1.43-1.63 (m, 2H), 1.22-1.36 (m, 1H). MS(M+1):509. Yellow solid.

10

## 【 0 4 9 5】

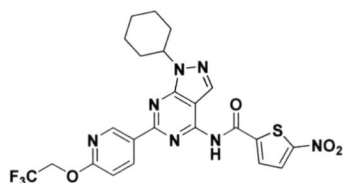
化合物 1 0 - 4 9

N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-cyclohexyl-6-(6-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

20

## 【化 4 2 0】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.89 (br. s., 1H), 9.29 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.79 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 8.30-8.44 (m, 2H), 8.25 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 5.11 (q,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.79-4.97 (m, 1H), 1.94-2.08 (m, 4H), 1.89 (d,  $J = 12.2$  Hz, 2H), 1.74 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 1.46-1.66 (m, 2H), 1.25-1.39 (m, 1H). MS(M+1): 548. Yellow solid.

30

## 【 0 4 9 6】

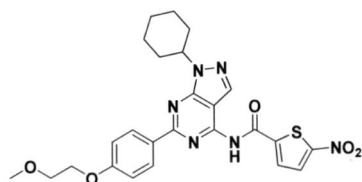
化合物 1 0 - 5 0

N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( 4 - ( 2 - メトキシエトキシ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-cyclohexyl-6-(4-(2-methoxyethoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 4 2 1】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.83 (br. s., 1H), 8.45-8.53 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 8.37 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.09-7.17 (m, J = 8.8 Hz, 2H), 4.87 (dt, J = 15.9, 7.7 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 5.6, 3.7 Hz, 2H), 3.68-3.75 (m, 2H), 1.95-2.04 (m, 4H), 1.86-1.95 (m, 2H), 1.74 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.46-1.60 (m, 2H), 1.28-1.37 (m, 1H). MS(M+1): 523. Yellow solid.

10

## 【 0 4 9 7 】

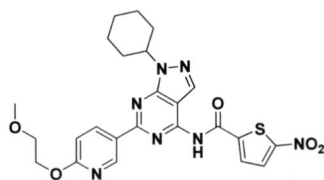
化合物 1 0 - 5 1

N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( 6 - ( 2 - メトキシエトキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-cyclohexyl-6-(6-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

20

## 【化 4 2 2】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.85 (br. s., 1H), 9.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.69 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.35 (t, J = 2.2 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.81-4.94 (m, 1H), 4.39-4.54 (m, 2H), 3.70 (dd, J = 5.4, 3.9 Hz, 2H), 3.32 (s, 5H), 1.94-2.07 (m, 4H), 1.89 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.46-1.61 (m, 2H), 1.24-1.37 (m, 1H). MS(M+1): 524. Yellow solid.

30

## 【 0 4 9 8 】

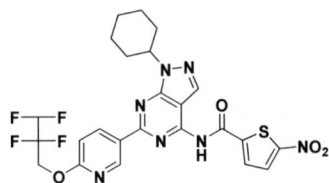
化合物 1 0 - 5 2

N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( 6 - ( 2 , 2 , 3 , 3 - テトラフルオロプロポキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-cyclohexyl-6-(6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 4 2 3】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.94 (br. s., 1H), 9.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.79 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.92-5.05 (m, 2H), 4.81-4.92 (m, 1H), 1.95-2.08 (m, 4H), 1.90 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.45-1.61 (m, 2H), 1.30 (q, J = 13.0 Hz, 1H). MS(M+1):580. Light yellow solid.

