

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-529193

(P2010-529193A)

(43) 公表日 平成22年8月26日 (2010. 8. 26)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 401/14 (2006. 01)</b>	C O 7 D 401/14	4 C O 6 3
<b>C O 7 D 405/14 (2006. 01)</b>	C O 7 D 405/14	4 C O 8 6
<b>A 6 1 K 31/506 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/506	
<b>C O 7 D 403/14 (2006. 01)</b>	C O 7 D 403/14	
<b>A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/5377	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 181 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-512173 (P2010-512173)	(71) 出願人	506305687
(86) (22) 出願日	平成20年6月11日 (2008. 6. 11)		ミイカナ セラピューティクス インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成21年12月11日 (2009. 12. 11)		アメリカ合衆国 20850 メリーランド州 ロックヴィル メディカル センター ドライブ 9640
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/007288	(74) 代理人	100083806
(87) 国際公開番号	W02008/154026		弁理士 三好 秀和
(87) 国際公開日	平成20年12月18日 (2008. 12. 18)	(74) 代理人	100095500
(31) 優先権主張番号	60/934, 062		弁理士 伊藤 正和
(32) 優先日	平成19年6月11日 (2007. 6. 11)	(74) 代理人	100111235
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 原 裕子
(31) 優先権主張番号	60/990, 475		
(32) 優先日	平成19年11月27日 (2007. 11. 27)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換ピラゾール化合物

## (57) 【要約】

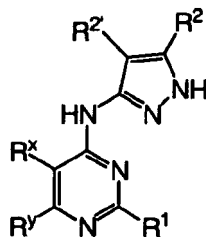
タンパク質キナーゼ阻害剤、このような阻害剤を含む組成物およびその使用方法が開示されている。オーロラ A (オーロラ 2) タンパク質キナーゼの阻害剤が開示されている。タンパク質キナーゼに関連する疾患、特に癌等のオーロラ 2 に関連する疾患を治療する方法もまた開示されている。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

化学式Iの化合物、薬学的に受容可能な誘導体またはそのプロドラッグ：

## 【化 1】



化学式I

10

(R<sup>x</sup>は水素、N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>または炭素数が1から12の脂肪族基であり、  
R<sup>y</sup>は水素、N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、OR、SR、S(O)R、S(O)<sub>2</sub>R、N(R<sup>7</sup>)C(=O)R、随意に置換された3員環から10員環の単環式または二環式のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環であり、前記3員環から10員環のヘテロシクリル環またはヘ  
20  
テロアリール環が、窒素、酸素および硫黄から成る集団から選択される1個から4個の環ヘテロ原子を持つ可能性があるもの、または、アルキルが-OR、SR、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、あるいは、窒素、酸素および硫黄から成る集団から選択される1個から4個のヘテロ原子を持つ炭素数が3から8のヘテロアリール環またはヘテロシクリル環に随意に置換されたアルキルまたはジアルキルアミノであり、

R<sup>1</sup>は随意に置換された5員環から7員環の単環式または8員環から10員環の二環式アリール環またはヘテロアリール環であり、前記ヘテロアリール環は、窒素、酸素および硫黄から成る集団から選択される1個から4個の環ヘテロ原子を持ち、R<sup>1</sup>の置換可能な環炭素がそれぞれオキソおよびR<sup>5</sup>によって随意に独立して置換され、R<sup>1</sup>の置換可能な環窒素がそれぞれR<sup>4</sup>によって随意に独立して置換されるものであり、

30

R<sup>2</sup>およびR<sup>2'</sup>はR、N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、OR、SR、S(O)R、S(O)<sub>2</sub>Rからなる集団から独立して選択されるものであり、または中間の原子とひとまとめになったR<sup>2</sup>およびR<sup>2'</sup>は、縮合し、5員環から8員環であり、窒素、酸素および硫黄から成る集団から選択される0個から3個の環ヘテロ原子を持つ不飽和環または部分不飽和環を形成し、R<sup>2</sup>およびR<sup>2'</sup>によって形成される前記縮合環の置換可能な環炭素はそれぞれハロゲン、オキソ、CN、NO<sub>2</sub>またはR<sup>7</sup>によって独立して置換され、R<sup>2</sup>およびR<sup>2'</sup>によって形成される前記環の置換可能な環窒素はそれぞれにR<sup>4</sup>によって独立して置換され、

Rはそれぞれ水素、R<sup>7</sup>、または、5個から10個の環原子を持つ炭素数1から6の脂肪環、炭素数6から10のアリール環およびヘテロアリール環、および5個から10個の環原子を持つヘテロシクリル環からなる集団から選択される随意に置換される基であり、

40

R<sup>4</sup>はそれぞれR<sup>7</sup>、COR<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>(随意に置換される炭素数1から6の脂肪族)、CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>およびSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>からなる集団から独立して選択され、

R<sup>5</sup>はそれぞれR、ハロゲン、OR、C(=O)R、CO<sub>2</sub>R、COCOR、NO<sub>2</sub>、CN、S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、SR、N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、OC(=O)R、N(R<sup>4</sup>)COR、N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>R、N(R)SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、N(R)CON(R)<sub>2</sub>、OC(O)N(R)<sub>2</sub>、N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、C=NOR、N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>RおよびOC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>からなる集団から独立して選択され、

50

$R^7$  はそれぞれ、水素、および、OR、SRまたは $N(R)_2$ によって随意に置換される可能性がある炭素数1から6の脂肪族基、随意に置換される3員環から8員環のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環であって、前記3員環から8員環のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環が窒素、酸素および硫黄から成る集団から選択される1個から4個の環ヘテロ原子を持つ可能性があるもの、からなる集団から独立して選択され、または同じ窒素原子上の2個の $R^7$ が窒素原子とひとまとめになって、随意に置換される3員環から8員環のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し、前記3員環から8員環のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環が窒素、酸素および硫黄から成る集団から選択される1個から4個の環ヘテロ原子を持つ可能性があり、

$R^x$  がH、 $R^y$  が4-メチルピペラジニル、 $R^2$  がメチル、 $R^{2'}$  が水素、次に $R^1$  が非置換のインドール-2-イルでないという条件を伴う。) 10

【請求項2】

前記 $R^x$ が水素である、請求項1の化合物。

【請求項3】

前記 $R^x$ が $N(R^4)_2$ または $NO_2$ である、請求項1の化合物。

【請求項4】

前記 $R^x$ が $NR(CH_2)_nN(R)_2$ であり、かつnが1よりも大きい、請求項1の化合物。

【請求項5】

前記 $R^y$ は水素、 $N(R^4)_2$ 、OR、SR、随意に置換される4員環から8員環のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環、または、アルキルがOR、SR、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノで随意に置換されるアルキルまたはジアルキルアミノ、または、窒素、酸素および硫黄から成る集団から選択される1個から4個のヘテロ原子を持つ炭素数3から8のヘテロアリール環またはヘテロシクリル環である、請求項1の化合物。 20

【請求項6】

前記 $R^2$ および $R^{2'}$ が独立して水素、アルキルまたはアミノである、請求項1の化合物。

【請求項7】

前記 $R^2$ および $R^{2'}$ は独立して水素またはアルキルであり、 30

前記 $R^x$ は水素または $N(R^4)_2$ であり、

前記 $R^y$ は、水素、 $N(R^4)_2$ 、アルキルがOR、SR、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノで随意に置換されるアルキルまたはジアルキルアミノ、または、窒素、酸素および硫黄から成る集団から選択される1個から4個のヘテロ原子を持つ炭素数3から8のヘテロアリール環またはヘテロシクリル環、または、随意に置換された4員環から8員環のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環である、請求項1の化合物。

【請求項8】

前記 $R^1$ が随意に置換される8員環から10員環の二環式ヘテロアリール環である、請求項7の化合物。 40

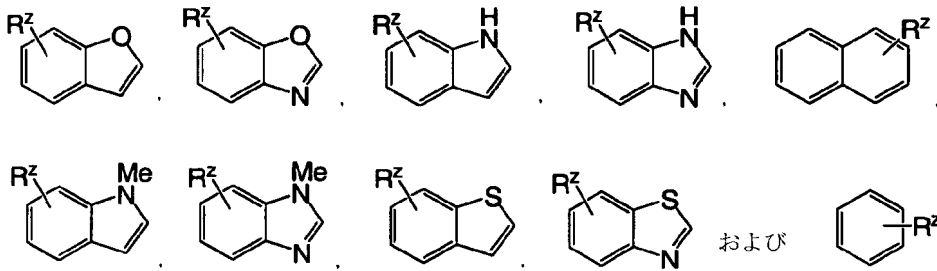
【請求項9】

前記 $R^1$ が随意に置換される単環式または二環式のアリール環である、請求項7の化合物。

【請求項10】

前記 $R^1$ は以下に示す集団から選択され、前記 $R^2$ がH、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、 $CF_3$ 、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シアノおよびニトロからなる集団から選択される、請求項7の化合物：

## 【化 2】



10

## 【請求項 1 1】

前記  $R^y$  は 4-アミノテトラヒドロピラン、2-メトキシエチルアミン、2-ジメチルアミノエチルアミン、2-モルホリノエチルアミン、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチルアミン、4-アミノテトラヒドロピラン、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-ピペラジニル、4-メチル-1-ピペラジニル、4-アシル-1-ピペラジニルまたは4-モルホリニルである、請求項 7 の化合物。

## 【請求項 1 2】

前記  $R^y$  が随意に置換されるアルキルアミノまたはジアルキルアミノである、請求項 7 の化合物。

## 【請求項 1 3】

前記  $R^1$  が随意に置換される 5 員環から 7 員環の単環式のヘテロアリール環である、請求項 7 の化合物。

## 【請求項 1 4】

前記  $R^1$  は随意に置換されるフェニル、N-メチルインドリル、インドリルまたはベンゾフラニルであり、

前記  $R^x$  は水素であり、

前記  $R^y$  は 4-アミノテトラヒドロピラン、N-メチル-N-(2-メトキシ)エチルアミン、N-メチル-N-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミン、1-ピペリジニル、1-ピペラジニルまたは4-モルホリニルであり、

前記  $R^2$  はアルキルであり、

前記  $R^{2'}$  は水素

である、請求項 1 の化合物。

## 【請求項 1 5】

以下の集団から選択される化合物、生物学的に受容可能な塩またはそのプロドラッグ：

30

【表 1】

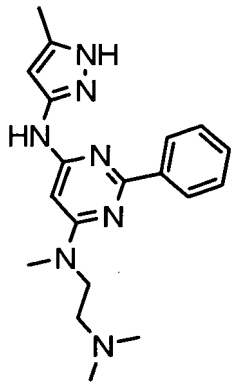
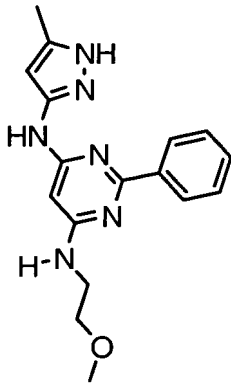
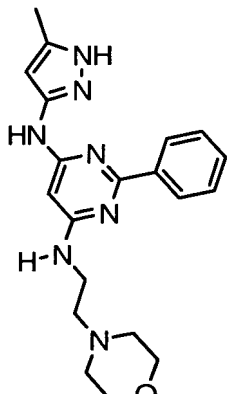
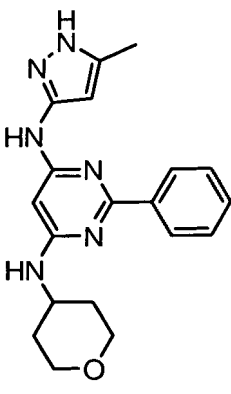
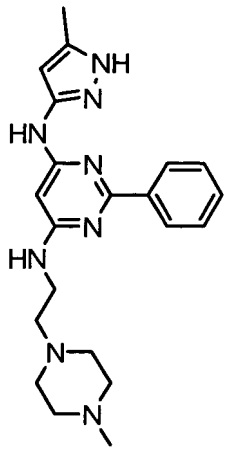
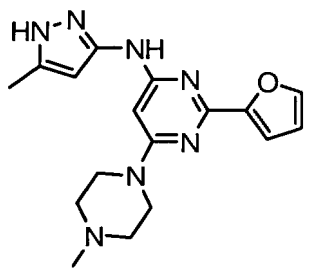
化合物番号	構 造	化合物番号	構 造
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

10

20

30

40

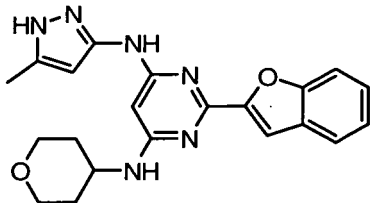
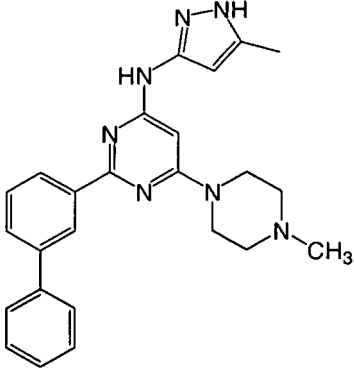
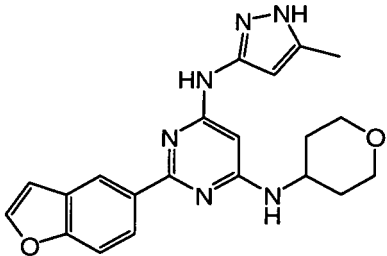
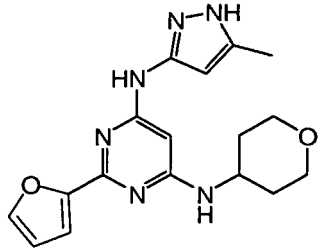
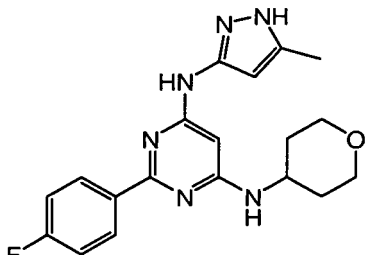
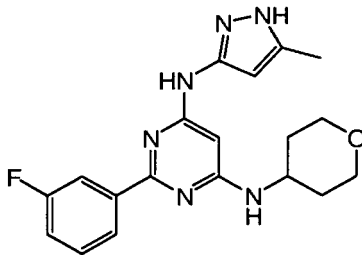
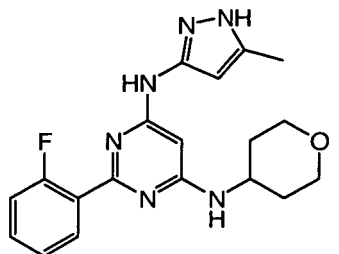
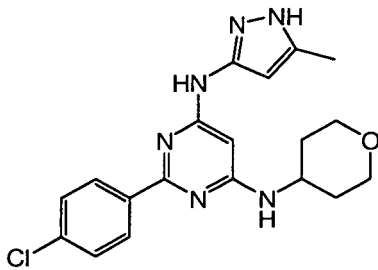
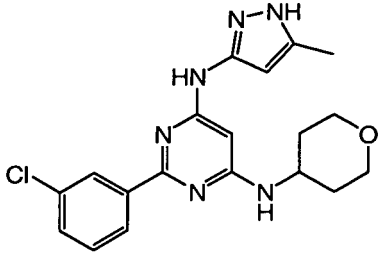
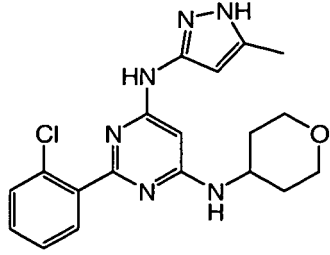
9		10	
11		12	
13		14	

10

20

30

40

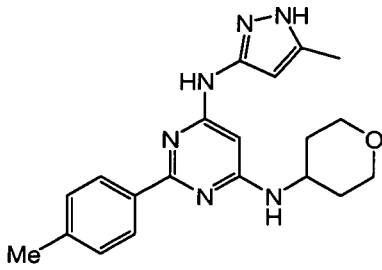
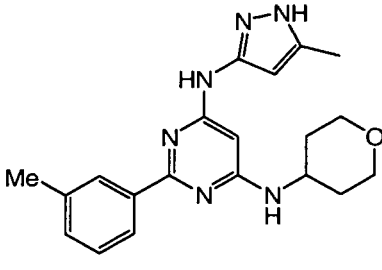
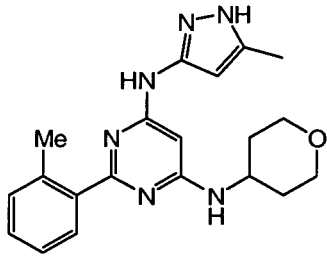
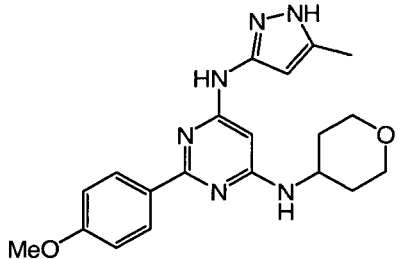
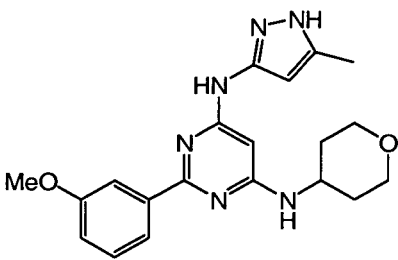
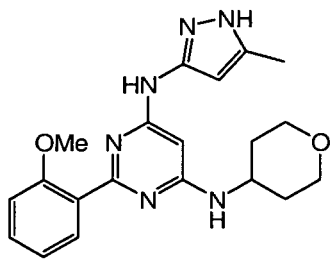
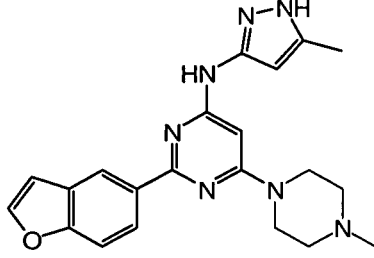
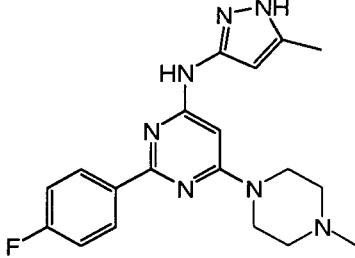
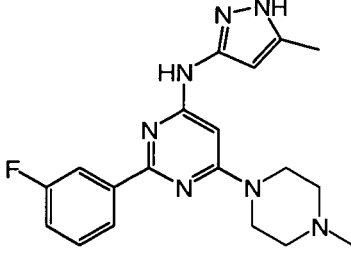
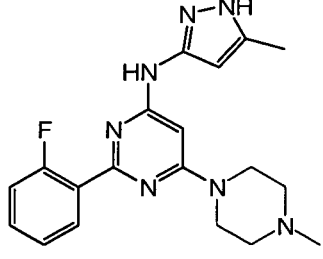
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

10

20

30

40

25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	

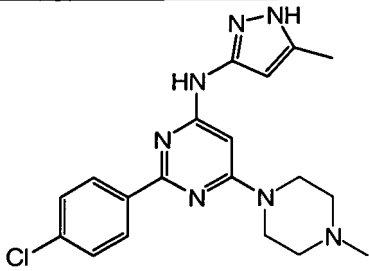
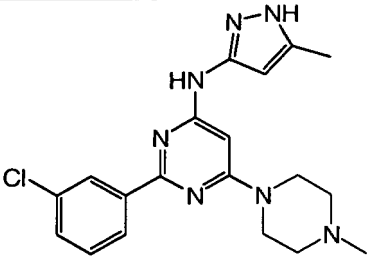
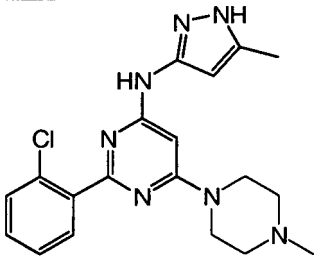
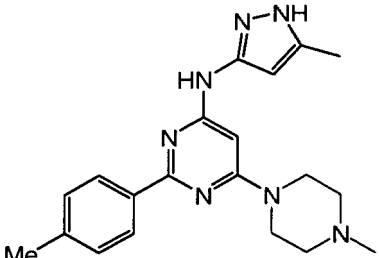
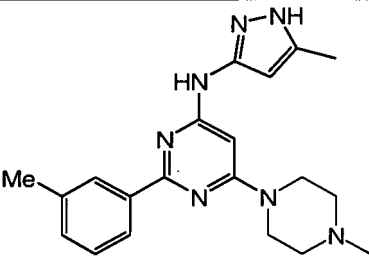
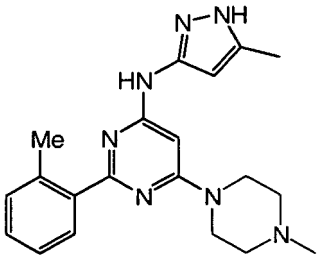
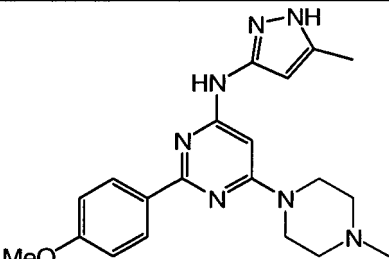
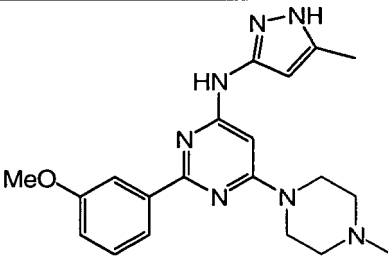
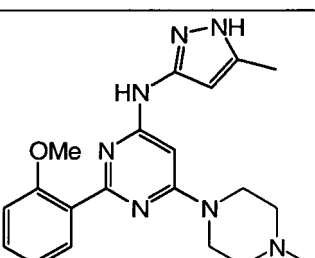
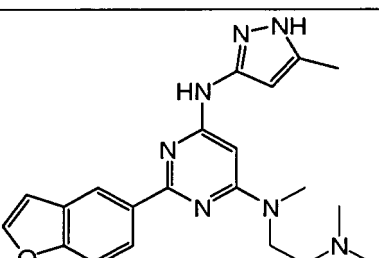
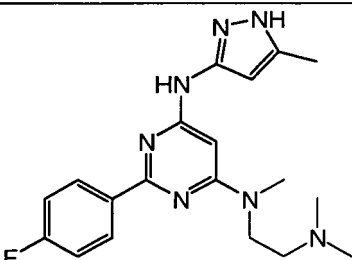
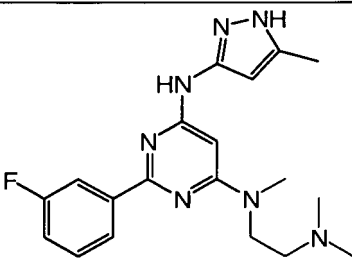
10

20

30

40



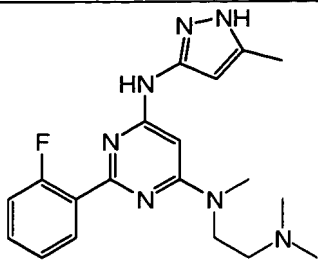
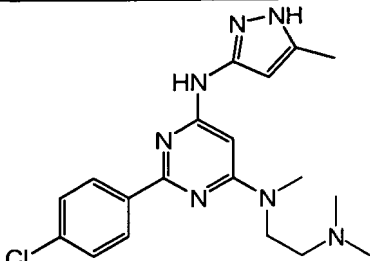
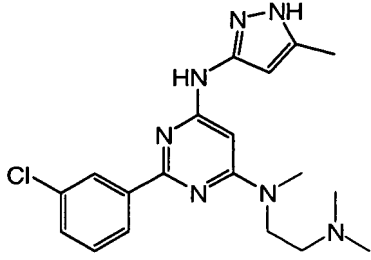
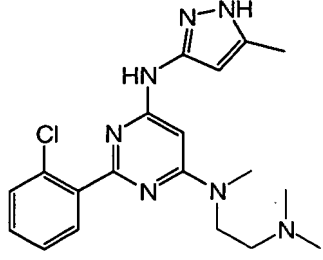
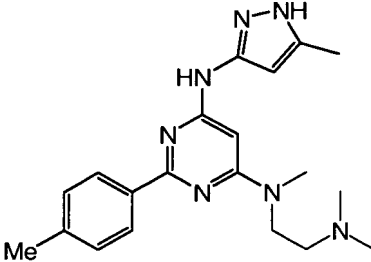
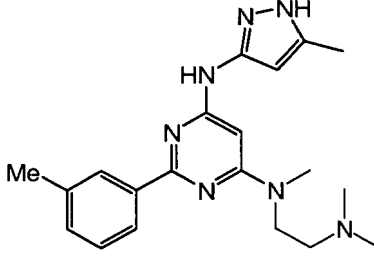
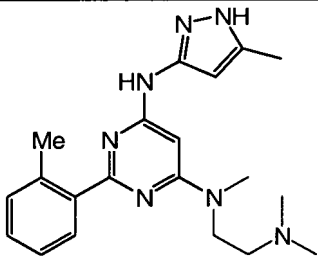
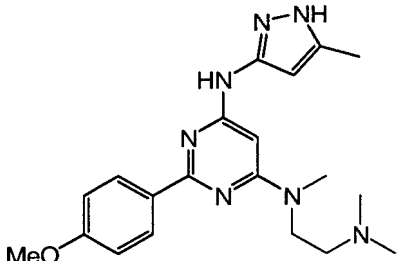
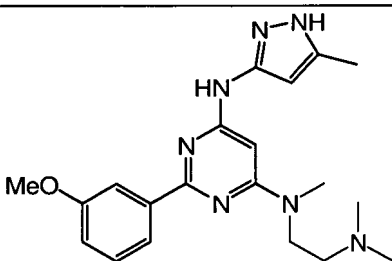
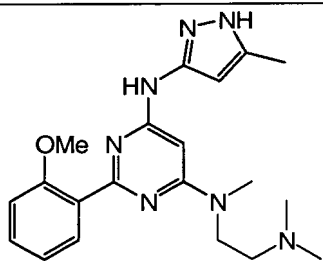
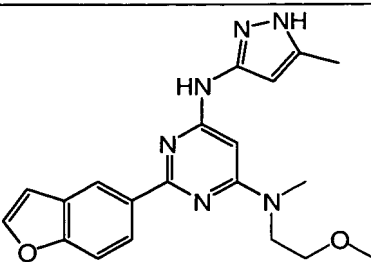
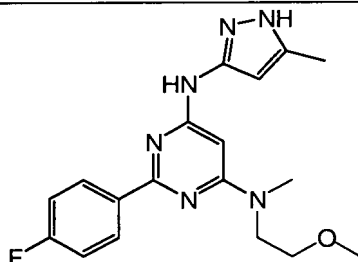
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	

10

20

30

40

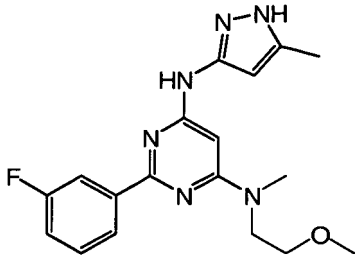
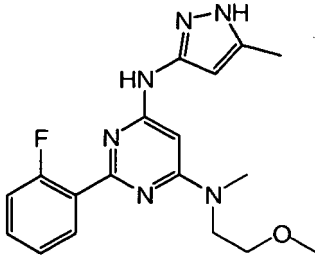
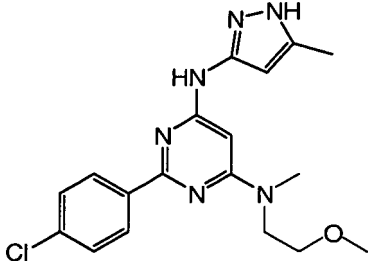
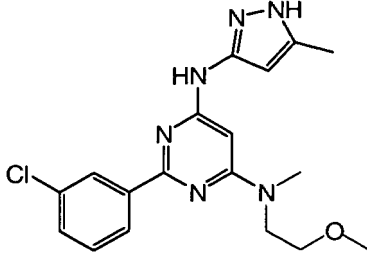
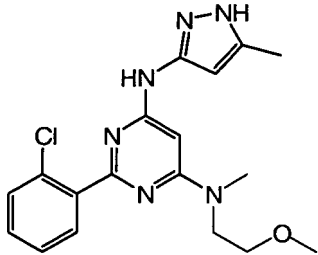
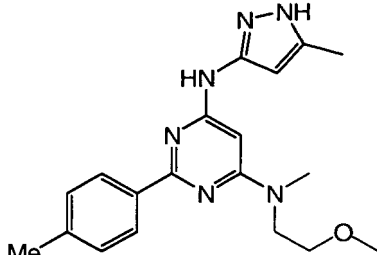
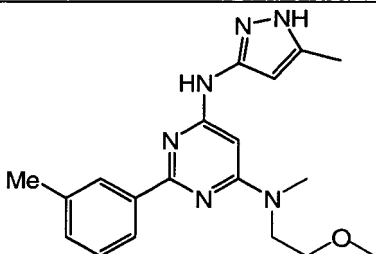
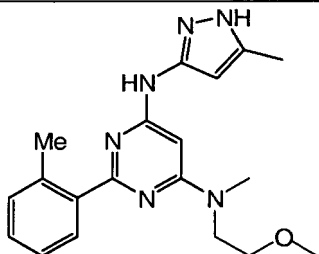
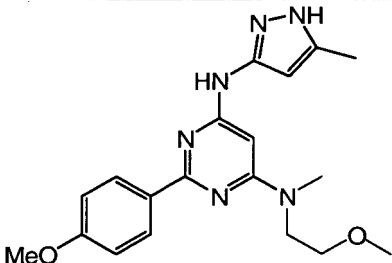
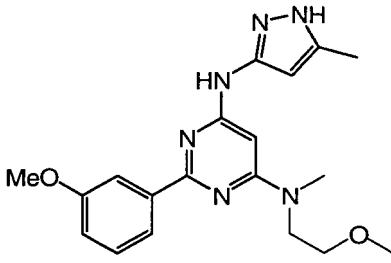
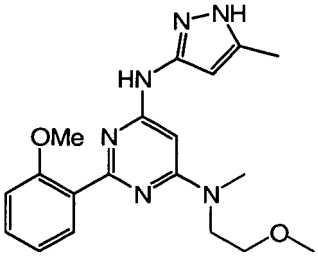
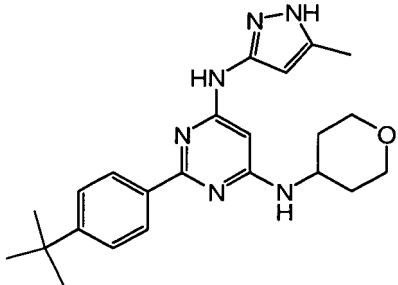
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	

10

20

30

40

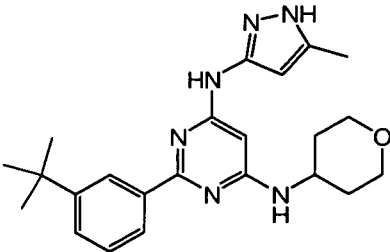
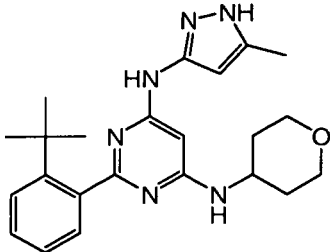
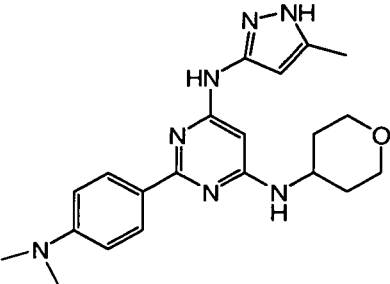
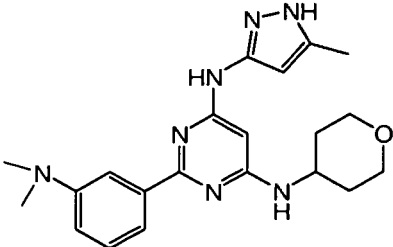
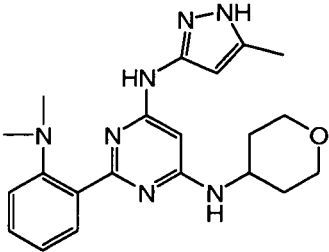
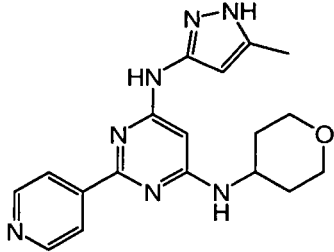
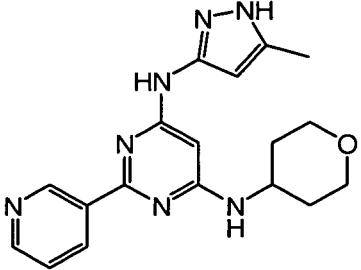
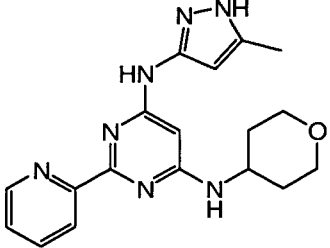
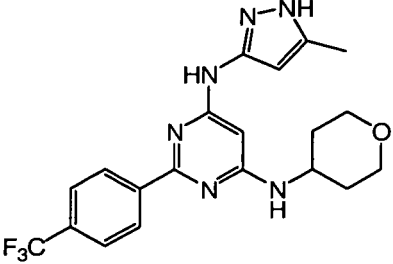
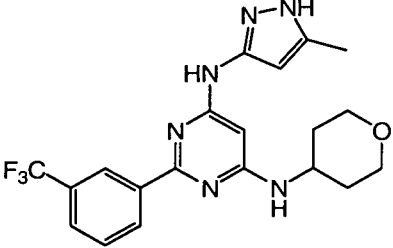
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	

10

20

30

40

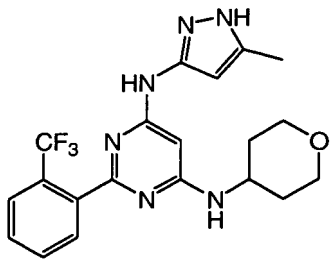
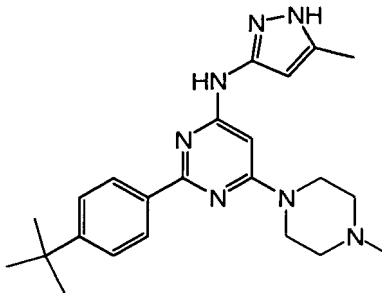
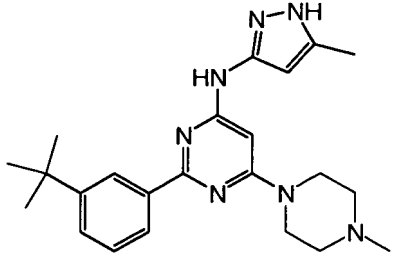
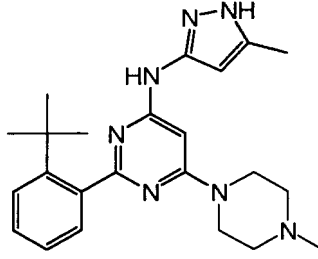
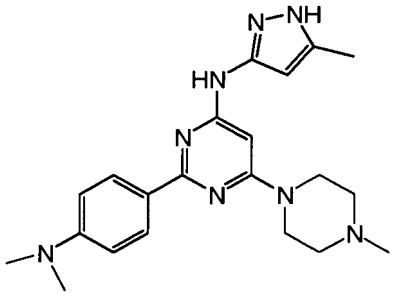
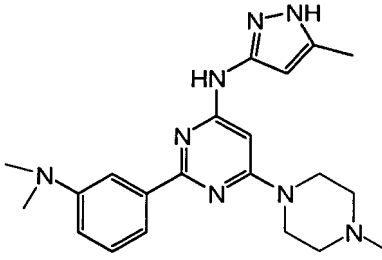
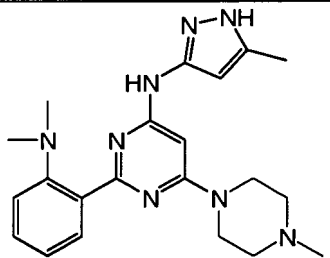
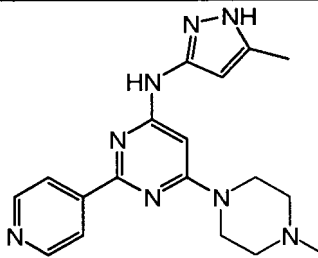
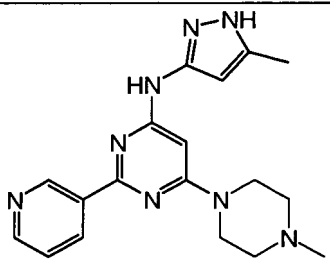
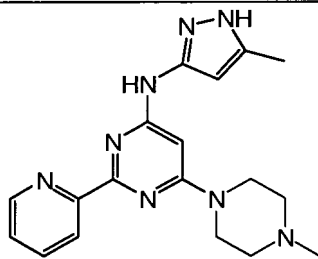
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	

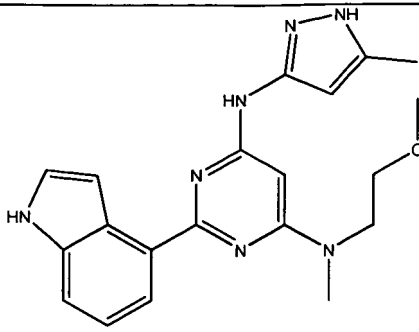
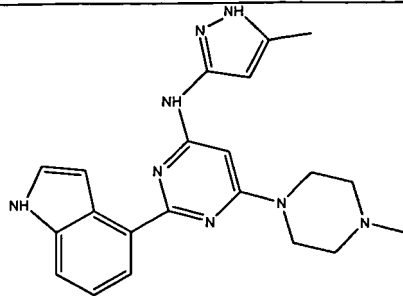
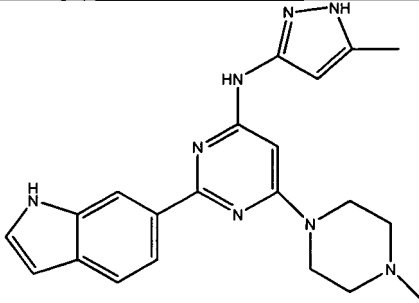
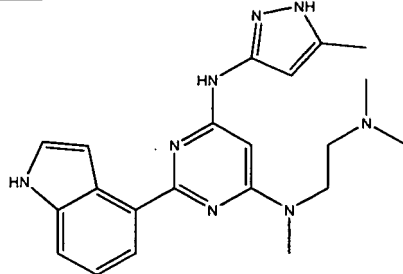
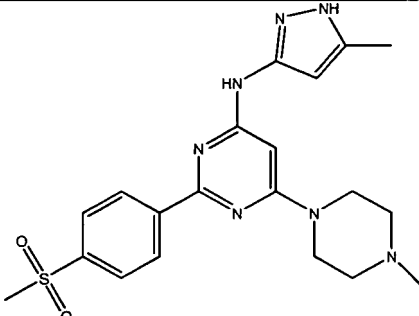
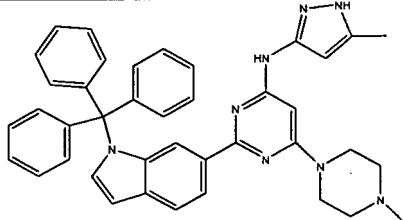
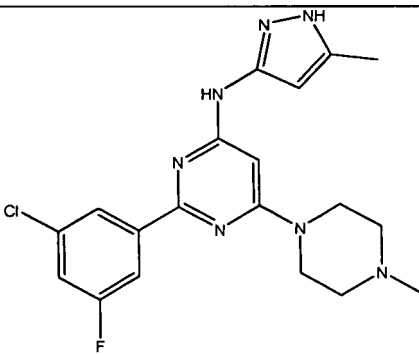
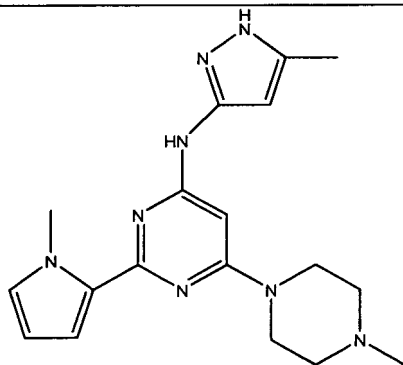
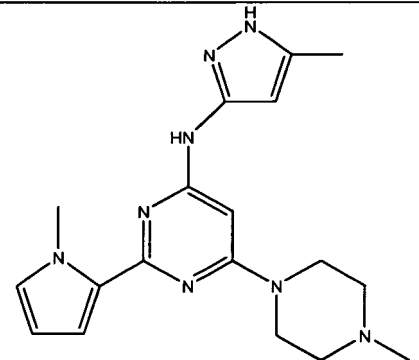
10

20

30

40

81		82		10
83		84		
85		86		20
87		88		
89		90		40

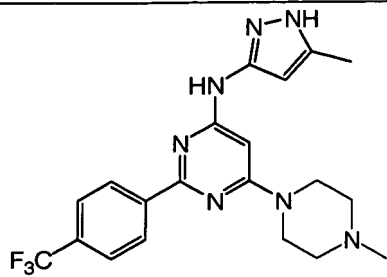
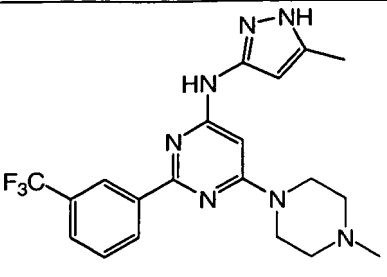
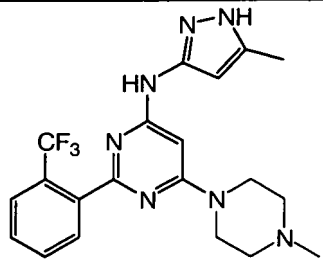
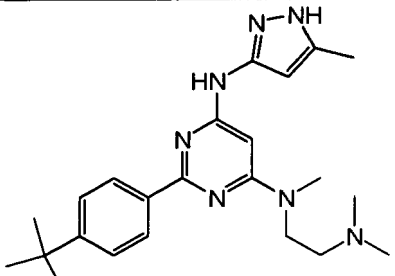
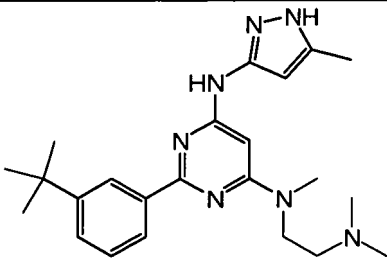
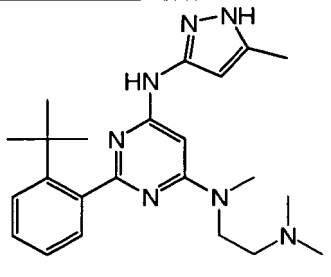
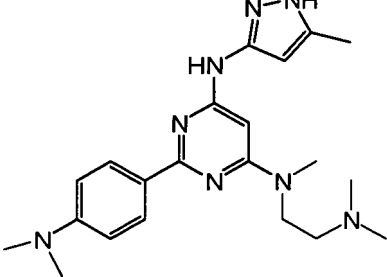
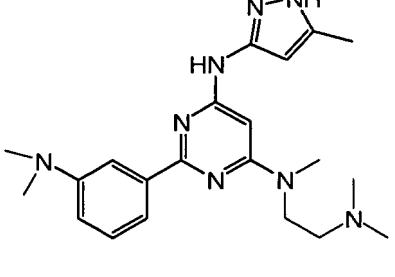
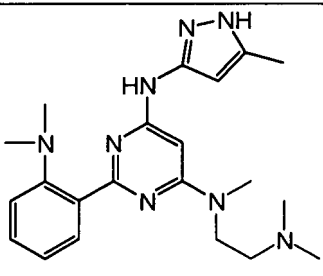
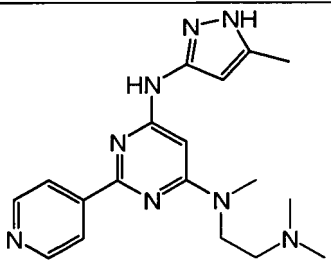
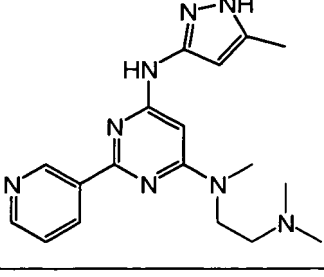
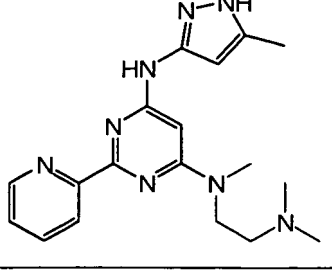
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99			