10

## 【 0 4 9 9 】

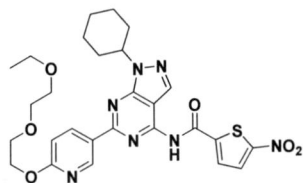
化合物 10 - 5 3

N - ( 1 - シクロヘキシル - 6 - ( 6 - ( 2 - ( 2 - エトキシエトキシ ) エトキシ ) ピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(1-cyclohexyl-6-(6-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

20

## 【化 4 2 4】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.88 (br. s., 1H), 9.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.29-8.39 (m, 2H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.82-4.92 (m, 1H), 4.48 (dd, J = 5.6, 4.2 Hz, 2H), 3.76-3.83 (m, 2H), 3.57-3.64 (m, 2H), 3.46-3.53 (m, 2H), 3.39-3.46 (m, 2H), 1.94-2.08 (m, 4H), 1.89 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.69-1.79 (m, 1H), 1.46-1.62 (m, 2H), 1.23-1.36 (m, 1H), 1.05-1.13 (m, 3H). MS(M+1): 582. Yellow solid.

30

## 【 0 5 0 0 】

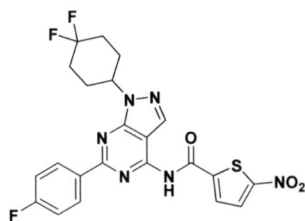
化合物 10 - 5 4

N - ( 1 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) - 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4,4-difluorocyclohexyl)-6-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 4 2 5】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.93 (br. s., 1H), 8.53-8.66 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.35 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.33-7.47 (m, 2H), 5.06-5.23 (m, 1H), 2.15 - 2.36 (m, 6H), 2.09 (br. s., 2H). MS(M+): 503. Pale yellow solid.

10

## 【 0 5 0 1】

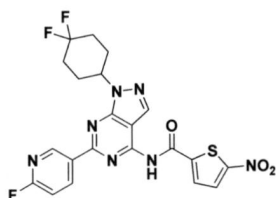
化合物 1 0 - 5 5

N - ( 1 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) - 6 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4,4-difluorocyclohexyl)-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

20

## 【化 4 2 6】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.90 (s, 1H), 9.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.93 (td, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.03-5.25 (m, 1H), 2.15-2.34 (m, 6H), 2.01-2.15 (m, 2H). MS(M+ 1): 504. White solid.

30

## 【 0 5 0 2】

化合物 1 0 - 5 6

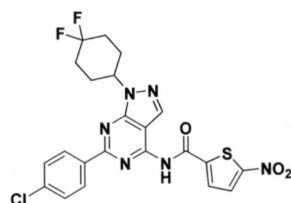
N - ( 6 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(4-chlorophenyl)-1-(4,4-difluorocyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40



## 【化 4 2 7】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.93 (br. s., 1H), 8.49-8.62 (m, 2H), 8.29-8.42 (m, 2H), 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.59-7.71 (m, 2H), 5.15 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 2.15-2.34 (m, 6H), 2.09 (br. s., 2H). MS(M+1): 519. White solid.

10

## 【 0 5 0 3】

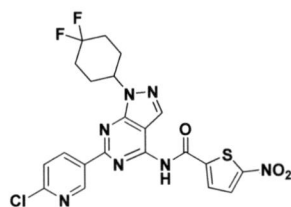
化合物 1 0 - 5 7

N - ( 6 - ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(6-chloropyridin-3-yl)-1-(4,4-difluorocyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 4 2 8】

20



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.99 (br. s., 1H), 9.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.83 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.41-8.48 (m, 1H), 8.35 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.12-5.25 (m, 1H), 2.16-2.1 (m, 8H). MS(M+1): 520. Rosy brown solid.

30

## 【 0 5 0 4】

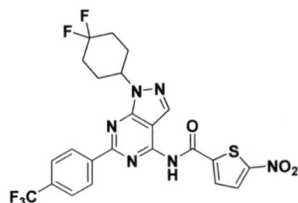
化合物 1 0 - 5 8

N - ( 1 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) - 6 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4,4-difluorocyclohexyl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 4 2 9】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.02 (br. s., 1H), 8.65-8.81 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.36 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.86-8.02 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 5.05-5.28 (m, 1H), 2.16-2.36 (m, 6H), 2.11 (br. s., 2H). MS(M+1): 553. White solid.