10

20

30

40

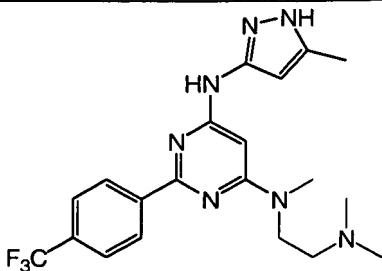
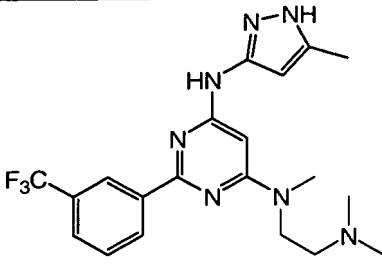
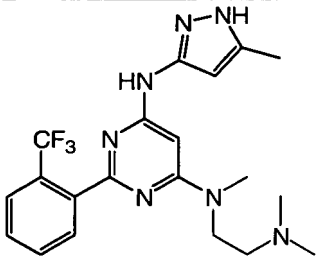
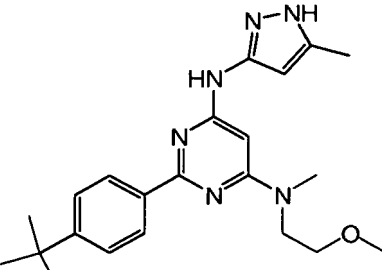
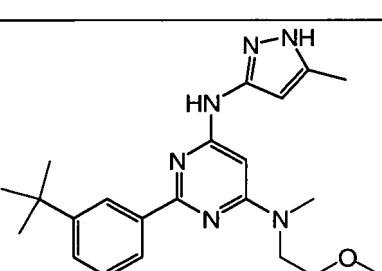
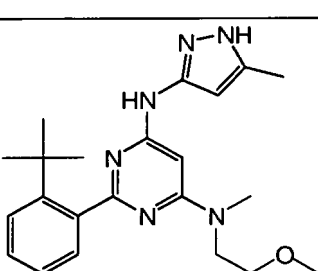
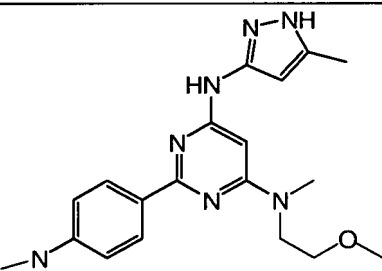
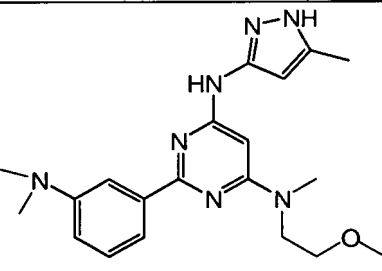
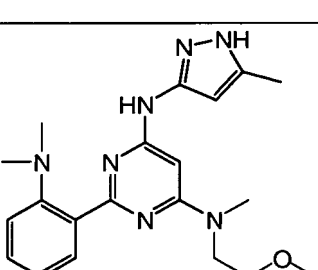
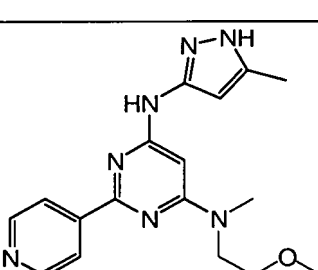
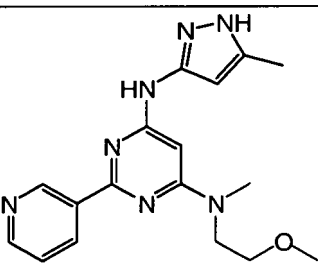
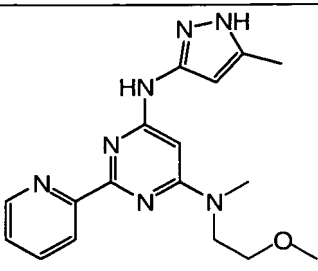
100		101	
102		103	
104		105	
106		107	
108		109	
110		111	

10

20

30

40

112		113	
114		115	
116		117	
118		119	
120		121	
122		123	

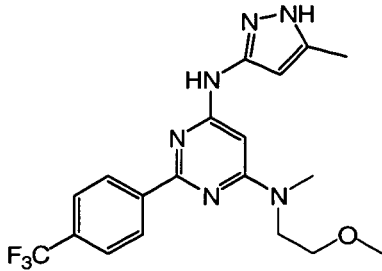
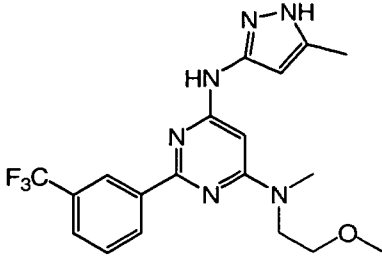
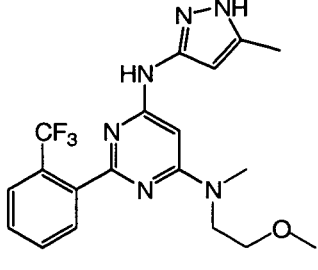
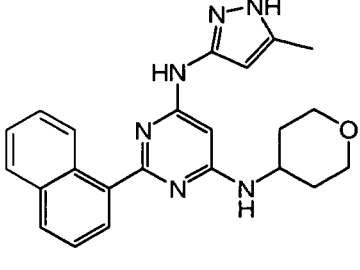
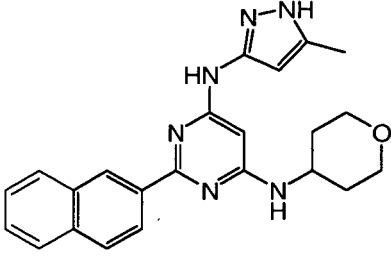
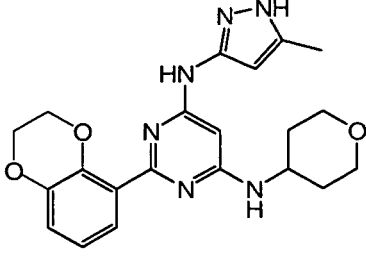
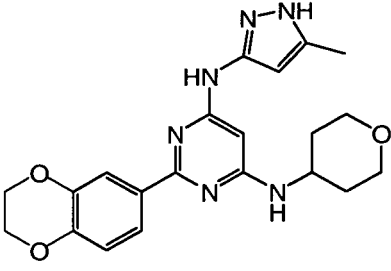
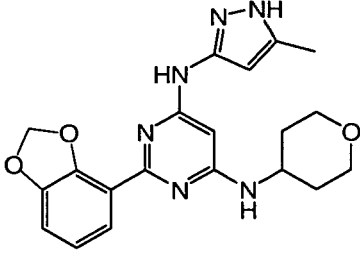
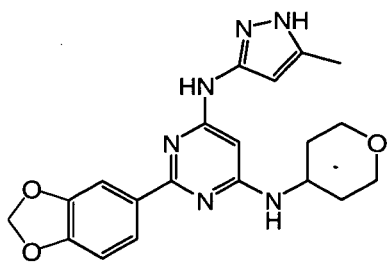
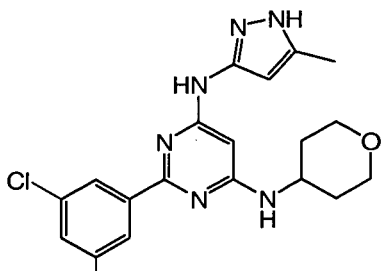
10

20

30

40



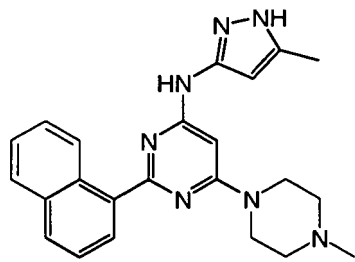
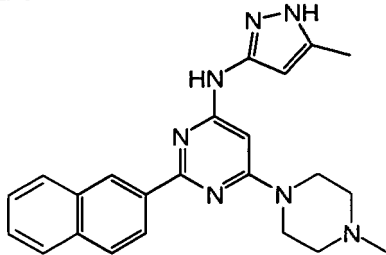
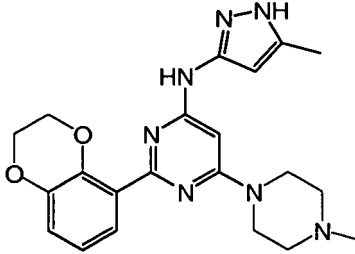
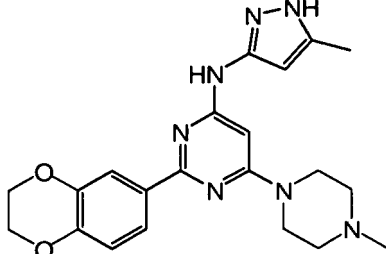
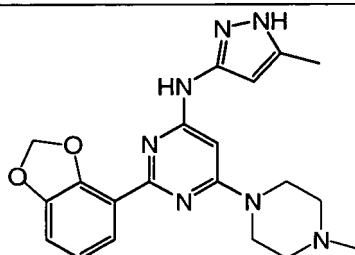
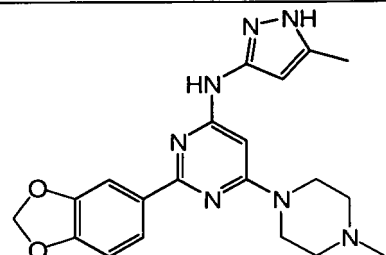
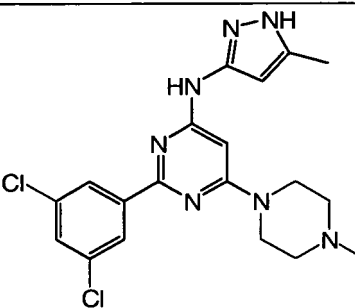
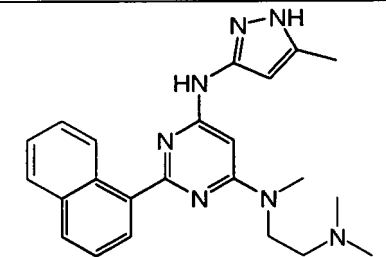
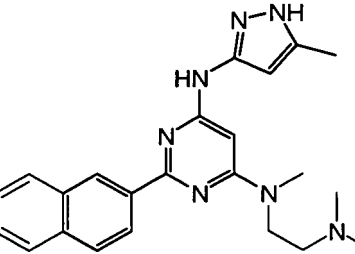
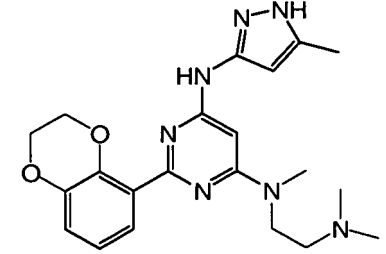
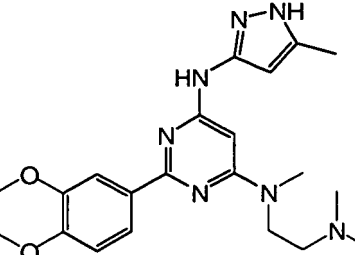
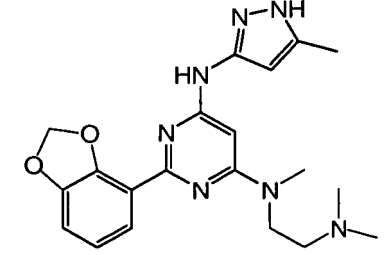
124		125	
126		127	
128		129	
130		131	
132		133	

10

20

30

40

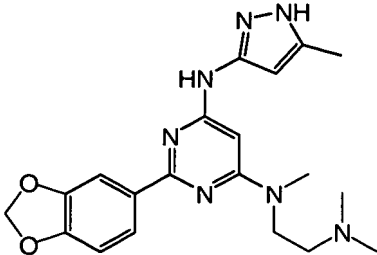
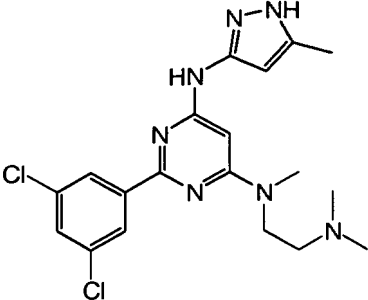
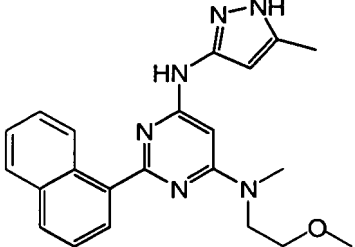
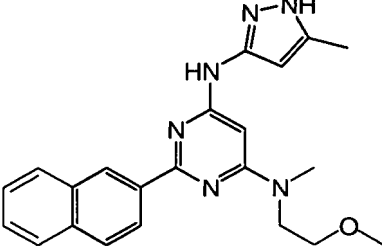
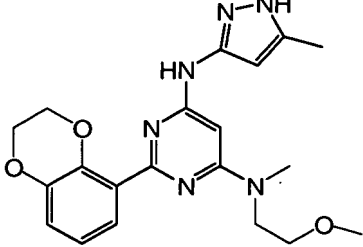
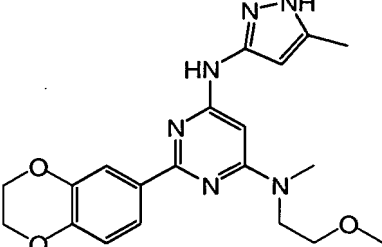
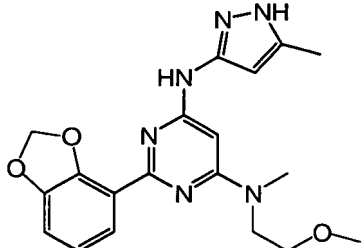
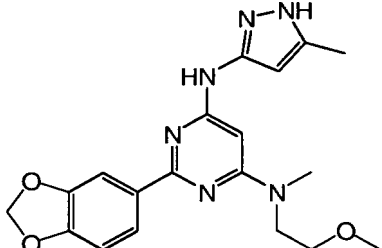
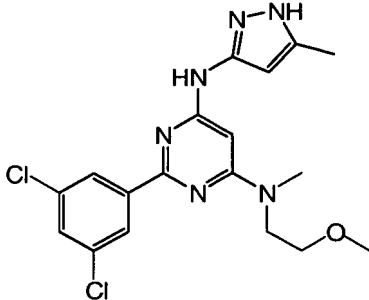
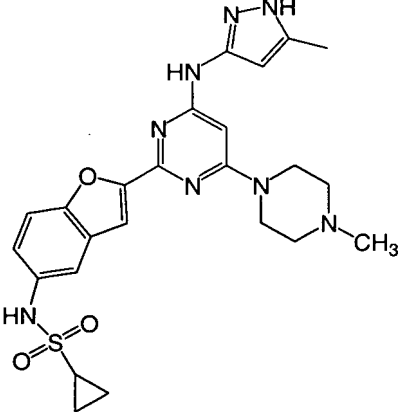
134		135	
136		137	
138		139	
140		141	
142		143	
144		145	

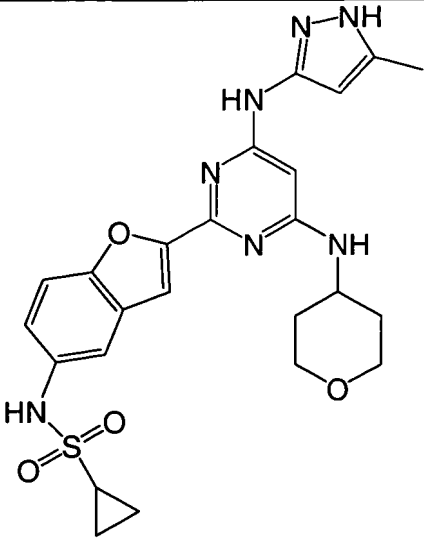
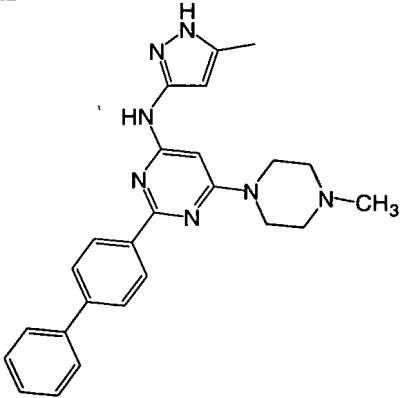
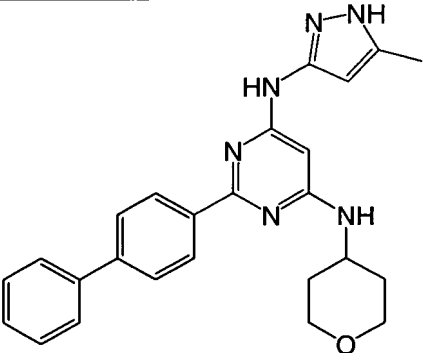
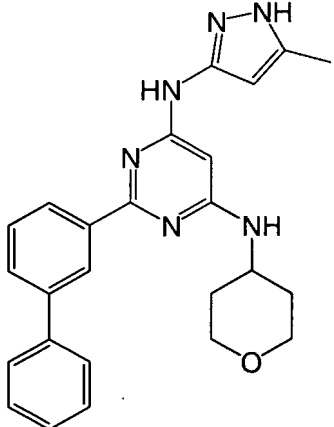
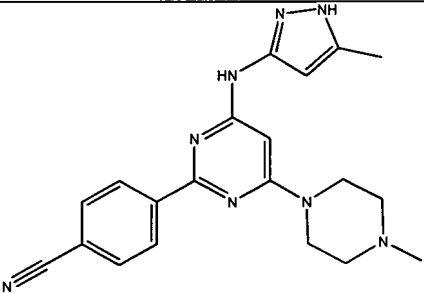
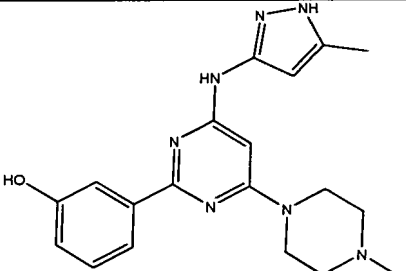
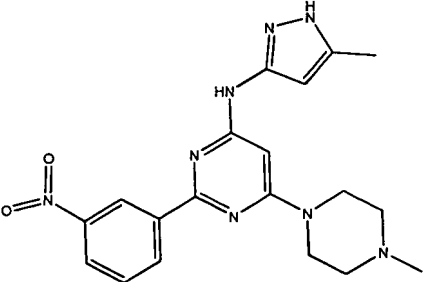
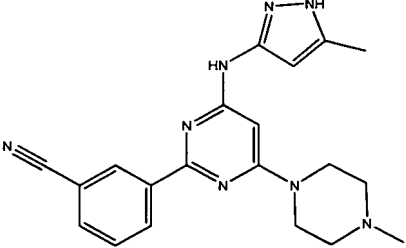
10

20

30

40

146		147		10    20    30    40
148		149		
150		151		
152		153		
154		155		

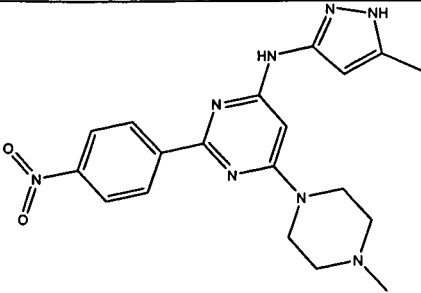
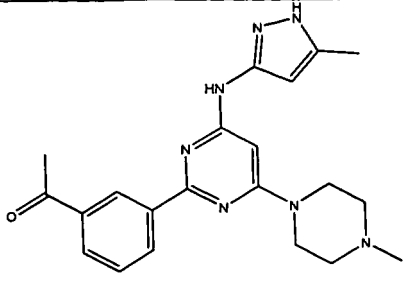
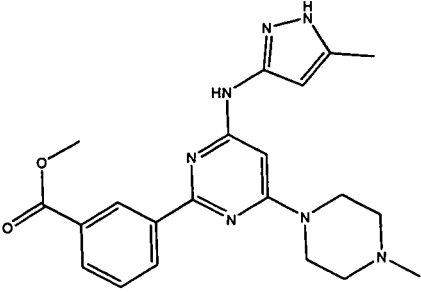
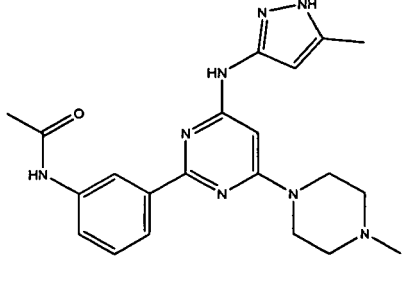
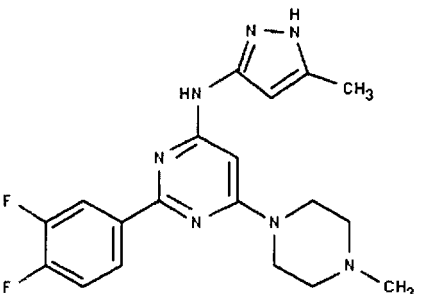
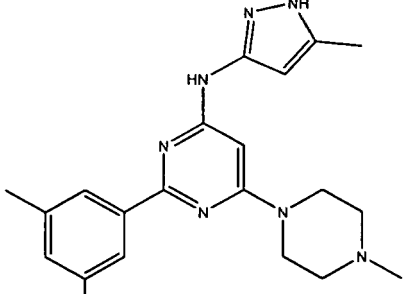
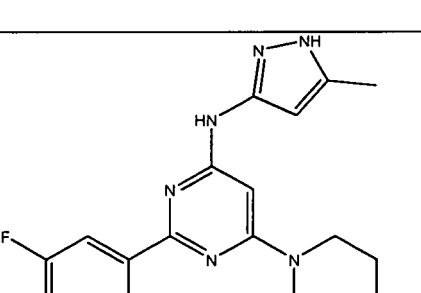
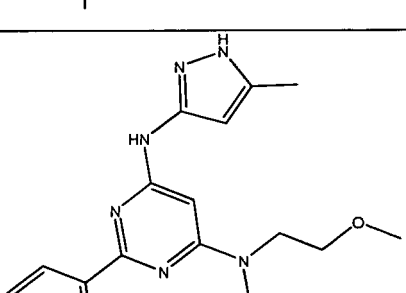
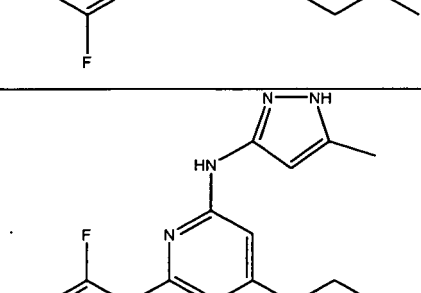
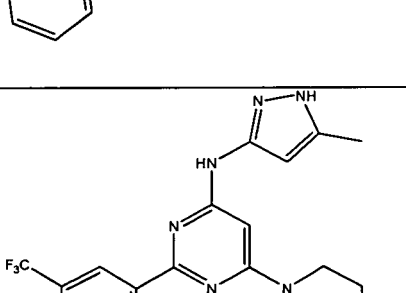
156		157	
158		159	
160		161	
162		163	

10

20

30

40

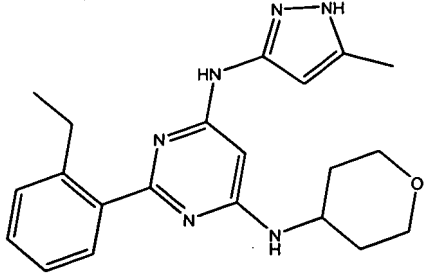
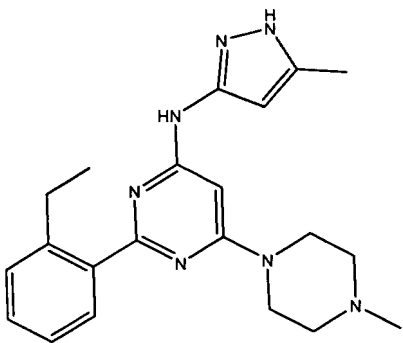
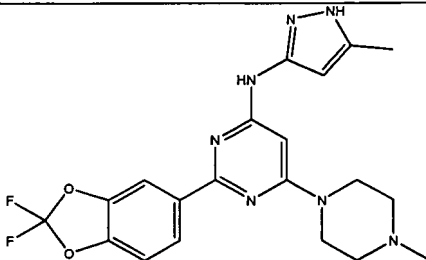
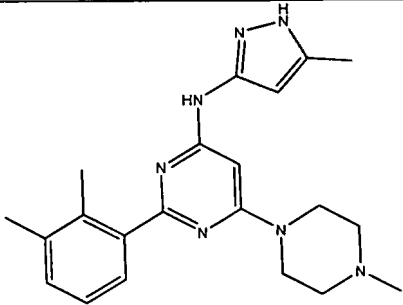
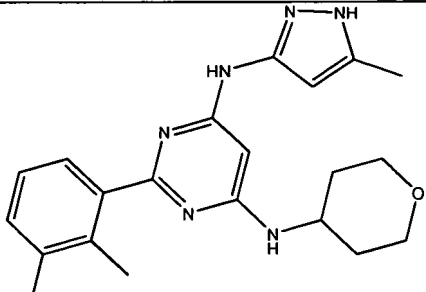
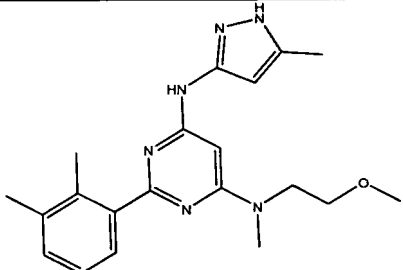
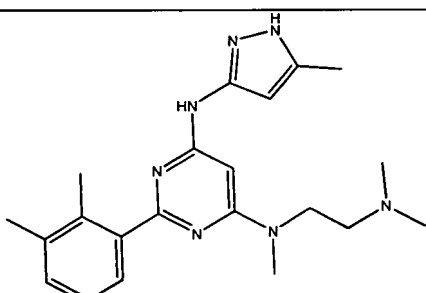
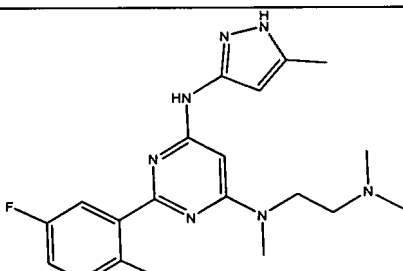
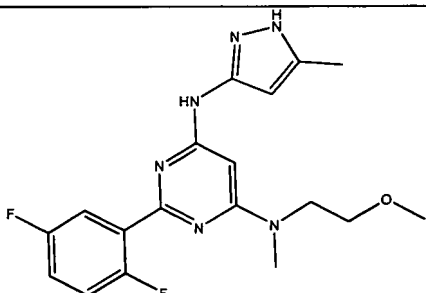
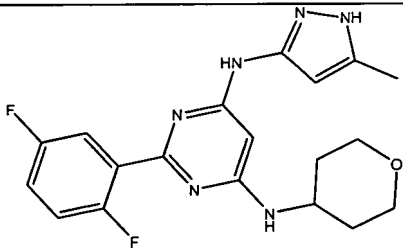
164		165	
166		167	
168		169	
170		171	
172		173	

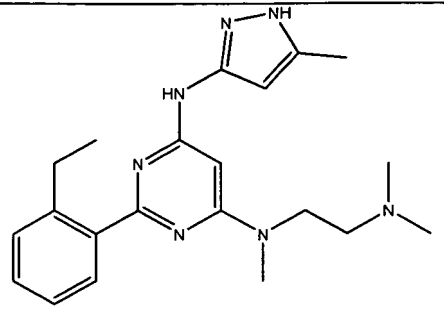
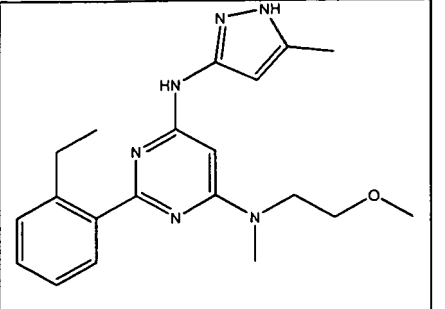
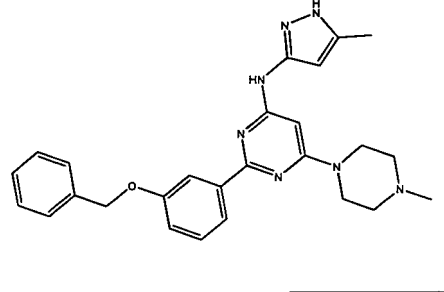
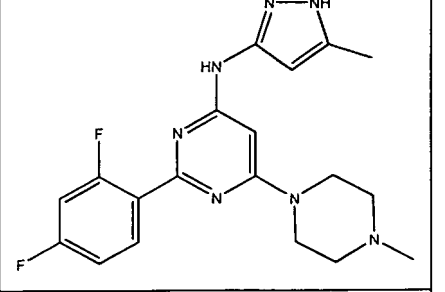
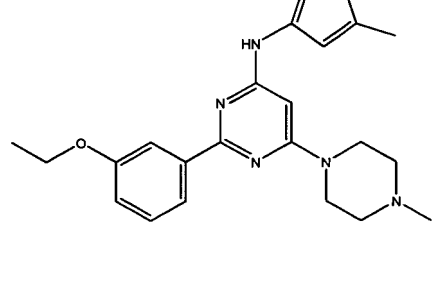
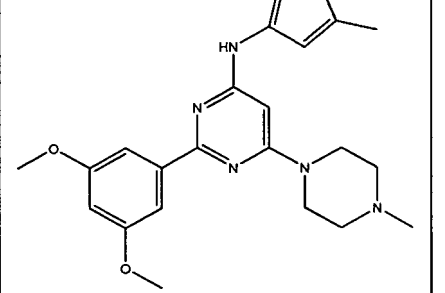
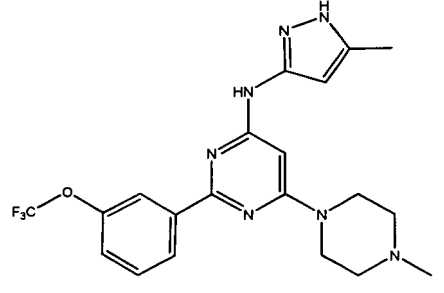
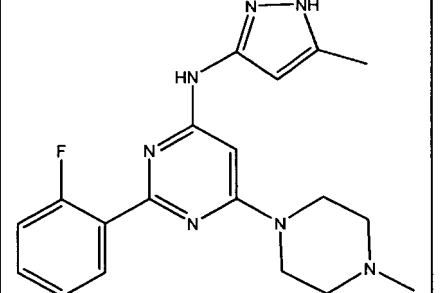
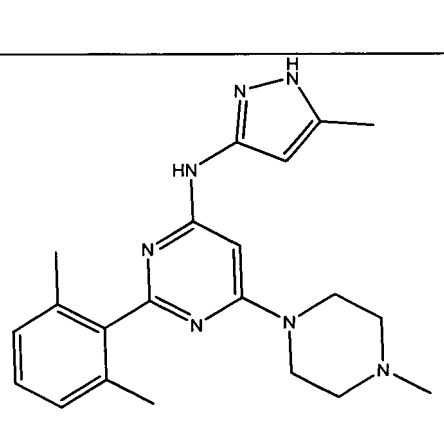
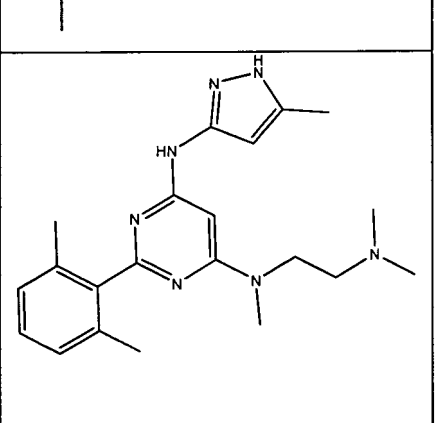
10

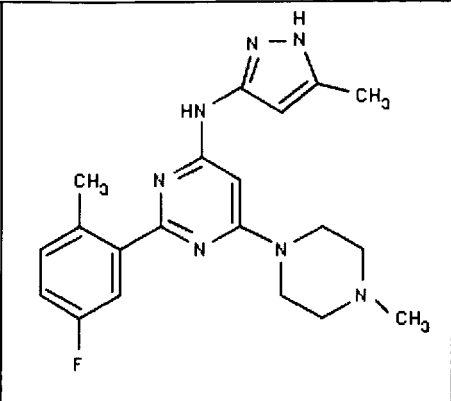
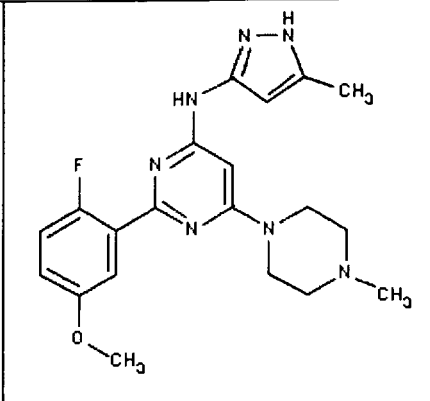
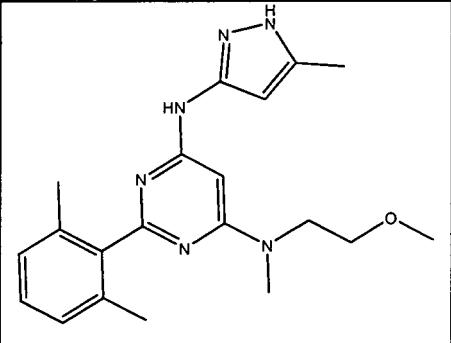
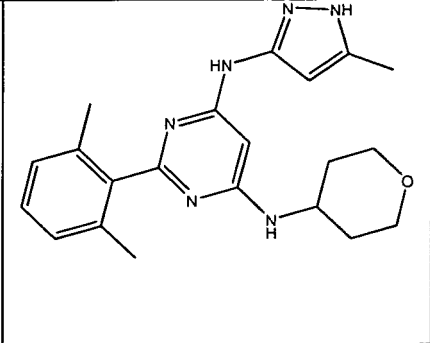
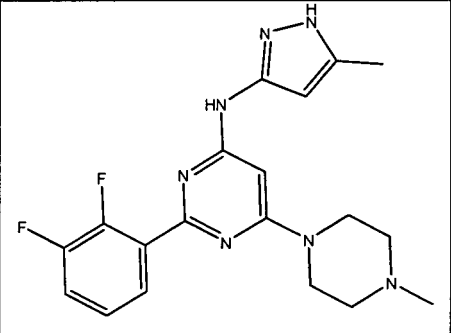
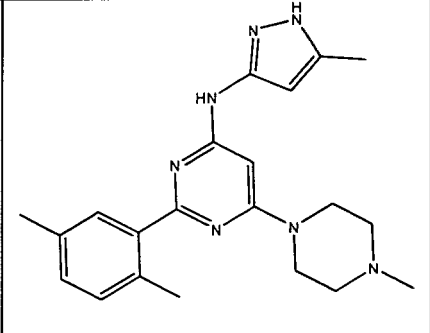
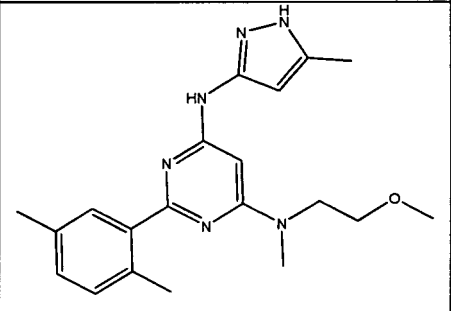
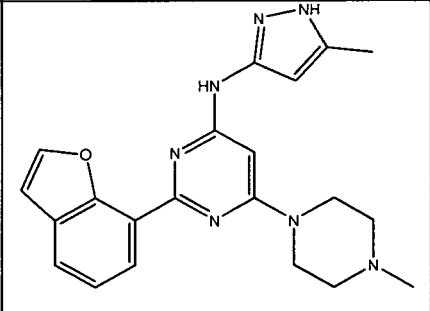
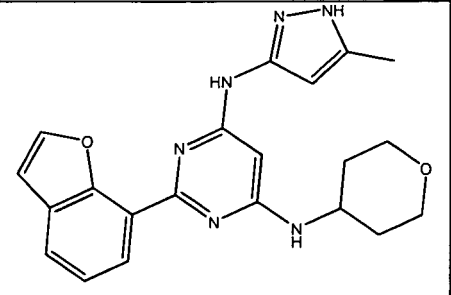
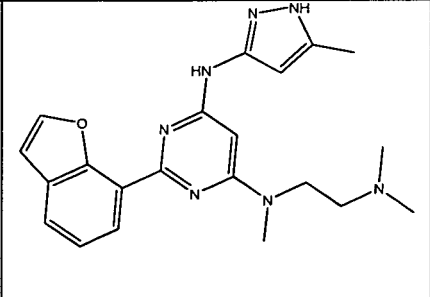
20

30

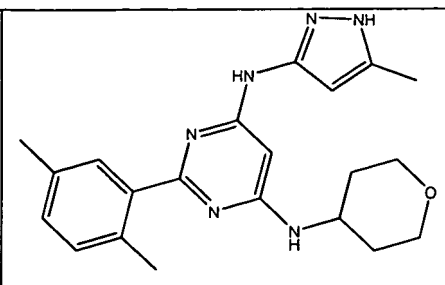
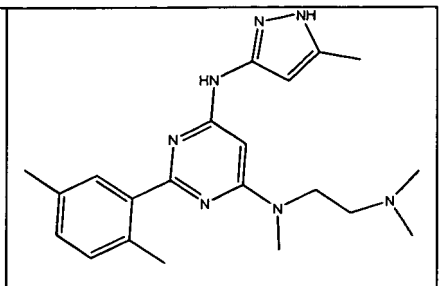
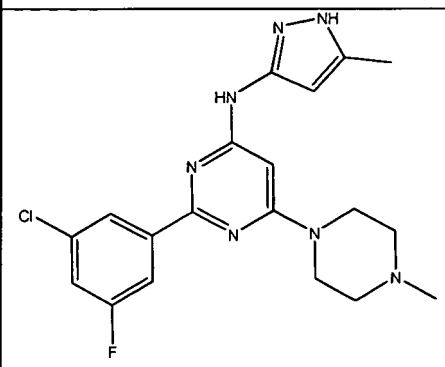
40

174		175		10
178		179		20
180		181		
182		183		30
184		185		40

186		187		10
188		189		
190		191		20
192		193		30
194		195		40

196		197		10
198		199		20
200		201		30
202		203		40
204		205		



206		207	
208			

10

## 【請求項 16】

20

薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルと組み合わせられた、オーロラキナーゼ A の阻害に効果的な量の請求項 1 の化合物を含む、医薬組成物。

## 【請求項 17】

前記医薬組成物が約 2 ミクロン未満の平均粒径である粒子を含む、請求項 16 の医薬組成物。

## 【請求項 18】

前記医薬組成物が生分解性または非生分解性の重合体に取り込まれた、請求項 16 の医薬組成物。

## 【請求項 19】

請求項 1 から選択される化合物、および添加剤を含む、請求項 16 の医薬組成物。

30

## 【請求項 20】

前記添加剤が抗酸化剤、緩衝剤、静菌薬、液体キャリア、溶質、懸濁化剤、増粘剤、香料添加剤、ゼラチン、グリセリン、結合剤、滑剤、不活性希釈剤、防腐剤、界面活性剤、分散剤、生分解性高分子またはその何れかの組合せである、請求項 19 の医薬組成物。

## 【請求項 21】

前記キャリアが経口、非経口、吸入、局所的または皮内投与に適している、請求項 16 の医薬組成物の。

## 【請求項 22】

前記疾患が自己免疫疾患、炎症性疾患、神経性疾患または神経変性疾患、癌、循環器疾患、アレルギー、喘息またはホルモン関連の疾患である、疾患を持つ患者に、有効量の請求項 1 の化合物類の集団から選択される化合物を投与することを含む、疾患患者の治療方法。

40

## 【請求項 23】

請求項 1 の化合物類の集団から選択される癌治療に有効な量の化合物の一つを、癌患者に投与することを含む、癌患者の治療方法。

## 【請求項 24】

前記癌が充実性腫瘍、血液感染性腫瘍、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、前立腺癌、睾丸癌、尿生殖路癌、食道癌、喉頭癌、膠芽細胞腫、神経芽細胞腫、胃癌、皮膚癌、角化棘細胞腫、肺癌、扁平上皮癌、大細胞癌、小細胞癌、肺腺癌、骨肉腫、結腸癌、腺腫、脾臓癌、腺癌、甲状腺癌、濾胞腺癌、未分化癌、乳頭癌、精上皮腫、黒色腫、肉腫、膀胱癌、肝臓癌

50

および胆道癌、腎臓癌、脊髄障害、リンパ障害、ホジキン腫、毛様細胞癌、口腔癌、咽頭癌、口唇癌、舌癌、口癌、咽頭癌、小腸癌、結腸直腸癌、大腸癌、直腸癌、脳癌および中枢神経系癌、または白血病である、請求項 23 の方法。

【請求項 25】

請求項 1 の化合物類の集団から選択される有効量の組成物を、好ましくない新血管形成が生じた患者に投与することを含む、好ましくない新血管形成に関連する疾患を有する患者の治療方法。

【請求項 26】

前記好ましくない新血管形成に関連する疾患が眼内血管新生性疾患、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、角膜移植拒絶反応、血管新生緑内障および水晶体後部線維増殖症、流行性角結膜炎、ビタミン A 欠乏症、コンタクトレンズの過剰使用、アトピー性角膜炎、上辺縁角膜炎、翼状片角膜炎乾燥、シェーグレン症候群、酒さ、フィレクテヌローシス、梅毒、マイコバクテリア感染症、脂質変性、化学熱傷、細菌性潰瘍、真菌性潰瘍、単純ヘルペス感染症、带状疱疹感染症、原虫感染症、カボジ肉腫、モーレン潰瘍、テリエン辺縁変性、辺縁表皮剥奪、精神的外傷、関節リウマチ、全身性狼瘡、多動脈炎、ウェゲナーサルコイドーシス、強膜炎、スティーブン-ジョンソン病、類天疱瘡、放射状角膜切除術、または角膜グラフト拒絶反応、類肉腫、鎌状赤血球貧血、弾性線維性仮性黄色腫、バジェット病、静脈閉塞、動脈閉塞、頸動脈閉塞疾患、慢性ブドウ膜炎 / 硝子体炎、ライム病、全身性紅斑性狼瘡、イールズ病、ベーチェット病、網膜炎または脈絡膜炎を引き起こす感染症、推定眼ヒストプラスマ症、ベスト病、近眼、視窩、スターガート病、扁平部炎、慢性網膜剥離、過粘稠度症候群、トキシプラズマ症またはレーザー後合併症である、請求項 25 の方法。

10

20

【請求項 27】

請求項 1 の化合物類の集団から選択される有効量の化合物の一つを、炎症性疾患を持つ患者に投与することを含む、炎症に関連する炎症性疾患を有する患者の治療方法。

【請求項 28】

前記炎症性疾患が内皮細胞の過剰または異常刺激、アテローム性動脈硬化、血管機能不全、異常創傷治癒、炎症性および免疫障害、ベーチェット病、通風または通風性関節炎、関節リウマチを伴う異常な血管形成、皮膚病、乾癬、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、水晶体後部線維増殖症、黄斑変性症、角膜移植拒絶反応、血管新生緑内障またはオスラー・ウェバー症候群である、請求項 27 の方法。

30

【請求項 29】

有効量の請求項 1 の化合物類の集団から選択される化合物の一つを、GSK 3 によって媒介された疾患を持つ患者に投与することを含む、GSK 3 媒介の疾患を有する患者の治療方法。

【請求項 30】

前記 GSK 3 によって媒介された疾患が糖尿病、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、エイズ関連の認知症、筋萎縮性側索硬化症 (AMLS)、多発性硬化症 (MS)、統合失調症、心筋細胞肥大、再かん流 / 局所貧血または禿頭症である、請求項 29 の方法。

40

【請求項 31】

前記化合物が錠剤、カプセル、トローチ剤、カシエ、溶液、懸濁液、乳濁液、粉末、煙霧質、座薬、噴霧、トローチ、膏薬、クリーム、ペースト、発泡体、ジェル、タンポン、ペッサリー、顆粒、急速静注薬、うがい薬または経皮貼布の形式で投与される、請求項 22 の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願に対する相互参照

本出願は双方ともここでその全体の引用例によって併合される、2007年6月11日

50

に申し立てられた米国特許仮出願番号第 60 / 934 , 062 号、および 2007 年 11 月 27 日に申し立てられた米国特許仮出願番号第 60 / 990 , 475 号について優先権を主張する。