10

## 【 0 5 0 5】

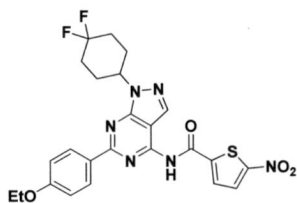
化合物 1 0 - 5 9

N - ( 1 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) - 6 - ( 4 - エトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4,4-difluorocyclohexyl)-6-(4-ethoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

## 【化 4 3 0】

20



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.87 (br. s., 1H), 8.42-8.54 (m, J = 8.8 Hz, 2H), 8.29-8.39 (m, 2H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.02-7.15 (m, 2H), 5.04-5.20 (m, 1H), 4.14 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.15-2.37 (m, 6H), 2.08 (br. s., 2H), 1.37 (t, J = 6.8 Hz, 3H). MS(M+1): 529. Bright yellow solid.

30

## 【 0 5 0 6】

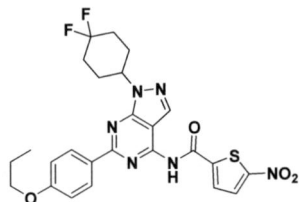
化合物 1 0 - 6 0

N - ( 1 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) - 6 - ( 4 - プロポキシフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4,4-difluorocyclohexyl)-6-(4-propoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 4 3 1】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.89 (br. s., 1H), 8.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.28-8.38 (m, 2H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.02-7.19 (m, 2H), 5.05-5.20 (m, 1H), 4.04 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.14-2.37 (m, 6H), 2.08 (br. s., 2H), 1.68-1.84 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.6 Hz, 3H). MS(M+1): 543. Bright yellow solid.

10

## 【 0 5 0 7 】

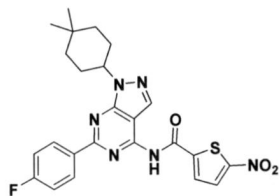
化合物 1 0 - 6 1

N - ( 1 - ( 4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル ) - 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4,4-dimethylcyclohexyl)-6-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

20

## 【化 4 3 2】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.90 (br. s., 1H), 8.48-8.64 (m, 2H), 8.29-8.40 (m, 2H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.32-7.49 (m, 2H), 4.74-4.90 (m, 1H), 2.23 (qd, J = 12.5, 4.6 Hz, 2H), 1.73-1.86 (m, 2H), 1.43-1.62 (m, 4H), 1.04-1.12 (m, 3H), 1.01 (s, 3H).

MS(M+1): 495. Bright yellow solid.

30

## 【 0 5 0 8 】

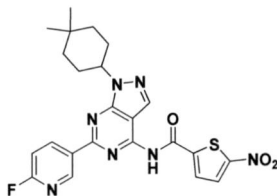
化合物 1 0 - 6 2

N - ( 1 - ( 4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル ) - 6 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(4,4-dimethylcyclohexyl)-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 4 3 3】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.96 (s, 1H), 9.30 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.94 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 8.3$  Hz, 2.7 Hz, 1H), 4.89-4.82 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 2H), 1.82-1.80 (m, 2H), 1.54-1.48 (m, 4H), 1.07 (s, 3H), 1.01 (s, 3H). MS(M+1): 496. Yellow solid.

10

## 【 0 5 0 9】

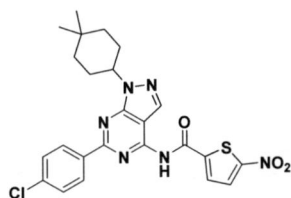
化合物 1 0 - 6 3

N - ( 6 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(4-chlorophenyl)-1-(4,4-dimethylcyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

20

## 【化 4 3 4】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11.89 (br. s., 1H), 8.45-8.58 (m, 2H), 8.30-8.40 (m, 2H), 8.22 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.54-7.71 (m, 2H), 4.72-4.89 (m, 1H), 2.09-2.31 (m, 2H), 1.70-1.86 (m, 2H), 1.42-1.59 (m, 4H), 1.03-1.11 (m, 3H), 1.00 (s, 3H). MS(M+1): 511. Bright yellow solid.