#### 【0002】

本発明はタンパク質キナーゼ阻害薬、このような阻害剤を含む組成物、およびその使用方法に関する。さらに詳しくは、本発明はオーロラ A (オーロラ 2) タンパク質キナーゼの阻害剤に関連している。本発明はまた薬剤組成物に関連しており、タンパク質キナーゼに関わる疾患、特に癌のようなオーロラ A に関わる疾患の治療法にも同様に関連している。

#### 【背景技術】

10

#### 【0003】

近年の標的疾患に関わる酵素やその他生体分子の構造についてのより優れた理解によって、大いに新たな治療薬の探求が進められた。広範囲な研究の主題となっている、重要な種類の酵素の一つに、タンパク質キナーゼがある。

#### 【0004】

タンパク質キナーゼは、ヌクレオシド三リン酸からシグナル伝達経路に含まれるタンパク質受容体へのホスホリル移転に影響を及ぼすことによって、細胞内シグナル変換を媒介する。キナーゼおよび伝達経路には、それを通じて細胞外およびその他励起物質が様々な細胞応答を細胞内に引き起こすものが数多くある。このような励起物質の例には、環境的および化学的ストレスシグナル (例、浸透圧衝撃、熱衝撃、紫外線放射、細菌内毒素、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)、サイトカイン (例、インターロイキン 1 (IL 1) および腫瘍壊死因子 (TNF alpha))、増殖因子 (例、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF))、および線維芽細胞増殖因子 (FGF) が含まれる。細胞外励起物質は、細胞増殖、移行、分化、ホルモン分泌、転写因子の活性化、筋肉収縮、グルコース代謝、タンパク質の合成制御および細胞周期の調節に関連する一つ以上の細胞応答に影響を及ぼす可能性がある。

20

#### 【0005】

多くの疾患はタンパク質キナーゼ媒介の事象によって引き起こされる異常な細胞応答に関わっている。これらの疾患には自己免疫疾患、炎症性疾患、神経系および神経変性疾患、癌、循環器疾患、アレルギーおよび喘息、アルツハイマー病またはホルモン関連の疾患が含まれる。それに応じて、治療薬として効果的なタンパク質キナーゼ阻害剤を発見する為に、医薬化学の分野では十分な努力がなされてきた。

30

#### 【0006】

ヒトに関しては、全てがセリン/トレオニンタンパク質キナーゼである、3つの関連性の高いオーロラキナーゼがある (Andrews, P. D., et al., Curr. Opin. Cell. Biol. 2003, 15, 672-683; Carmena, M., Earnshaw, W. C., Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2003, 4, 842-854; Brown, J. R., et al., BMC Evol. Biol. 2004, 4, 39, Andrews, P. D., Oncogene 2005, 24, 5005-5015 を参照)。オーロラ A、B および C には配列の関連性があるものの、これらのキナーゼ類の局在性および機能は非常に異なり異なる。結果として、それぞれのこれらのキナーゼ過剰発現または活性化は、癌のような増殖性疾患を含む、異なる病状に関わり得る。

40

#### 【0007】

このファミリーはそれぞれ有糸分裂中にはっきりと異なる細胞内局在性を示し、有糸分裂の終了直後にプロテオソームによって退化される (Graham et al. (2002) J. Biol. Chem. 277:42419-22)。このキナーゼ類は細胞骨格構造を含む他のタンパク質と混合した状態でしばしば見つかる。

#### 【0008】

オーロラキナーゼ類は保存された C 末端触媒ドメインを共有し、N 末端にてより大きな

50

変異が観測される。オーロラA (オーロラ 2)は、キナーゼのヌクレオチド結合したドメイン内の2つのリシン残基の存在下で固有である (Warner et al. (2003) Molecular Cancer Therapeutics 2:589-95)。

#### 【0009】

オーロラAポリペプチドの最大濃度およびオーロラAの最大活性が有糸分裂前期に入るG2/M遷移で観測され、ポリペプチドが紡錘体極へと局在化する (Graham et al. (2002) J. Biol. Chem. 277:42419-22; Sakai et al. (2002) J. Biol. Chem. 277:48714-23)。オーロラAは特に充実性腫瘍中において、異数性および悪性臨床表現型に関わる異常な発現を用いて染色体複製を制御すると思われる。このような観測およびさらなる実験データは、オーロラAが染色体分離を制御するシグナル伝達系を崩壊させることを示唆している (Sen et al. (2002) J. Nat. Cancer Inst. 94:1320-29)。

10

#### 【0010】

オーロラAはまた減数分裂中、恐らく相同染色体の分離中および紡錘回転中に機能すると思われる。オーロラAに不利となる抗体をツメガエルの卵母細胞に注射すると、第一極体の噴出を妨げ、減数分裂Iにて活動を止める (Castro et al. (2003) J. Biol. Chem. 278:4236-41)。ツメガエルのキネシン様タンパク質Eg5はオーロラ2の基質として知られている (Castro et al. (2003) J. Biol. Chem. 278:4236-41)。

20

#### 【0011】

さらにインビトロの研究では、オーロラAがクロマチンに取り込まれ、ヒストンH3、場合によってはヒストンH2Bをリン酸化することを示している (Scrittore et al. (2001) J. Biol. Chem. 276:30002-10)。例えば、セリン10での染色体集合中のH3のリン酸化は、真核細胞分裂中の保存された事象であると思われる。H3のリン酸化反応の阻害は有糸分裂および減数分裂中の染色体凝縮、異常な分離、および染色体の損失に繋がる (Scrittore et al. (2001) J. Biol. Chem. 276:30002-10)。

#### 【0012】

従って、ヒストンのリン酸化反応の為の新たなモデルは、ヒストンのアセチル化のモデルと類似しており、部分的に余剰の酵素活性はヒストン修飾に関わっているが、異なる酵素が異なる細胞状況下で機能する可能性がある。例えば、酵素の中には大量のヒストンを修飾するものがある一方で、標的方法、例えばクロマチンが集合した状況で配列または領域特化型の方法でヒストンを修飾するものがある (例、Scrittore et al. (2001) J. Biol. Chem. 276:30002-10を参照)。このモデルによると、オーロラAはクロマチンが集合した、または集合している状況で標的とされるヒストン修飾に関与しているキナーゼであると思われる。

30

#### 【0013】

他の種類のオーロラキナーゼ類もまた、有糸分裂および減数分裂に関わっている。オーロラBはオーロラAと同様、明らかに細胞周期を制御するタンパク質のリン酸化反応の現象に関与している。オーロラAと異なり、オーロラBは有糸分裂の前期から中期・後期遷移までは内部動原体のクロマチンに局在化し、終期においては紡錘体中間帯中の微小管へ再局在化し、その後細胞質分裂中に中心体に見つかる。(Andrews, P. D., Oncogene 2005, 24, 5005-5015, loc. cit.を参照)。オーロラBの機能は、正確な染色体の分離と、適切な細胞質分裂とを確実なものにすることである。オーロラBはサバイビン、つまり内部動原体と関わり、有糸分裂中にかなりの度合いの伸長を受けるポリペプチドに関わっていると思われる。サバイビンは細胞周期の制御と同様、アポトーシスの阻害にもまた関わっていると思われる。興味深いことに、オーロラBおよびサバイビンは巨核球の核内分裂の間に、最終後期および細胞質分裂が省略され

40

50

、巨核球の倍数性に繋がる過程の間に非局在化される (Zhang et al. (2004) Blood 103:3717-26)。癌のような増殖性疾患におけるこの機能の阻害剤は閉塞や細胞死に繋がり、このような阻害剤は癌の化学療法において有用なものとなるだろう。

【0014】

オーロラC (オーロラ3) はこの系列の中で最も研究されておらず、知られていない種類である。オーロラCは後期から終期(またはちょうど細胞質分裂)まで中心体へと局在化し、睾丸内で非常に高度に発現される (Brown et al. (2004) BMC Evolutionary Biology 4:39)。

【0015】

上で述べたように、オーロラキナーゼ類は結腸癌、乳癌およびその他充実性腫瘍の癌を含む特定の種類の癌において過剰に発現される。オーロラBおよびAのキナーゼ類をコードする遺伝子は、特定の種類の癌において増幅される傾向がある一方で、オーロラCキナーゼをコードする遺伝子は、再配列および欠失の影響を受けやすい染色体の領域内に存在する。オーロラAは、初期の結腸癌、結腸直腸癌、乳癌、胃癌、卵巣癌、前立腺癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫およびその他充実性腫瘍の癌を含む様々な悪性腫瘍に関連している (Warner et al. (2003) Molecular Cancer Therapeutics 2:589-95)。

【0016】

オーロラAの阻害剤についてはこれまでに記述されてきた。例えば、Harrington等 ((2004) Nat. Med. 10:262-67) は、つまり細胞周期の進行を妨げ、インビボの異種移植モデルにおける特定の種類の腫瘍でのアポトーシスを生じさせる小分子阻害剤 VX-680 について記述した。ピラゾールのオーロラAキナーゼ阻害剤はまた、米国特許番号第6,653,301号でも記載されている (Bebbington等、2003年11月25日発行)。

【0017】

Hauf等 ((2003) J. Cell. Biol. 161:281-294) は、単一指向性の染色体を用いて細胞を後期に突入させ、両方の姉妹動原体を単一の紡錘体極に接続させる (シンテリック結合として知られる状態) オーロラBの阻害剤として、インドリノン (ヘスペラジン) を特定した。

【0018】

Ditchfield等 ((2003) J. Cell. Biol. 161:267-280) は、染色体の配列、分離および細胞質分裂を妨げるオーロラキナーゼ阻害剤である ZM447439 ((4-(4-(N-ベンソイルアミノ)アニリノ))6-メトキシ-7-(3-(1-モルフォリノ)プロポキシ)キナゾリン) について記述した。

【0019】

従って、キナーゼ阻害剤、特にオーロラキナーゼ阻害剤は癌を含む特定の疾患の治療において非常に興味深いものである。このような阻害性を示す化合物は非常に価値がある。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0020】

本発明は、キナーゼによって媒介された疾患の治療の為に化合物または薬学的に受容可能な誘導体またはそのプロドラッグ、組成物および方法を提供する。このような疾患は黒色腫、リンパ腫、白血病、結腸癌、結腸直腸癌、乳癌、肺癌、腎臓癌、膵臓癌、腎臓癌、中枢神経系癌、胃癌、卵巣癌、前立腺癌、子宮頸癌および神経芽細胞腫等の初期癌、中期癌および転移性癌を含む。

【課題を解決するための手段】

【0021】

一つの実施例において、本発明は化学式Iの化合物：

10

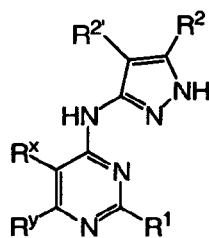
20

30

40

50

## 【化 1】



化学式I

10

あるいは薬学的に受容可能な誘導体またはそのプロドラッグであり、以下の条件を含む：

$R^x$  は水素、 $N(R^4)_2$ 、 $NO_2$ 、または炭素数が 1 ~ 12 の脂肪族基であり、  
 $R^y$  は水素、 $N(R^4)_2$ 、 $OR$ 、 $SR$ 、 $S(O)R$ 、 $S(O)_2R$ 、 $N(R^7)C(=O)R$ 、随意に置換された 3 員環から 10 員環の単環式または二環式のヘテロシクリル環またはヘテロアリアル環であり、前記 3 員環から 10 員環のヘテロシクリル環またはヘテロアリアル環が窒素、酸素および硫黄から成る集団から選択される 1 個から 4 個の環ヘテロ原子を持つ可能性があるもの、またはアルキルが  $OR$ 、 $SR$ 、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノあるいは窒素、酸素および硫黄から成る集団から選択される 1 個から 4 個のヘテロ原子を持つ炭素数が 3 ~ 8 のヘテロアリアル環またはヘテロシクリル環に随意に置換されたアルキルまたはジアルキルアミノであり、

20

$R^1$  は随意に置換された 5 員環から 7 員環の単環式、または 8 員環から 10 員環の二環式アリアル環またはヘテロアリアル環であり、前記ヘテロアリアル環は、窒素、酸素および硫黄から成る集団から選択される 1 個から 4 個の環ヘテロ原子を持ち、 $R^1$  の置換可能な環炭素がそれぞれオキソおよび  $R^5$  によって随意に独立して置換され、 $R^1$  の置換可能な環窒素がそれぞれ  $R^4$  によって随意に独立して置換されるものであり、

$R^2$  および  $R^{2'}$  は、 $R$ 、 $N(R^4)_2$ 、 $OR$ 、 $SR$ 、 $S(O)R$ 、 $S(O)_2R$  からなる集団から独立して選択されるものであり、または中間の原子とひとまとめになった  $R^2$  および  $R^{2'}$  は縮合し、5 員環から 8 員環であり、窒素、酸素および硫黄から成る集団から選択される 0 個から 3 個の環ヘテロ原子を持つ不飽和環または部分不飽和環を形成し、 $R^2$  および  $R^{2'}$  によって形成される前記縮合環の置換可能な環炭素はそれぞれハロゲン、オキソ、 $CN$ 、 $NO_2$  または  $R^7$  によって独立して置換され、 $R^2$  および  $R^{2'}$  によって形成される前記環の置換可能な環窒素は、それぞれ  $R^4$  によって独立して置換され、

30

$R$  はそれぞれ水素、 $R^7$ 、または 5 個から 10 個の環原子を持つ炭素数 1 から 6 の脂肪族、炭素数 6 から 10 のアリアル環およびヘテロアリアル環、および 5 個から 10 個の環原子を持つヘテロシクリル環から成る集団から選択される随意に置換される基であり、

$R^4$  はそれぞれ  $R^7$ 、 $COR^7$ 、 $CO_2$  (随意に置換される炭素数 1 から 6 の脂肪族)、 $CON(R^7)_2$  および  $SO_2R^7$  からなる集団から独立して選択され、

40

$R^5$  はそれぞれ  $R$ 、ハロゲン、 $OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $CO_2R$ 、 $COCOR$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $S(O)R$ 、 $SO_2R$ 、 $SR$ 、 $N(R^4)_2$ 、 $CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $OC(=O)R$ 、 $N(R^4)COR$ 、 $N(R^4)CO_2R$ 、 $N(R)SO_2N(R)_2$ 、 $N(R)CON(R)_2$ 、 $OC(O)N(R)_2$ 、 $N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $C=NN(R^4)_2$ 、 $C=NOR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $N(R^4)SO_2R$  および  $OC(=O)N(R^4)_2$  からなる集団から独立して選択され、そして、

$R^7$  はそれぞれ水素、および、 $OR$ 、 $SR$  または  $N(R)_2$  によって随意に置換される可能性がある炭素数 1 から 6 の脂肪族基、随意に置換される 3 員環から 8 員環のヘテロシクリル環またはヘテロアリアル環であって、前記 3 員環から 8 員環のヘテロシクリル環ま

50

$R^x$  が H、 $R^y$  が 4-メチルピペラジニル、 $R^2$  がメチル、 $R^{2'}$  が水素、次に  $R^1$  が非置換のインドール-2-イルでないという条件を伴う。

【 0 0 2 2 】

【 0 0 2 3 】

【 0 0 2 4 】

R<sup>y</sup> は水素、N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、OR、SR、随意に置換される4員環から8員環のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環、または、アルキルが OR、SR、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノで随意に置換されるアルキルまたはジアルキルアミノ、または、窒素、酸素および硫黄から成る集団から選択される1個から4個のヘテロ原子を持つ炭素数3から8のヘテロアリール環またはヘテロシクリル環である。

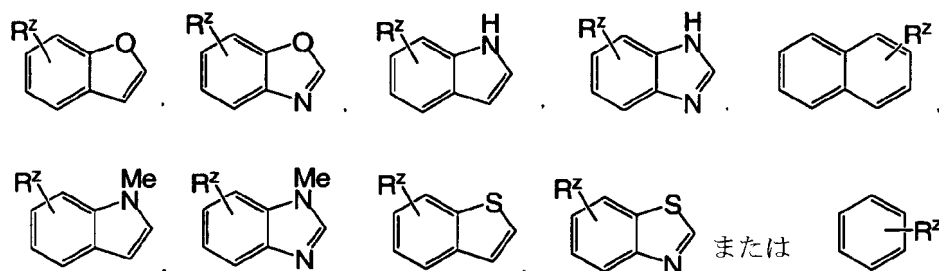
【 0 0 2 5 】

【 0 0 2 6 】

R<sup>y</sup> は水素、N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、アルキルが OR、SR、アミノ、アルキルアミノ、アルキルアミノで随意に置換されるアルキルまたはジアルキルアミノ、または、窒素、素および硫黄から成る集団から選択される1個から4個のヘテロ原子を持つ炭素数3からのヘテロアリール環またはヘテロシクリル環、または、随意に置換された4員環から8環のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環である。

【 0 0 2 7 】

【化 2】



ここで、 $R^2$  は H、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、 $CF_3$ 、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シアノおよびニトロからなる集団から選択される。

【0028】

本発明の別の実施例では、化学式 I の化合物が与えられており、ここで  $R^y$  は 4 アミノテトラヒドロピラン、2 メトキシエチルアミン、2 ジメチルアミノエチルアミン、2 モルホリノエチルアミン、2 (4 メチルピペラジン-1-イル) エチルアミン、4 アミノテトラヒドロピラン、1 ピロリジニル、1 ピペリジニル、1 ピペラジニル、4 メチル 1 ピペラジニル、4 アシル 1 ピペラジニルまたは 4 モルホリニルである。

【0029】

さらに別の実施例では、 $R^y$  が、随意に置換されたアルキルアミノまたはジアルキルアミノである、化学式 I の化合物の一つが与えられている。

【0030】

別の実施例では、 $R^1$  が、随意に置換された 5 員環から 7 員環の単環式のヘテロアリール環である、化学式 I の化合物の一つが与えられている。

【0031】

さらに別の実施例では、化学式 I の化合物の一つが与えられており、以下の条件を含む：

$R^1$  は随意に置換されたフェニル、N メチルインドリル、インドリルまたはベンゾフラニルであり、

$R^x$  は水素であり、

$R^y$  は 4 アミノテトラヒドロピラン、N メチル N (2 メトキシ) エチルアミン、N メチル N (2 (ジメチルアミノ) エチルアミン、1 ピペリジニル、1 ピペラジニルまたは 4 モルホリニルであり、

$R^2$  はアルキルであり、そして、

$R^{2'}$  は水素である。

【0032】

特定の実施例において、本発明は以下の表 1 に提示される構造を持つ化学式 I の化合物、薬学的に受容可能な塩またはそのプロドラッグを与える。

【0033】

本発明の別の実施例では、オーロラキナーゼ A 阻害剤として有効量の薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルと組み合わせた、化学式 I の化合物を含む薬剤組成物が与えられている。この組成物は平均粒径が約 2 ミクロン未満の粒子を含む可能性がある。いくつかの実施例では、この組成物が生分解性または非生分解性の重合体に取り込まれる可能性がある。

【0034】

一実施例においては、この組成物は化学式 I の化合物の一つと添加剤を含んでいる。この添加剤は、抗酸化剤、緩衝剤、静菌薬、液体キャリア、溶質、懸濁化剤、増粘剤、香料添加剤、ゼラチン、グリセリン、結合剤、滑剤、不活性希釈剤、防腐剤、界面活性剤、分散剤、生分解性高分子またはこれらのうちの何れかの組合せであり得る。この組成物は経口、非経口、吸入、局所的または皮内投与に適しているキャリアを含み得る。

【0035】

本発明の別の実施例では、疾患を持つ患者に有効量の化学式 I の化合物の一つを投与することを含む、疾患を有する患者の治療方法が与えられており、前記疾患は自己免疫疾患、炎症性疾患、神経性疾患または神経変性疾患、癌、循環器疾患、アレルギー、喘息またはホルモン関連の疾患である。

【0036】

一実施例においては、化学式 I の化合物類の集団から選択される、癌治療に有効な量の化合物の一つを、癌を有する患者に投与することを含む癌を有する患者の治療方法が与えられている。この癌は充実性腫瘍、血液感染性腫瘍、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、前立腺癌

10

20

30

40

50



、睾丸癌、尿生殖路癌、食道癌、喉頭癌、膠芽細胞腫、神経芽細胞腫、胃癌、皮膚癌、角化棘細胞腫、肺癌、扁平上皮癌、大細胞癌、小細胞癌、肺腺癌、骨肉腫、結腸癌、腺腫、脾臓癌、腺癌、甲状腺癌、濾胞腺癌、未分化癌、乳頭癌、精上皮腫、黒色腫、肉腫、膀胱癌、肝臓癌、胆道癌、腎臓癌、脊髄障害、リンパ障害、ホジキン腫、毛様細胞癌、口腔癌、咽頭癌、口唇癌、舌癌、口癌、咽頭癌、小腸癌、結腸直腸癌、大腸癌、直腸癌、脳癌、中枢神経系癌または白血病である可能性がある。

【0037】

別の実施例において、本発明は化学式Iの化合物の一つを含む有効量の組成物を、好ましくない新血管形成が生じた患者に投与することを含む、好ましくない新血管形成に関連する疾患を有する患者の治療方法を与えている。

10

【0038】

好ましくない新血管形成に関連する疾患は、眼内血管新生性疾患、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、角膜移植拒絶反応、血管新生緑内障および水晶体後部線維増殖症、流行性角結膜炎、ビタミンA欠乏症、コンタクトレンズの過剰使用、アトピー性角膜炎、上辺縁角膜炎、翼状片角膜炎乾燥、シェーグレン症候群、酒さ、フィレクテヌローシス、梅毒、マイコバクテリア感染症、脂質変性、化学熱傷、細菌性潰瘍、真菌性潰瘍、単純ヘルペス感染症、帯状疱疹感染症、原虫感染症、カボジ肉腫、モーレン潰瘍、テリエン辺縁変性、辺縁表皮剥奪、精神的外傷、関節リウマチ、全身性狼瘡、多動脈炎、ウェゲナーサルコイドーシス、強膜炎、スティーブン-ジョンソン病、類天疱瘡、放射状角膜切除術、または角膜グラフト拒絶反応、類肉腫、鎌状赤血球貧血、弾性線維性仮性黄色腫、パジェット病、静脈閉塞、動脈閉塞、頸動脈閉塞疾患、慢性ブドウ膜炎/硝子体炎、ライム病、全身性紅斑性狼瘡、イールズ病、ベーチェット病、網膜炎または脈絡膜炎を引き起こす感染症、推定眼ヒストプラスマ症、ベスト病、近眼、視窩、スターガート病、扁平部炎、慢性網膜剥離、過粘稠度症候群、トキシプラズマ症またはレーザー後合併症を含み得る。

20

【0039】

さらに別の実施例にて、本発明は有効量の化学式Iの化合物の一つを、炎症性疾患を持つ患者に投与することを含む、炎症に関連する炎症性疾患を有する患者の治療方法を与えている。

【0040】

この炎症性疾患は、内皮細胞の過剰または異常刺激、アテローム性動脈硬化、血管機能不全、異常創傷治癒、炎症性および免疫障害、ベーチェット病、通風または通風性関節炎、関節リウマチを伴う異常な血管新生、皮膚病、乾癬、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、水晶体後部線維増殖症、黄斑変性症、角膜移植拒絶反応、血管新生緑内障またはオスラー・ウェバー症候群である可能性がある。

30

【0041】

さらに別の実施例では、本発明は有効量の化学式Iの化合物の一つを、GSK 3によって媒介された疾患を持つ患者に投与することを含む、GSK 3媒介の疾患を有する患者の治療方法を与えている。

【0042】

様々な実施例において、GSK 3によって媒介された疾患は、糖尿病、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、エイズ関連の認知症、筋萎縮性側索硬化症（AML）、多発性硬化症（MS）、統合失調症、心筋細胞肥大、再かん流/局所貧血または禿頭症である。

40

【0043】

いくつかの実施例では、この化合物は錠剤、カプセル、トローチ剤、カシェ、溶液、懸濁液、乳濁液、粉末、煙霧質、座薬、噴霧、トローチ、膏薬、クリーム、ペースト、発泡体、ジェル、タンポン、ペッサリー、顆粒、急速静注薬、うがい薬または経皮貼布の形式で投与され得る。

【0044】

R<sup>1</sup>が、ピリミジン環に直接結合されているアリール環、5員環から7員環の単環式へ

50

テロアリール基または 8 員環から 10 員環の二環式ヘテロアリール基である、一般化学式 I の化合物類は、著しく効果的なオーロラキナーゼ A の阻害剤であることが分かっている。

【発明を実施するための形態】

【0045】

本発明では、他に指示がない場合以下の定義を適用するものとする。「随意に置換される」という言い回しは「置換される、または、置換されない」という言い回し、または「置換される（されない）」という言い回しと置き換え可能なものとして使用される。他に指示がない場合、随意に置換される基は当該基の置換可能なそれぞれの位置に置換基を持つ可能性があり、それぞれの置換は互いに独立している。

10

【0046】

「アセトアミド」という用語は、 $-NHCO(=O)CH_3$  という基を指している。

本発明における「脂肪族」という用語は完全に飽和している、または一つ以上の不飽和部分を含むが芳香族でない直鎖状、分枝状または環状の炭素数 1 から 12 の炭化水素を意味している。例えば、適切な脂肪族基は、置換される、または置換されない直鎖状、分枝状または環状のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、および、(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキルまたは(シクロアルキル)アルケニル等の複合基を含む。単独またはより大きい部分の一部として使用される「アルキル」、「アルコキシ」、「ヒドロキシアルキル」、「アルコキシアルキル」および「アルコキシカルボニル」という用語は 1 個から 12 個の炭素原子を含む直鎖状および分枝状両方の分子鎖を含む。単独またはより大きい部分の一部として使用される「アルケニル」および「アルキニル」という用語は 2 個から 12 個の炭素原子を含む直鎖状および分枝状両方の分子鎖を含むものとする。単独またはより大きい部分の一部として使用される「シクロアルキル」という用語は、完全に飽和した、または一つ以上の不飽和部分を含むが芳香族でない環状の炭素数 3 から 12 の炭化水素を含むものとする。

20

【0047】

「アミノ」という用語は、 $NH_2$  基を指している。

「アルキルアミノ」という用語は水素原子の一つがアルキル基によって置換されるアミノ基を指している。

「ジアルキルアミノ」という用語は水素原子がアルキル基によって置換され、当該アルキル基が同一または異なるアミノ基を指している。

30

「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」および「ハロアルコキシ」という用語は、場合によっては一つ以上のハロゲン原子で置換されるアルキル、アルケニル、アルコキシを意味している。

「ハロゲン」という用語は F、Cl、Br、I を意味している。

「ヘテロ原子」という用語は窒素、酸素または硫黄を意味し、窒素および硫黄の何れかの酸化型および何れかの塩基性窒素の四級型を含む。同様に「窒素」という用語は複素環の置換可能な窒素を含む。一例として、酸素、硫黄または窒素から選択される 0 個から 3 個のヘテロ原子を持つ飽和または部分不飽和した分子環内では、この窒素は N(3, 4ジヒドロ-2H-ピロリル等)、NH(ピロリジニル等)または  $N^{R+}$  (N-置換ピロリジニル等)である可能性がある。

40

【0048】

本発明における「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」または「炭素環式」という用語は 3 員から 14 員を持つ環状脂肪族系を意味している。「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」または「炭素環式」という用語は、飽和しているか部分不飽和しているかに関わらず、随意に置換される分子環もまた指している。「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」または「炭素環式」という用語はラジカルまたは結合部位が脂肪族環上にあるデカヒドロナフチルやテトラヒドロナフチル等のように、一つ以上の芳香環または非芳香環に結合した脂肪族環もまた含む。

【0049】

50

単独または「アラルキル」、「アラルコキシ」および「アリアルオキシアルキル」等のより大きい部分の一部として使用される「アリアル」という用語は、フェニル、ベンジル、フェネチル、1 ナフチル、2 ナフチル、1 アントラシルおよび2 アントラシル等の、6員から14員を持つ芳香環基を指している。「アリアル」という用語は随意に置換される分子環もまた指している。「アリアル」という用語は「アリアル環」という用語と置き換え可能なものとして使用される可能性がある。「アリアル」は芳香環が一つ以上の分子環に縮合している縮合した多環式の芳香環系もまた含む。この例には1 ナフチル、2 ナフチル、1 アントラシルおよび2 アントラシルが含まれる。同様に「アリアル」という用語の範囲内に含まれているのは、本発明においてはラジカルまたは結合部位が芳香環上にあるインダニル、フェナントリジニルまたはテトラヒドロナフチル等、芳香環が一つ以上の非芳香環に縮合する基である。

10

# 【0050】

本発明における「複素環」、「ヘテロシクリル」および「複素環式」という用語は3員から14員、好ましくは5員から10員をもつ非芳香環系であり、一つ以上、好ましくは1個から4個の環炭素がヘテロ原子によってそれぞれ置換されるものを含む。複素環の例には3 1H ベンズイミダゾール 2 オン、(1 置換) 2 オキサ ベンズイミダゾール 3 イル、2 テトラヒドロ フラニル、3 テトラヒドロフラニル、2 テトラヒドロピラニル、3 テトラヒドロピラニル、4 テトラ ヒドロピラニル、[ 1, 3 ] ジオキサニル、[ 1, 3 ] ジチオラニル、[ 1, 3 ] ジオキサニル、2 テトラ ヒドロ チオフェニル、3 テトラヒドロチオフェニル、2 モルホリニル、3-モルホリニル、4-モルホリニル、2 チオモルホリニル、3 チオモルホリニル、4 チオモルホリニル、1 ピロリジニル、2 ピロリジニル、3 ピロリジニル、1 ピペラジニル、2 ピペラジニル、1 ピペリジニル、2 ピペリジニル、3 ピペリジニル、4 ピペリジニル、4 チアゾリジニル、ジアゾロニル、N 置換ジアゾロニル、1 フタリミジニル、ベンズオキサニル、ベンゾピロリジニル、ベンゾピペリジニル、ベンズオキサニル、ベンゾチオラニルおよびベンゾチアニルが含まれる。「ヘテロシクリル」または「複素環式」という用語の範囲内に含まれるのは、本発明ではラジカルまたは結合部位が非芳香ヘテロ原子含有環上にあるインドリニル、クロマニル、フェナントリジニルまたはテトラヒドロキノリニル等の、非芳香ヘテロ原子含有環が一つ以上の芳香環または非芳香環に結合する基である。「複素環」、「ヘテロシクリル」または「複素環式」という用語は、飽和しているか部分不飽和しているかに関わらず、随意に置換された分子環もまた指している。

20

30

# 【0051】

単独または「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアリアルアルコキシ」等のより大きい部分の一部として使用される「ヘテロアリアル」という用語は5員から14員を持つヘテロ芳香環基を指している。ヘテロアリアル環の例には2 フラニル、3 フラニル、3 フラザニル、N イミダゾリル、2 イミダゾリル、4 イミダゾリル、5 イミダゾリル、3 イソキサゾリル、4 イソキサゾリル、5 イソキサゾリル、2 オキサジアゾリル、5 オキサジアゾリル、2 オキサゾリル、4 オキサゾリル、5 オキサゾリル、1 ピロリル、2 ピロリル、3 ピロリル、1 ピラゾリル、2 ピラゾリル、3 ピラゾリル、2 ピリジル、3 ピリジル、4 ピリジル、2 ピリミジル、4 ピリミジル、5 ピリミジル、3 ピリダジニル、2 チアゾリル、4 チアゾリル、5 チアゾリル、5 テトラゾリル、2 トリアゾリル、5 トリアゾリル、2 チエニル、3 チエニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、インドリル、キノリニル、ベンゾトリアゾニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、イソキノリニル、インダゾリル、イソインドリル、アクリジニルおよびベンゾイソキサゾリルが含まれる。「ヘテロアリアル」という用語の範囲内に含まれるのは、本発明ではヘテロ原子環が、ラジカルまたは結合部位がヘテロ芳香環上にある一つ以上の芳香環または非芳香環に縮合している基である。この例にはテトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノ-リニルおよびピリド [ 3, 4 d ] ピリミジニルが含まれる。

40

50

「ヘテロアリール」という用語は随意に置換された分子環も指している。「ヘテロアリール」という用語は「ヘテロアリール環」という用語または「複素環式芳香族化合物」という用語と置き換え可能なものとして使われ得る。

#### 【0052】

アリール基（アラルキル、アラルコキシ、アリールオキシアルキル等を含む）またはヘテロアリール基（ヘテロアラルキル、ヘテロアリールアルコキシ等を含む）は一つ以上の置換基を含む可能性がある。アリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基またはヘテロアラルキル基の何れかの不飽和炭素原子上にある適切な置換基の例にはハロゲン、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{R}^0$ 、 $\text{OR}^0$ 、 $\text{SR}^0$ 、1,2-メチレンジオキシ、1,2-エチレンジオキシ、保護OH（アシルオキシ等）、フェニル（Ph）、置換Ph、 $\text{O}(\text{Ph})$ 、置換 $\text{O}(\text{Ph})$ 、 $\text{CH}_2(\text{Ph})$ 、置換 $\text{CH}_2(\text{Ph})$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{Ph})$ 、置換 $\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{Ph})$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $\text{NR}^0\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $\text{NR}^0\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $\text{NR}^0\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $\text{NR}^0\text{NR}^0\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $\text{NR}^0\text{NR}^0\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $\text{NR}^0\text{NR}^0\text{C}_2\text{R}^0$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^0$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $\text{NR}^0\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $\text{NR}^0\text{SO}_2\text{R}^0$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_y\text{NHC}(\text{O})\text{R}^0$  および  $(\text{CH}_2)_y\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{V}\text{R}^0)(\text{R}^0)$  を含み、前記 $\text{R}^0$  は水素、置換または非置換脂肪族基、非置換ヘテロアリール環または複素環、フェニル（Ph）、置換Ph、 $\text{O}(\text{Ph})$ 、置換 $\text{O}(\text{Ph})$ 、 $\text{CH}_2(\text{Ph})$  または置換 $\text{CH}_2(\text{Ph})$  からそれぞれ独立して選択され、前記 $y$  は0から6であり、前記Vはリンカー基である。 $\text{R}^0$  の脂肪族基またはフェニル環上の置換基の例にはアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、ハロゲン、アルキル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ヒドロキシ、ハロアルコキシおよびハロアルキルが含まれる。

#### 【0053】

脂肪族基、非芳香複素環、縮合アリールまたはヘテロアリール環は一つ以上の置換基を含む可能性がある。脂肪族基、非芳香複素環、縮合アリールまたはヘテロアリール環の何れかの飽和炭素上の適切な置換基の例にはアリール基、ヘテロアリール基および以下の基の不飽和炭素に関して上記に掲載されているものが含まれる： $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NNHR}^*$ 、 $=\text{NN}(\text{R}^*)_2$ 、 $=\text{N}$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $=\text{NNHCO}_2$ （アルキル）、 $=\text{NNHSO}_2$ （アルキル）または $=\text{NR}^*$ 、ここで $\text{R}^*$  は水素、非置換脂肪族基または置換脂肪族基からそれぞれ独立して選択される。前記脂肪族基上の置換基の例にはアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、ハロゲン、アルキル、 $\text{CF}_3$ 、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ヒドロキシ、ハロアルコキシおよびハロアルキルが含まれる。

#### 【0054】

非芳香複素環の窒素上の適切な置換基は、 $\text{R}^+$ 、 $\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^+$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^+$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、および $\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^+$  を含み、前記 $\text{R}^+$  は水素、脂肪族基、置換脂肪族基、フェニル（Ph）、置換Ph、 $\text{O}(\text{Ph})$ 、置換 $\text{O}(\text{Ph})$ 、 $\text{CH}_2(\text{Ph})$ 、置換 $\text{CH}_2(\text{Ph})$ 、 $\text{CH}(\text{Ph})_3$  または非置換ヘテロアリール環あるいは複素環からそれぞれ独立して選択される。前記脂肪族基または前記フェニル環上の置換基の例にはアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、ハロゲン、アルキル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジ

アルキルアミノカルボニルオキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ヒドロキシ、ハロアルコキシおよびハロアルキルが含まれる。

【0055】

「リンカー基」または「リンカー」という用語は化合物の二つの部分を結合する有機部分を意味する。リンカーは一般的に、酸素または硫黄等の原子、 $\text{NH}$ 、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}$  - 等の原子群またはアルキリデン鎖等の原子鎖から成り立っている。リンカーの分子量は、約6個までの原子の長さで一般的に14から200の範囲内、好ましくは14から96の範囲内である。リンカーの例には、随意に置換され、原子鎖の1個または2個の飽和炭素が $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{CONH}$ 、 $\text{CONHNH}$ 、 $\text{CO}_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{NHCO}_2$ 、 $\text{O}$ 、 $-\text{NH}$ 、 $\text{CONH}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NH}$ 、 $\text{NHNH}$ 、 $\text{NHCO}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{NH}$ 、 $\text{SO}_2\text{NH}$  または $-\text{NH}\text{SO}_2$  によって随意に置換される飽和または不飽和の炭素数1から6のアルキリデン鎖が含まれる。

10

【0056】

「アルキリデン鎖」という用語は完全に飽和または一つ以上の不飽和部分を持つ可能性のある、随意に置換された直鎖状または分枝状の炭素鎖を指している。随意の置換基は脂肪族基に関して以上に記載した通りである。

【0057】

置換基または変化物の組合せは、このような組合せが安定的で化学的に適した化合物を生成する場合のみ許容される。安定的な化合物または化学的に適した化合物とは暗所で40以下の温度にて湿気の下またはその他化学的反応性の高い状況下で少なくとも一週間保持された時、その化学的構造が実質的に変化しないものである。

20

【0058】

本発明で定義される全ての置換基において、置換基をそれ自体に対する追加的な置換基で定義することによって到達される重合体（例、置換フェニルでそれ自体置換される置換基としての置換フェニルを持つ置換フェニル等）は本発明で包括することを意図しないということは暗黙の了解である。このような場合においては、このような置換基の最大数は3である。例えば、置換フェニルで置換されるフェニルは置換フェニル（置換フェニル）（置換フェニル）に限定される。

30

【0059】

他に規定されていない限り、本発明で表される構造はその構造の全ての立体化学的形態、すなわち各不斉中心に対するRおよびS配置も含むように意図されている。従って、本発明の化合物の光学異性体およびジアステレオマーの混合物と同様、単体の立体化学的異性体は本発明の範囲内にある。他に規定されていない限り、本発明で表される構造は一つ以上の同位体濃縮原子の存在下でのみ異なる化合物もまた含むように意図されている。例えば、重水素あるいは三重水素による水素の置換または $^{13}\text{C}$ あるいは $^{14}\text{C}$ の濃縮炭素による炭素の置換を除く本発明の構造を持つ化合物は、本発明の範囲内にある。

【0060】

本発明で範囲が示される場合は必ずその範囲の全ての構成要素を独立して別々に含む。非限定的な例として、「炭素数1から10のアルキル」という用語は、例えば炭素数1から10のアルキルが直鎖状、分枝状および必要に応じて環状の炭素数1、2、3、4、5、6、7、8、9および10のアルキル官能基を含むように、その基の全ての構成要素を独立して含むと見なされる。同様に別の非限定例として、1%から10%は、1%から2%、および、2%から3%、等の間の範囲と同じく、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%および10%を独立して含む。

40

【0061】

化学式Iの化合物類またはその塩は組成物へと製剤される可能性がある。ある実施例では、前記組成物は薬剤組成物である。一実施例においては、前記組成物は、生体試料内または患者の体内でタンパク質キナーゼを阻害するのに有効な量の、タンパク質キナーゼ阻

50

害剤を含む。キナーゼ媒介の病気を治療または予防するのに有効な量のタンパク質キナーゼ阻害剤、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルを含む本発明の化合物類およびその薬剤組成物は、患者への投与の為に製剤され得る。

【0062】

本発明の別の態様は、キナーゼ媒介の疾患の治療または予防の方法に関連している。一実施例においては、前記疾患は、その方法がこのような治療が必要な患者に薬学的に有効な量の化学式Iの化合物の一つまたはその薬剤組成物を投与することを含む、オーロラA媒介の疾患である。

【0063】

本発明における「オーロラA媒介の疾患」または「オーロラA媒介の病気」はオーロラAがその役割を果たすと考えられるあらゆる疾患またはその他有害な病気を意味している。「オーロラA媒介の疾患」または「オーロラA媒介の病気」は、オーロラA阻害剤での治療で軽減される疾患または病気もまた意味している。このような病気には癌が含まれる。

10

【0064】

「癌」という用語は、充実性腫瘍および血液感染性腫瘍を含むがこれらに限定せず、また以下の癌を含むがこれらに限定されない：乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、前立腺癌、睾丸癌、尿生殖路癌、食道癌、喉頭癌、膠芽細胞腫、神経芽細胞腫、胃癌、皮膚癌、角化棘細胞腫、肺癌、扁平上皮癌、大細胞癌、小細胞癌、肺腺癌、骨肉腫、結腸癌、腺腫、脾臓癌、腺癌、甲状腺癌、濾胞腺癌、未分化癌、乳頭癌、精上皮腫、黒色腫、肉腫、膀胱癌、肝臓癌および胆道癌、腎臓癌、脊髄障害、リンパ障害、ホジキン病、毛様細胞癌、口腔癌および咽頭（口唇）癌、口唇癌、舌癌、口癌、咽頭癌、小腸癌、結腸直腸癌、大腸癌、直腸癌、脳癌および中枢神経系癌、白血病。「癌」という用語は初期癌、治療に続発する癌および転移性癌を含む。

20

【0065】

本発明の一態様は、癌の治療に有用な化合物および組成物に関連している。

【0066】

本発明の別の態様は、以下の癌の治療に関連している：乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、前立腺癌、睾丸癌、尿生殖路癌、食道癌、喉頭癌、膠芽細胞腫、神経芽細胞腫、胃癌、皮膚癌、角化棘細胞腫、肺癌、扁平上皮癌、大細胞癌、小細胞癌、肺腺癌、骨肉腫、結腸癌、腺腫、脾臓癌、腺癌、甲状腺癌、濾胞腺癌、未分化癌、乳頭癌、精上皮腫、黒色腫、肉腫、膀胱癌、肝臓癌および胆道癌、腎臓癌、脊髄障害、リンパ障害、ホジキン病、毛様細胞癌、口腔癌および咽頭（口唇）癌、口唇癌、舌癌、口癌、咽頭癌、小腸癌、結腸直腸癌、大腸癌、直腸癌、脳癌および中枢神経系癌、白血病。

30

【0067】

本発明の別の態様は、癌を持つ患者に本発明に記載された化合物類の一つ以上を投与することを含む癌治療法である。

【0068】

血管新生は新たな血管を形成する内皮細胞の増殖によって特徴付けられる（しばしば新血管形成と呼ばれる）。内皮細胞の有糸分裂の阻害は血管形成の阻害をもたらす。本発明の別の態様はそれ故、好ましくない血管形成を含む好ましくない有糸分裂の阻害に関連している。好ましくない細胞の有糸分裂によって特徴付けられる哺乳類の疾患は、本発明で定義されているように、内皮細胞の過剰または異常な刺激（例、アテローム性動脈硬化症）、充実製腫瘍および腫瘍転移、良性腫瘍、例えば血管腫、聴神経腫、神経線維腫、トラコーマ、化膿性肉芽腫、血管機能不全、異常創傷治癒、炎症性および免疫障害、ベーチェット病、通風または通風性関節炎、関節リウマチを伴う異常血管形成、乾癬等の皮膚病、糖尿病性網膜症およびその他未熟児網膜症（水晶体後部線維増殖症）等の眼血管由来の疾患、黄斑変性症、角膜移植拒絶反応、血管新生緑内障およびオスラー・ウェバー症候群（オスラー・ウェバー・ランデュ病）を含むが、これらに限定されない。

40

【0069】

50

その他の好ましくない血管形成には胞胚の排卵および着床を含む正常過程が含まれる。上述の組成物は胚着床に必要な子宮血管新生を減少または抑制することにより妊娠調節薬として用いることが可能である。従って、上述の組成物は胞胚の排卵および着床を阻害し、または月経を阻害する（無月経を引き起こす）為に用いることが可能である。

【0070】

新血管形成を含む好ましくない有糸分裂に関連する疾患は、本発明に従って治療することが可能である。このような疾患は眼血管新生疾患、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、角膜移植拒絶反応、血管新生緑内障および水晶体後部線維増殖症、流行性角結膜炎、ビタミンA欠乏症、コンタクトレンズの過剰着用、アトピー性角膜炎、上辺縁角膜炎、翼状片角膜炎乾燥、シェーグレン症候群、酒さ、フィレクテヌローシス、梅毒、マイコバクテリア感染症、脂質変性、化学熱傷、細菌性潰瘍、真菌性潰瘍、単純ヘルペス感染症、帯状疱疹感染症、原虫感染症、カボジ肉腫、モーレン潰瘍、テリエン辺縁変性、辺縁表皮剥奪、精神的外傷、関節リウマチ、全身性狼瘡、多動脈炎、ウェゲナーサルコイドーシス、強膜炎、スティーブン-ジョンソン病、類天疱瘡、放射状角膜切除術および角膜グラフ拒絶反応を含むが、これらに限定されない。

10

【0071】

新血管形成を含む好ましくない有糸分裂に関連するその他の疾患は、本発明に従って治療することが可能である。このような疾患には鎌状赤血球貧血、類肉腫、弾性線維性仮性黄色腫、パジェット病、静脈閉塞、動脈閉塞、頸動脈閉塞疾患、慢性ブドウ膜炎/硝子体炎、ライム病、全身性紅斑性狼瘡、イールズ病、ベーチェット病、網膜炎または脈絡膜炎を引き起こす感染症、推定眼ヒストプラズマ症、ベスト病、近眼、視窩、スターガート病、扁平部炎、慢性網膜剥離、過粘稠度症候群、トキシプラズマ症およびレーザー後合併症が含まれるが、これらに限定されない。その他の疾患にはルベオーシス（虹彩および角部の新血管形成）に関連する疾患、および糖尿病に関連しているかどうかに関わらず全ての形態の増殖性硝子体網膜症を含む線維血管組織、または線維組織の異常増殖によって引き起こされる疾患が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0072】

本発明の別の態様は、内皮細胞の過剰または異常な刺激（例、アテローム性動脈硬化症）、充実製腫瘍および腫瘍転移、良性腫瘍、例えば血管腫、聴神経腫、神経線維腫、トラコーマ、化膿性肉芽腫、血管機能不全、異常創傷治癒、炎症性および免疫障害、ベーチェット病、通風または通風性関節炎、関節リウマチを伴う異常血管形成、乾癬等の皮膚病、糖尿病性網膜症およびその他未熟児網膜症（水晶体後部線維増殖症）等の眼血管由来の疾患、黄斑変性症、角膜移植拒絶反応、血管新生緑内障およびオスラー・ウェバー症候群（オスラー・ウェバー・ランデュ病）を含むがこれらに限定されない炎症性疾患の治療に関連している。その他の好ましくない血管形成には胞胚の排卵および着床を含む正常過程が含まれる。従って、上述の組成物は胞胚の排卵および着床を阻害し、または月経を阻害する（無月経を引き起こす）為に用いることが可能である

30

【0073】

本発明の別の態様は、その方法が生体試料を化学式IのオーロラAの阻害剤またはその組成物に接触させることを含む、生体試料内にてオーロラAの活性を阻害することに関連している。

40

【0074】

本発明の別の態様は、化学式Iの化合物の一つまたは前記化合物を含む組成物を患者に投与することを含む、患者の体内においてオーロラAの活性を阻害する方法に関連している。

【0075】

本発明の別の態様において、化学式Iの化合物類はオーロラBよりもオーロラAの強力な阻害剤である。

【0076】

本発明の別の態様は、治療効果のある量の化学式Iの化合物の一つまたはその薬剤組成

50

物をこのような治療が必要な患者に投与することを含む、GSK-3阻害剤でGSK-3媒介の疾患を治療または防止する方法に関連している。

【0077】

「GSK-3媒介の疾患」または「GSK-3媒介の病気」という用語は、本発明ではGSK-3がその役割を果たすことが知られているあらゆる疾患、またはその他有害な病気あるいは病状を意味している。このような疾患または病気には糖尿病、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、エイズ関連の認知症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、多発性硬化症（MS）、統合失調症、心筋細胞肥大、再かん流/局所貧血および禿頭症が無制限に含まれる。

【0078】

本発明の一態様は、治療効果のある量の化学式Iの化合物の一つまたはその薬剤組成物を患者に投与することを含む、グリコーゲン合成の増進および/またはその必要がある患者の体内にてブドウ糖の血中濃度を低下させる方法に関連している。この方法は糖尿病患者にとって特に有用である。別の方法は、アルツハイマー病の進行を停止または遅らせるのに有用である、高リン酸化タウタンパク質の生成を阻害することに関連している。別の方法は、統合失調症の治療に有用である、ベータ-カテニンのリン酸化を阻害することに関連している。

【0079】

本発明の別の態様は、生体試料を化学式IのGSK-3阻害剤に接触させることを含む、生体試料内でGSK-3の活性を阻害することに関連している。

【0080】

本発明の別の態様は、化学式Iの化合物の一つまたは前記化合物を含む組成物を患者に投与することを含む、患者の体内にてGSK-3の活性を阻害する方法に関連している。

【0081】

本発明の別の態様は、治療効果のある量の化学式Iの化合物の一つまたはその薬剤組成物をこのような治療が必要な患者に投与することを含む、CDK-2阻害剤でCDK-2媒介の疾患を治療または防止する方法に関連している。

【0082】

「CDK-2媒介の疾患」または「CDK-2媒介の病気」という用語は、本発明ではCDK-2がその役割を果たすことが知られているあらゆる疾患、またはその他有害な病気を意味している。「CDK-2媒介の疾患」または「CDK-2媒介の病気」という用語はCDK-2阻害剤での治療によって軽減される疾患または病気もまた意味している。このような病気には癌、アルツハイマー病、再狭窄、血管形成、糸球体腎炎、サイトメガロウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、ヘルペス、乾癬、アテローム性動脈硬化症および脱毛症および関節リウマチ等、Fischer, P. M. and Lane, D. P., Current Medicinal Chemistry, 7, 1213-1245 (2000)、Mani, S., Wang, C., Wu, K., Francis, R. and Pestell, R., Exp. Opin. Invest. Drugs, 9, 1849 (2000)、Fry, D. W. and Garrett, M. D., Current Opinion in Oncologic, Endocrine & Metabolic Investigational Drugs, 2, 405-409 (2000)にて例として記載されている自己免疫疾患が無制限に含まれる。

【0083】

本発明の別の態様は、化学式Iの化合物の一つまたは前記化合物を含む組成物を患者に投与することを含む、生体試料または患者の体内にてCDK-2の活性を阻害することに関連している。

【0084】

本発明の別の態様は、治療効果のある量の化学式Iの化合物の一つまたはその薬剤組成物をこのような治療が必要な患者に投与することを含む、ERK-2阻害剤でERK-2媒介の疾患を治療または予防する方法に関連している。



## 【0085】

「ERK媒介の疾患」または「ERK媒介の病気」という用語は、本発明ではERKがその役割を果たす可能性があるあらゆる疾患、またはその他有害な病気を意味している。「ERK 2媒介の疾患」または「ERK 2媒介の病気」という用語はERK 2阻害剤での治療によって軽減される疾患または病気もまた意味している。このような病気には癌、卒中、糖尿病、肝腫脹、心肥大を含む心臓血管疾患、アルツハイマー病、嚢胞性線維症、ウイルス性疾患、自己免疫疾患、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、乾癬、喘息を含むアレルギー性疾患、炎症、神経疾患およびホルモン関連の疾患が無制限に含まれている。様々な疾患におけるERK 2タンパク質キナーゼおよびその関わりについてはBokemeyer et al., 1996, *Kidney Int.* 49, 1187、Anderson et al., 1990, *Nature* 343, 651、Crews et al., 1992, *Science* 258, 478、Bjorbaek et al., 1995, *J. Biol. Chem.* 270, 18848、Rouse et al., 1994, *Cell* 78, 1027、Raingeaud et al., 1996, *Mol. Cell Biol.* 16, 1247、Raingeaud et al., 1996、Chen et al., 1993 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 10952、Oliver et al., 1995, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 210, 162、Moodie et al., 1993, *Science* 260, 1658、Frey and Mulder, 1997, *Cancer Res.* 57, 628、Sivaraman et al., 1997, *J Clin. Invest.* 99, 1478、Whelchel et al., 1997, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 16, 589にて例として記載されている。

10

20

## 【0086】

本発明の別の態様は、化学式Iの化合物の一つまたは前記化合物を含む組成物を患者に投与することを含む、生体試料または患者の体内にてERK 2の活性を阻害することに関連している。

## 【0087】

本発明の別の態様は、治療効果がある量の、化学式Iの化合物の一つまたはその薬剤組成物を、このような治療が必要な患者に投与することを含む、AKT阻害剤でAKT媒介の疾患を治療または予防する方法に関連している。

30

## 【0088】

「AKT媒介の疾患」または「AKT媒介の病気」という用語は、本発明ではAKTがその役割を果たすことが知られているあらゆる疾患またはその他有害な病気を意味している。「AKT媒介の疾患」または「AKT媒介の病気」という用語は、AKT阻害剤での治療によって軽減される疾患または病気もまた意味している。AKT媒介の疾患または病気は増殖性疾患、癌および神経変性疾患を含むが、これらに限定されない。別名がタンパク質キナーゼBであるAKTの様々な疾患との関連性についてはKhawaja, A., *Nature*, pp. 33-34, 1990、Zang, Q. Y., et al, *Oncogene*, 19-2000、Kazuhiko, N., et al, *The Journal of Neuroscience*, 20-2000にて例として記載されている。

40

## 【0089】

本発明の別の態様は、化学式Iの化合物の一つまたは前記化合物を含む組成物を患者に投与することを含む、生体試料または患者の体内にてAKTの活性を阻害することに関連している。

## 【0090】

本発明の別の態様は、治療効果のある量の化学式Iの化合物の一つまたはその薬剤組成物をこのような治療が必要な患者に投与することを含む、Src阻害剤でSrc媒介の疾患を治療または予防する方法に関連している。

## 【0091】

50

「Src 媒介の疾患」または「Src 媒介の病気」という用語は、本発明ではSrc がその役割を果たすことが知られているあらゆる疾患またはその他有害な病気を意味している。「Src 媒介の疾患」または「Src 媒介の病気」という用語はSrc 阻害剤での治療によって軽減される疾患または病気もまた意味している。このような病気には、カルシウム過剰血症、骨粗しょう症、変形性関節症、癌、骨転移の対症療法およびバジェット病が無制限に含まれる。様々な疾患におけるSrc タンパク質キナーゼおよびその関わりについては、Soriano, Cell, 69, 551 (1992)、Soriano et al., Cell, 64, 693 (1991)、Takayanagi, J. Clin. Invest., 104, 137 (1999)、Boschelli, Drugs of the Future 2000, 25(7), 717, (2000)、Talamonti, J. Clin. Invest., 91, 53 (1993)、Lutz, Biochem. Biophys. Res. 243, 503 (1998)、Rosen, J. Biol. Chem., 261, 13754 (1986)、Bolen, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 2251 (1987)、Masaki, Hepatology, 27, 1257 (1998)、Biscardi, Adv. Cancer Res., 76, 61 (1999)、Lynch, Leukemia, 7, 1416 (1993)、Wiener, Clin. Cancer Res., 5, 2164 (1999)、Staley, Cell Growth Diff., 8, 269 (1997) にて例として記載されている。

10

20

**【0092】**

本発明の別の態様は、化学式 I の化合物の一つまたは前記化合物を含む組成物を患者に投与することを含む、生体試料または患者の体内にてSrc の活性を阻害することに関連している

**【0093】**

本発明の別の態様は、治療効果のある量の化学式 I の化合物の一つまたはその薬剤組成物をこのような治療が必要な患者に投与することを含む、Lck 阻害剤でLck 媒介の疾患を治療または防止する方法に関連している。

**【0094】**

「Lck 媒介の疾患」または「Lck 媒介の病気」という用語は、本発明ではLck がその役割を果たすことが知られているあらゆる病状またはその他有害な病気を意味している。「Lck 媒介の疾患」または「Lck 媒介の病気」という用語はLck 阻害剤での治療によって軽減される疾患または病気もまた意味している。Lck 媒介の疾患または病気は移植片拒絶反応等の自己免疫疾患、アレルギー、間接リウマチおよび白血病を含むがこれらに限定されていない。Lck の様々な疾患との関連性についてはMolina et al., Nature, 357, 161 (1992) にて例として記載されている。

30

**【0095】**

本発明の別の態様は、化学式 I の化合物の一つまたは前記化合物を含む組成物を患者に投与することを含む、生体試料または患者の体内にてLck の活性を阻害することに関連している。

**【0096】**

本発明の別の態様は、治療効果のある量の化学式 I の化合物の一つまたはその薬剤組成物をこのような治療が必要な患者に投与することを含む、Abl 阻害剤でAbl 媒介の疾患を治療または予防する方法に関連している。

40

**【0097】**

「Abl 媒介の疾患」または「Abl 媒介の病気」という用語は、本発明ではAbl がその役割を果たすことが知られているあらゆる病状またはその他有害な病気を意味している。「Abl 媒介の疾患」または「Abl 媒介の病気」という用語は、Abl 阻害剤での治療によって軽減される疾患または病気もまた意味している。Abl 媒介の疾患または病気は白血病、特に慢性骨髄性白血病を含むが、これらに限定されない。Abl の様々な疾患との関連性については、Druker, et al., N. Engl. J. Me

50

d. 2 0 0 1, 3 4 4, 1 0 3 8 1 0 4 2 にて例として記載されている。

【0098】

本発明の別の態様は、化学式 I の化合物の一つまたは前記化合物を含む組成物を患者に投与することを含む、生体試料または患者の体内にて A b l の活性を阻害することに関連している。

【0099】

本発明の別の態様は、治療効果のある量の化学式 I の化合物の一つまたはその薬剤組成物をこのような治療が必要な患者に投与することを含む、c K i t 阻害剤で c K i t 媒介の疾患を治療または予防する方法に関連している。

【0100】

「c K i t 媒介の疾患」または「c K i t 媒介の病気」という用語は、本発明では c K i t がその役割を果たすことが知られているあらゆる病状、またはその他有害な病気を意味している。「c K i t 媒介の疾患」または「c K i t 媒介の病気」という用語は、c K i t 阻害剤での治療によって軽減される疾患または病気もまた意味している。c K i t 媒介の疾患または病気は肥満細胞性 / マスト細胞白血病、消化管間質腫瘍、副鼻腔ナチュラルキラー / T 細胞リンパ腫、精上皮腫 / 未分化胚細胞腫、甲状腺癌、小細胞肺癌、悪性黒色腫、腺様嚢胞癌、卵巣癌、急性骨髄性白血病、未分化大細胞リンパ腫、血管肉腫、子宮内膜癌、小児 T 細胞急性リンパ性白血病 / リンパ腫、乳癌および前立腺癌を含むが、これらに限定されない。c K i t の様々な疾患との関連性については H e i n r i c h, e t a l., J. C l i n i c a l O n c o l o g y 2 0 0 2, 2 0, 1 6 9 2 1 7 0 3 にて例として記載されている。

10

20

【0101】

本発明の別の態様は、化学式 I の化合物の一つまたは前記化合物を含む組成物を患者に投与することを含む、生体試料または患者の体内にて c K i t の活性を阻害することに関連している。

【0102】

本発明の別の態様は、治療効果のある量の化学式 I の化合物の一つまたはその薬剤組成物をこのような治療が必要な患者に投与することを含む、F l t 3 阻害剤で F l t 3 媒介の疾患を治療または予防する方法に関連している。

【0103】

「F l t 3 媒介の疾患」または「F l t 3 媒介の病気」という用語は、本発明では、F l t 3 がその役割を果たすことが知られているあらゆる病状、またはその他有害な病気を意味している。「F l t 3 媒介の疾患」または「F l t 3 媒介の病気」という用語は、F l t 3 阻害剤での治療によって軽減される疾患または病気もまた意味している。F l t 3 媒介の疾患または病気は急性骨髄性白血病、混合系統白血病および急性リンパ性白血病を含むが、これらに限定されない。F l t 3 の様々な疾患との関連性については S t e r n b e r g a n d L i c h t, C u r r. O p i n H e m a t o l. 2 0 0 4, 1 2, 7 1 3 にて例として記載されている。

30

【0104】

本発明の別の態様は、化学式 I の化合物の一つまたは前記化合物を含む組成物を患者に投与することを含む、生体試料または患者の体内にて F l t 3 の活性を阻害することに関連している。

40

【0105】

本発明の別の態様は、治療効果のある量の化学式 I の化合物の一つまたはその薬剤組成物をこのような治療が必要な患者に投与することを含む、K D R 阻害剤で K D R 媒介の疾患を治療または予防する方法に関連している。

【0106】

「K D R 媒介の疾患」または「K D R 媒介の病気」という用語は、本発明では K D R がその役割を果たすことが知られているあらゆる病状、またはその他有害な病気を意味している。「K D R 媒介の疾患」または「K D R 媒介の病気」という用語は、K D R 阻害剤で

50

の治療によって軽減される疾患または病気もまた意味している。KDR媒介の疾患または病気は肺癌、乳癌、消化管癌、腎臓癌、膀胱癌、卵巣および子宮内膜癌、多形性膠芽腫を含む頭蓋内腫瘍、散在性毛細血管芽細胞腫、T細胞リンパ腫、急性リンパ性白血病、パーキットリンパ腫および前骨髄球性白血病を含む血液悪性腫瘍、加齢性黄斑変性症、ヘルペス性眼疾患、関節リウマチ、脳溢血および子宮内膜症を含むがこれらに限定されない。KDRの様々な疾患との関連性については、Ferrara, Endocrine Reviews 2004, 25, 581-611にて例として記載されている。

【0107】

本発明の別の態様は、化学式Iの化合物の一つまたは前記化合物を含む組成物を患者に投与することを含む、生体試料または患者の体内にてKDRの活性を阻害することに関連している。

10

【0108】

「患者」という用語は人間および動物の対象を含む。

【0109】

「生体試料」という用語は、本発明では細胞培養またはその抽出物、インビトロの分析に適した酵素の調合液、哺乳類から採取される生検材料またはその抽出物、血液、唾液、尿、排泄物、精液、涙液、その他体液またはその抽出物を無制限に含む。

【0110】

タンパク質キナーゼ、例えばオーロラAを阻害するのに効果的な量は、阻害剤の非存在下における酵素の活性と比較して無視出来ないほどのキナーゼの活性の阻害を引き起こす量である。例えば、以下に記載されている生体実験例のような、阻害を測定する為にあらゆる方法が用いられる可能性がある。

20

【0111】

「薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクル」という用語は、本発明の化合物の一つとともに患者に投与される可能性があり、その薬理活性を無効化または軽減しない毒性のないキャリア、アジュバントまたはビヒクルを指している。

【0112】

このような薬剤組成物中で使用される可能性がある薬学的に受容可能なキャリアは、当該分野では一般的に知られている。これらはイオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミン等の血清タンパク質、リン酸塩等の緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、または硫酸プロタミン、リン酸水素ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、ケイ素塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース質物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリル酸塩、ロウ、油、炭水化物重合体、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロック重合体、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂等の溶媒、塩、電解質を含むが、これらに限定されない。薬学的に受容可能なビヒクルは、その成分および比率が保管寿命、安定性、薬物負荷、運搬位置、溶出速度、自己乳化、放出速度および放出場所の制御、および代謝作用を含むが、これらに限定されない、製剤の好ましい特徴を最大限利用する為に選択することが可能である、一つ以上の賦形剤の混合物を含むことが可能である。

30

40

【0113】

本発明の組成物は経口、非経口、吸入、局所、直腸、鼻、頬、膣、皮膚または移植レザバーを通じて投与される可能性がある。「非経口」という用語は、本発明では皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、髄腔内、肝内、病巣内および頭蓋内への注射または輸液技術を含む。好ましくは、前記組成物は経口、皮下、腹腔または静脈を通じて投与される。

【0114】

本発明の組成物の無菌注射可能な形態は水性または油性の懸濁液である可能性がある。これらの懸濁液は適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いる、当該分野では知ら

50

れている技術に従って製剤され得る。無菌注射可能な調合液は、例えば 1, 3 -ブタンジオール中の溶液のように、毒性のない非経口で受容可能な希釈剤または溶剤中の無菌注射可能な溶液または懸濁液でもあり得る。採用可能性のある受容可能なビヒクルおよび溶媒の中には水、リンガー溶液および生理食塩液がある。加えて、無菌の固定油が溶媒または懸濁化剤として慣習的に採用される。この目的の為に、合成のモノまたはジグリセリドを含むあらゆる無菌の固定油が採用可能である。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体等の脂肪酸は注射物質の調合液において有用であり、特にポリオキシエチル化した状態ではオリーブ油またはヒマシ油等の天然の薬学的に受容可能な油もまた同様である。これらの油溶液または懸濁液は、乳濁液および懸濁液を含む、薬学的に受容可能な剤形の製剤にて一般的に使用されるカルボキシメチルセルロースまたは類似した分散剤等の、長鎖のアルコール希釈剤または分散剤を含み得る。薬学的に受容可能な固体、液体またはその他剤形の製造に一般的に使用されるトウイン、スパンおよびその他界面活性のある乳化剤またはバイオアベイラビリティエンハンサー等のその他一般的に使用される界面活性剤は、製剤の目的でもまた使用され得る。

10

20

30

40

50

#### 【0115】

本発明の薬剤組成物は当該分野で知られている技術によって調製され、カプセル、錠剤、水性懸濁液または溶液を含むがこれらに限定されない、あらゆる経口的に受容可能な剤形にて経口的に投与され得る。経口使用の錠剤の場合、一般的に使用されるキャリアはセルロース類、ラクトースまたはコーンスターチを含むが、これらに限定されない。ステアリン酸マグネシウム等の平滑剤もまた一般的に付加される。カプセル形態での経口投与に関しては、有用な希釈剤またはキャリアはラクトースおよび乾燥コーンスターチを含む。水性懸濁液または水溶液が経口使用に必要とされる場合、その有効成分が乳化剤および懸濁化剤と混合される。必要に応じて特定の甘味料、着色料、または着色料もまた付加し得る。

#### 【0116】

あるいは、本発明の薬剤組成物は直腸投与の為に坐薬の形態にて投与され得る。これらは例えば室温では固体であるが直腸温では液体である、適切な非刺激性の賦形剤と前記薬剤を混合することを含む当該分野で知られている技術を用いて調製することが可能であり、それ故直腸内で溶解して薬物を放出することが可能である。これらの原料にはココアバター、蜜ろうおよびポリエチレングリコール類が含まれる。

#### 【0117】

本発明の薬剤組成物は、特に目、皮膚、気管または下部消化管の疾患を含む治療標的が、局所使用によって、容易に到達可能な領域または器官を含む場合に、局所的にも投与され得る。適切な局所製剤は当該分野で知られている技術を用いて、これらの領域または器官それぞれの為に容易に調製される。例えば、下部消化管に対する局所使用は肛門坐剤製剤（以上参照）または適切な浣腸製剤にて効果を発揮することが可能である。局所経皮パッチもまた使用され得る。

#### 【0118】

局所または経皮使用に関しては、当該の薬剤組成物は一つ以上のキャリア内に懸濁または溶解している有効成分を含む適切な膏薬または基剤にて当該分野で知られている技術によって製剤され得る。本発明の化合物類の局所投与の為にキャリアは、当該分野では十分に知られており、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール化合物、ポリオキシエチレン化合物、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ろう、および水を含むが、これらに限定されない。あるいは、当該薬剤組成物は一つ以上の薬学的に受容可能なキャリア内で懸濁または溶解している有効成分を含む適切なローションまたはクリーム中で製剤することが可能である。適切なキャリアは鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート 60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水を含むが、これらに限定されない。

#### 【0119】

眼科的な使用に関しては、当該薬剤組成物は当該分野で知られている技術によって塩化

ベンジルアルコニウム等の保存剤の存在・非存在に関わらず、等張またはpH調整された無菌食塩水中のミクロン単位またはナノ単位の大きさの懸濁物、または、好ましくは等張またはpH調整された無菌食塩水中の溶液として製剤され得る。あるいは眼科的な使用に関して、当該薬剤組成物はワセリン等の膏薬にて製剤され得る。

【0120】

本発明の薬剤組成物は鼻エアロゾルまたは吸入によってもまた投与され得る。このような組成物は、製剤処方分野で十分に知られている技術に従って調製され、生理食塩水中の懸濁液または溶液として調製される可能性があり、ベンジルアルコールまたはその他適切な保存剤、バイオアベイラビリティを増進する吸収促進剤、フッ化炭素および/またはその他従来の可溶化剤または分散剤を随意に採用し得る。

10

【0121】

本発明は、ヒトまたは動物における炎症または免疫関連の疾患を治療するのに使用することが可能であり、前記炎症または免疫関連の疾患は関節リウマチ、変形性関節症、潰瘍性大腸炎、クローン病、モーレン潰瘍、関節炎、サルコイドーシス、炎症または免疫関連の腸疾患、全身性狼瘡、ウェゲナー症候群、スティーブン・ジョンソン病、ペーチェット病、類天疱瘡、ライム病、喘息または後天性免疫不全症候群を含むが、これらに限定されない。

【0122】

本発明は、ヒトまたは動物における感染症を治療するのに使用することが可能であり、前記感染症は梅毒、細菌感染、マイコバクテリア感染、細菌性潰瘍、真菌性潰瘍、単純ヘルペス感染、帯状ヘルペス感染、原虫感染症、マラリア、バルトネラ感染症またはトキソプラズマ症を含むが、これらに限定されない。

20

【0123】

本発明は、ヒトまたは動物における血液疾患または血管疾患を治療するのに使用することが可能であり、前記血液疾患または血管疾患は静脈閉塞、動脈閉塞、頸動脈閉塞性疾患、多動脈炎、アテローム性動脈硬化、オスラー・ウェバー・ランデュ病、鎌状赤血球貧血、白血病、骨髄の急性または慢性腫瘍性疾患、血管腫、遺伝性出血性毛細管拡張症、骨髄疾患、貧血症、血液凝固能の低下またはリンパ節、肝臓あるいは脾臓の拡大を含むが、これらに限定されない。本発明は骨髄の慢性腫瘍性疾患を治療するのにともまた使用することが可能であり、これらの疾患は多発性骨髄腫および骨髄異形成症候群を含むが、これらに

30

【0124】

本発明は、人間または動物における皮膚病を治療するのに使用することが可能であり、前記皮膚病は異常創傷治癒、酒さ、皮膚の化学熱傷、皮膚炎または乾癬を含むが、これらに限定されない。

【0125】

加えて、本発明は様々な閉経後症、骨粗しょう症、循環器疾患、心筋血管新生、プラーク新血管形成、血友病性関節、血管線維腫、創傷肉芽組織、腸管癒着症、硬皮症、肥厚性瘢痕（例、ケロイド）を治療するのに使用することが可能である。これらは猫引っ掻き病およびヘリコバクター・ピロリ菌潰瘍等の病理的帰結としての新血管形成を持つ疾患の治療においても有用である。本発明はアルツハイマー病の治療、卒中の発生率の減少、あるいは従前のエストロゲン補充療法に代わる方法としても使用することが可能である。本発明の化合物類はエストロゲンのおよび非エストロゲンの生物学的経路によって効果を発揮し得る。

40

【0126】

加えて、本発明の化合物類は子宮内膜症を治療するのにとも使用することが可能である。子宮内膜症は子宮内膜細胞の異常増殖であり、この細胞は月経の過程で月一回体外に放出される子宮の内側を覆う細胞と同じである。不規則な子宮内膜細胞は盲管、直腸膣中隔、胃、卵管、卵巣および膀胱等の領域上の下腹部内に自分自身を位置付けることが可能である。月経期には、正常な子宮内層は剥がれ落ちて膣を通じて体外に放出されるが、移植さ

50

れた子宮内膜組織には体外に出て行く方法がなく、その代わりに子宮内膜組織および細胞は固着してその場で増殖する。その結果は内出血、炎症および瘢痕化である。子宮内膜の瘢痕の深刻な結果の一つは不妊症である。子宮内膜腫瘍は一般的には悪性または癌性ではない。その他の合併症には、腫瘍が破裂して子宮内膜症を下腹部の新たな領域へと広げる可能性があるということがある。子宮内膜症は進行性疾患である。その腫瘍および病巣は初めに明小胞として見られ、その後赤くなり、最後には黒い病巣へと七年から十年にわたって成長する。

#### 【 0 1 2 7 】

加えて、本発明の化合物類は当該分野における一般の技術者に十分知られている方法によって、化合物のバイオアベイラビリティを増加させる為に製剤することが可能である。本発明の化合物類を製剤する方法および製剤の例は、本発明では全体として参考文献に組み込まれている「Water Insoluble Drug Formulation」Rong Liu editor、CRC Press LLC、2000にて記載されている。

10

#### 【 0 1 2 8 】

本発明の一部として考えられる製剤法は、制御沈殿法および本発明では全体として参考文献に組み込まれている、米国特許出願番号第10/392,403号(公開番号第2004/0033267号)にて公開された方法によって行われるナノ粒子製剤法を含むが、これらに限定されない。当該分野で知られているナノ粒子の為の一般的な賦形剤は、水、糖類重合体(変性セルロース)および合成洗剤等の界面活性剤、およびベンザルコニウム塩、安息香酸またはその塩、あるいはパラベン類等の保存剤もまた随意に含む。ナノ粒子を形成することで、本発明で公開されている組成物はバイオアベイラビリティが増加している。好ましくは、本発明の化合物類の粒子が光散乱法、顕微鏡法またはその他当該分野における一般の技術者に十分知られている適切な方法で測定された場合約2ミクロン未満、約1900ナノメートル未満、約1800ナノメートル未満、約1700ナノメートル未満、約1600ナノメートル未満、約1500ナノメートル未満、約1400ナノメートル未満、約1300ナノメートル未満、約1200ナノメートル未満、約1100ナノメートル未満、約1000ナノメートル未満、約900ナノメートル未満、約800ナノメートル未満、約700ナノメートル未満、約600ナノメートル未満、約500ナノメートル未満、約400ナノメートル未満、約300ナノメートル未満、約250ナノメートル未満、約200ナノメートル未満、約150ナノメートル未満、約100ナノメートル未満、約75ナノメートル未満または約50ナノメートル未満の有効平均粒径を有する。ナノ粒子の調製は、例えば局所または経皮投与の為の懸濁液、クリームまたは膏薬、坐薬または経口投与の為の懸濁液、粉末、錠剤、カプセルまたは丸薬、無菌注射製剤および高分子製剤の為の懸濁液を含む本発明に記載されている製剤手段の多くに得る。

20

30

#### 【 0 1 2 9 】

本発明を構成している化合物類は、当該化合物の持続放出を斟酌すれば、生分解性または非生分解性の重合体の中に組み込まれる可能性がある。この重合体は薬物が非経口的に体全体に運搬されるように注射され、または本発明を構成している化合物類を有する重合体は腫瘍付近に注射される可能性がある。制御された薬物運搬における重合体の総説は、例えば本発明では全体として参考文献に組み込まれている「Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems」Chasin M and Langer R (eds), New York, Marcel Dekker, 1990にて見つけることが可能である。別の総説は、本発明では全体として参考文献に組み込まれている「Handbook of Biodegradable Polymers」D. Weseman, J. Kost and A. Domb, Taylor & Francis, 1998にて見つけることが可能である。

40

#### 【 0 1 3 0 】

「薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラッグ」とはあらゆる薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、エステル塩またはアミド塩、または受容者への投与において直接間

50

接を問わず、本発明の化合物の一つまたは阻害剤の活性代謝物またはその残渣を与えることが可能である、本発明の化合物の一つの他の誘導体を意味している。特に好ましい誘導体またはプロドラッグは、このような化合物が患者に投与される際に（例、経口投与される化合物をさらに血液中に吸収し易くすることによって）本発明の化合物類のバイオアベイラビリティを増加させるもの、または親化学種に関連する生物学的部分（例、脳またはリンパ系）への親化合物の運搬を増進するものである。

#### 【0131】

本発明の化合物類の薬学的に受容可能なプロドラッグは、本発明の化合物類の以下の誘導体を無制限に含む：エステル類、アミノ酸エステル類、アミノ酸アミド類、リン酸エステル類、金属塩類、スルホン酸エステル類、カルバミン酸塩類およびアミド類。

10

#### 【0132】

本発明の化合物類の薬学的に受容可能な塩は、薬学的に受容可能な無機および有機の酸および塩基に由来するものを含む。適切な酸性塩の例には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳塩、樟脳スルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、蟻酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタノン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタノン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭酸塩、ヨウ酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、蔞酸塩、パルモン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバロン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩およびウンデカン酸塩が含まれる。蔞酸等のその他の酸はそれ自体においては薬学的に受容可能ではないものの、本発明の化合物類およびその薬学的に受容可能な酸付加塩類を得る際に、中間体として有用な塩の調製において採用される可能性がある。

20

#### 【0133】

適切な塩基に由来する塩類にはアルカリ金属塩（例、ナトリウムおよびカリウム）、アルカリ土類金属塩（例、マグネシウム）、アンモニウム塩および $N^+$ （炭素数1から4のアルキル）<sub>4</sub>塩が含まれる。本発明は本発明で公開されている化合物類のあらゆる塩基性窒素含有基の四級化もまた想定している。水溶性、油溶性または分散性の生成物はこのような四級化によって得られる可能性がある。

30

#### 【0134】

本発明の化合物類はシクロデキストリン類、非イオン性錯体類、安定化させた無定形固体、ガラス、固溶体および共沈殿物等の分子を有するホスト-ゲスト錯体類を含むがこれらに限定されない混合物、または合成物としても製剤することが可能である。これらの製剤における化合物は個別分子、非晶質粒子または結晶状粒子へと伝播する可能性がある。これらの製剤は溶媒関連の共沈殿、噴霧乾燥、すり潰し、熱溶解押し出しおよび粒状にすることを含むがこれらに限定されない、当該分野の技術者に知られている技術によって準備することが可能である。

#### 【0135】

キャリア材料と混合されて単一の剤形を形成する可能性があるタンパク質キナーゼ阻害剤の量は、治療される患者および特定の投与方法によって変化することがある。好ましくは、組成物は、単一の投薬量が0.01から100ミリグラム/キログラム体重/日の間である前記阻害剤がこれらの組成物を服用する患者に投与されることが可能となるように製剤されるべきである。当該化合物は、単一の剤形あたり7から3000ミリグラムまたは70から1400ミリグラムの有効成分を含むものを含むがこれに限定されない、あらゆる適切な剤形にて都合よく投与される。経口での単一の投薬量は、通常50から1000ミリグラムが都合がよい。

40

#### 【0136】

あらゆる特定の患者に対する特定の投薬量および治療計画は採用される特定の化合物の

50



活性、年齢、体重、総体的健康、性別、食習慣、投与時間、排出速度、薬物の組み合わせ、主治医の判断および治療される特定の疾患の重篤性を含む様々な要因によって決まることがあることもまた、暗黙の了解のはずである。阻害剤の量は組成物中の特定の化合物によってもまた決まることがある。

#### 【0137】

治療または予防される特定のタンパク質キナーゼ媒介の病気次第で、通常はその病気を治療または予防する為に投与される付加治療薬が本発明の阻害剤とともに投与される可能性がある。例えば癌治療においては、他のキナーゼ阻害剤、化学療法剤、抗血管形成剤、抗嘔吐剤、コロニー刺激因子またはその他抗増殖剤は当該分野で知られているような癌を治療する為に本発明の化合物類と混合される可能性がある。これらの薬剤にはペバシズマブ、アドリマイシン、デキサメタゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、トポテカン、タキサン類、インターフェロン類および白金誘導体が無制限に含まれる。

10

#### 【0138】

本発明の阻害剤もまたともに混合される可能性があるその他の薬剤の例には、注射可能な形式または吸入形式におけるインスリンまたはインスリン類似体、グリタゾン類、アルファグルコシダーゼ阻害剤、ピグアニド類、インスリン抵抗性改善薬、およびスルホニル尿素類等の糖尿病を治療する為の薬剤、コルチコステロイド類、腫瘍壊死因子遮断薬、IL-1RA、アザチオプリン、シクロホスファミドおよびスルファサラジン等の抗炎症剤、シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン類、コルチコステロイド類、シクロホスファミド、アザチオプリンおよびスルファサラジン等の免疫調節剤および免疫抑制剤、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、インターフェロン類、抗癌剤、イオンチャネル遮断薬、リルゾールおよび抗パーキンソン病薬等の神経栄養因子、ベータ遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、利尿薬、硝酸塩類、カルシウムチャネル遮断薬およびスタチン類等の心臓血管疾患を治療する為の薬剤、コルチコステロイド類、コレステラミン、インターフェロン類および抗ウイルス薬等の肝臓疾患を治療する為の薬剤、コルチコステロイド類、抗白血病薬および増殖因子等の血液疾患を治療する為の薬剤、ペバシズマブ等の治療抗体およびガンマグロブリン等の免疫不全疾患を治療する為の薬剤が無制限に含まれる。

20

#### 【0139】

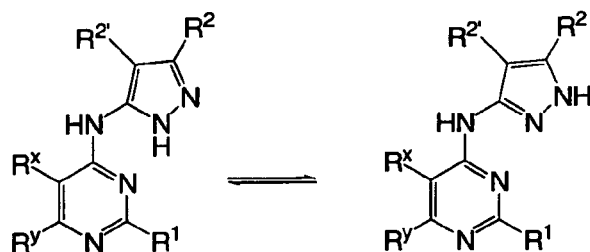
これらの付加薬剤は、タンパク質キナーゼ阻害剤を含む組成物から分離して、または複数の用法の一部として投与される可能性がある。あるいは、これらの薬剤は単一の組成物中の本発明のタンパク質キナーゼ阻害剤とともに混合される単一の剤形の一部である可能性がある。

30

#### 【0140】

本発明の化合物類は、別の互変異性型、例えば以下に示すような互変異性体の状態で存在している可能性がある。他に指示がなければ、あらゆる互変異性体の描写はその他全ての互変異性体を含むことを意図している。

#### 【化3】



40

#### 【0141】

一実施例においては、本発明は化学式 I の化合物の一つ、薬学的に受容可能な誘導体ま

50

たはそのプロドラッグを与えている。

【化 4】



化学式 I

10

【 0 1 4 2 】

ここで、以下の条件を含む：

R<sup>x</sup> および R<sup>y</sup> は独立して R<sup>3</sup>、随意に置換された 3 員から 10 員の単環または二環式のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環であり、前記 3 員から 10 員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環は窒素、酸素および硫黄から成る集団から選択される 1 個から 4 個の環ヘテロ原子を有する可能性があり、またはアルキルが OR、SR、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、あるいは、窒素、酸素および硫黄から成る集団から選択される 1 個から 4 個のヘテロ原子を有する炭素数が 3 から 8 のヘテロアリール環またはヘテロシクリル環に随意に置換されるアルキルまたはジアルキルアミノを有する可能性があり、

20

R<sup>1</sup> はアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、カルボシクリル、窒素、酸素および硫黄から成る集団から選択される 0 個から 4 個の環ヘテロ原子を有する前記ヘテロアリール環またはヘテロシクリル環から成る集団から選択される、随意に置換される 5 員から 7 員の単環または 8 員から 10 員の二環であり、R<sup>1</sup> の置換可能な環炭素がそれぞれオキソおよび R<sup>5</sup> によって随意に独立して置換され、R<sup>1</sup> の置換可能な環窒素がそれぞれ R<sup>4</sup> によって随意に独立して置換されるものであり、

R<sup>2</sup> および R<sup>2'</sup> は R、OR、SR、SOR、SO<sub>2</sub>R、N(R)SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、N(R)<sub>2</sub>、COR、CO<sub>2</sub>R、N(R)COR、N(R)C(O)OR、N(R)CON(R)<sub>2</sub>、N(R)SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、N(R<sup>6</sup>)N(R)<sub>2</sub>、C(O)N(R)<sub>2</sub>、OC(O)N(R)<sub>2</sub>、C(R)<sub>2</sub>OR、C(R)<sub>2</sub>SR、C(R)<sub>2</sub>SOR、C(R)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>、C(R)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、C(R)<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、C(R)<sub>2</sub>N(R)C(O)R、C(R)<sub>2</sub>N(R)C(O)OR、C(R)=NN(R)<sub>2</sub>、C(R)=NOR、C(R)<sub>2</sub>N(R)N(R)<sub>2</sub>、C(R)<sub>2</sub>N(R)SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub> および C(R)<sub>2</sub>N(R)CON(R)<sub>2</sub> からなる集団から独立して選択され、または中間の原子とひとまとめになった R<sup>2</sup> および R<sup>2'</sup> は縮合し、5 員から 8 員であり、窒素、酸素および硫黄から成る集団から選択される 0 個から 3 個の環ヘテロ原子を有する不飽和環または部分不飽和環を形成し、そこで R<sup>2</sup> および R<sup>2'</sup> によって形成される前記縮合環の置換可能な環炭素はそれぞれハロゲン、オキソ、CN、NO<sub>2</sub>、R<sup>7</sup>、OR、SR、SOR、SO<sub>2</sub>R、N(R)SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、N(R)<sub>2</sub>、COR、CO<sub>2</sub>R、N(R)COR、N(R)C(O)OR、N(R)CON(R)<sub>2</sub>、N(R)SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、N(R<sup>6</sup>)N(R)<sub>2</sub>、C(O)N(R)<sub>2</sub>、OC(O)N(R)<sub>2</sub>、C(R)<sub>2</sub>OR、C(R)<sub>2</sub>SR、C(R)<sub>2</sub>SOR、C(R)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>、C(R)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、C(R)<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、C(R)<sub>2</sub>N(R)C(O)R、C(R)<sub>2</sub>N(R)C(O)OR、C(R)=NN(R)<sub>2</sub>、C(R)=NOR、C(R)<sub>2</sub>N(R)N(R)<sub>2</sub>、C(R)<sub>2</sub>N(R)SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub> および C(R)<sub>2</sub>N(R)CON(R)<sub>2</sub> によって独立して置換され、そして前記 R<sup>2</sup> および R<sup>2'</sup> によって形成される環の置換可能な環窒素はそれぞれに R<sup>4</sup> によって

30

40

50

独立して置換され、

$R^3$  は  $R$ 、ハロゲン、 $OR$ 、 $C(=O)R$ 、 $CO_2R$ 、 $COCOR$ 、 $COCH_2COR$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2$  (炭素数 1 から 6 の脂肪族基)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$  および  $OC(=O)N(R)_2$ 、または炭素数 1 から 3 のアルキリデン鎖のメチレン部分が  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $NHCO$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NHHSO_2-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)NH-$  または  $-NHCO_2$  によって随意に置換される、炭素数 1 から 3 のアルキリデン鎖からなる集団から選択され、

$R$  はそれぞれ独立して水素、 $R^7$ 、または 5 個から 10 個の環原子を有する炭素数 1 から 6 の脂肪環、炭素数 6 から 10 のアリール環およびヘテロアリール環、および 5 個から 10 個の環原子を有するヘテロシクリル環から成る集団から選択される随意に置換される基であり、

$R^4$  はそれぞれ  $R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $CO^2$  (随意に置換される炭素数 1 から 6 の脂肪族基)、 $-CON(R^7)_2$  および  $-SO_2R^7$  からなる集団から独立して選択され、

$R^5$  はそれぞれ  $-R$ 、ハロゲン、 $OR$ 、 $C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $N(R)SO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)CON(R)_2$ 、 $N(R)SO_2N(R)_2$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $N(R^4)SO_2R$  および  $-OC(=O)N(R^4)_2$ 、 $-C(R)_2OR$ 、 $-C(R)_2SR$ 、 $C(R)_2SOR$ 、 $-C(R)_2SO_2$ 、 $C(R)_2SO_2N(R)_2$ 、 $-C(R)_2N(R)_2$ 、 $-C(R)_2N(R)C(O)R$ 、 $C(R)_2N(R)C(O)OR$ 、 $-C(R)=NN(R)_2$ 、 $-C(R)=N-OR$ 、 $-C(R)_2N(R)N(R)_2$ 、 $C(R)_2N(R)SO_2N(R)_2$  および  $-C(R)_2N(R)CON(R)_2$  からなる集団から独立して選択され、

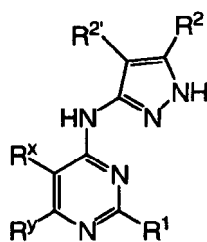
$R^6$  はそれぞれ水素および随意に置換される炭素数 1 から 4 の脂肪族基から成る集団から独立して選択され、または同一の窒素原子上にある二つの  $R^6$  基は前記窒素原子とともにひとまとめにされて 5 員または 6 員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成する可能性があり、

$R^7$  はそれぞれ水素、 $OR$  または  $SR$  または  $N(R)_2$  によって随意に置換される可能性がある炭素数 1 から 6 の脂肪族基、随意に置換される 3 員から 8 員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環であり、そこで前記 3 員から 8 員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環が窒素、酸素および硫黄から成る集団から選択される 1 個から 4 個の環ヘテロ原子を有する可能性があるものから成る集団から独立して選択され、または同一窒素原子上の 2 個の  $R^7$  が窒素原子とひとまとめになって随意に置換される 3 員から 8 員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し、そこで前記 3 員から 8 員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環が窒素、酸素および硫黄から成る集団から選択される 1 個から 4 個の環ヘテロ原子を有する可能性がある。