30

## 【 0 5 1 0】

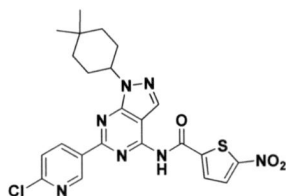
化合物 1 0 - 6 4

N - ( 6 - ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(6-chloropyridin-3-yl)-1-(4,4-dimethylcyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 4 3 5】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.96 (s, 1H), 9.44 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.81 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.88-4.80 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 2H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.54-1.48 (m, 4H), 1.06 (s, 3H), 1.01 (s, 3H). MS(M+1): 512. Yellow solid.

10

## 【 0 5 1 1 】

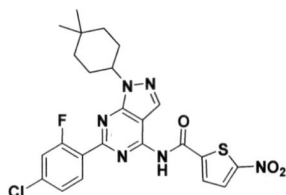
化合物 1 0 - 6 5

N - ( 6 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 1 - ( 4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-(4,4-dimethylcyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

20

## 【化 4 3 6】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.05 (br. s., 1H), 8.37-8.46 (m, 1H), 8.34 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.09-8.27 (m, 2H), 7.61 (dd, *J* = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.73 (tt, *J* = 11.9, 4.3 Hz, 1H), 2.24 (qd, *J* = 12.7, 3.9 Hz, 2H), 1.73-1.87 (m, 2H), 1.39-1.60 (m, 4H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (s, 3H). MS(M+1): 529. Yellow solid.

30

## 【 0 5 1 2 】

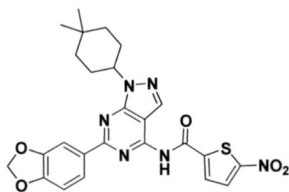
化合物 1 0 - 6 6

N - ( 6 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) - 1 - ( 4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1-(4,4-dimethylcyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 4 3 7】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.76 (br. s., 1H), 8.27-8.40 (m, 2H), 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.13 (s, 2H), 4.72-4.85 (m, 1H), 2.22 (qd, J = 12.2, 5.4 Hz, 2H), 1.71-1.86 (m, 2H), 1.42-1.61 (m, 4H), 1.07 (s, 3H), 1.00 (s, 3H). MS(M+1): 521. Yellow solid.

10

## 【 0 5 1 3 】

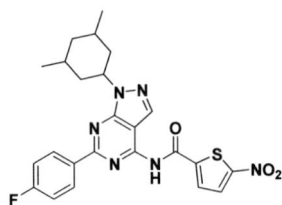
化合物 1 0 - 6 7

N - ( 1 - ( 3 , 5 - ジメチルシクロヘキシル ) - 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(3,5-dimethylcyclohexyl)-6-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

20

## 【化 4 3 8】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.88 (br. s., 1H), 8.52-8.66 (m, 2H), 8.32-8.40 (m, 2H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.32-7.46 (m, 2H), 4.97 (tt, J = 11.7, 3.9 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.68-1.86 (m, 3H), 1.60 (q, J = 12.1 Hz, 2H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.64-0.80 (m, 1H). MS(M+1):495. Light green solid.

30

## 【 0 5 1 4 】

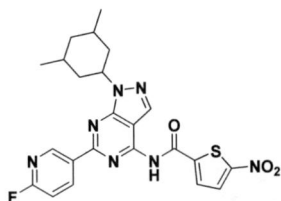
化合物 1 0 - 6 8

N - ( 1 - ( 3 , 5 - ジメチルシクロヘキシル ) - 6 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(1-(3,5-dimethylcyclohexyl)-6-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 4 3 9】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.94 (br. s., 1H), 9.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.96 (td, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.90-5.08 (m, 1H), 1.86-2.05 (m, 2H), 1.74 (t, J = 9.3 Hz, 3H), 1.61 (q, J = 11.9 Hz, 2H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.74 (d, J = 11.7 Hz, 1H)

MS(M+1): 496. Light yellow solid.

10

## 【 0 5 1 5 】

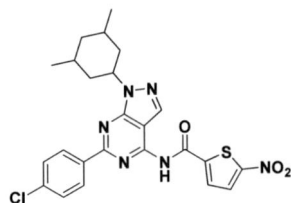
化合物 1 0 - 6 9

N - ( 6 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルシクロヘキシル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(4-chlorophenyl)-1-(3,5-dimethylcyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

20

## 【化 4 4 0】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.90 (br. s., 1H), 8.47-8.56 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 8.29-8.42 (m, 2H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.56-7.73 (m, J = 8.8 Hz, 2H), 4.84-5.08 (m, 1H), 1.93 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 11.2 Hz, 3H), 1.60 (q, J = 12.1 Hz, 2H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.65-0.80 (m, 1H). MS(M+1):511. Light yellow solid.

30

## 【 0 5 1 6 】

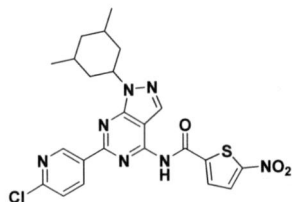
化合物 1 0 - 7 0

N - ( 6 - ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルシクロヘキシル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフエン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(6-chloropyridin-3-yl)-1-(3,5-dimethylcyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40

## 【化 4 4 1】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.94 (br. s., 1H), 9.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.80 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.60-7.81 (m, 1H), 4.98 (tt, J = 11.7, 3.9 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.68-1.82 (m, 3H), 1.60 (q, J = 12.2 Hz, 2H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.66-0.79 (m, 1H). MS(M+1): 512. Light yellow solid.

10

## 【 0 5 1 7 】

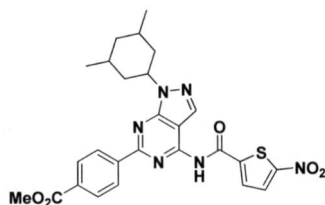
化合物 1 0 - 7 1

メチル 4 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジメチルシクロヘキシル ) - 4 - ( 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) ベンゾエート

methyl 4-(1-(3,5-dimethylcyclohexyl)-4-(5-nitrothiophene-2-carboxamido)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)benzoate

20

## 【化 4 4 2】



<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.00 (br. s., 1H), 8.57-8.71 (m, J = 7.8 Hz, 2H), 8.31-8.44 (m, 2H), 8.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.09-8.21 (m, J = 7.8 Hz, 2H), 5.01 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.95 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.68-1.84 (m, 3H), 1.49-1.68 (m, 2H), 0.98 (d, J = 5.9 Hz, 6H), 0.74 (d, J = 12.2 Hz, 1H). MS(M+1): 535. Light yellow solid.

30

## 【 0 5 1 8 】

化合物 1 0 - 7 2

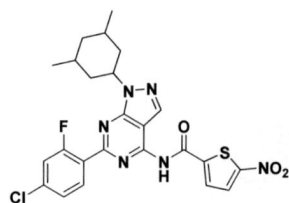
N - ( 6 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 1 - ( 3 , 5 - ジメチルシクロヘキシル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボキサミド

N-(6-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-(3,5-dimethylcyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-5-nitrothiophene-2-carboxamide

40



## 【化 4 4 3】



$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.08 (br. s., 1H), 8.36-8.45 (m, 1H), 8.32 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.22 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.15 (t,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J$  = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd,  $J$  = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 4.78-4.97 (m, 1H), 1.93 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 2H), 1.52-1.81 (m, 5H), 0.95 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 6H), 0.61-0.83 (m, 1H). MS(M+1):529. Light yellow solid.