【0143】

別の実施例では、化学式 I の化合物の一つ、薬学的に受容可能な誘導体またはそのプロドラッグが与えられている：

## 【化 5】



化学式 I

10

## 【0144】

ここで、以下の条件を含む：

$R$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および  $R^7$  は上記で定義されている通りであり、

$R^x$  は水素、 $N(R^4)_2$ 、 $NO_2$  または炭素数 1 から 12 の脂肪族基であり、

$R^y$  は水素、 $N(R^4)_2$ 、 $NO_2$ 、 $OR$ 、 $SR$ 、 $S(O)R$ 、 $S(O)_2R$ 、 $N(R^7)C(=O)R$ 、随意に置換される 3 員から 10 員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環が、窒素、酸素および硫黄からなる集団から選択される 1 個から 4 個の環ヘテロ原子を有する可能性がある、3 員から 10 員の単環または二環式のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環、またはアルキルが  $-OR$ 、 $-SR$ 、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、あるいは、窒素、酸素および硫黄からなる集団から選択される 1 個から 4 個のヘテロ原子を有する炭素数が 3 から 8 のヘテロアリール環またはヘテロシクリル環に随意に置換されたアルキルアミノまたはジアルキルアミノであり、

20

$R^1$  は随意に置換された 5 員から 7 員の単環式または 8 員から 10 員の二環式ヘテロアリール環、および、窒素、酸素および硫黄からなる集団から選択される 0 個から 4 個の環ヘテロ原子を有する前記ヘテロアリール環であり、 $R^1$  の置換可能な環炭素がそれぞれオキソまたは  $R^5$  によって随意に独立して置換され、 $R^1$  の置換可能な環窒素がそれぞれ  $-R^4$  によって随意に独立して置換されるものであり、

$R^2$  および  $R^{2'}$  は  $-R$  および  $N(R^4)_2$ 、 $OR$ 、 $SR$ 、 $S(O)R$ 、 $S(O)_2R$  からなる集団から独立して選択され、または中間の原子とひとまとめになった  $R^2$  および  $R^{2'}$  は縮合し、5 員から 8 員であり、窒素、酸素および硫黄から成る集団から選択される 0 個から 3 個の環ヘテロ原子を有する不飽和環または部分不飽和環を形成し、 $R^2$  および  $R^{2'}$  によって形成される前記縮合環の置換可能な環炭素はそれぞれハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$  または  $R^7$  によって独立して置換され、そして  $R^2$  および  $R^{2'}$  によって形成される前記環の置換可能な環窒素はそれぞれ  $-R^4$  によって独立して置換される。

30

下位実施例において、 $R^x$  は水素である。

## 【0145】

別の下位の実施例において、 $R^x$  は  $N(R^4)_2$  または  $NO_2$  である。

40

## 【0146】

別の実施例では化学式 I の化合物の一つが与えられており、次の条件を含む：

$R^y$  は水素、 $N(R^4)_2$ 、 $OR$ 、 $SR$  または随意に置換される 4 員から 8 員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環であり、前記 4 員から 8 員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環は窒素、酸素および硫黄から成る集団から選択される 1 個から 4 個の環ヘテロ原子を有する可能性がある。

## 【0147】

別の下位の実施例では、化学式 I の化合物の一つが与えられており、ここで  $R^2$  および  $R^{2'}$  は独立して水素、アルキルまたはアミノである。

## 【0148】

50

さらに別の下位の実施例では、化学式 I の化合物の一つが与えられており、次の条件を含む：

$R^1$  は随意に置換される 5 員から 7 員の単環式または 8 員から 10 員の二環式のアリール環またはヘテロアリール環であり、

$R^2$  および  $R^{2'}$  は独立して水素またはアルキルであり、

$R^x$  は水素または  $N(R^4)_2$  であり、

$R^y$  は水素、 $N(R^4)_2$ 、または随意に置換される 4 員から 8 員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環であり、前記 4 員から 8 員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環は窒素、酸素および硫黄から成る集団から選択される 1 個から 4 個の環ヘテロ原子を有する可能性がある。

10

【0149】

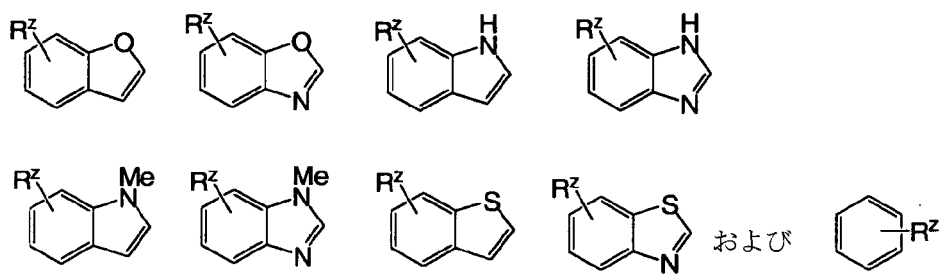
一つの下位の実施例において、 $R^1$  は随意に置換される 8 員から 10 員の二環式ヘテロアリール環である。

【0150】

別の実施例は、化学式 I の化合物の一つを与えており、以下の条件を含む：

$R^1$  は以下の化合物類からなる集団から選択される。

【化 6】



20

ここで  $R^2$  は H、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、 $CF_3$ 、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シアノおよびニトロから成る集団から選択され、

$R^1$  は  $R^1$  のあらゆる置換可能な環炭素におけるピリミジン環に結合している。

【0151】

30

一つの下位の実施例では、化学式 I の化合物の一つが与えられており、以下の条件を含む：

$R^y$  は 1 - ピロリジニル、1 - ピペリジニル、1 - ピペラジニルまたは 4 - モルホリニルである。

【0152】

別の下位の実施例では化学式 I の化合物の一つが与えられており、ここで  $R^y$  は随意に置換されるアルキルアミノまたはジアルキルアミノである。

【0153】

別の下位の実施例では、 $R^1$  は随意に置換される 5 員から 7 員の単環式ヘテロアリール環である。

40

【0154】

さらに別の実施例では化学式 I の化合物の一つが与えられており、以下の条件を含む：

$R^1$  はアリール、N - メチルインドリル、インドリルまたはベンゾフラニルであり、

$R^x$  は水素であり、

$R^y$  は N - メチル - N - 2 - メトキシエチルアミン、N - メチル - N - 2 - ジメチルアミノエチルアミン、1 - ピペリニジル、1 - ピペラジニル、4 - メチル - 1 - ピペラジニル、4 - アミノテトラヒドロピランまたは 4 - モルホリニルであり、

$R^2$  はアルキルであり、

$R^{2'}$  は水素である。

【0155】

50

一実施例において、化学式 I の化合物の一つが与えられており、ここで  $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^x$  および  $R^y$  は上記で定義されている通りであり、 $R^1$  は窒素、酸素および硫黄からなる集団から選択される 1 個または 2 個の環ヘテロ原子を有する 9 員の二環式ヘテロアリール環である。

【0156】

別の実施例では、本発明は化学式 I の化合物の一つ、薬学的に受容可能な誘導体またはそのプロドラッグを与えており、

ここで  $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は上記で定義されている通りであり、 $R^1$  は窒素、酸素および硫黄からなる集団から選択される 1 個から 4 個の環ヘテロ原子を有する随意に置換される 5 員から 7 員の単環式ヘテロアリール環であり、 $R^1$  の置換可能な環炭素がそれぞれオキソまたは  $R^5$  によって随意に独立して置換され、置換可能な環窒素がそれぞれ  $R^4$  によって随意に独立して置換され、 $R^x$  が水素であり、 $R^y$  が窒素、酸素および硫黄からなる集団から選択される 1 個から 3 個のヘテロ原子を有する、随意に置換される 5 員環から 7 員環のヘテロ環である。

10

【0157】

化学式 I の化合物類中の  $R^x$  基には、水素、アルキル、アミノ、ニトロ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ、またはメチル、エチルシクロプロピルまたはイソプロピル等の、炭素数 1 から 4 の脂肪族基が含まれる。

【0158】

化学式 I の化合物類中の  $R^y$  基には、水素、 $N(R^4)_2$ 、 $NO_2$ 、 $OR$ 、 $SR$ 、 $S(O)R$ 、 $S(O)_2R$  および  $N(R^7)C(=O)R$  が含まれる。 $R^y$  基には、2 - ピリジル、3 - ピリジニル、4 - ピリジニル、ピロリジニル、ペリリジニル、モルホリニル、ヒドロキシピペリジニル、N - (4 - ヒドロキシピペリジン) - イル、O - (4 - ピペリジニル)、ピペラジニル、アルキルピペラジニル、または 4 - メチルピペラジニル、N - アセチルピペラジニル、N - アルキルカルボキサミドピペラジニル、N - (メチルスルホン)ピペリジニル、チオフェン、フランおよびテトラヒドロフラン等の 5 員または 6 員のヘテロアリール環、または非芳香ヘテロ環もまた含まれる。その他の実施例では、 $R^y$  基には、メトキシエチルアミノ等のアルコキシアルキルアミノ、アミノ、エチルアミノまたはジメチルアミノ等のアルキルアミノまたはジアルキルアミノ、ジメチルアミノプロピルオキシ等のアルキルアミノアルコキシまたはジアルキルアミノアルコキシが含まれる。アミノ窒素に関して、当該窒素は遊離塩基形態、薬学的に受容可能な塩または第四級塩の状態であり得る。

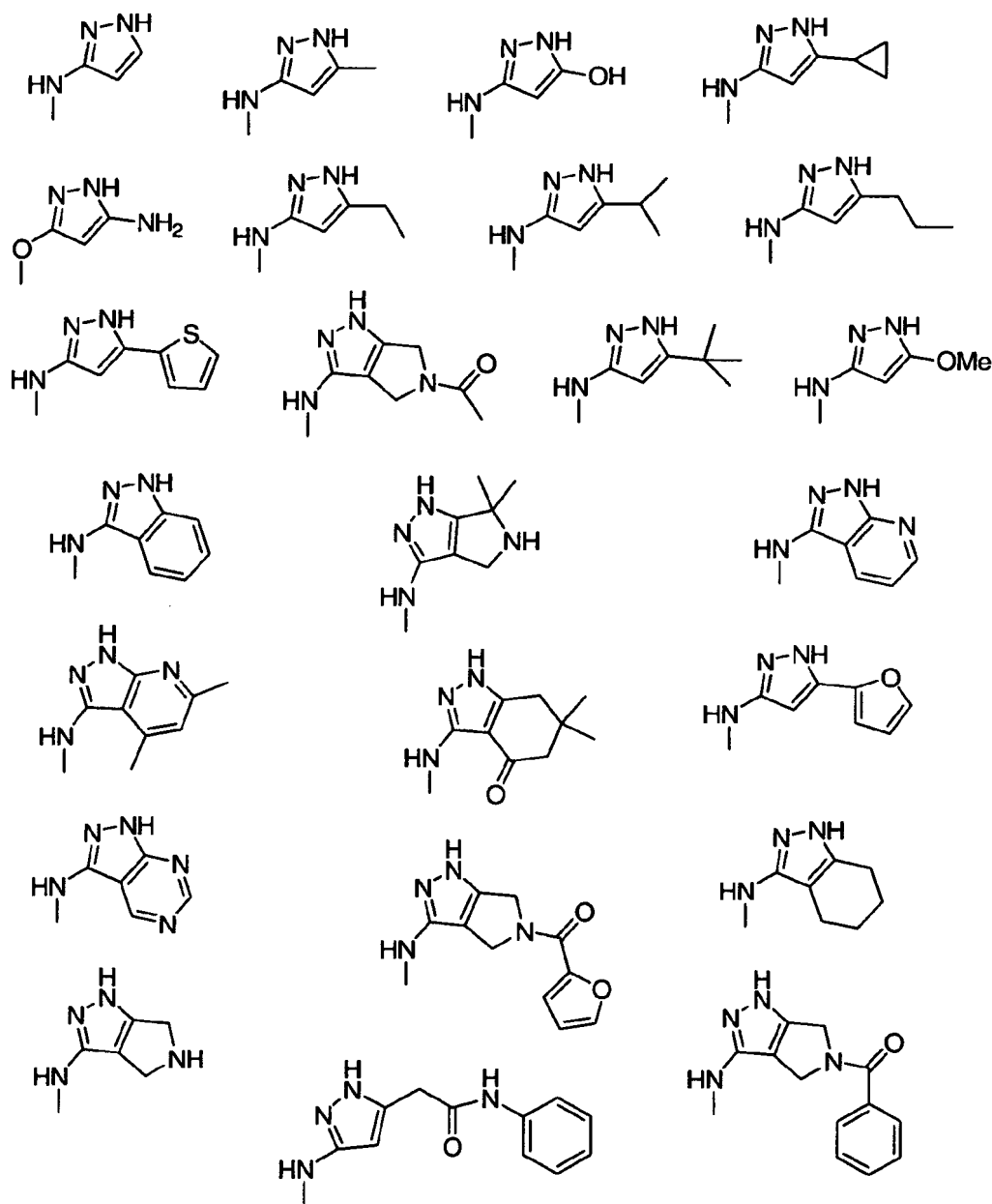
20

30

【0159】

化学式 I のある実施例において随意に置換される、または縮合環であるアミノピラゾールは、例えば以下の構造から選択され得る：

## 【化 7】



10

20

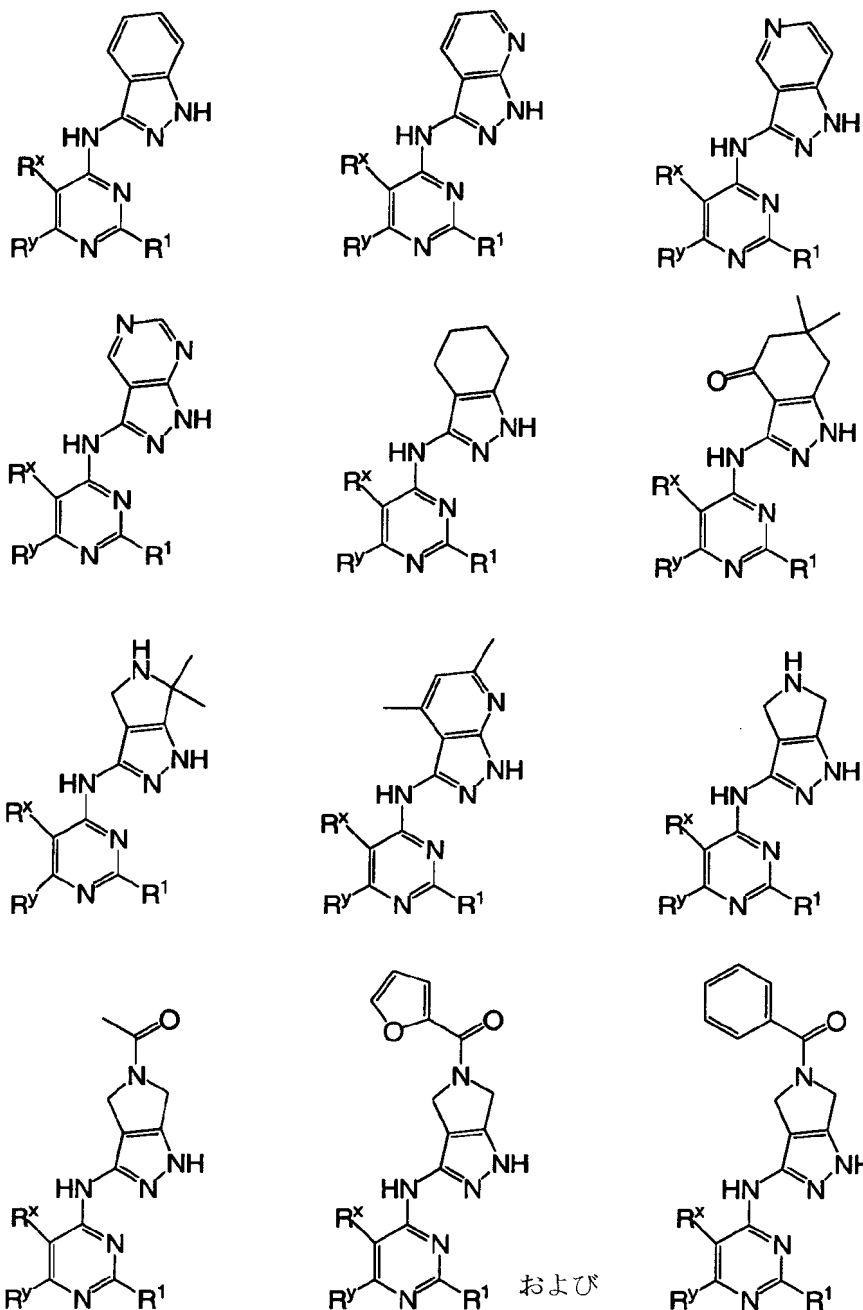
30

## 【0160】

R<sup>2</sup> および R<sup>2</sup>′ はひとまとめになり縮合環を形成し、その後ピラゾール環を含む二環式の環系を与える可能性がある。縮合環にはベンゾ、ピリド、ピリミド、部分不飽和の6員のカルボシクロ環が含まれ、前記縮合環は随意に置換される。縮合5員環もまた想定され、ピロロ、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフラン、イミダゾリジンおよびピラゾリジンを含むが、これらに限定されない。これらはピラゾールを含む二環式環系を有する、以下の化学式 I の化合物類にて例示されている：

40

## 【化 8】



10

20

30

## 【0161】

$R^2$  /  $R^{2'}$  の縮合環上の置換基には以下の置換基の内一つ以上が含まれる：ハロゲン、 $-N(R^4)_2$ 、炭素数1から3のアルキル、炭素数1から3のハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-O$ （炭素数1から3のアルキル）、 $-CO_2$ （炭素数1から3のアルキル）、 $-CN$ 、 $-SO_2$ （炭素数1から3のアルキル）、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2$ （炭素数1から3のアルキル）、 $-NHC(O)$ （炭素数1から3のアルキル）、 $-C(O)NH_2$  および  $-CO$ （炭素数1から3のアルキル）。一実施例では、炭素数1から3のアルキルはメチルである。

40

## 【0162】

ピラゾール環系が単環式である場合、 $R^2$  基には水素、炭素数1から4の脂肪族、アルコキシ、アルコキシカルボニル、（非）置換フェニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニルまたはジアルキルアミノカルボニル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、フェニルアミノカルボニルおよび（N-ヘテロシクリル）カルボニルが含まれる。このような

50



$R^2$  の置換基の例にはメチル、シクロプロピル、エチル、イソプロピル、プロピル、*t*-ブチル、シクロペンチル、フェニル、 $CO_2H$ 、 $CO_2CH_3$ 、 $CH_2OH$ 、 $CH_2OCH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$ 、 $CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$ 、 $CONHCH(CH_3)_2$ 、 $CONHCH_2CH=CH_2$ 、 $CONHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $CONHCH_2Ph$ 、 $CONH$ (シクロヘキシル)、 $CON(Et)_2$ 、 $CON(CH_3)CH_2Ph$ 、 $CONH(n-C_3H_7)$ 、 $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$ 、 $CONHCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CON(n-C_3H_7)_2$ 、 $CO$ (3-メトキシメチルピロリジン-1-イル)、 $CONH$ (3-トリル)、 $CONH$ (4-トリル)、 $CONHCH_3$ 、 $CO$ (モルホリン-1-イル)、 $CO$ (4-メチルピペラジン-1-イル)、 $CONHCH_2CH_2OH$ 、 $CONH_2$  および  $CO$ (ピペリジン-1-イル)が含まれる。一実施例では、 $R^2$  は水素である。

10

## 【0163】

化学式 I の  $R^1$  が単環式である場合、 $R^1$  基には、随意に置換されるフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニルおよびピラジニルが含まれる。

## 【0164】

化学式 I の  $R^1$  が二環式である場合、随意に置換される二環式の  $R^1$  基にはナフチル、アントラセニル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾ[*b*]フリル、ベンゾ[*b*]チオフェニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、シノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、1,8-ナフチリジニルおよびイソキノリニルが含まれる。

20

## 【0165】

化学式 I の  $R^1$  において、 $R^5$  の置換基にはハロゲン、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $N(R^4)_2$ 、随意に置換される炭素数 1 から 6 の脂肪族基、 $OR$ 、 $C(O)R$ 、 $CO_2R$ 、 $CONH(R^4)$ 、 $N(R^4)COR$ 、 $N(R^4)CO_2R$ 、 $SO_2N(R^4)_2$ 、 $N(R^4)SO_2R$ 、 $N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、 $N(R)CON(R)_2$ 、 $N(R)SO_2N(R)_2$ 、 $OC(O)N(R)_2$  および  $N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$  が含まれ、ここで  $R$  は水素、炭素数 1 から 6 の脂肪族基、フェニル、5 員または 6 員のヘテロアリール環、または 5 員または 6 員のヘテロ環から選択される。その他の  $R^5$  の置換基には  $Cl$ 、 $Br$ 、 $F$ 、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $COOH$ 、 $CONHMe$ 、 $CONHEt$ 、 $NH_2$ 、 $NHAc$ 、 $NHSO_2Me$ 、 $NHSO_2Et$ 、 $NHSO_2$ (*n*-プロピル)、 $NHSO_2$ (イソプロピル)、 $NHCOEt$ 、 $NHCOCH_2NHCH_3$ 、 $NHCOCH_2N(CO_2t)Bu)CH_3$ 、 $NHCOCH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $NHCOCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $NHCO$ (シクロプロピル)、 $NHCO$ (イソブチル)、 $NHCOCH_2$ (モルホリン-4-イル)、 $NHCOCH_2CH_2$ (モルホリン-4-イル)、 $NHCOCH_2CH_2CH_2$ (モルホリン-4-イル)、 $NHCO_2$ (*t*-ブチル)、 $NHMe$  等の  $NH$ (炭素数 1 から 4 の脂肪族基)、 $NMe_2$  等の  $N$ (炭素数 1 から 4 の脂肪族基) $_2$ 、 $OH$ 、 $OMe$  等の  $O$ (炭素数 1 から 4 の脂肪族基)、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、または *t*-ブチル等の、炭素数 1 から 4 の脂肪族基および  $CO_2$ (炭素数 1 から 4 の脂肪族基)が含まれる。

30

40

## 【0166】

化学式 I のいくつかの実施例では、化合物類は以下からなる集団から選択される特徴の内一つ、二つ、三つ、四つ、または全てを有している：

(a)  $R^x$  が水素、ニトロ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ、または炭素数 1 から 4 の脂肪族基であり、

(b)  $R^y$  が  $R$ 、 $N(R^4)_2$ 、 $OR$  または  $SR$  であり、

(c)  $R^1$  が随意に置換される 5 員から 7 員の単環式アリール環またはヘテロアリール環であり、

50

(d)  $R^2$  が  $R$ 、および  $R^2$  ' が水素であり、または  $R^2$  および  $R^2$  ' がひとまとめになり随意に置換されるベンゾ環を形成する。

【0167】

さらなる化学式 I の化合物類は、以下から成る集団から選択される特徴の内一つ、二つ、三つ、四つ、または全てを有している：

(a)  $R^y$  が  $OR$  または  $N(R^4)_2$  であり、

(b)  $R^1$  が随意に置換される 8 員から 10 員のアリール環またはヘテロアリール環であり、

(c)  $R^x$  が  $N(R^4)_2$  または  $NO_2$  であり、

(d)  $R^2$  が  $R$ 、および  $R^2$  ' が水素であり、前記  $R$  は独立して水素または炭素数 1 から 6 の脂肪族基、炭素数 6 から 10 のアリール、5 個から 10 個の環原子を有するヘテロアリール環、および 5 個から 10 個の環原子を有するヘテロシクリル環からなる集団から選択される随意に置換される基である。

10

【0168】

その他の化学式 I の化合物類は、以下から成る集団から選択される特徴の内一つ、二つ、三つ、四つ、または全てを有している：

(a)  $R^x$  が水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピルまたはイソプロピルであり、

(b)  $R^y$  が 2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ヒドロキシピペリジニル、 $N$ -(4-ヒドロキシピペリジン)イル、 $O$ -(4-ピペリジニル)、ピペラジニル、アルキルピペラジニル、4-アルキルピペラジニル、アルコキシアルキルアミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ、アルキルアミノアルコキシまたはジアルキルアミノアルコキシから選択され、

20

(c)  $R^1$  がハロゲン、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $N(R^4)_2$ 、随意に置換される炭素数 1 から 6 の脂肪族基、 $OR$ 、 $CO_2R$ 、 $CONH(R^4)$ 、 $N(R^4)COR$ 、 $N(R^4)SO_2R$ 、 $N(R^4)COCH_2N(R^6)_2$ 、 $N(R^4)COCH_2CH_2N(R^6)_2$  および  $N(R^4)COCH_2CH_2CH_2N(R^6)_2$  から選択される一つから二つの基によって随意に置換される 5 員または 6 員のアリール環またはヘテロアリール環であり、

(d)  $R^2$  が水素または置換あるいは非置換の炭素数 1 から 6 の脂肪族基である。

30

【0169】

さらにその他の化学式 I の化合物類は、以下から成る集団から選択される特徴の内一つ、二つ、三つ、四つ、または全てを有している：

(a)  $R^x$  が水素またはアミノであり、

(b)  $R^y$  が 2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ヒドロキシピペリジニル、 $N$ -(4-ヒドロキシピペリジン)イル、 $O$ -(4-ピペリジニル)、ピペラジニル、アルキルピペラジニル、4-アルキルピペラジニル、4-アシルピペラジニル、アルキルアミノまたはジアルキルアミノおよびアルコシアミノから選択され、

(c)  $R^1$  が 9 員の二環式ヘテロアリール環であり、前記  $R^1$  はハロゲン、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、 $N(R^4)_2$ 、随意に置換される炭素数 1 から 6 の脂肪族基、 $OR$ 、 $CO_2R$ 、 $CONH(R^4)$ 、 $N(R^4)COR$ 、 $N(R^4)SO_2R$ 、 $N(R^4)COCH_2N(R^6)_2$ 、 $N(R^4)COCH_2CH_2N(R^6)_2$  および  $N(R^4)COCH_2CH_2CH_2N(R^6)_2$  から選択される一つから二つの基によって随意に置換され、

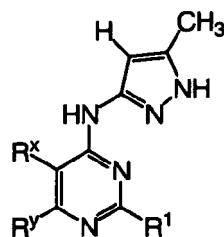
40

(d)  $R^2$  が水素または置換あるいは非置換の炭素数 1 から 6 の脂肪族基である。

【0170】

別の実施例において、本発明は化学式 II の化合物類、薬学的に受容可能な誘導体またはそのプロドラッグを与えている。

## 【化 9】



II

10

## 【0171】

ここで、以下の条件を含む：

$R^x$  が水素、ニトロ、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ、または炭素数 1 から 4 の脂肪族基であり、

$R^y$  が 2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、N-(4-ヒドロキシピペリジン)イル、モルホニル、ピペラジニル、4-アルキルピペラジニル、4-アシルピペラジニル、アルコキシアルキルアミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルアルキルアミノ、アルキルアミノアルコキシまたはジアルキルアミノアルコキシであり、

20

$R^1$  は窒素、酸素、または硫黄から選択され、ハロゲン、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $NO_2$ 、 $N(R^4)_2$ 、随意に置換される炭素数 1 から 6 の脂肪族基、 $OR$ 、 $CO_2R$ 、 $CONH(R^4)$ 、 $N(R^4)COR$ 、 $N(R^4)SO_2R$ 、 $N(R^4)COCH_2N(R^6)_2$ 、 $N(R^4)COCH_2CH_2N(R^6)_2$  および  $N(R^4)COCH_2CH_2CH_2N(R^6)_2$  からなる集団から選択される一つから二つの基によって随意に置換される 1 個から 4 個の環ヘテロ原子を有する、随意に置換される 5 員から 7 員の単環式または 8 員から 10 員の二環式アリール環またはヘテロアリール環であり、そこで  $R$ 、 $R^4$ 、および  $R^6$  は、化学式 I にて定義されている通りである。

## 【0172】

化学式 I または II の化合物類のその他の実施例では、 $R^x$  は水素である。

30

## 【0173】

さらに他の実施例では、 $R^y$  はピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ヒドロキシピペリジニル、N-(4-ヒドロキシピペリジン)イル、O-(4-ピペリジニル)、ピペラジニル、アルキルピペラジニル、4-アルキルピペラジニル、4-アシルピペラジニル、N-メチル-N'-2-メトキシエチルアミンを含むアルコキシアルキルアミノ、N-メチル-N'-2-ジメチルアミノエチルアミンを含むアルキルアミノまたはジアルキルアミノ、もしくはアルキルアミノアルコキシまたはジアルキルアミノアルコキシから選択される。

## 【0174】

いくつかの実施例では、 $R^y$  は 4-アルキルピペラジニルまたは 4-アシルピペラジニルである。その他の実施例では、 $R^y$  は 4-メチルピペラジニルである。さらに別の実施例では、 $R^y$  は 4-アセチルピペラジニルである。

40

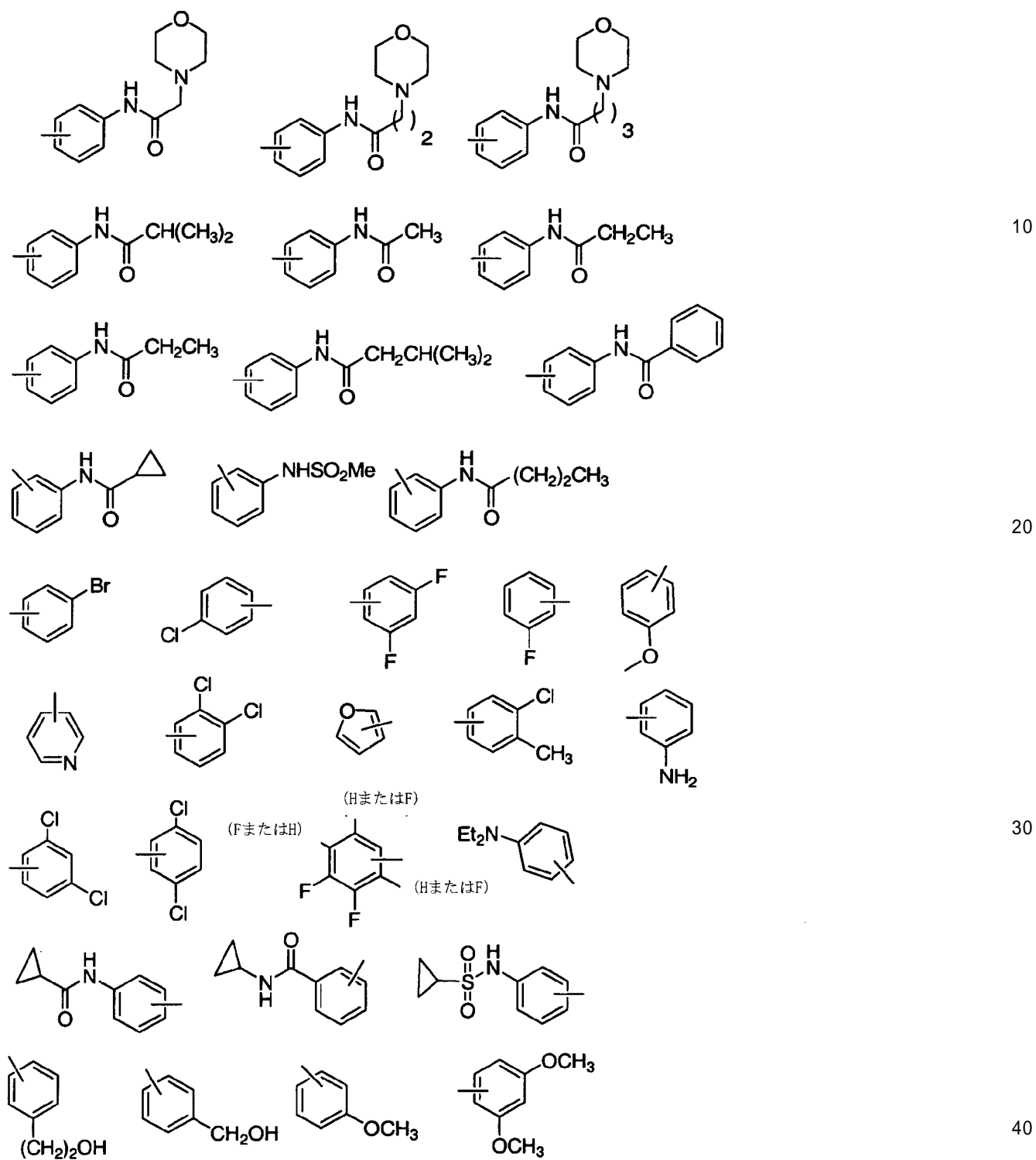
## 【0175】

いくつかの実施例では、 $R^y$  はヒドロキシピペリジニルである。その他の実施例では、 $R^y$  は N-(4-ヒドロキシピペリジン)イルまたは O-(4-ピペリジニル)である。

## 【0176】

いくつかの実施例では、本発明は化学式 I または II の化合物類を与えており、そこで  $R^1$  は以下の集団から選択される：

## 【化 10 - 1】



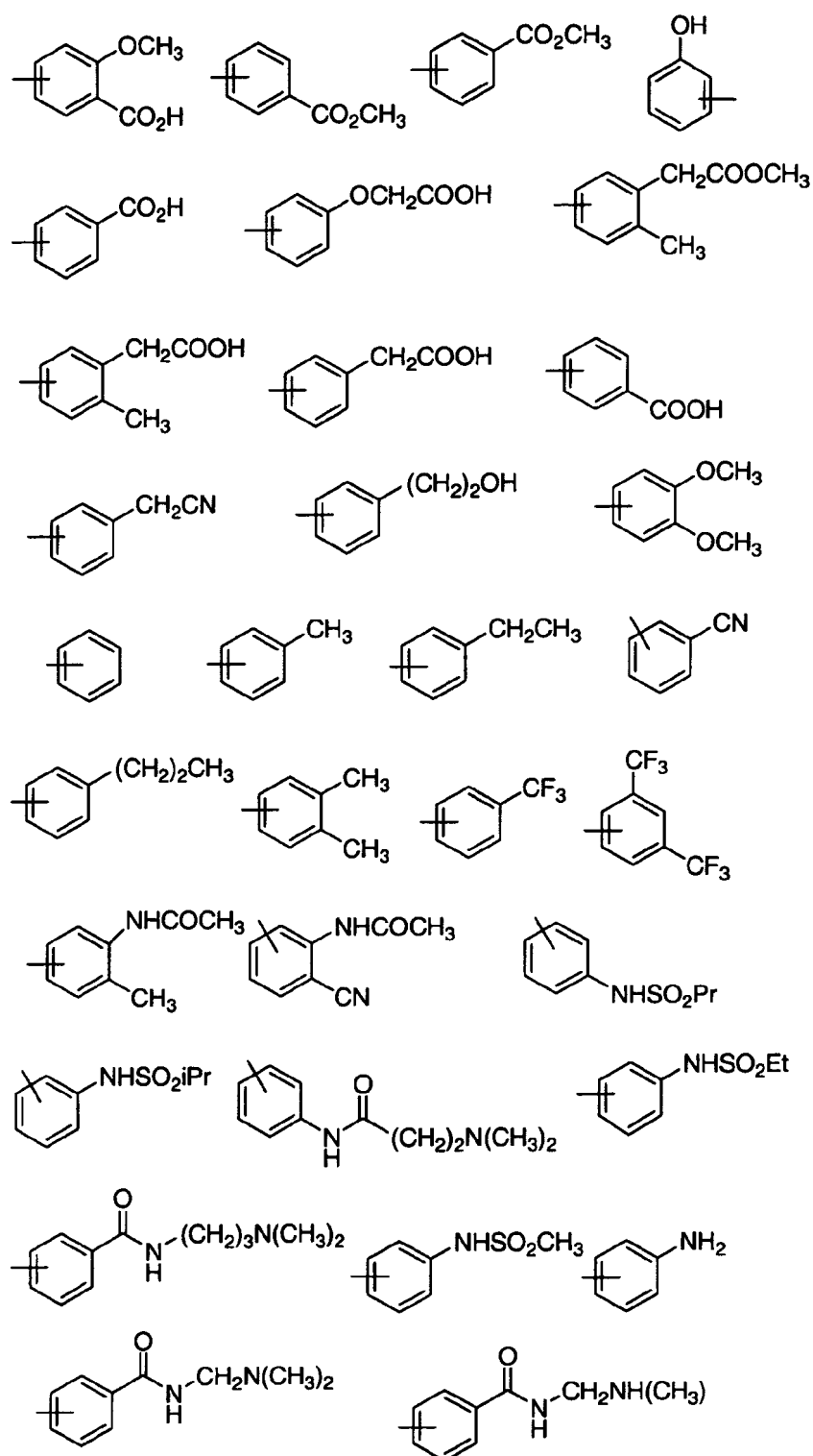
10

20

30

40

【化 10 - 2】



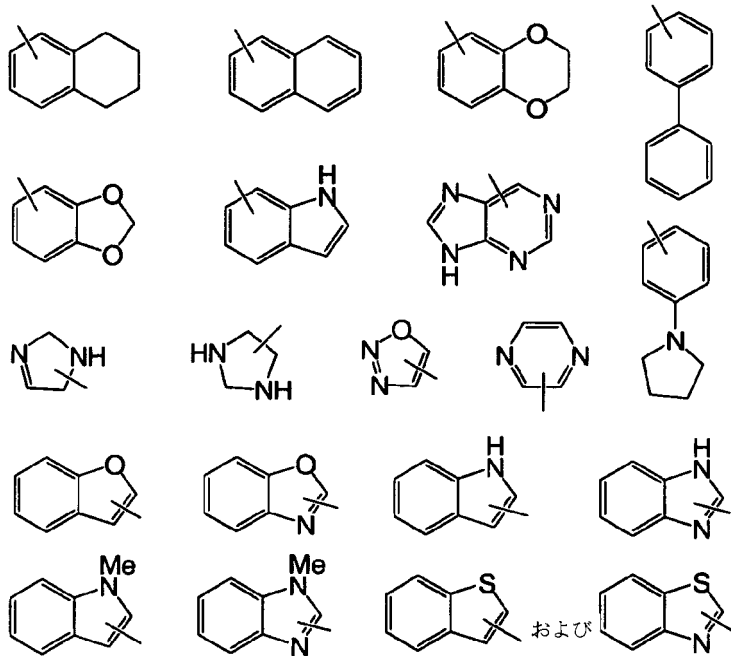
10

20

30

40

## 【化 10 - 3】



10

20

ここで置換基側を通じて引かれている線は、当該置換基があらゆる置換可能な環原子上にあるピリミジン環に加わることが可能であることを示している。本発明に記載されているあらゆる実施例は、 $R^x$  が H、 $R^y$  が 4-メチルピペラジニル、 $R^2$  がメチルおよび  $R^{2'}$  が水素である場合、 $R^1$  は非置換のインドール-2-イルであるという条件を含む。

化学式 I または II の化合物類のいくつかの実施例では、 $R^x$  は水素である。

化学式 I または II の化合物類のいくつかの実施例では、 $R^y$  は 4-メチルピペラジニルである。

化学式 I または II の化合物類のいくつかの実施例では、 $R^y$  は N-(4-ヒドロキシピペリジン)-1-イルまたは O-(4-ピペリジニル)である。

さらに他の実施例では、 $R^y$  は N-メチル-N'-(2-メトキシエチル)-2-アミン、N-メチル-N'-(2-ジメチルアミノエチル)アミンまたは 4-アミノテトラヒドロピランである。

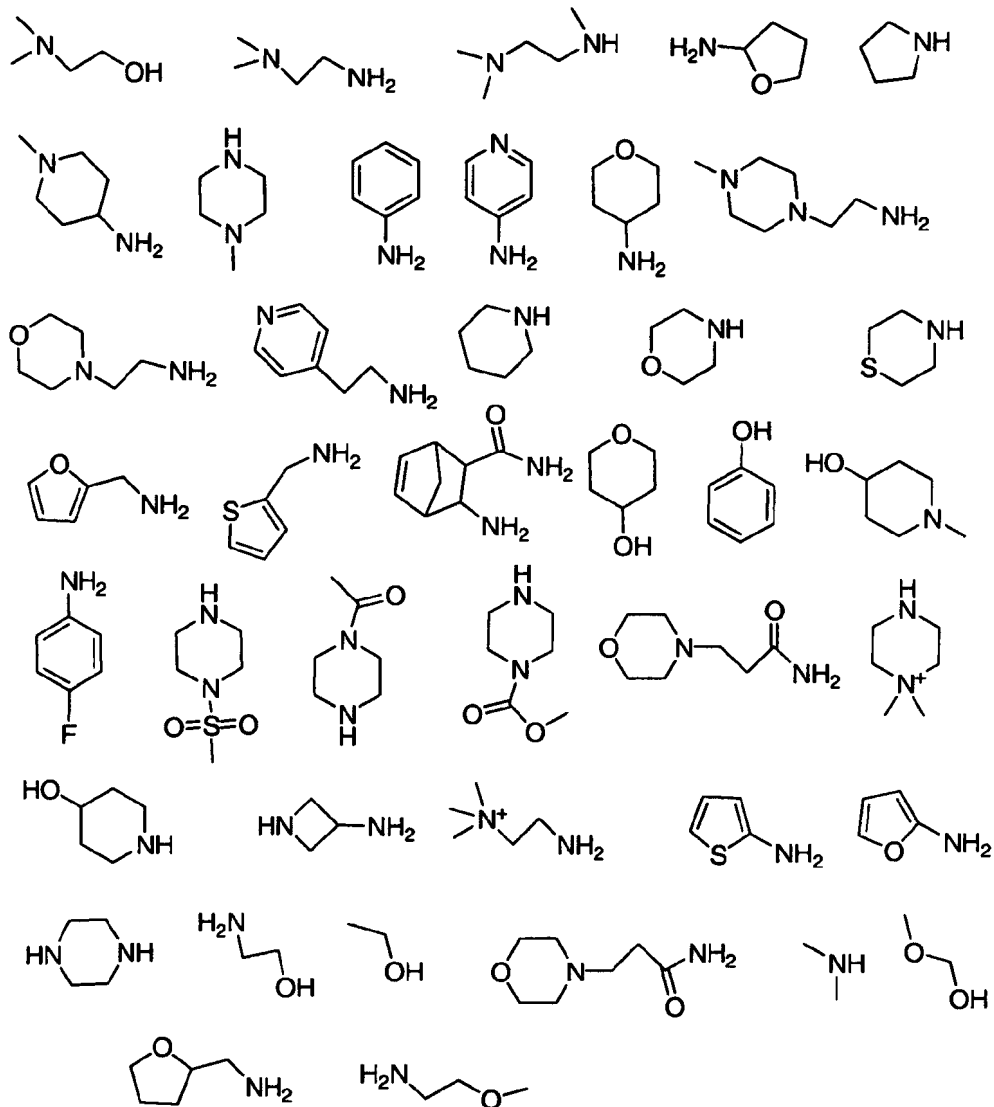
化学式 I または II の化合物類のその他の実施例では、 $R^1$  は N-メチルインドリルである。

化学式 I または II の化合物類のその他の実施例では、 $R^1$  はベンゾフラニルである。

いくつかの実施例では、 $R^y$  は以下からなる集団から選択される：

30

## 【化 1 1】



10

20

30

## 【0 1 7 7】

ここで、当該基はあらゆる置換可能なヘテロ原子上にあるピリミジン環に加わることが可能である。本発明に記載されているあらゆる実施例では、 $R^x$  が H であり、 $R^y$  が 4-メチルピペラジニルである場合、 $R^1$  はインドール 2-イルではない。

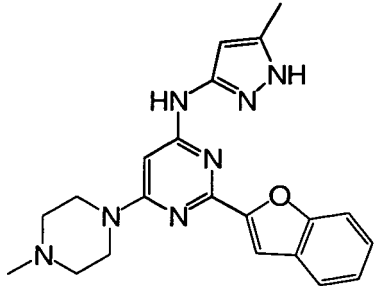
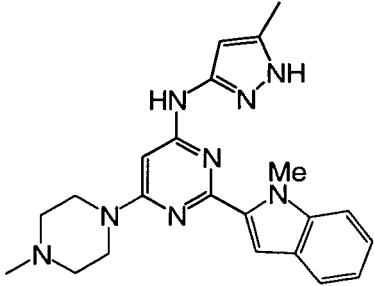
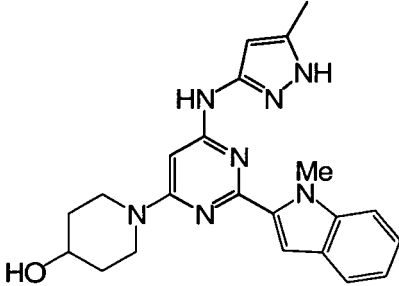
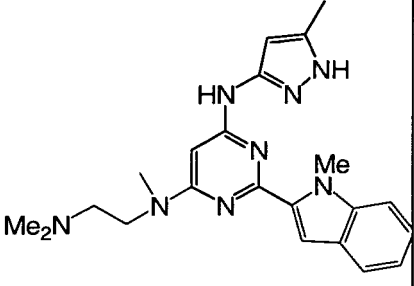
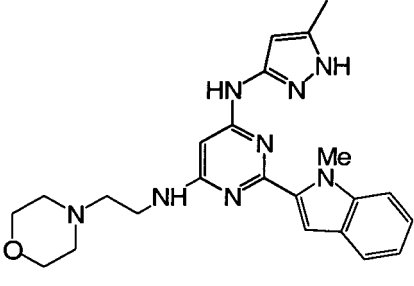
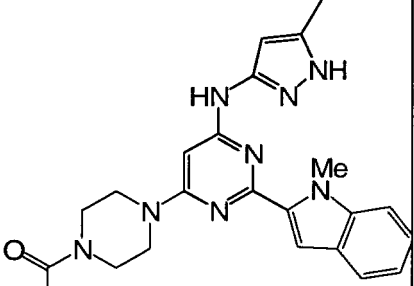
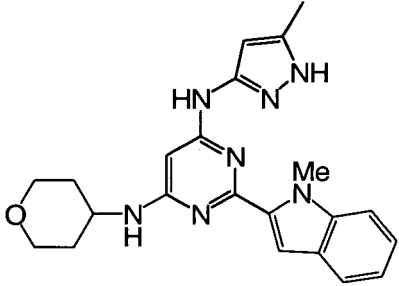
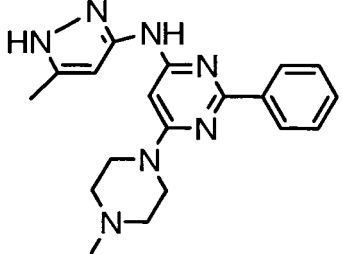
## 【0 1 7 8】

さらに別の実施例では、本発明は表1に示される化合物類、薬学的に受容可能な塩、誘導体またはそのプロドラッグを与えている。

## 【0 1 7 9】

【表 1】

表 1

化合物番号	構 造	化合物番号	構 造
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

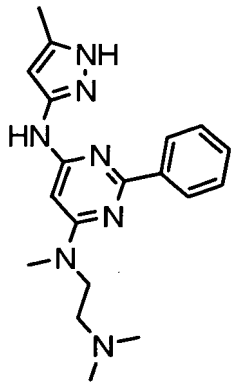
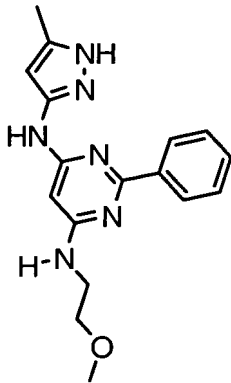
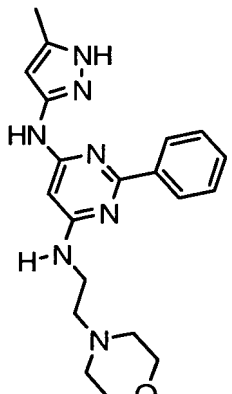
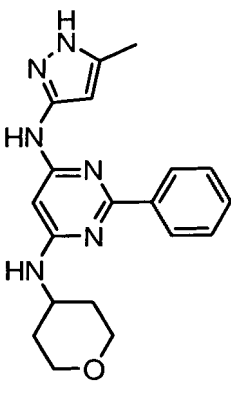
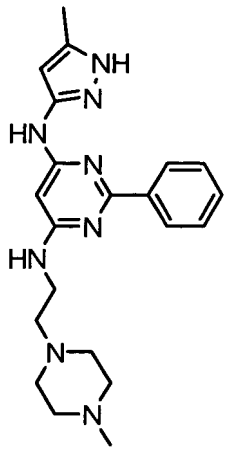
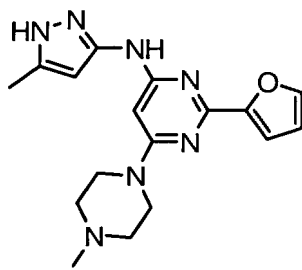
10

20

30

40



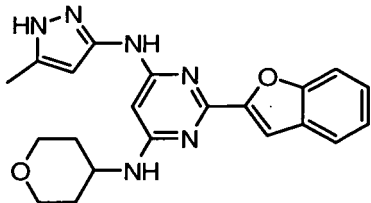
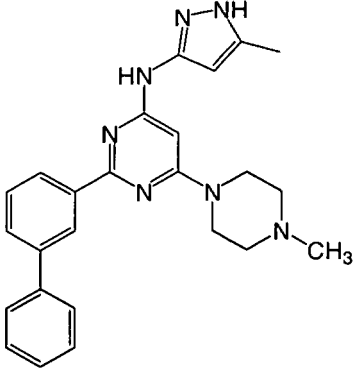
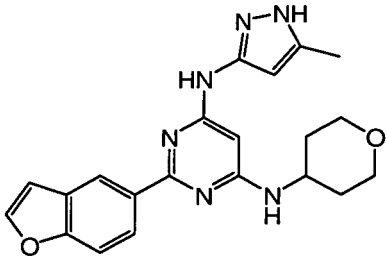
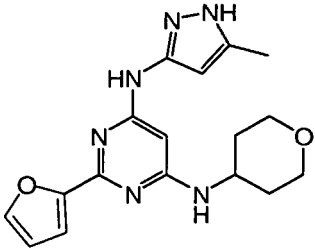
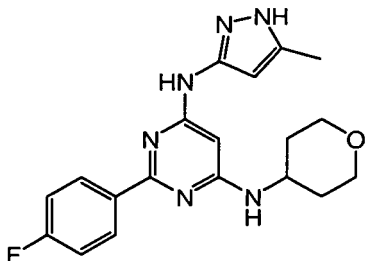
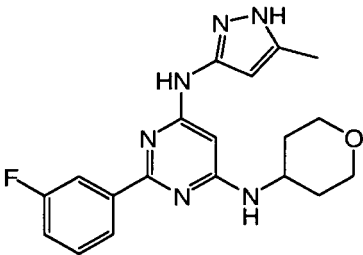
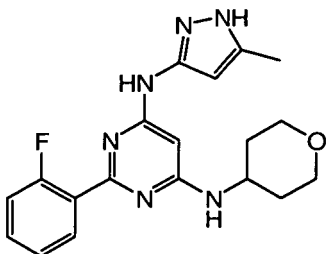
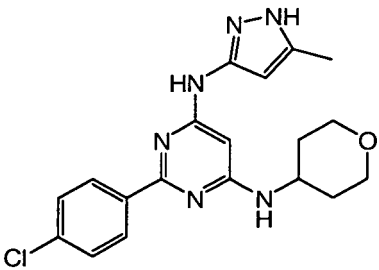
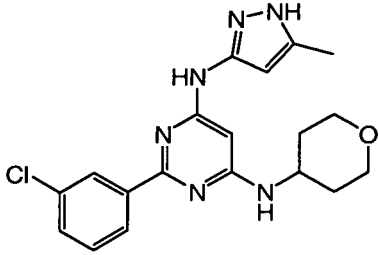
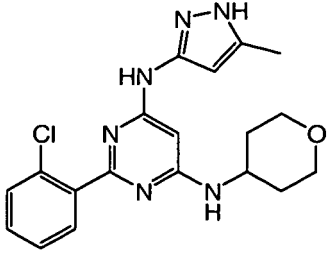
9		10	
11		12	
13		14	

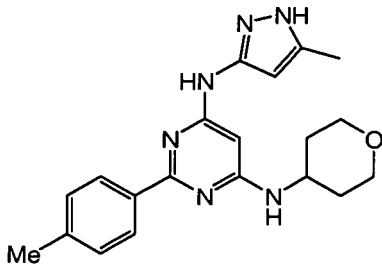
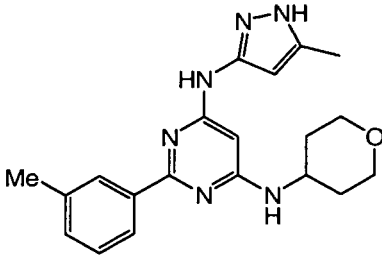
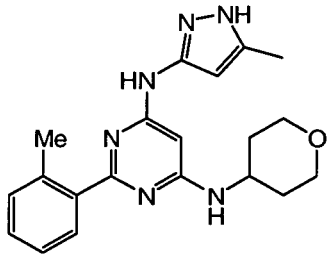
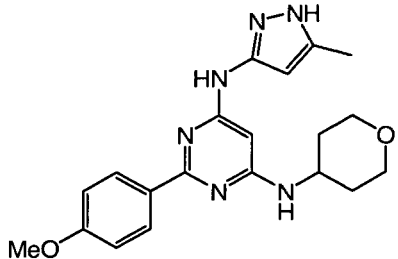
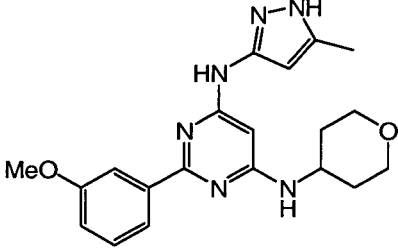
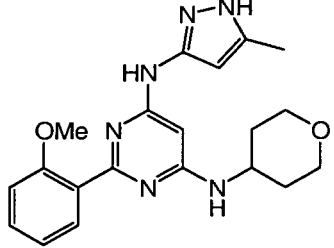
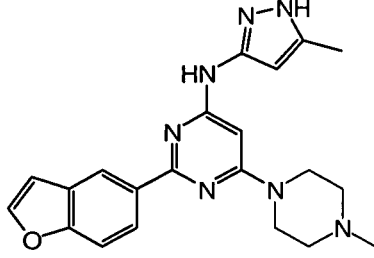
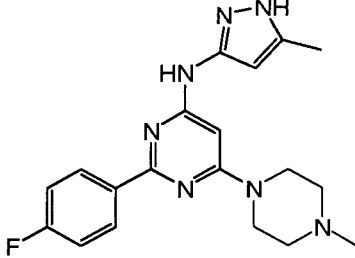
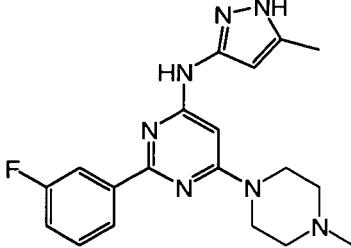
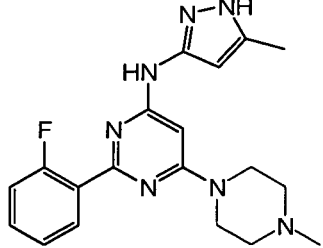
10

20

30

40

15		16		10
17		18		20
19		20		30
21		22		40
23		24		

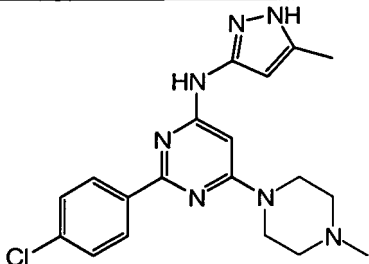
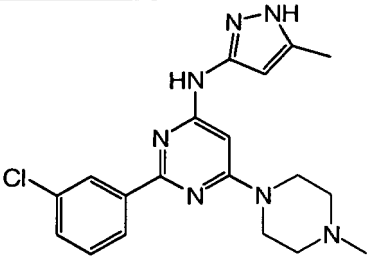
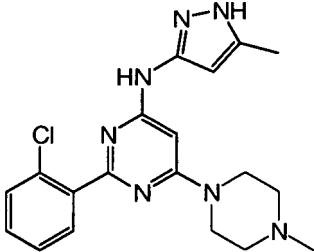
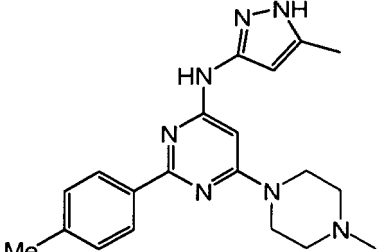
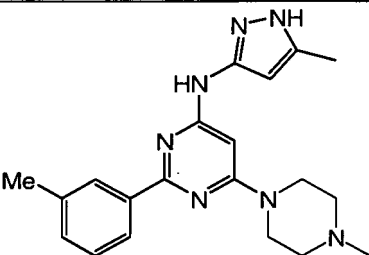
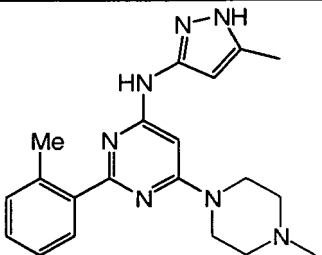
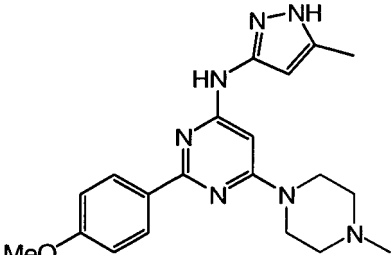
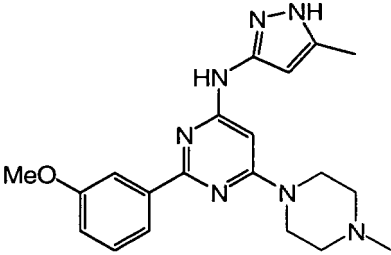
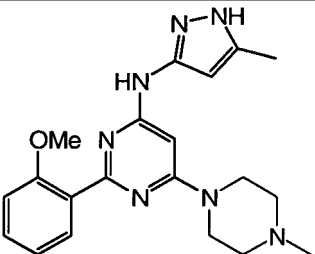
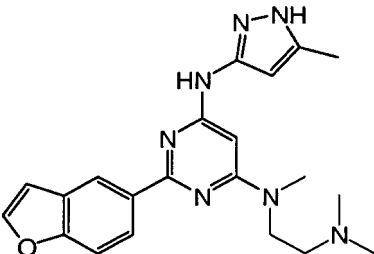
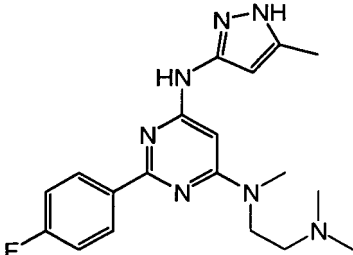
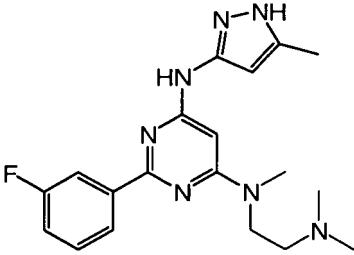
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	

10

20

30

40

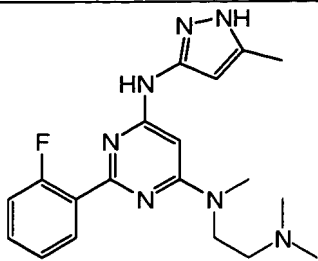
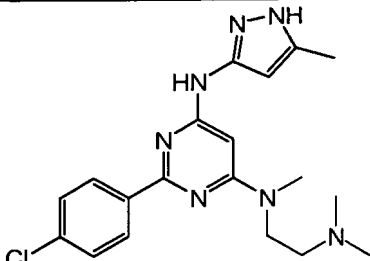
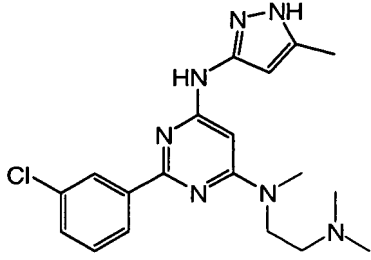
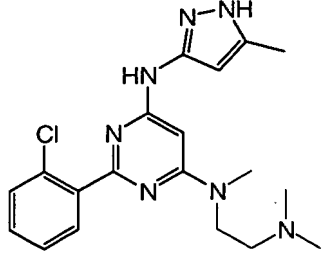
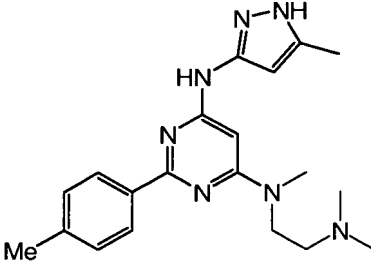
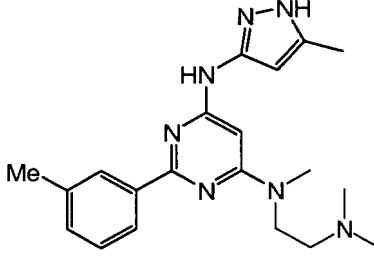
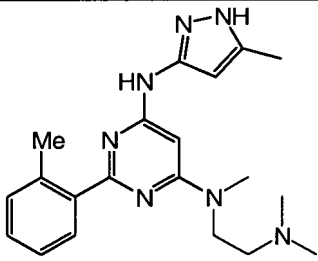
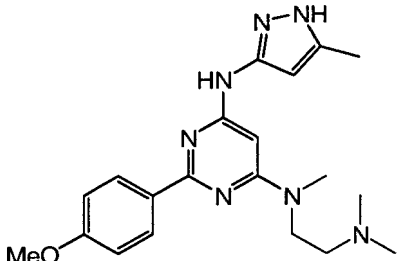
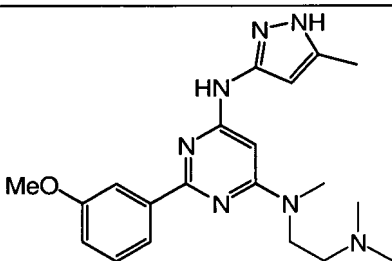
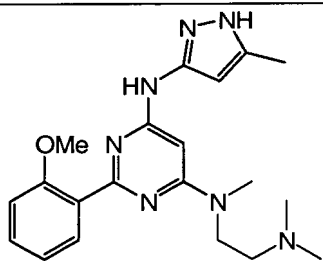
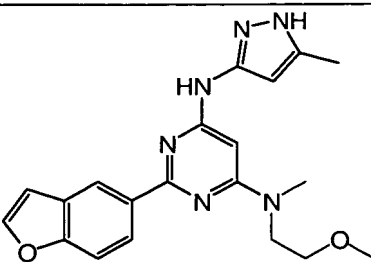
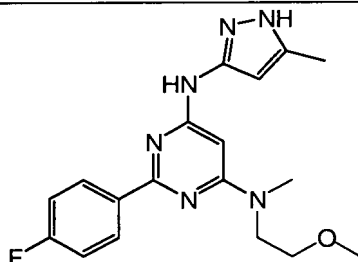
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	

10

20

30

40

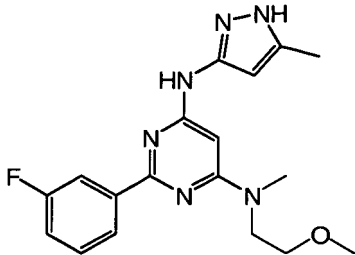
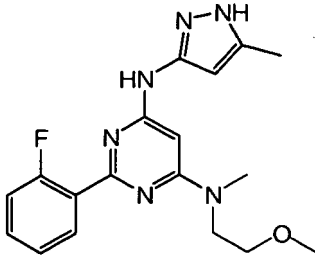
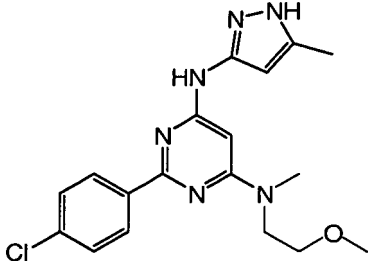
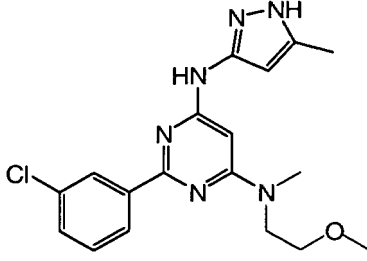
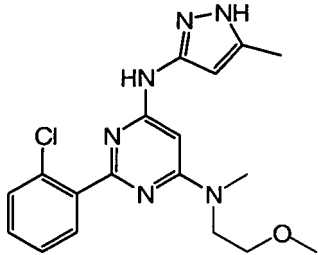
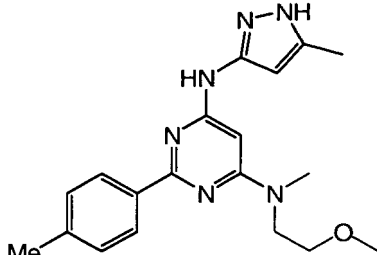
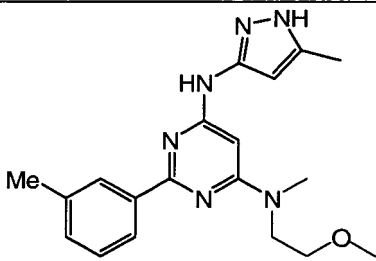
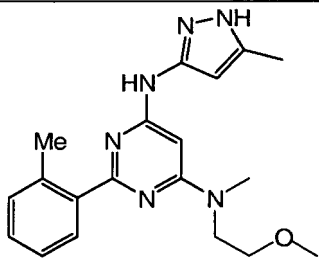
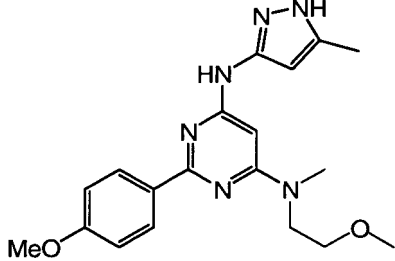
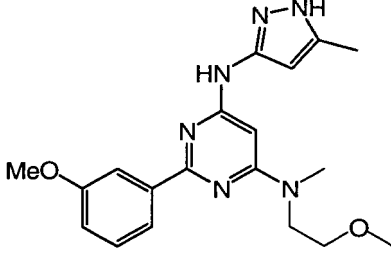
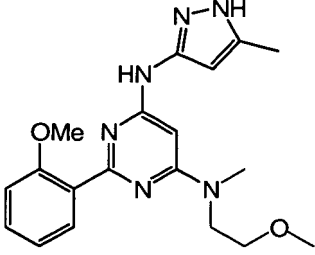
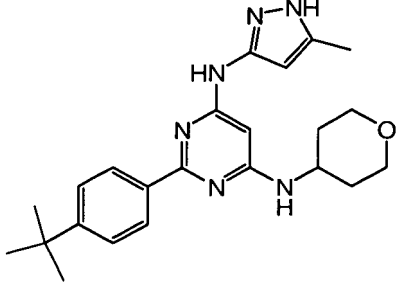
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	

10

20

30

40

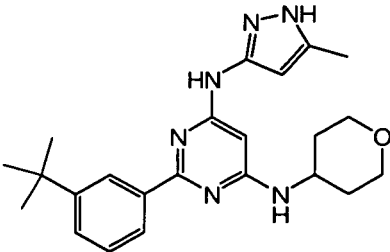
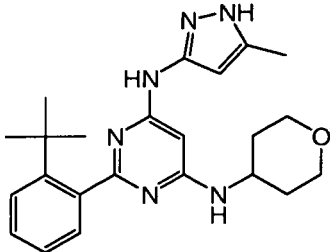
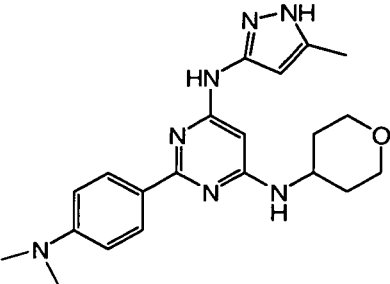
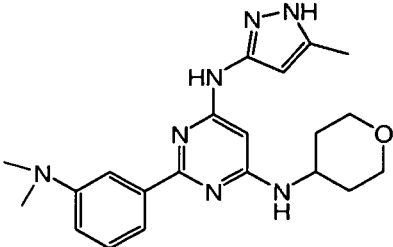
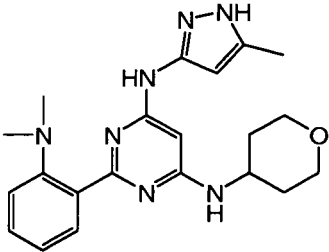
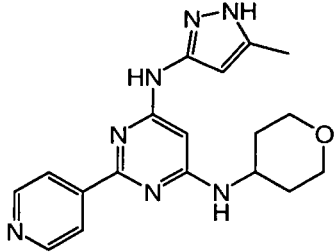
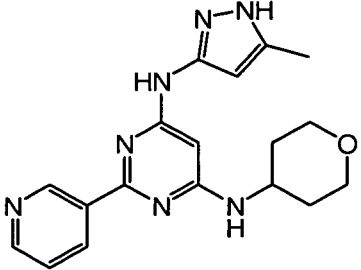
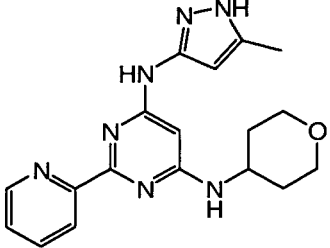
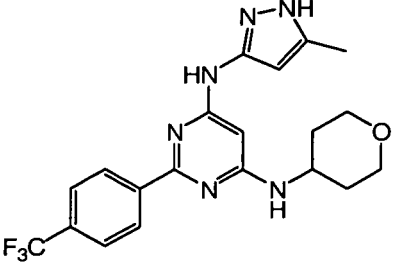
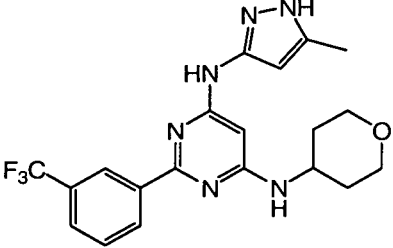
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	

10

20

30

40

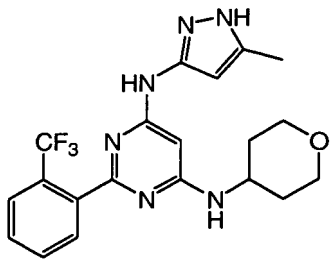
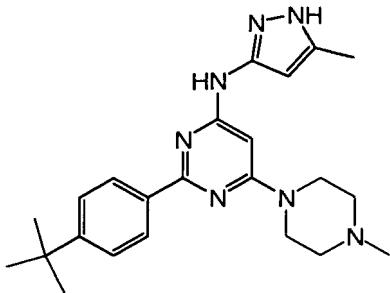
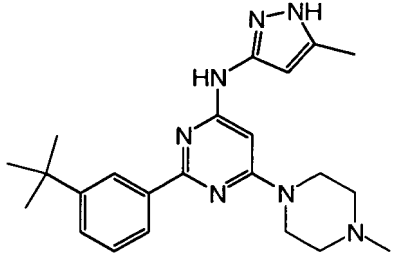
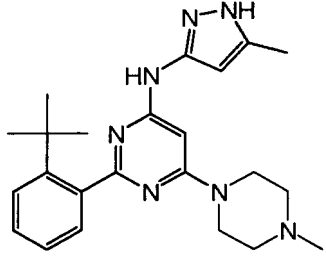
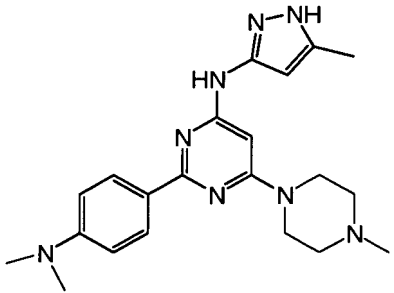
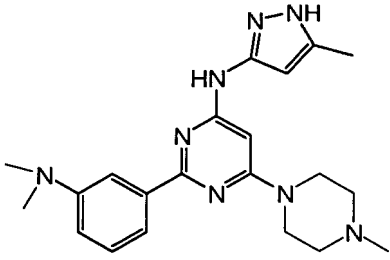
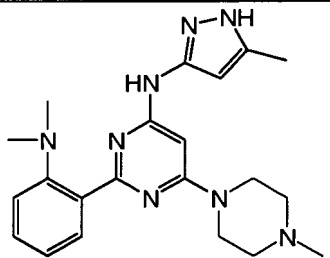
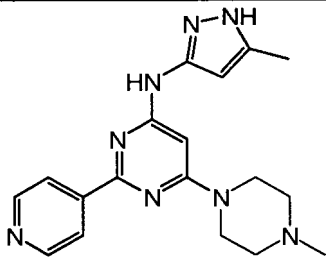
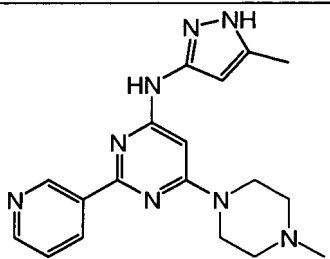
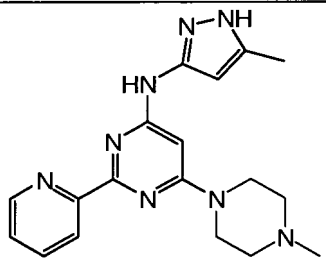
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	

10

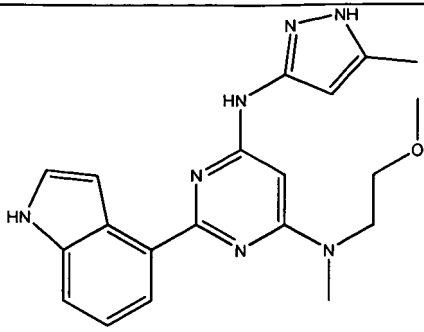
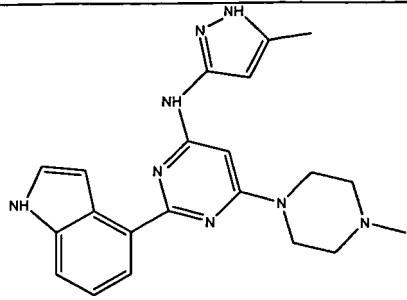
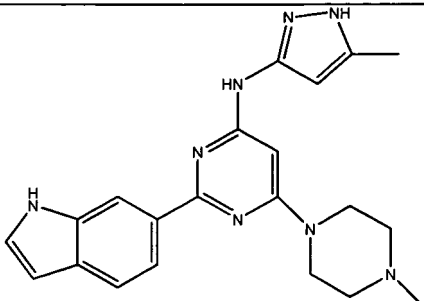
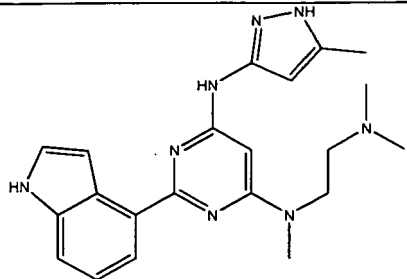
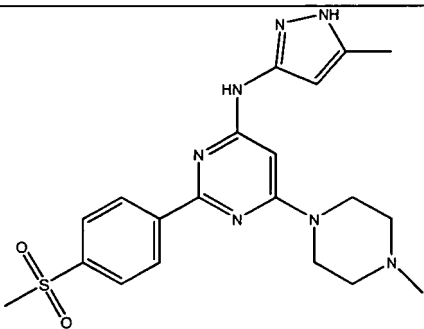
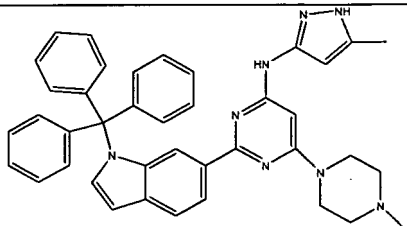
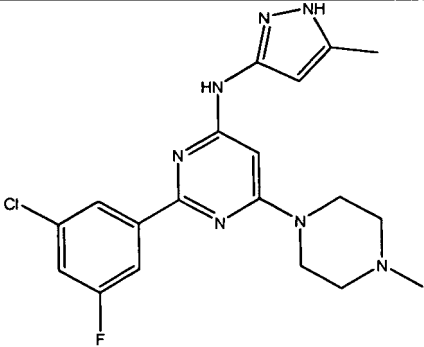
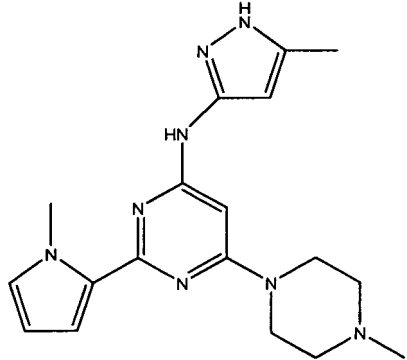
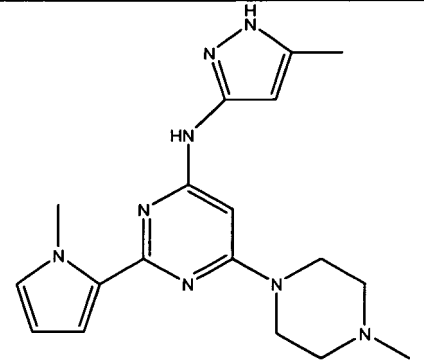
20

30

40

81		82		10
83		84		
85		86		20
87		88		
89		90		40



91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99			

10

20

30

40

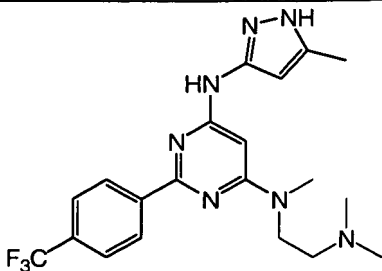
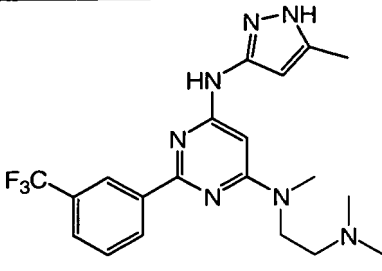
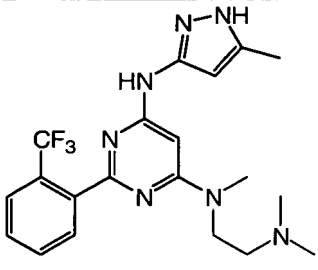
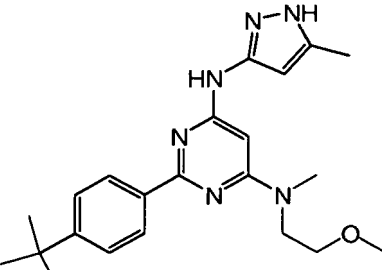
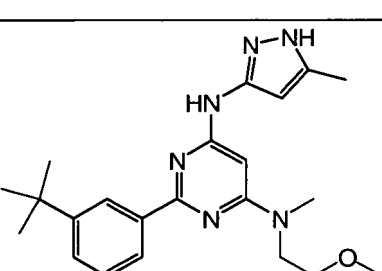
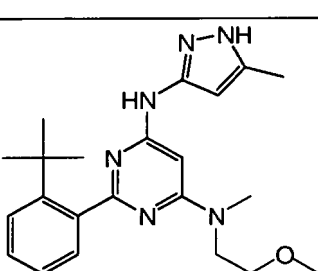
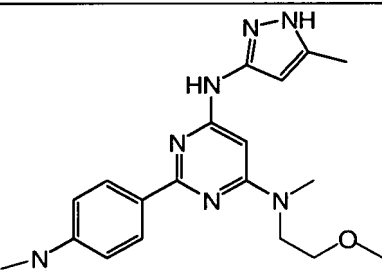
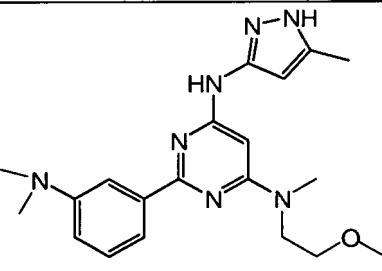
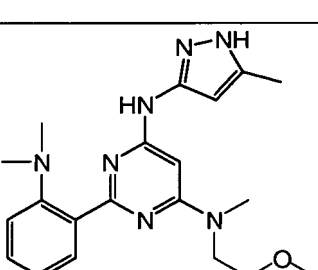
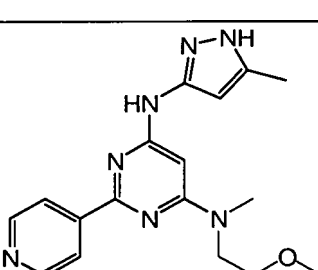
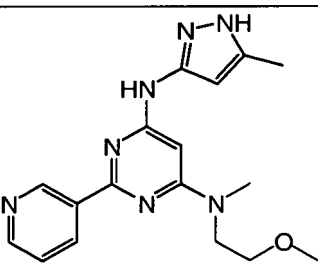
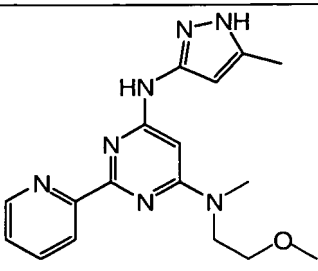
100		101	
102		103	
104		105	
106		107	
108		109	
110		111	

10

20

30

40

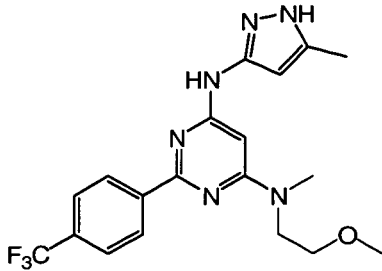
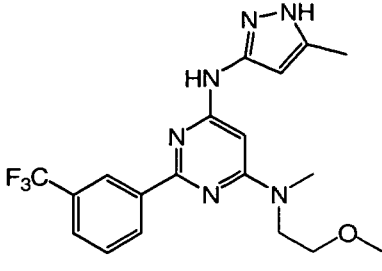
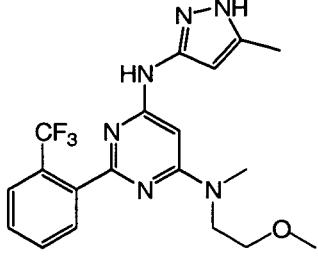
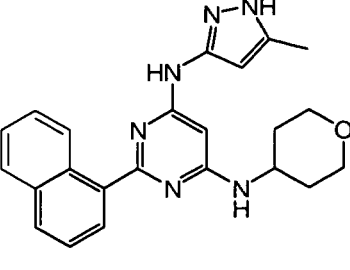
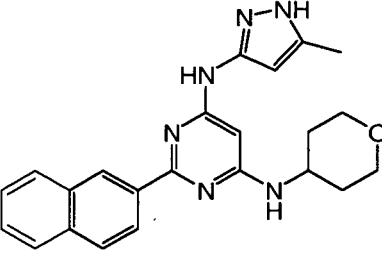
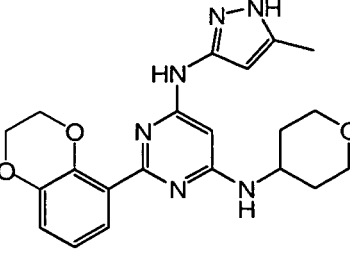
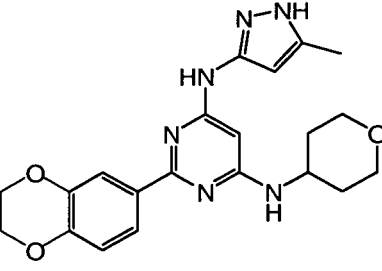
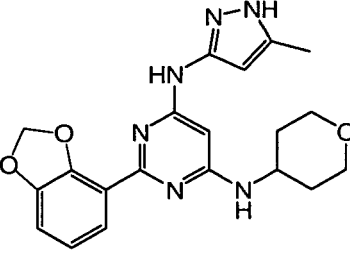
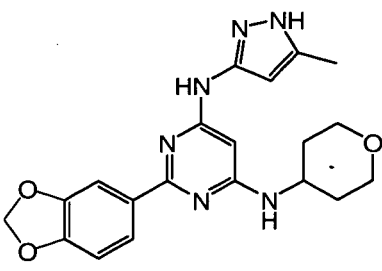
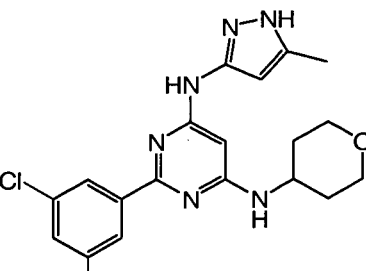
112		113	
114		115	
116		117	
118		119	
120		121	
122		123	

10

20

30

40

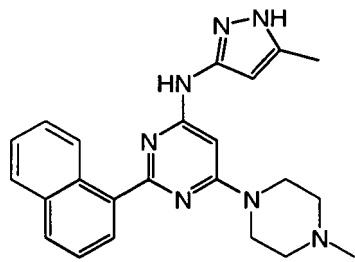
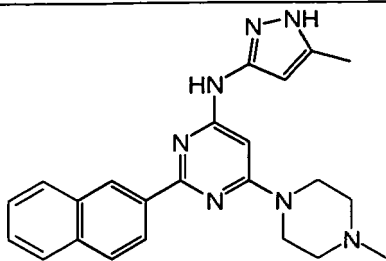
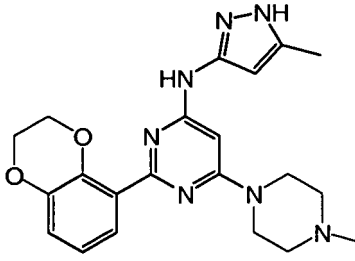
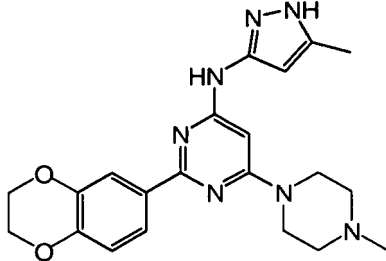
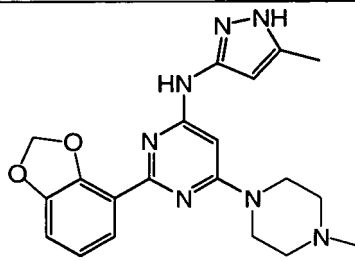
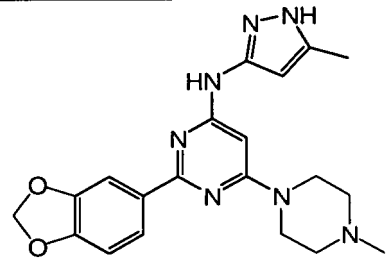
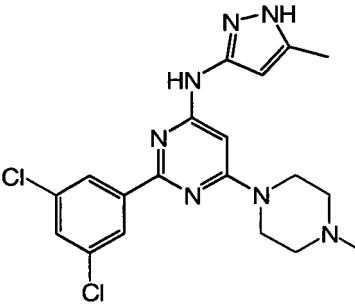
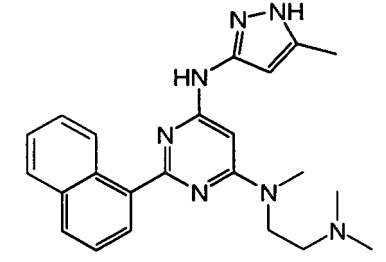
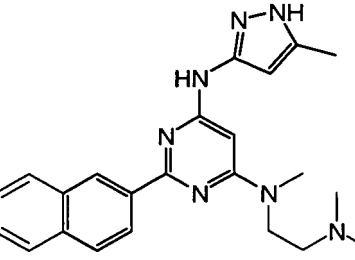
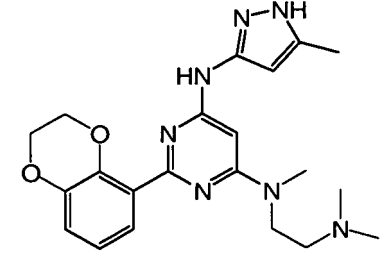
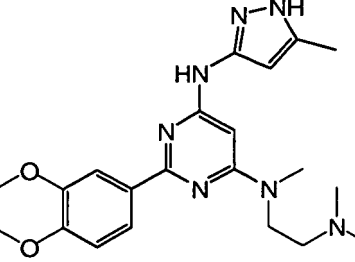
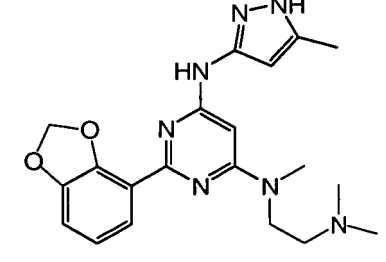
124		125	
126		127	
128		129	
130		131	
132		133	