10

## 【 0 5 1 9 】

表 1 1 に、式 ( I ) の例示的化合物のインビトロ活性を示す。結果は、本開示の化合物は実際に種々の腫瘍細胞の成長を抑制する効能を有していることを示す。

20

30

40

50

## 【表 1 2】

Table 11

Compound	SW480 LC <sub>50</sub> (μM)	NCI-H460 LC <sub>50</sub> (μM)
1-4	6.19	3.56
1-5	4.32	2.85
1-11	2.24	2.62
1-22	5.38	2.18
1-27	4.14	1.99
4-2	10.06	1.65
4-5	3.51	2.45
5-6	1.96	1.46
5-18	2.43	0.46
5-28	0.59	0.28
5-29	0.66	0.95
5-30	2.69	0.54
5-31	0.86	0.41
5-32	2.77	1.16
5-33	0.60	1.80
5-35	1.11	0.65
5-39	>10C	1.25
5-40	5.42	0.93
5-42	0.89	1.67
5-44	1.62	4.64
5-45	1.11	2.18
5-47	0.61	0.29
5-49	3.75	1.22
5-56	0.73	1.10
6-4	1.51	0.68
6-5	0.65	0.91
6-11	0.67	0.33
6-18	1.24	0.27
6-19	0.45	0.22
6-28	3.44	0.68
6-35	0.52	0.50
6-36	2.80	0.67
6-39	3.18	1.07
6-45	0.58	0.57
6-53	1.04	1.09
6-54	0.34	0.33
6-57	1.24	2.75
6-58	4.09	3.97
6-66	>10	0.41

10

20

30

40

50

6-69	0.89	2.76
6-71	0.98	0.44
6-75	5.48	1.28
6-85	0.68	0.56
6-89	0.81	0.71
6-90	0.54	0.56
6-104	0.65	0.86
6-106	0.50	1.65
6-110	1.25	1.41
6-111	>4	1.87
6-112	0.81	0.97
6-114	0.84	0.35
6-115	1.91	1.13
6-116	0.55	0.50
6-117	0.91	0.60
6-118	2.18	0.98
6-119	0.69	0.53
6-120	0.51	1.34
6-121	0.63	0.48
6-125	2.28	0.35
6-127	1.06	0.45
6-128	0.57	0.31
6-130	2.90	3.81
6-133	0.43	0.49
6-135	0.69	0.56
7-1	>20	8.63
7-3	0.53	0.40
9-3	2.72	1.22
9-5	2.78	1.30
10-13	1.73	2.62
10-14	1.71	0.91
10-18	0.95	0.85
10-23	1.66	3.01
10-32	1.21	1.72
10-40	1.04	1.16
10-55	1.06	0.94
10-57	1.34	1.30

10

20

30

40

## 【 0 5 2 0 】

## 他の実施形態

本明細書で開示された特徴の全ては、任意の組合せで組み合わせられ得る。本明細書で開示された各特徴は、同一、同等又は類似の目的を果たす代替の特徴によって置換され得る。したがって、特に断りがない限り、開示される各特徴は、包括的な一連の同等又は類似の特徴の一例に過ぎない。

## 【 0 5 2 1 】

また、当業者であれば、上記説明から本開示の本質的な特徴を容易に確認することができ、その主旨及び範囲から逸脱することなく、本開示の種々の変更及び変形

50

を行ってそれを種々の用途及び条件に適合させることができるはずである。したがって、他の実施形態も、特許請求の範囲内となる。

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

**C 0 7 D 495/04 (2006.01)**

## F I

A 6 1 K	31/5377	
C 0 7 D	495/04	1 0 5 Z
C 0 7 D	487/04	1 4 4
C 0 7 D	487/04	1 4 0

3 - 2

## (72)発明者

ツェング, シー・リアング

台湾, 1 0 3, タイペイ シティ, ダトング ディストリクト, チェングド ロード, セクシ  
ョン 2, ナンバー 8 3 - 2

## (72)発明者

リーウー, ボー・シアン

台湾, 1 0 3, タイペイ シティ, ダトング ディストリクト, チェングド ロード, セクシ  
ョン 2, ナンバー 8 3 - 2

審査官 高橋 直子

## (56)参考文献

特表 2 0 1 1 - 5 0 9 3 0 9 ( J P , A )

特表 2 0 1 9 - 5 2 7 7 2 7 ( J P , A )

PNAS, 2011年, Vol.108, No.39, E771-E780

## (58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D 4 8 7 / 0 4

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 2

A 6 1 K 3 1 / 5 1 9

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7

C 0 7 D 4 9 5 / 0 4

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