10

20

30

40

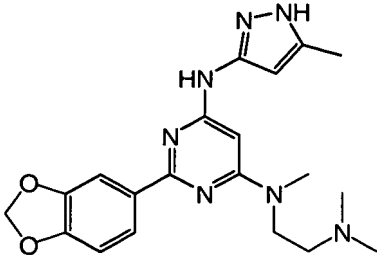
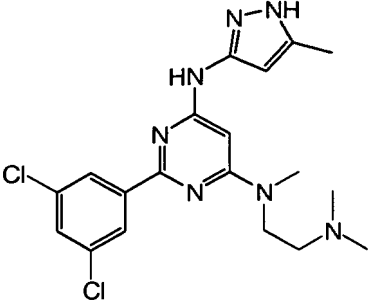
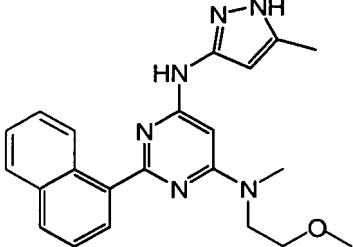
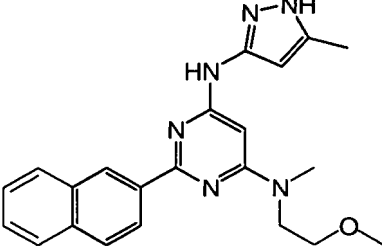
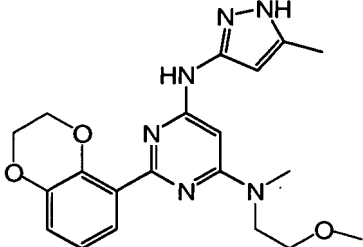
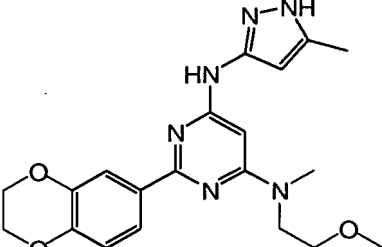
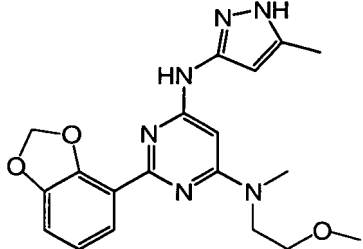
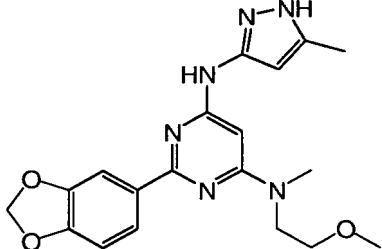
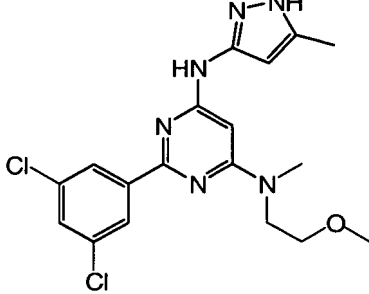
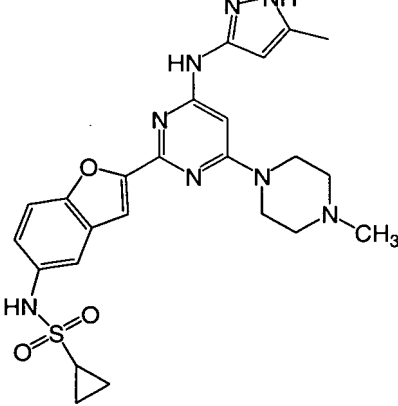
134		135	
136		137	
138		139	
140		141	
142		143	
144		145	

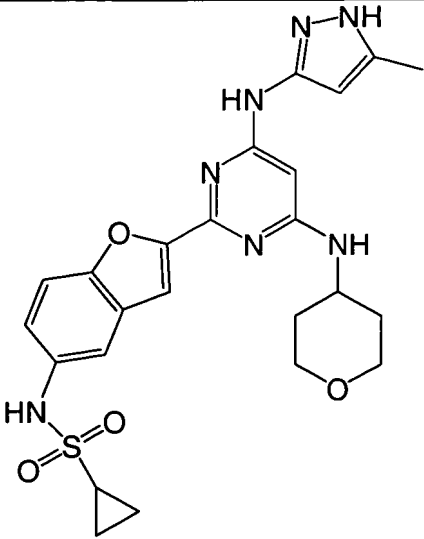
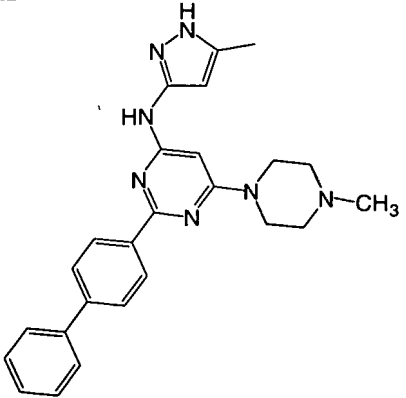
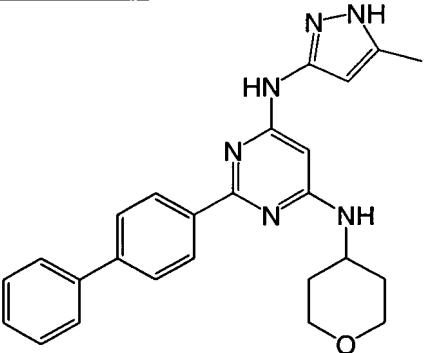
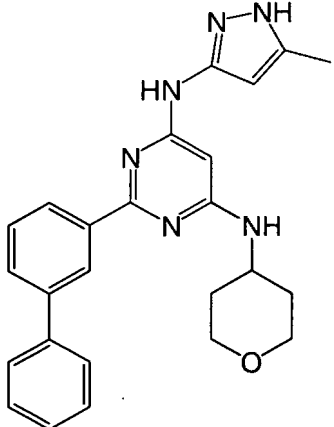
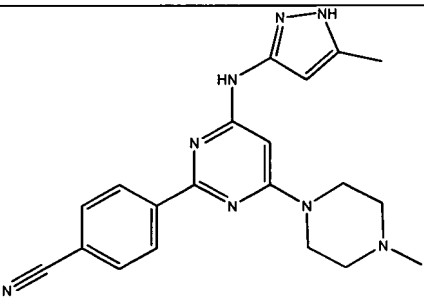
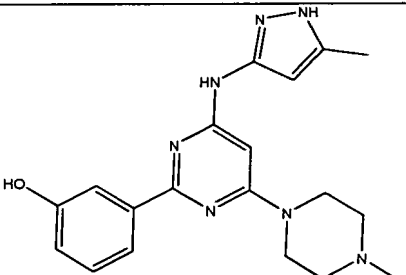
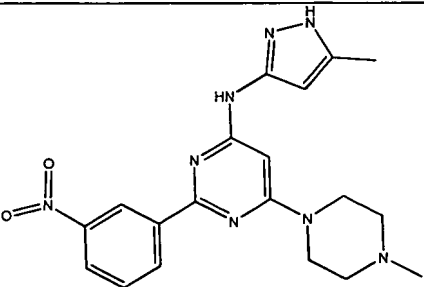
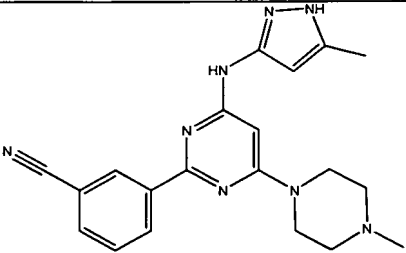
10

20

30

40

146		147		10    20    30    40
148		149		
150		151		
152		153		
154		155		

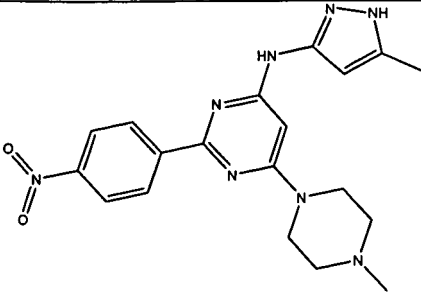
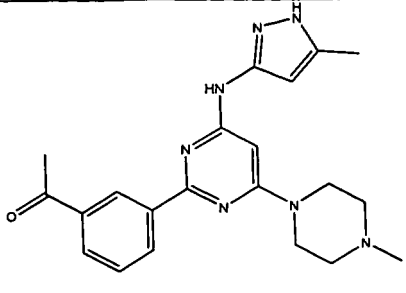
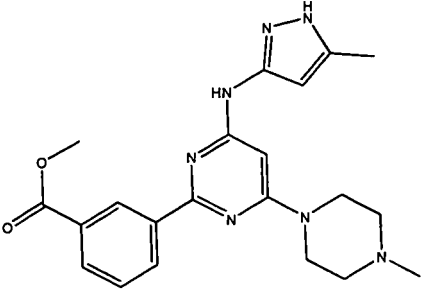
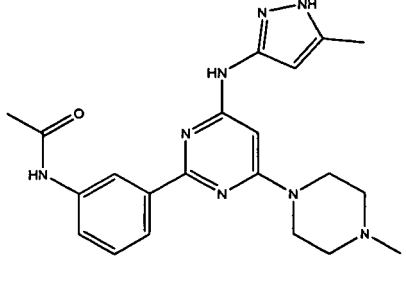
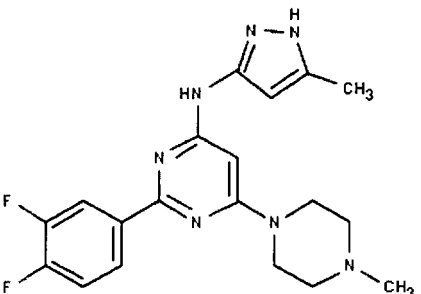
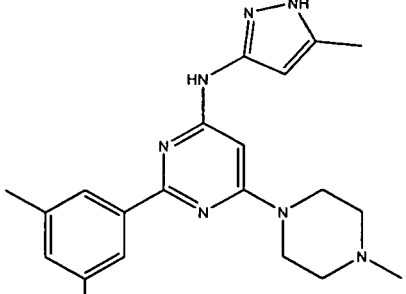
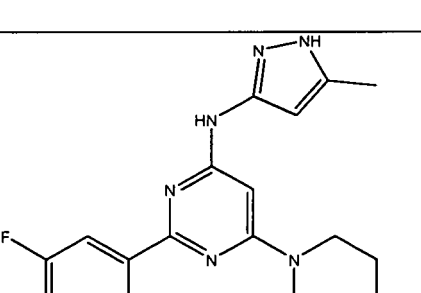
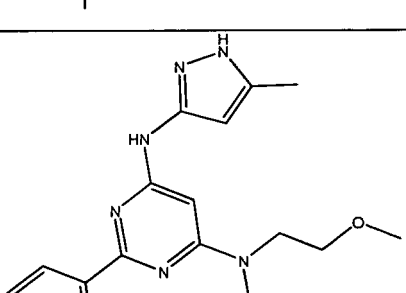
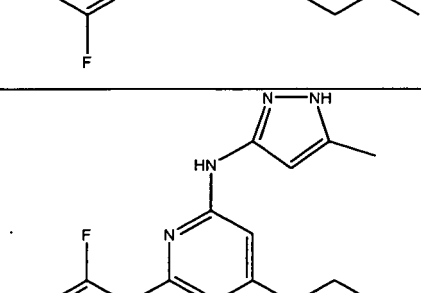
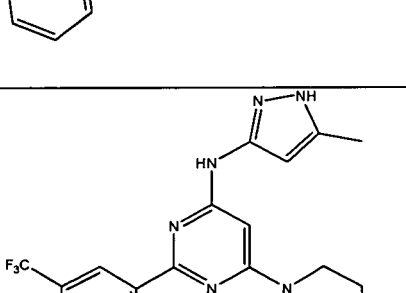
156		157	
158		159	
160		161	
162		163	

10

20

30

40

164		165	
166		167	
168		169	
170		171	
172		173	

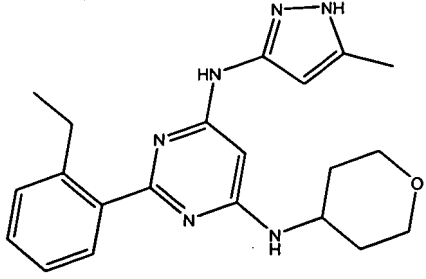
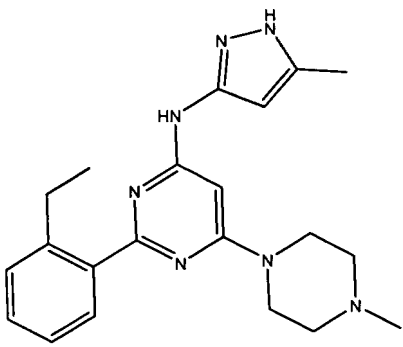
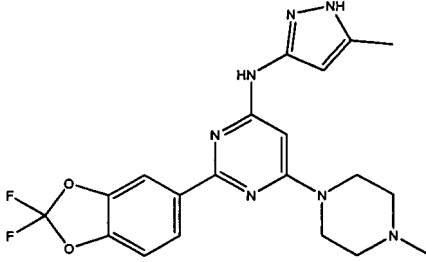
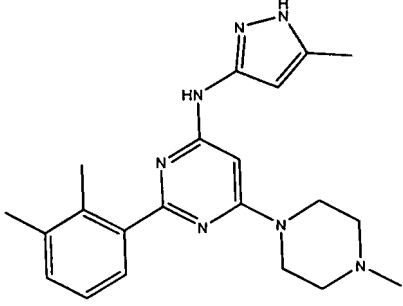
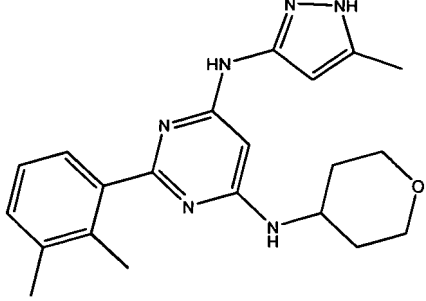
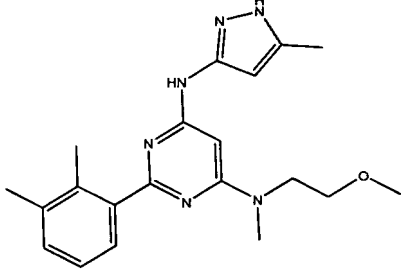
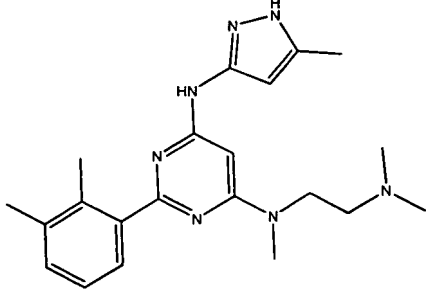
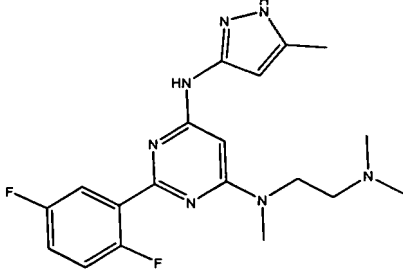
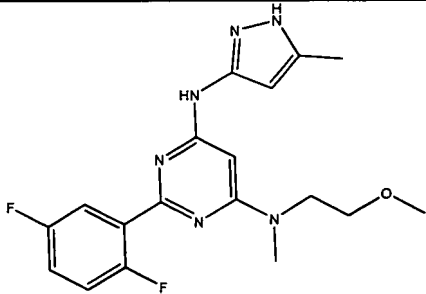
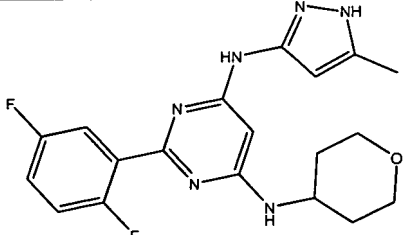
10

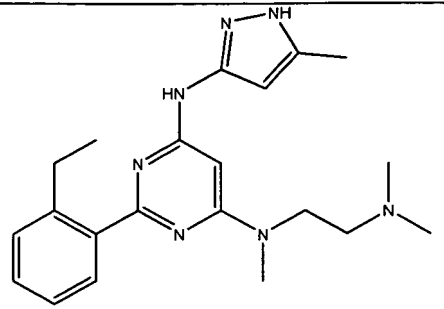
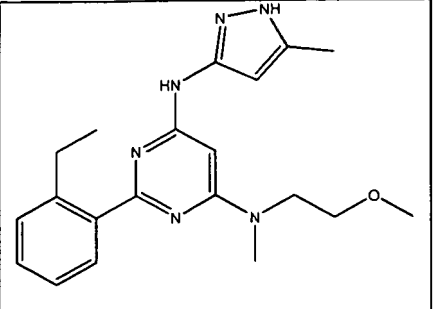
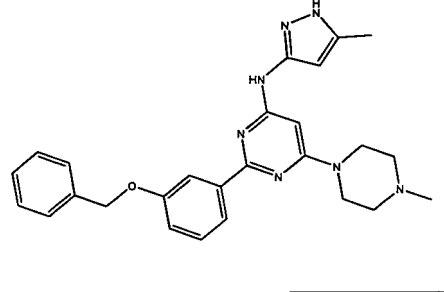
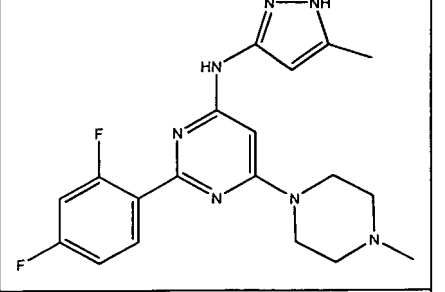
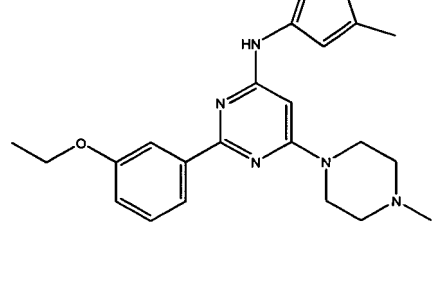
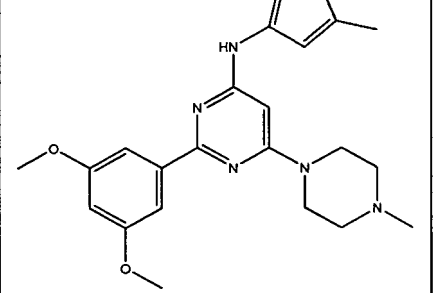
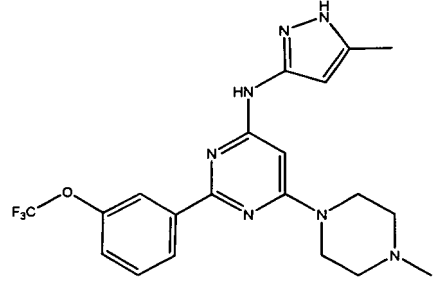
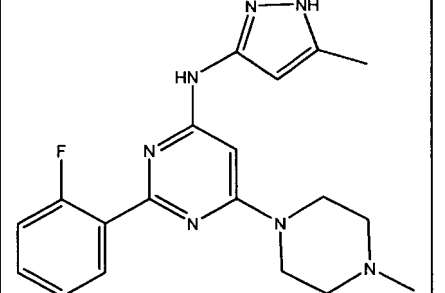
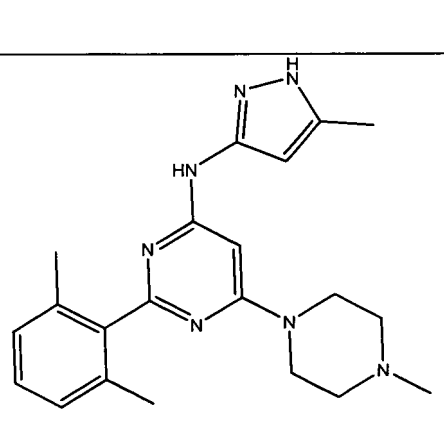
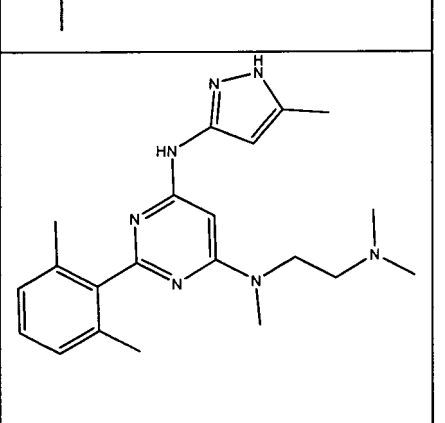
20

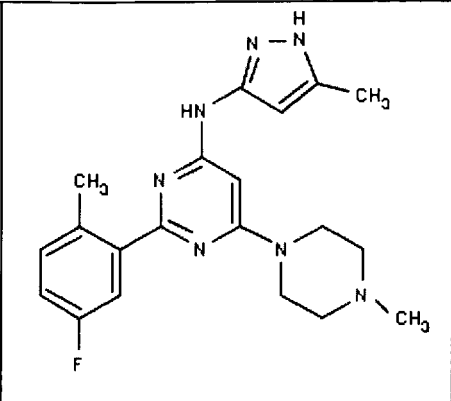
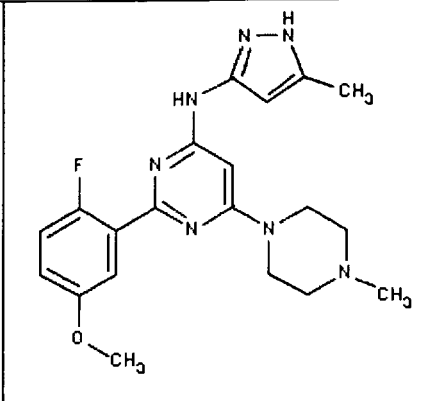
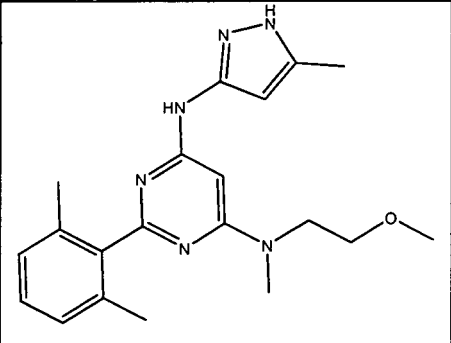
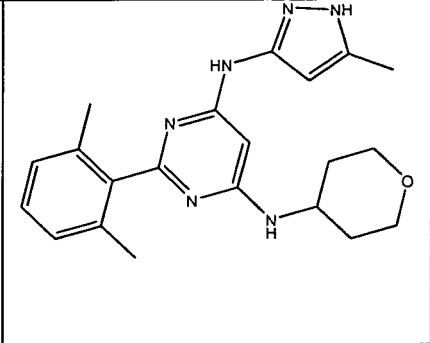
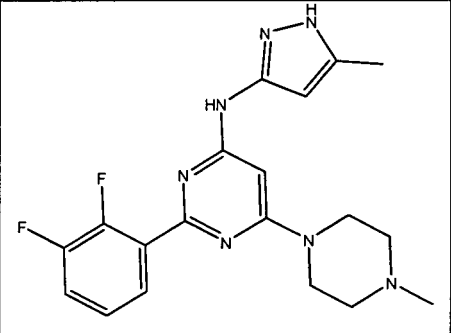
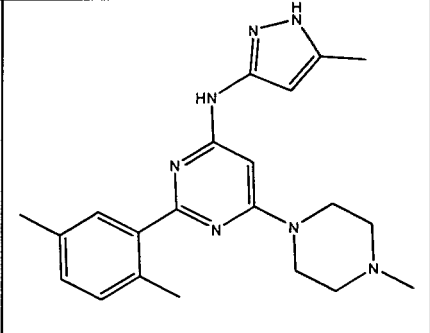
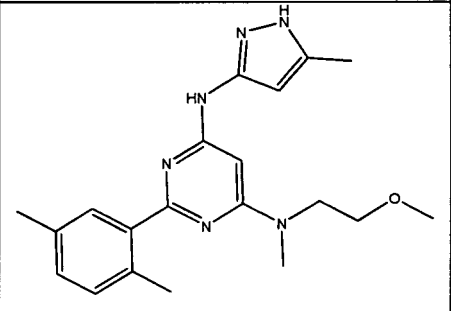
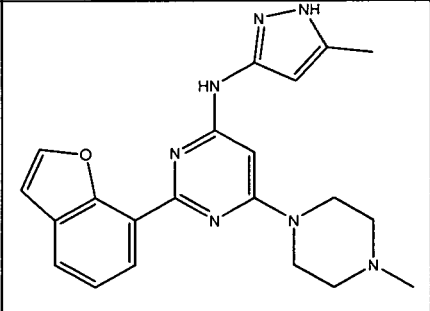
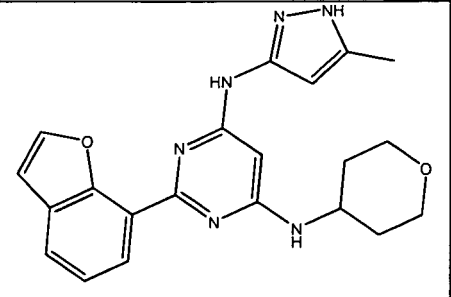
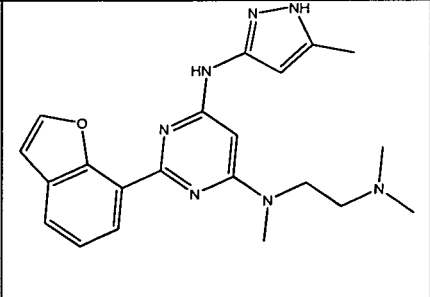
30

40



174		175		10
178		179		20
180		181		30
182		183		40
184		185		

186		187		10
188		189		
190		191		20
192		193		30
194		195		40

196		197		10
198		199		20
200		201		30
202		203		40
204		205		

206		207	
208			

10

## 【0180】

20

一実施例においては、本発明は化学式 I または化学式 I I の化合物の一つ、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルを含む組成物を与えている。いくつかのこのような実施例では、当該組成物はキナーゼ媒介の障害を治療または予防する為のものである。

## 【0181】

一実施例においては、当該キャリアは経口、非経口、吸入、局所的または皮内の投与に適している。

## 【0182】

別の実施例では、当該組成物は生分解性または非生分解性の重合体に組み込まれる。

## 【0183】

30

さらに別の実施例では、当該組成物は化学式 I の化合物の一つおよび添加剤を含む。当該添加剤は抗酸化剤、緩衝剤、生菌薬、液体キャリア、溶質、懸濁化剤、増粘剤、着香料、ゼラチン、グリセリン、結合剤、滑剤、不活性希釈剤、保存剤、界面活性剤、分散剤、生分解性重合体、またはその混合体から選択される可能性がある。

## 【0184】

別の実施例において、本発明はその方法が治療効果のある量の化学式 I の化合物の一つまたはその薬剤組成物をこのような治療が必要な患者に投与することを含む、キナーゼ媒介の疾患の治療または予防の方法に関連している。

## 【0185】

前記方法および組成物のいくつかの態様において、当該疾患はオーロラ A、オーロラ B、CDK 2、ERK 2、AKT、Src、Lck、Abl、cKit、Flt3 または KDR によって媒介される。その他の態様において、当該疾患はオーロラ A、Src、Lck、Abl、cKit、Flt3 または KDR によって媒介される。

40

## 【0186】

一実施例では、癌治療に効果のある量の化学式 I の化合物の一つを癌患者に投与することを含む、癌患者を治療する方法が与えられている。

## 【0187】

別の実施例では、癌患者を治療する方法が与えられており、ここで前記癌は充実性腫瘍、血液感染性腫瘍、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、前立腺癌、睾丸癌、尿生殖路癌、食道癌、喉頭癌、膠芽細胞腫、神経芽細胞腫、胃癌、皮膚癌、角化棘細胞腫、肺癌、扁平上皮癌、

50

大細胞癌、小細胞癌、肺腺癌、骨肉腫、結腸癌、腺腫、膵臓癌、腺癌、甲状腺癌、濾胞腺癌、未分化癌、乳頭癌、精上皮腫、黒色腫、肉腫、膀胱癌、肝臓癌および胆道癌、腎臓癌、脊髄障害、リンパ障害、ホジキン腫、毛様細胞癌、口腔癌、咽頭癌、口唇癌、舌癌、口癌、咽頭癌、小腸癌、結腸直腸癌、大腸癌、直腸癌、脳癌および中枢神経系癌、または白血病である。

【0188】

さらに別の実施例では、効果のある量の化学式Ⅰの化合物の一つを含む組成物を好ましくない新血管形成を有する患者に投与することを含む、好ましくない新血管形成に関連する疾患を有する患者を治療する方法が与えられている。

【0189】

別の実施例では、当該好ましくない新血管形成に関連する疾患には眼内血管新生性疾患、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、角膜移植拒絶反応、血管新生緑内障および水晶体後部線維増殖症、流行性角結膜炎、ビタミンA欠乏症、コンタクトレンズの過剰使用、アトピー性角膜炎、上辺縁角膜炎、翼状片角膜炎乾燥、シェーグレン症候群、酒さ、フィレクテヌローシス、梅毒、マイコバクテリア感染症、脂質変性、化学熱傷、細菌性潰瘍、真菌性潰瘍、単純ヘルペス感染症、带状疱疹感染症、原虫感染症、カポジ肉腫、モーレン潰瘍、テリエン辺縁変性、辺縁表皮剥奪、精神的外傷、関節リウマチ、全身性狼瘡、多動脈炎、ウェグナーサルコイドーシス、強膜炎、スティーブン-ジョンソン病、類天疱瘡、放射状角膜切除術、または角膜グラフト拒絶反応、類肉腫、鎌状赤血球貧血、弾性線維性仮性黄色腫、パジェット病、静脈閉塞、動脈閉塞、頸動脈閉塞疾患、慢性ブドウ膜炎/硝子体炎、ライム病、全身性紅斑性狼瘡、イールズ病、ベーチェット病、網膜炎または脈絡膜炎を引き起こす感染症、推定眼ヒストプラズマ症、ベスト病、近眼、視窩、スターガート病、扁平部炎、慢性網膜剥離、過粘稠度症候群、トキソプラズマ症、またはレーザー後合併症が含まれる。

【0190】

本発明の別の態様は、化学式Ⅰの化合物の一つまたは前記化合物を含む組成物を患者に投与するステップを含む、患者の体内においてオーロラAの活性を阻害する方法に関連している。

【0191】

本発明の別の態様は、その方法が治療効果のある量の化学式Ⅰの化合物の一つまたはその薬剤組成物をこのような治療が必要な患者に投与することを含む、GSK 3阻害剤でGSK 3媒介の疾患を治療または防止する方法に関連している。

【0192】

別の実施例は効果のある量の化学式Ⅰの化合物の一つを含む組成物を、炎症性疾患を有する患者に投与することを含む、炎症に関連する炎症性疾患を有する患者を治療する方法を含む。当該炎症性疾患は内皮細胞の過剰または異常刺激、アテローム性動脈硬化、血管機能不全、異常創傷治癒、炎症性および免疫障害、ベーチェット病、通風または通風性関節炎、関節リウマチを伴う異常な血管形成、皮膚病、乾癬、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、水晶体後部線維増殖症、黄斑変性症、角膜移植拒絶反応、血管新生緑内障またはオスラー・ウェバー症候群であり得る。

【0193】

さらに別の実施例では、効果のある量の、化学式Ⅰの化合物の一つを含む組成物をGSK 3媒介の疾患を有する患者に投与することを含む、GSK 3媒介の疾患を有する患者を治療する方法が与えられている。いくつかの実施例において、GSK 3媒介の疾患は糖尿病、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、エイズ関連の認知症、筋萎縮性側索硬化症(AML)、多発性硬化症(MS)、統合失調症、心筋細胞肥大、再かん流/局所貧血、または禿頭症である。

【0194】

いくつかの実施例において、当該化合物は錠剤、カプセル、トローチ剤、カシェ、溶液、懸濁液、乳濁液、粉末、煙霧質、座薬、噴霧、トローチ、膏薬、クリーム、ペースト、

10

20

30

40

50

発泡体、ジェル、タンポン、ペッサリー、顆粒、急速静注薬、うがい薬または経皮貼布の形式で投与される。

【0195】

本発明の一態様は、治療効果のある量の、化学式 I の化合物の一つまたはその薬剤組成物を患者に投与するステップを含む、その必要がある患者の体内にてグリコーゲン合成の増進および/またはブドウ糖の血中濃度を低下させる方法に関連している。この方法は糖尿病患者にとって特に有用である。別の方法は、アルツハイマー病の進行を停止または遅らせるのに有用である、高リン酸化タウタンパク質の生成を阻害する方法に関連している。別の方法は統合失調症の治療に有用である、ベータ-カテニンのリン酸化を阻害する方法に関連している。

10

【0196】

本発明の別の態様は、化学式 I の化合物の一つまたは前記化合物を含む組成物を患者に投与するステップを含む、患者の体内にて GSK 3 の活性を阻害する方法に関連している。

【0197】

本発明の別の態様は、治療効果のある量の化学式 I の化合物の一つまたはその薬剤組成物をこのような治療が必要な患者に投与するステップを含む、Src 阻害剤で Src 媒介の疾患を治療または予防する方法に関連している。

【0198】

本発明の別の態様は、化学式 I の化合物の一つまたは前記化合物を含む組成物を患者に投与するステップを含む、患者の体内にて Src の活性を阻害する方法に関連している。

20

【0199】

別の方法は、生体試料をオーロラ 2、GSK 3 または Src を阻害するのに有効な量の化学式 I のオーロラ A、GSK 3、または Src の阻害剤、あるいはその薬剤組成物に接触させるステップを含む、生体試料内でオーロラ A、GSK 3、または Src の活性を阻害する方法に関連している。

【0200】

オーロラ A、GSK 3、または Src の阻害を対象とする前記方法のそれぞれ、またはそれによって軽減される疾患の治療は、前述の通り化学式 I の化合物の一つを用いて行われる。

30

【0201】

本発明は、本発明の化合物類を調製する方法、および以下そして実施例内で記載されているような方法において有用な合成中間体にもまた関連している。

【0202】

合成法

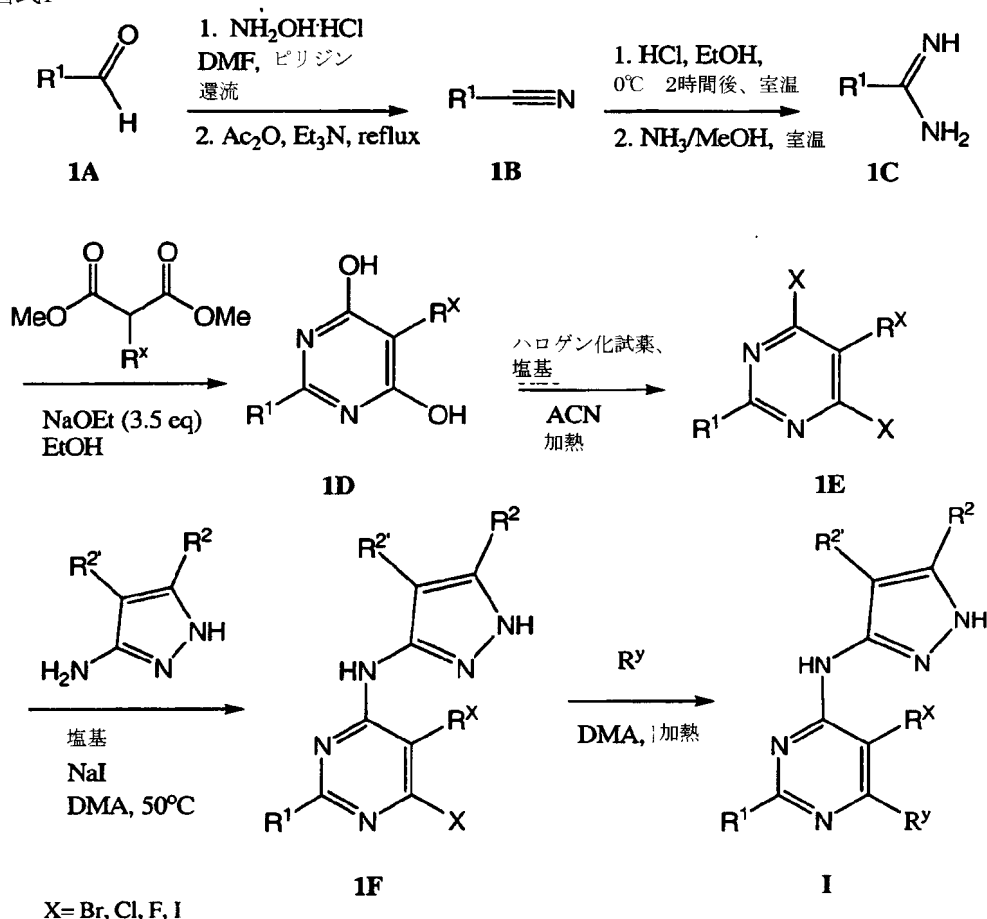
以下の図式 1 から 4 および実施例における実験的記述は、本発明の化合物類の調製に用いられる合成方法の要点をまとめる。以下に要約されている合成変換は、好ましい反応を実現する働きをする様々な代替試薬を用いて行うことが可能であることが分かっている。

【0203】

40

## 【化 1 2】

図式1



10

20

## 【0204】

本発明の別の態様では、化学式 I の推奨実施例は図式 1 に示されるように総合することが可能であり、ここで様々な置換基は前述の通り、および表 1 によって示されるこれら置換基の例である。アルデヒド 1 A は二段階の方法 (Hilton et al. org. Lett. 2000, 2, 2639 に記載されている通り) によってニトリル 1 B に変換することが可能である。当該アルデヒドは最初にエタノール中のヒドロキシルアミン塩酸塩で対応するオキシムに変換される。その結果として生じるオキシムは、例えば無水酢酸およびトリエチルアミンを用いる脱離反応を通じて対応するニトリルに変換され、1 B を生じさせる。1 A の例はベンゾフラン-2-カルボキサルデヒドおよび 1 メチルインドール 2 カルボキサルデヒドを含むが、これらに限定されない。ニトリル 1 B は、例えば無水エタノールおよび乾燥 HCl ガスを用いて中間生成物として対応するアミドエチルを生じさせるピナー反応を通じてアミジンに変換され、その後、例えばメタノール性アンモニアまたはナトリウムメトキシドを伴う塩基性条件下にて、アミジン 1 C に変換される。ピリミジノン 1 D は、ジメチルマロン酸塩等の試薬を伴う塩基性条件下にて 1 C の縮合によって調整される。ピリミジノンの 5 位には、図式 1 で示されているように R<sup>x</sup> によって置換されるジアルキルマロン酸塩等の試薬を使用することによって随意に置換することが可能である。ピリミジノン 1 D はハロゲン化試薬および塩基を用いて 4, 6 ジハロゲンピリミジン 1 E に変換することが可能である。ある実施例において、当該ハロゲン化試薬は POCl<sub>3</sub> であり、当該塩基はジイソプロピルエチルアミンである。この反応はアセトニトリル等の適切な溶媒の存在下または非存在下で行うことが可能である。ジハロゲンピリミジン 1 E は、3 アミノ 5 メチル-ピラゾールを含む第一級アミンで置換し、ピリミジン 1 F を生じさせることが可能である。この置換反応はジイソプロピルエチルアミンを含む塩基および任意で NaI を含む触媒を伴い、例えば

30

40

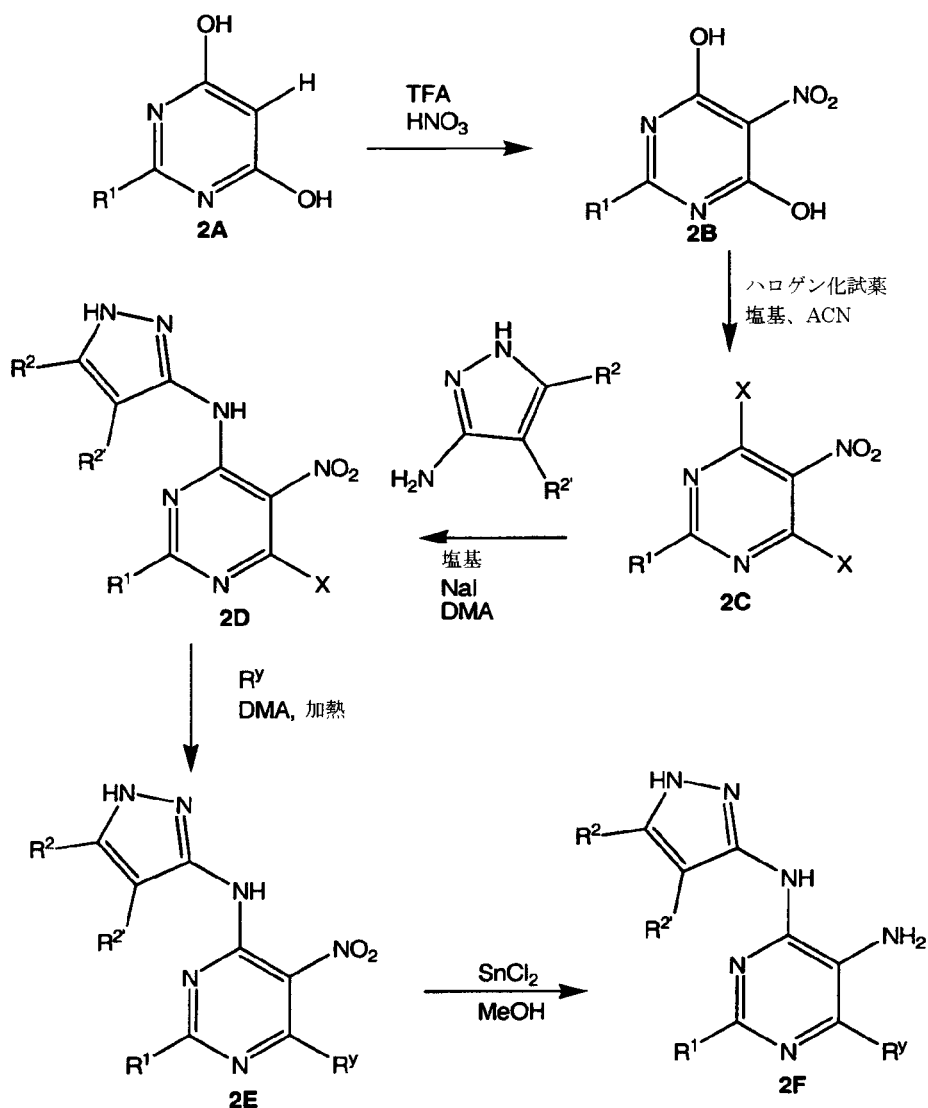
50

ジメチルアセトアミドを含む極性非プロトン性溶媒中で行うことが可能である。ピリミジン I は、例えば、純粋な状態かジメチルアセトアミドを含む高沸点の非プロトン性溶媒の中にあるかに関わらず、N-メチルピペラジンを含むアミン ( $R^Y$ ) とともにピリミジン 1-F を熱することによって調製される。

【0205】

【化13】

図式2



$X = Br, Cl, F$  または  $I$

【0206】

本発明のさらに別の態様では、 $R^X$  が  $NH_2$  または  $NO_2$  である化学式 I の実施例は図式 2 で示されているように総合することが可能である。従って、ピリミジノン 2A は硝酸およびトリフルオロ酢酸等の、しかしこれに限定されない酸を用いて 5-ニトロピリミジノン 2B に変換することが可能である。その結果生じる中間生成物 2B は、ハロゲン化試薬および塩基を用いて対応するジクロロピリミジン 2C に変換することが可能である。ある実施例において、当該ハロゲン化試薬は  $POCl_3$  であり、当該塩基はジイソプロピルエチルアミンである。この反応はアセトニトリル等の適切な溶媒の存在下または非存在下で行うことが可能である。ジハロゲンピリミジン 2C は、3-アミノ-5-メチルピラゾールを含む第一級アミンで置換され、置換ハロゲンピリミジン 2D を生じさせることが



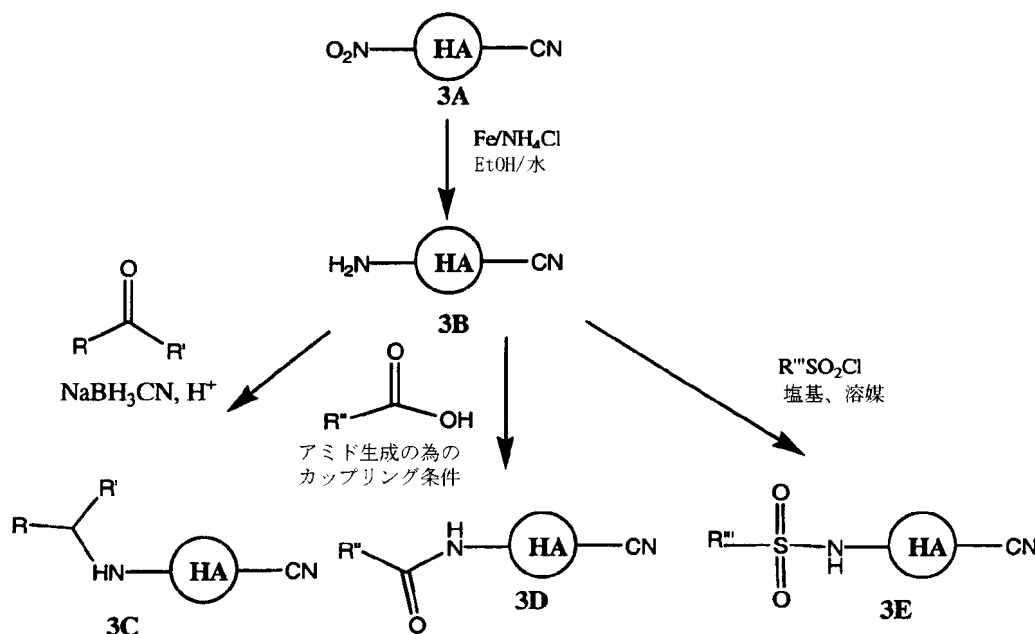
可能である。ピリミジン 2 D は、純粋な状態かジメチルアセトアミドを含む高沸点の溶媒の中にあるかに関わらず、N-メチルピペラジン等の求核試薬を伴って反応し、2 E を発生させることが可能である。ジアミノピリミジン 2 E は、希塩酸およびメタノール等の、しかしこれに限定されない溶媒中にて、塩化 (I I) スズまたは塩化 (I I) チタン等の、しかしこれらに限定されない適切な化学的還元剤を用いて 5-アミノピリミジン 2 F に変換することが可能である。当該分野の技術者は、アミンが合成制御物質として作用し、当該分野で知られている化学反応を通じて置換アミン類またはアミド類を生じさせることが可能であることを想定し得る。

【 0 2 0 7 】

【 化 1 4 】

10

図式3



20

30

【 0 2 0 8 】

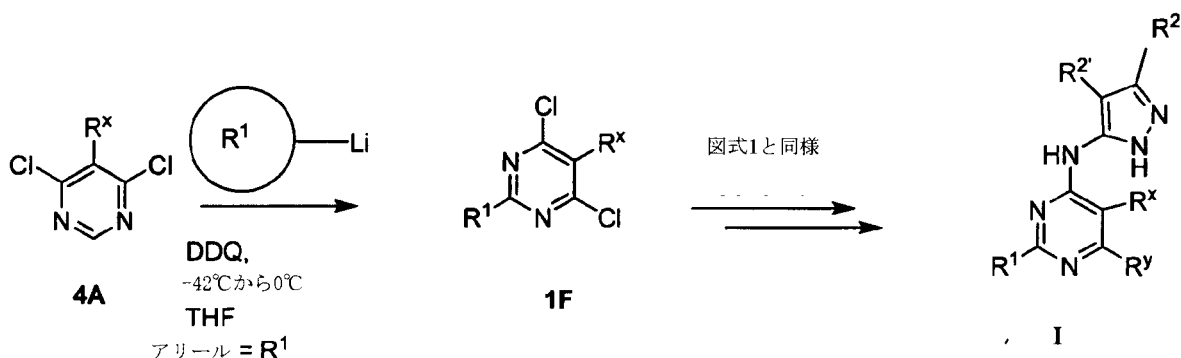
図式 3 は置換ヘテロアリアル系を調製する為に用いることが可能である。ヘテロアリアル (HA) はベンゾフラン類、インドール類およびベンゾチオフェン類等の、しかしこれらに限定されない例を含む可能性がある。3 A におけるニトロ基はアルコール/水溶媒系にて Fe および塩化アンモニウムによって還元され、アミン 3 B を生じさせることが可能である。その結果生じるアミン 3 B は標準的な還元的アミノ化法によってアルキル化されて 3 C を生じさせ、または当該分野の技術者に知られている多数の異なるカップリング法によってアミド 3 D に変換し、あるいは塩基性条件下にて適切なスルホニルクロリドとカップリングさせることによってスルホンアミド 3 E に変換することが可能である。ニトロ基還元法、還元的アミノ化法、アミドカップリング法およびスルホンアミド類の調製は、当該分野の技術者に知られている標準的な化学反応である。本発明で記載されるこれらおよびその他標準的な有機合成反応は、それぞれ March 's 「Advanced Organic Chemistry」 5th Edition、Wiley Interscience NY, NY, 2001, pp. 1552, 1188, 1652 1653 および 1687 にて記載されている。

40

【 0 2 0 9 】

## 【化 15】

図式4



10

## 【0210】

置換ピリミジン類を調製する為の別の反応経路が図式4にて示されている。この反応経路の第一段階はアリールリチウム ( $\text{R}^1\text{Li}$ ) 試薬 (関連参考文献参照: Harden et al J. Org. Chem. 1988, 53, 4137) を用いるピリミジン4Aの2位の置換であり、その結果2-アリール-4,6-ジクロロピリミジン1Fを生じさせることである。この反応経路でのアリールリチウム試薬は商業的供給源から購入され、またはリチウム-ハロゲン交換、あるいはn-ブチルリチウムまたは別の適切なアルキルリチウム塩基を用いる適切な臭化アリールまたはヘテロアリール前駆体からのヘテロ原子を対象とするメタル化化学反応を通じて発生させることが可能である (典型的なリチウム-ハロゲン交換の手順はHarder et al Organomet. 1990, 9, 511またはJiabai et al. J. Organomet. Chem. 1985, 286, 55にて、ヘテロ原子を対象とするメタル化の手順はHarden et al J. Org. Chem. 1988, 53, 4137にて見つけることが可能である)。化合物Iは図式1にて既に記載されている化学反応を用いて1Fから調製することが可能である。

20

## 【0211】

図式5はピリミジン類似体を調整するのにもまた用いることが可能である。第一段階において、2,4,6-トリクロロピリミジン(5A)の最も反応性の高いハロゲンはアミノピラゾールによって置換され、ピリミジン5Bを生じさせることが可能である。この反応はジメチルヒ酸およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン等の添加塩基等の溶媒中にて室温で行うことが可能である。第二段階において、ハロゲンはアミン ( $\text{R}^y$ ) に置換されてピリミジン5Cを生じさせる。5Cの位置異性体が発生する可能性があり、クロマトグラフィーまたは結晶化等の標準的な精製法によって分離することが可能である。図式5の最終段階は鈴木カップリングの条件を用いて5Cを好ましいボロン酸 [ $\text{R}^1\text{B}(\text{OH})_2$ ] またはボロン酸エステル [ $\text{R}^1\text{B}(\text{Oalkyl})_2$ ] とカップリングし、5Dを発生させる。この反応は通常、パラジウム触媒、塩基および溶媒を用い、高温下またはマイクロ波反応器内で行うことが可能である (鈴木反応およびその他名前を付けられた反応に関しては、一般参考文献を参照: Laszlo Kurti, Barbara Czako 「Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis」 Elsevier Academic Press, NY, NY 2005)。

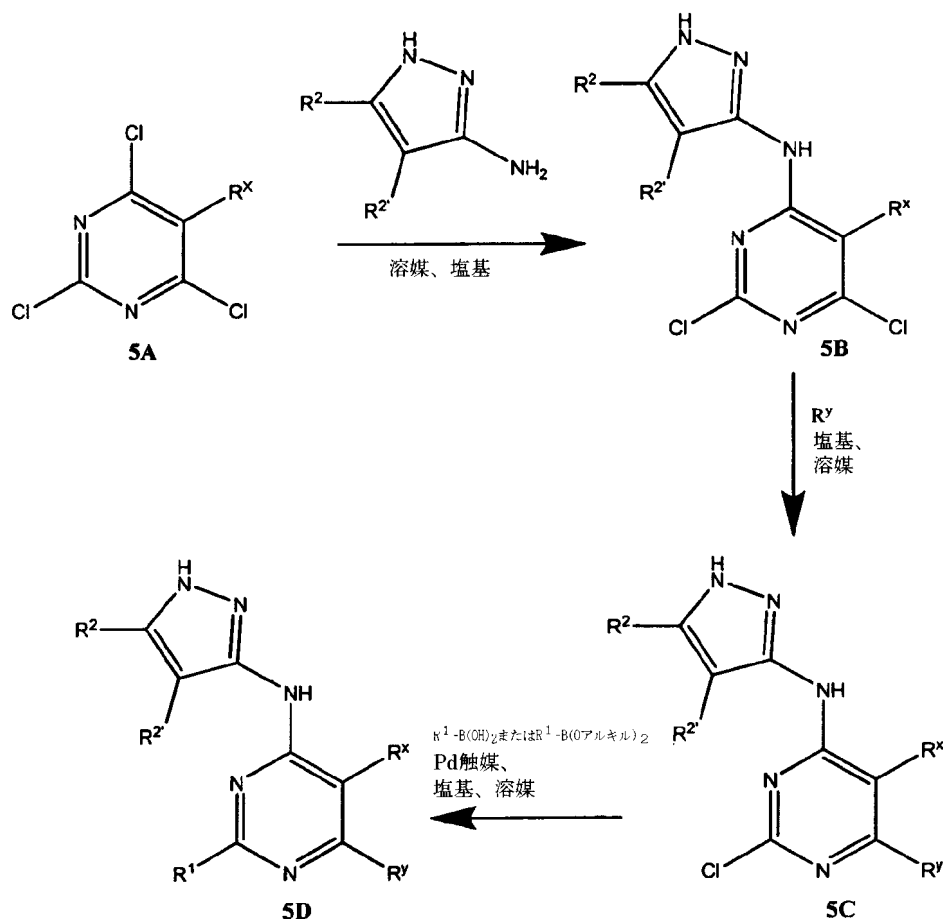
30

40

## 【0212】

## 【化 1 6】

図式5



10

20

30

## 【0213】

本発明で記載されているあらゆる合成手順においては必要に応じ、適切な保護基が用いられる可能性がある。保護基の例は「Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition」(T.W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley Interscience, New York, NY, 1999)を含む文献にて見つけることが可能である。本発明は、実例として与えられているが本発明に限定することを目的としていない、以下の例を参照することによってさらに容易に理解されるだろう。

## 【実施例】

## 【0214】

以下の略語は例において使用される：

ATP：アデノシン三リン酸

ACN：アセトニトリル

Brij 35：ポリオキシエチレングリコールドデシルエーテル

：摂氏温度

DMEM：ダルベッコ修飾イーグル培地

DMF：N,N-ジメチルホルムアミド

DMA：N,N-ジメチルアセトアミド

DMSO：ジメチルスルホキシド

DTT：ジチオスレイトール

EtOAc：酢酸エチル

40

50

g : グラム

h : 時間

 $H^1$  NMR : プロトン核磁気共鳴

H E P E S : 4 ( 2 ヒドロキシエチル ) ピペラジン 1 エタンスルホン酸

H z ; ヘルツ

h p l c : 高性能液体クロマトグラフィー

I C <sub>50</sub> v a l u e : 実測の活性において 5 0 % の減少を引き起こす阻害剤の濃度

m g : ミリグラム

M H z : メガヘルツ

m L : ミリリットル

m m o l : ミリモル

M S : 質量スペクトル

M / e : 質量対電荷比

P z : 随意に修飾され、置換され、または縮合したピラゾール環系

P e t e t h e r : 石油エーテル

p p t : 沈殿物

R f : 付着因子比 ( 溶媒が移動した距離に対する物質が移動した距離の比率 )

S R B : スルホロダミン B

T C A : トリクロロ酢酸

T H F : テトラヒドロフラン

t l c : 薄層クロマトグラフィー

b r : 広幅

s : 一重項

d : 二重項

t : 三重項

q : 四重項

d d : 二重項の二重項

m : 多重項

J : 結合定数

R T : 室温

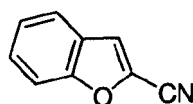
: 百万分率

本発明で使用されるさらなる略語は The ACS Style Guide, 3rd Edition Edited by Anne M. Coghill and Lorrin Garson. Oxford University Press, New York.

2006. xiv + 430 pp. 18 x 20.5 cm. ISBN 13: 978 0 8412 3999 9 にて記載されている。

【 0 2 1 5 】

【 化 1 7 】



ベンゾフラン-2-カルボニトリル

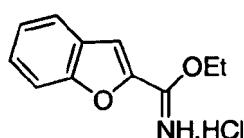
ピリジン ( 5 . 4 1 g , 0 . 0 6 8 4 m o l ) は、室温にてエタノール ( 1 0 0 m l ) およびヒドロキシルアミン H C l ( 2 . 8 3 g , 4 1 m m o l ) 中の 2 ベンゾフランカルボキシアルデヒドの攪拌溶液 ( 5 g , 3 4 . 2 m m o l ) に加えられた。この混合物は反応完了まで 2 時間の間 9 0 で加熱され、室温まで冷やされ、その後濃縮された。その結果生じた残留物は水 ( 2 0 0 m l ) と混合され、E t O A c ( 3 x 2 0 0 m l ) で抽出され、食塩水 ( 1 0 0 m l ) で洗浄され、乾燥され ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、濃

縮されて黄色の液体であるベンゾフラン 2 オキシム生成物 ( 5 . 5 g , 99 . 8 % ) を提供した。R<sub>f</sub> は 0 . 7 である ( P e t e t h e r : E t O A c 比は 9 : 5 : 0 . 5 ) 。この生成物はさらなる精製をせずにニトリルに変換された。無水酢酸 ( 3 . 8 g , 37 . 3 m m o l ) は、15 分に亘って 0 でトリエチルアミン ( 25 m l ) 中のベンゾフラン 2 オキシム ( 5 . 5 g , 186 m m o l ) の攪拌溶液に加えられ、2 時間の間 90 で加熱された。その反応が完了した時、それは室温まで冷やされ、水 ( 100 m l ) で冷却され、酢酸エチル ( 2 × 100 m l ) で抽出され、食塩水 ( 50 m l ) で洗浄され、乾燥され ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> ) 、濃縮されて淡黄色の固体である未精製のベンゾフラン 2 カルボニトリル ( 4 . 2 g , 87 . 5 % ) を提供した。R<sub>f</sub> は 0 . 8 である ( P e t e t h e r : E t O A c 比は 9 : 1 ) 。<sup>1</sup> H N M R ( 300 M H z , C D C l<sub>3</sub> ) : 7 . 6 ( d , 1 H , J = 6 H z ) ; 7 . 59 7 . 35 ( m , 4 H ) 。

10

【 0 2 1 6 】

【 化 1 8 】



ベンゾフラン-2-エチルアミド塩酸塩

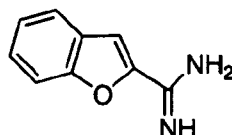
20

無水エタノール ( 14 . 88 m l , 26 . 4 m m o l ) は、トルエン ( 40 m l ) 中のベンゾフラン-2-カルボニトリル ( 4 . 2 g , 29 . 3 m m o l ) の氷冷された攪拌溶液に加えられた。乾燥 H C l ガスは 2 時間の間 0 で反応混合物に送られ、36 時間の間反応完了まで室温で攪拌し続けた。その反応混合物は真空下にて 40 で濃縮され、p e t e t h e r ( 100 m l ) で洗浄され、10 時間の間真空下で乾燥されて灰白色の固体であるベンゾフラン 2 エチルアミド塩酸塩 ( 5 g , 91 % ) を提供した。R<sub>f</sub> は 0 . 4 である ( P e t e t h e r : E t O A c 比は 8 : 2 ) 。<sup>1</sup> H N M R ( 300 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) : 8 . 35 ( s , 1 H ) , 8 . 1 ( d , 1 H , J = 7 . 8 H z ) , 7 . 79 7 . 31 ( m , 4 H ) , 4 . 66 ( q , 2 H , J = 7 H z ) , 1 . 47 ( t ) , 3 H , J = 7 H z ) 。 M / e ( M + 1 ) : 190

30

【 0 2 1 7 】

【 化 1 9 】



ベンゾフラン-2-カルボキサミジン

40

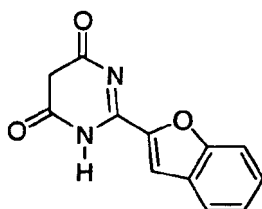
メタノール性アンモニア ( 50 m l , 79 . 3 m m o l ) は室温でメタノール ( 25 m l ) 中のベンゾフラン-2-エチルアミド塩酸塩 ( 5 g , 26 . 4 m o l ) の攪拌溶液に加えられ、36 時間の間攪拌された。反応混合物は反応完了まで濃縮された。その濃縮物はメタノール ( 20 m l ) 中で溶解され、飽和メタノール性 H C l で酸化して pH を 1 から 2 に調整した。その後、その反応混合物は濃縮され、8 時間の間真空下で乾燥されて灰白色の固体であるベンゾフラン 2-カルボキサミジン ( 4 g , q u a n t . ) を提供した。R<sub>f</sub> は 0 . 14 である ( P e t e t h e r : E t O A c 比は 7 : 3 ) 。<sup>1</sup> H N M R ( 300 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) : 9 . 79 ( b r s , 2 H ) , 9 . 42 ( b r s , 1 H ) , 8 . 32 ( b r s 1 H ) , 7 . 88 ( m , 1 H ) , 7 . 70 (

50

m, 1 H), 7.58 (m, 1 H), 7.40 (m, 1 H)。M/e (M+1): 161。

【0218】

【化20】



2-(ベンゾフラン-2-イル)ピリミジン-4,6(1H,5H)-ジオン

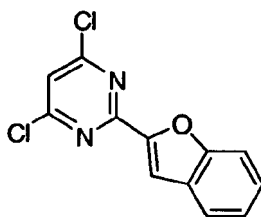
10

メタノール中の新たに調製したナトリウムメトキシド(2.646 g, 49.0 mmol)は、室温で30分に亘ってメタノール(20 ml)中のベンゾフラン-2-カルボキサミジン(3 g, 12.3 mmol)の攪拌溶液に一滴ずつ加えられた。ジメチルマロン酸塩(1.4 ml, 12.3 mmol)はその反応混合物に加えられ、12時間の間40度で攪拌し続けた。その反応が完了した時、それは水(100 ml)で希釈され、1.5 N 塩酸で酸化してpHを2から3に調整した。その得られた固体は濾過され、水(50 ml)、ジエチルエーテル(50 ml)およびクロロホルム(25 ml)で洗浄され、真空下で乾燥されて黄色の固体である2-(ベンゾフラン-2-イル)ピリミジン-4,6(1H,5H)-ジオン(1.5 g, 51%)を提供した。R<sub>f</sub>は0.1である(pet ether: EtOAc比は7:3)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.6 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 5.4 (br s, 1H)。M/e (M+1): 229。

20

【0219】

【化21】



2-(ベンゾフラン-2-イル)-4,6-ジクロロピリミジン

30

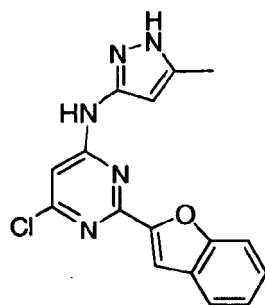
ジエチルイソプロピルアミン(2.52 ml, 26.2 mmol)は、室温でPOCl<sub>3</sub>(7.33 ml, 79 mmol)中の2-(ベンゾフラン-2-イル)ピリミジン-4,6(1H,5H)-ジオン(2 g, 8.8 mmol)の攪拌溶液に加えられた。付加が完了した時、その反応混合物は反応完了まで16時間の間90度で加熱された。その反応混合物はその後室温まで冷やされ、氷冷水(50 ml)で冷却され、酢酸エチル(275 ml)で抽出され、水(25 ml)、10% NaHCO<sub>3</sub>溶液(25 ml)、食塩水(25 ml)で洗浄され、乾燥され(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮されて未精製の生成物を提供した。その未精製の生成物はメタノールで攪拌され、その固体は濾過されて黄色の固体である2-(ベンゾフラン-2-イル)-4,6-ジクロロピリミジン(1.5 g, 65%)を提供した。R<sub>f</sub>は0.3である(Pet ether: EtOAc比は9:1)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.99 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H)。M/e (M+1): 265。

40

50

【 0 2 2 0 】

【 化 2 2 】



2-(ベンゾフラン-2-イル)-6-クロロ-N-(5-メチル-1H-  
ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4-アミン

10

5 - メチル 3 アミノピラゾール ( 0 . 6 5 g , 6 . 7 m m o l ) は、ジメチルアセトアミド ( 1 0 m l ) 中の 2 - ( ベンゾフラン 2 イル ) - 4 , 6 - ジクロロピリミジン ( 1 . 5 g , 5 . 7 m m o l ) の攪拌溶液に加えられた。ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 8 1 2 m l , 8 . 5 m m o l ) は、室温でその反応混合物に加えられ、その後ヨウ化ナトリウム ( 1 . 2 7 g , 8 . 5 m m o l ) に加えられた。その後、その反応混合物は 2 4 時間の間 9 0 で加熱された。その反応混合物はその後室温まで冷やされ、氷冷水 ( 5 0 m l ) で冷却され、酢酸エチル ( 2 × 1 0 0 m l ) で抽出され、10 % 重炭酸ナトリウム溶液 ( 2 5 m l ) 、食塩水 ( 2 5 m l ) で洗浄され、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥されて濃縮された。その得られた固体はメタノールとともに攪拌され、メタノール ( 2 5 m l ) で濾過され、真空下で乾燥されて黄色の固体である 2 - ( ベンゾフラン 2 イル ) - 6 - クロロ - N - ( 5 - メチル 1 H - ピラゾール 3 イル ) ピリミジン 4 アミン ( 0 . 9 5 g , 4 4 パーセント ) を提供した。R<sub>f</sub> は 0 . 4 である (  $\text{CHCl}_3$  :  $\text{MeOH}$  比は 9 : 1 ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 3 0 0 M H z ,  $\text{DMSO}-d_6$  ) : 1 2 . 1 5 ( s , 1 H ) , 1 0 . 4 7 ( s , 1 H ) , 7 . 8 5 ( d , 1 H ,  $J = 7 . 4 \text{ Hz}$  ) , 7 . 7 3 - 7 . 6 5 ( m , 3 H ) , 7 . 4 8 - 7 . 4 3 ( m , 1 H ) , 7 . 3 6 - 7 . 3 1 ( m , 1 H ) , 7 . 0 9 ( s , 1 H ) , 7 . 0 4 ( s , 1 H ) , 2 . 2 6 ( s , 3 H ) 。  $M/e$  (  $M + 1$  ) : 3 2 6 。

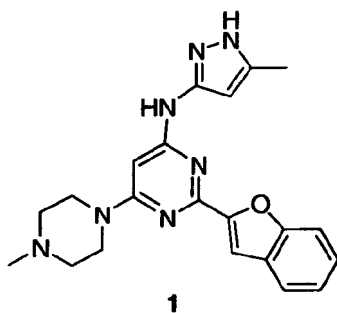
20

30

【 0 2 2 1 】

【 化 2 3 】

## 例1



2-(ベンゾフラン-2-イル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-  
イル)ピリミジン-4-アミン

40

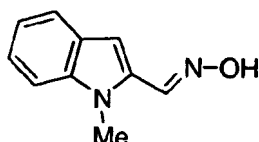
N - メチルピペラジン ( 1 . 5 m l ) は室温で 2 - ( ベンゾフラン 2 イル ) - 6 - クロロ - N - ( 5 - メチル 1 H - ピラゾール 3 イル ) ピリミジン 4 アミン ( 0 . 3 g , 0 . 9 m m o l ) に加えられ、3 時間の間 9 0 度で加熱された。その反応混

50

合物はその後室温まで冷やされ、水 (25 ml) で冷却された。得られた固体は濾過され、水 (25 ml) で洗浄され、メタノール中の 2% クロロホルムを用いたカラムクロマトグラフィーを経て精製され、灰白色の固体である 2 - (ベンゾフラン 2 - イル) - N - (5 - メチル 1H - ピラゾール 3 - イル) - 6 - (4 - メチルピペラジン 1 - イル) ピリミジン 4 - アミン (30 mg, 9.85%) を提供した。R<sub>f</sub> は 0.5 である (CHCl<sub>3</sub> : MeOH 比は 9 : 1)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.73 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.62 - 7.60 (m, 2H), 7.44 - 7.41 (m, 1H), 7.34 - 7.32 (m, 1H), 6.4 (br s, 1H), 6.2 (br s, 1H), 3.92 (br s, 4H), 3.3 (br s, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。M/e (M + 1) : 390.3; HPLC 純度 : > 92%。

【0222】

【化24】

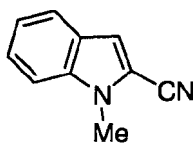


1-メチル-1H-インドール-2-オキシム

ピリジン (9.93 g, 125.6 mmol)、およびその後ヒドロキシルアミン塩酸 (5.2 g, 75.3 mmol) は室温でエタノール (300 ml) 中の 1 - メチルインドール 2 - カルボキシアルデヒド (10 g, 62.81 mmol) の攪拌溶液に加えられ、反応完了まで 2 時間の間 90 度で加熱された。その反応混合物はその後濃縮された。その濃縮物は水 (200 ml) と混合され、EtOAc (3 x 250 ml) で抽出された。その混合有機物は食塩水 (200 ml) で洗浄され、乾燥され (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮されて黄色の固体である 1 - メチル 1H - インドール 2 - オキシム (11 g, 100%) を提供した。R<sub>f</sub> は 0.14 である (Pet ether : EtOAc 比は 9 : 1)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 8.32 (s, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.86 (s, 1H)。M/e (M + 1) : 175.2。

【0223】

【化25】



1-メチル-1H-インドール-2-カルボニトリル

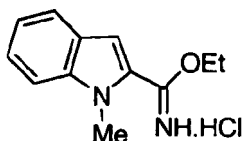
アセトアルデヒド (12.88 g, 126.2 mmol) はトリエチルアミン (200 ml) 中の 1 - メチルインドール 2 - オキシム (11 g, 63.1 mmol) の攪拌溶液に加えられ、反応完了まで 2 時間の間 90 度で加熱された。その反応混合物は室温まで冷やされ、水 (300 ml) と混合され、酢酸エチル (2 x 250 ml) で抽出された。その混合有機物は食塩水 (200 ml) で洗浄され、乾燥され (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、そして濃縮された。その未精製生成物はポリエチレン中の 3% EtOAc でのカラムによって精製され、白色の固体である 1 - メチル 1H - インドール 2 - カルボニトリル (7 g, 71 パーセント) を提供した。R<sub>f</sub> は 0.6 である (Pet ether : EtOAc 比は 8 : 2)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 7.69 - 7.67 (m, 1H), 7.61 - 7.59 (m, 1H), 7.41 - 7.38 (m, 2



H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 3.88 (s, 3H)。M/e (M + 1) : 157。

【0224】

【化26】



1-メチル-1H-インドール-2-エチルアミド塩酸塩

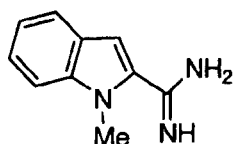
10

無水エタノール (23.8 ml, 403.6 mmol) はトルエン (200 ml) 中の1-メチル-1H-インドール-2-カルボニトリル (7 g, 44.8 mmol) の氷冷された攪拌溶液に加えられた。乾燥HClガスは2時間の間0℃で反応混合物を通じて泡立てられ、攪拌は36時間の間室温で続けられた。その反応混合物は40℃で真空下に濃縮され、pet ether (200 ml) で洗浄され、真空下で乾燥されて暗褐色の固体である1-メチル-1H-インドール-2-エチルアミド塩酸塩 (9 g, 99パーセント) を提供した。R<sub>f</sub> は0.5である (PE : EtOAc比は6 : 4)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 11.79 (br s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.66 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 4.72 (q, 2H, J = 8 Hz), 3.95 (s, 3H), 1.41 (t, 3H, J = 8 Hz)。M/e (M + 1) : 203.1。

20

【0225】

【化27】



1-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミジン

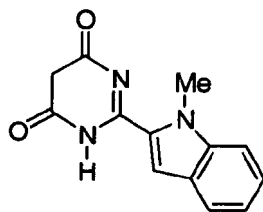
30

メタノール性アンモニア (27 ml, 222.4 mmol) は室温でメタノール (50 ml) 中の1-メチル-1H-インドール-2-エチルアミジン塩酸塩 (9 g, 44.4 mmol) の攪拌溶液に加えられ、36時間の間攪拌された。その反応混合物は濃縮され、その後メタノール (50 ml) 中で溶解され、飽和メタノール性HClで酸化してpHを1から2にした。その後、その反応混合物は濃縮され、真空下で乾燥されて暗褐色の固体である1-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミジン (7.7 g, quant.) を提供した。R<sub>f</sub> は0.4である (CHCl<sub>3</sub> : MeOH比は8 : 2)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.48 (br s, 1H), 9.46 (br s, 2H), 7.72 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 3.88 (s, 3H)。M/e (M + 1) : 174。

40

【0226】

## 【化 2 8】



2-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)ピリミジン-4,6(1H,5H)-ジオン

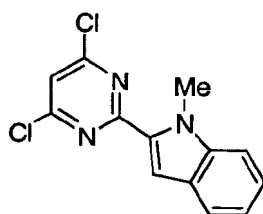
メタノール (100 ml) 中の新たに調製したナトリウムメトキシド (11.9 g, 222.2 mmol) は、室温で30分に亘ってメタノール (100 ml) 中の1-メチル 1H-インドール 2 カルボキシアミジン (7.7 g, 44.4 mmol) およびジメチルマロン酸塩 (7.04 g, 53.3 mmol) の攪拌溶液に一滴ずつ加えられた。その後その反応混合物は45℃まで加熱され、そして12時間の間攪拌された。その反応混合物はその後減圧下で濃縮され、水 (150 ml) で希釈され、そして1.5 N 塩酸で酸化してpHを2から3に調整した。その沈殿物はブフナー漏斗にて分離され、水 (200 mL)、その後ジエチルエーテル (100 ml) で洗浄され、真空下で乾燥されて茶色の固体である2-(1-メチル 1H-インドール 2 イル)ピリミジン 4,6(1H,5H)-ジオン (7 g, 65%) を提供した。R<sub>f</sub> は0.5である (CHCl<sub>3</sub>: MeOH比は9:1)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.4 (br s, 1H), 11.43 (br s, 1H), 7.64 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.39 (s, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.09 (s, 3H)。M/e (M+1) : 242。

10

20

【0227】

## 【化 2 9】



2-(4,6-ジクロロピリミジン-2-イル)-1-メチル-1H-インドール

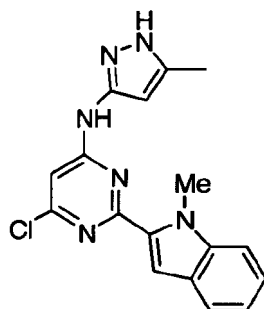
30

ジエチルイソプロピルアミン (10 ml) は、0℃でPOCl<sub>3</sub> (150 ml) 中の2-(1-メチル 1H-インドール 2 イル)ピリミジン 4,6(1H,5H)ジオン (7 g, 29 mmol) の攪拌溶液に加えられ、16時間の間90℃まで加熱された。その反応混合物は濃縮され、氷冷水 (200 ml) と混合され、そして酢酸エチル (3 x 200 ml) で抽出された。その混合有機物は1.5 N HCl (2 x 200 ml) および食塩水 (200 ml) で洗浄され、乾燥され (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮されて未精製生成物を提供した。その未精製生成物はpet ether中の20% EtOAcを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製され、淡黄色の固体である2-(4,6-ジクロロピリミジン 2 イル) 1-メチル 1H-インドール (4 g, 50%) を提供した。R<sub>f</sub> は0.7である (Pet ether: EtOAc比は9:1)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.87 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.48 (s, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 4.15 (s, 3H)。M/e (M+1) : 279。

40

【0228】

## 【化 3 0】



6-クロロ-2-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4-アミン

10

5   メチル   3   アミノピラゾール (0.2 g, 2.1 mmol) は、ジメチルアセトアミド (15 ml) 中の 2   (4,6   ジクロロピリミジン   2   イル)   1   メチル 1H   インドール (0.5 g, 1.7 mmol) の攪拌溶液に加えられた。ジイソプロピルエチルアミン (0.46 ml, 2.6 mmol) はその後室温でその反応混合物に加えられ、その後ヨウ化カリウム (0.44 g, 2.6 mmol) に加えられた。その混合物は 24 時間の間 90   で加熱され、室温まで冷やされた。その混合物は氷冷水 (50 ml) で冷却され、酢酸エチル (3 x 100 ml) で抽出され、そしてその混合有機物は 10 % 重炭酸ナトリウム溶液 (100 ml)、食塩水 (50 ml) で洗浄され、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥されて濃縮された。その得られた固体は pet ether 中の 30 % EtOAc を用いたカラムによって精製され、淡黄色の固体である 6   クロロ 2   (1   メチル   1H   インドール   2   イル)   N   (5   メチル   1H   ピラゾール   3   イル)   ピリミジン-4   アミン (0.42 g, 69 %) を提供した。R<sub>f</sub> は 0.5 である (PE: EtOAc 比は 1:1)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.62 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.35 (s, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.20 (br s, 1H), 4.19 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。M/e (M+1): 339。

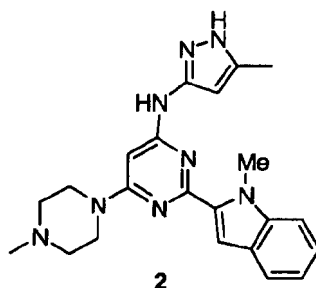
20

30

## 【0229】

## 【化 3 1】

## 例2



2-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

40

N   メチルピペラジン (0.6 ml) は室温で 6   クロロ 2   (1   メチル   1H   インドール   2   イル)   N   (5   メチル   1H   ピラゾール   3   イル)   ピリミジン 4   アミン (0.4 g, 1.2 mmol) に加えられ、2 時間の間 90   で加熱された後室温まで冷やされた。その反応混合物は水 (25 ml) で冷却され、2 時間の間攪拌された。その結果生じた沈殿物はブフナー漏斗で分離され、水 (25 ml) で洗浄され

50

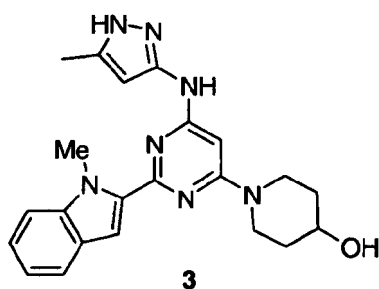
た。その沈殿物はMeOHおよびジエチルエーテルとともに碎いて粉末にすることによってさらに精製され、灰白色の固体である2-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン(30 mg, 9.85%)を提供した。 $R_f$ は0.2である(CHCl<sub>3</sub>:MeOHまたは9:1)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.60 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.39 (br s, 1H), 6.19 (br s, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.7 (br s, 4H), 2.57 (br s, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。M/z (M+1): 403、HPLC純度:>99%。

10

【0230】

【化32】

## 例3



20

3  
1-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-2-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-オール

ピペラジン-1-オール(0.5 ml)は室温で6-クロロ-2-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4-アミン(0.2 g, 0.6 mmol)に加えられ、その反応混合物は2時間の間90度まで加熱された。その反応混合物は水(10 ml)で冷却されて沈殿物を生じ、その沈殿物はブフナー漏斗で分離されて白色の固体である1-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-2-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-オール(175 mg, 70.07%)を生じさせる。 $R_f$ は0.4である(CHCl<sub>3</sub>:MeOH比は9:1)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.89 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.70 (br s, 1H), 6.02 (br s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.04-4.01 (m, 2H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.22 (t, 2, J = 12 Hz), 2.21 (s, 3H), 1.98 (br s, 2H), 1.42-1.37 (m, 2H)。M/e (M+1): 404.1、HPLC純度:>94%。

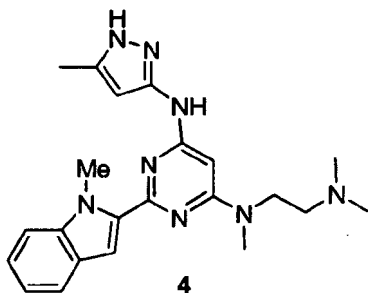
30

40

【0231】

## 【化 3 3】

例4



N<sup>4</sup>-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N<sup>4</sup>-メチル-2-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

10

N, N, N' トリメチルエタン 1,2 ジアミン (0.5 ml) は室温で 6 クロロ 2 (1 メチル-) 1H インドール 2 イル) N (5 メチル 1H ピラゾール 3 イル) ピリミジン 4 アミン (0.2 g, 0.6 mmol) に加えられ、2 時間の間 90 度まで加熱された。その反応混合物は水 (10 ml) で冷却された。その得られた固体はブフナー漏斗で分離され、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で洗浄されて N<sup>4</sup> (2 (ジメチルアミノ)エチル) N<sup>4</sup> メチル 2 (1 メチル 1H インドール 2 イル) N<sup>6</sup> (5 メチル 1H ピラゾール 3 イル) ピリミジン 4,6 ジアミン (13 mg, 5.65%) を提供した。R<sub>f</sub> は 0.4 である (CHCl<sub>3</sub>: MeOH 比は 9:1)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.87 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.23 7.18 (m, 2H), 7.07 7.05 (m, 1H), 6.50 (br s, 1H), 6.03 (br s, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.66 (br s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.46 2.43 (m, 2H), 2.20 (s, 9H)。M/e (M+1): 405.1、HPLC 純度: > 98%。

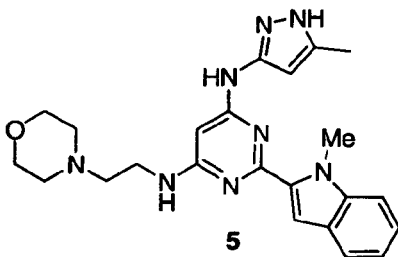
20

30

## 【0 2 3 2】

## 【化 3 4】

例5



2-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N<sup>6</sup>-(2-モルホリノエチル)ピリミジン-4,6-ジアミン

40

4 (2 アミノエチル) モルホリン (0.5 ml) は室温で 6 クロロ 2 (1 メチル) 1H インドール 2 イル) N (5 メチル 1H ピラゾール 3 イル) ピリミジン 4 アミン (0.20 g, 0.6 mmol) に加えられ、2 時間の間 90 度で加熱された。その反応混合物は室温まで冷やされ、水 (25 ml) で冷却された。その得られた固体は撹拌され、ブフナー漏斗で分離され、水 (25 ml) で洗浄された。その未精製生成物はクロロホルム中の 2.5% メタノールを用いたカラムクロマトグラフィーを経て精製され、灰白色の固体である 2 (1 メチル 1H インド

50

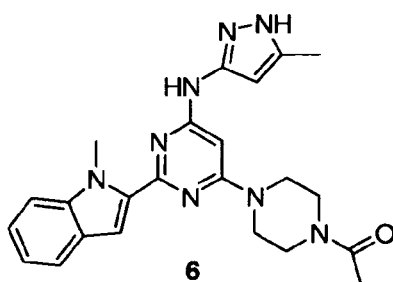
ール 2 イル) N<sup>4</sup> (5 メチル 1H ピラゾール 3 イル) N<sup>6</sup> (2  
 モルホリノエチル)ピリミジン 4,6 ジアミン (145 mg, 69%) を提供した。  
 R<sub>f</sub> は 0.5 である (CHCl<sub>3</sub>: MeOH; 9:1)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  
 CD<sub>3</sub>OD): 7.60 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.43 (d, 1H, J  
 = 7.6 Hz), 7.26 2.41 (m 1H), 7.17 (s, 1H), 7.  
 09 7.05 (m, 1H), 6.13 (br s, 1H), 6.05 (br s,  
 1H), 4.17 (s, 3H), 3.71 (t, 4H, J = 4 Hz), 3.52  
 (br s, 2H), 2.64 (t, 2H, J = 4 Hz), 2.55 (br s,  
 4H), 2.28 (s, 3H)。M/e (M<sup>+</sup>): 431.6、HPLC 純度: >  
 97%。

10

【0233】

【化35】

## 例6



20

1-4-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-2-(1-メチル-1H-インドール-2-  
 イル)ピリミジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル)エタノン

N アセチルピペラジン (0.5 ml) は室温で 6 クロロ 2 (1 メチル 1  
 H インドール 2 イル) N (5 メチル 1H ピラゾール 3 イル)ピリミ  
 ジン 4 アミン (0.2 g, 0.6 mmol) に加えられ、その反応混合物は2時  
 間の間 90 °C まで加熱され、その後水で冷却される。その得られた固体はブフナー漏斗で  
 分離され、真空下で乾燥されて 146 (5 メチル 1H ピラゾール 3 イル  
 アミノ) 2 (1 メチル 1H インドール 2 イル)ピリミジン 4 イル)  
 ピペラジン 1 イル)エタノン (200 mg, 74.07%) を提供する。R<sub>f</sub> は 0  
 .4 である (CHCl<sub>3</sub>: MeOH 比は 9:1)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMS  
 O-d<sub>6</sub>): 11.92 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.62 (d, 1  
 H, J = 8 Hz), 7.52 (d, 1 H, J = 8 Hz), 7.24 7.2  
 0 (m, 2 H), 7.08 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.63 (br  
 s, 1H), 6.03 (br s, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.63 3.  
 57 (m, 8H), 2.21 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。M/e (M<sup>+</sup>): > 97%。

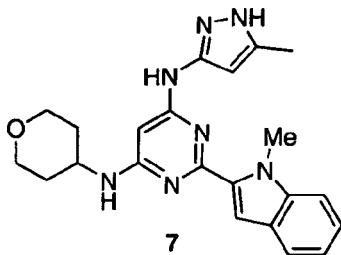
30

【0234】

40

## 【化 3 6】

例7



N<sup>4</sup>-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-ピリミジン-4,6-ジアミン

10

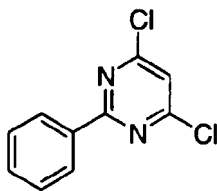
20

30

4 アミノテトラヒドロピラン (0.4 ml) は室温で6 クロロ 2 (1 メチル 1 H インドール 2 イル) N (5 メチル 1 H ピラゾール 3 イル) ピリミジン 4 アミン (0.20 g, 0.6 mmol) に加えられ、14時間の間90で加熱され、その後水 (25 ml) で冷却される。その結果生じた沈殿物は撹拌され、ブフナー漏斗を用いて分離され、水 (25 ml) で洗浄される。その未精製生成物はpet ether中の50% EtOAcを用いたカラムクロマトグラフィーを用いて精製され、灰白色の固体であるN<sup>4</sup> (テトラヒドロ 2 H ピラン 4 イル) 2 (1 メチル 1 H インドール 2 イル) N<sup>6</sup> (5 メチル 1 H ピラゾール 3 イル)-ピリミジン 4,6 ジアミン (75 mg, 86%) を提供する。R<sub>f</sub> は0.2である (PE: EtOAc比は9:1)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.60 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.26 7.7.22 (m 1H), 7.17 (s, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.10 (br s, 1H), 5.99 (br s, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.00 3.98 (m, 3H), 3.56 (t, 2H, J = 8 Hz), 2.29 (s, 3H), 2.03 2.00 (m, 2H), 1.62 1.57 (m, 2H)。M/e (M+1): 404、HPLC純度: >96%。

## 【0235】

## 【化 3 7】



4,6-ジクロロ-2-フェニルピリジミン

40

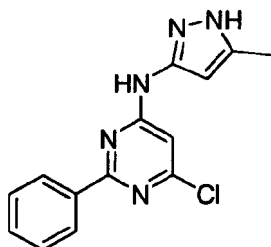
N ブチルリチウム (3.22 g, 50.3 mmol、およびヘキサン中では1.6 N) は 78 で30分に亘ってテトラヒドロフラン (70 mL) 中のプロモベンゼン (7.9 g, 50.3 mmol) の撹拌溶液に一滴ずつ加えられ、反応は2時間の間撹拌して続行された。そこで発生したフェニルリチウムは 78 で45分に亘ってテトラヒドロフラン (50 mL) 中の4,6 ジクロロピリジミン (5 g, 33.5 mmol) の撹拌溶液に一滴ずつ加えられ、反応30分の間撹拌して続行された。その後、その反応混合物はゆっくりと0まで加熱され、水 (100 ml) で冷却され、テトラヒドロフラン (70 mL) 中に溶解したDDQ (7 g, 30.8 mmol) が一部ずつ加えられて10分の間撹拌された。その後、その反応混合物は10% NaOH (50 mL) で洗浄され、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 mL) で抽出され、食塩水 (100 mL) で洗浄

50

され、乾燥されて ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 濃縮された。その濃縮された生成物は *pet ether* を用いたシリカカラムクロマトグラフィーを経て精製され、白色の固体である 4,6-ジクロロ-2-フェニルピリジミン (例 21、2.6 g, 35%) を提供した。 $R_f$  は 0.3 である (100% PE)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.41 8.39 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.58 7.50 (m, 3H)。m/e ( $M+1$ ): 224.8。

【0236】

【化38】



6-クロロ-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-フェニルピリミジン-4-アミン

10

3-アミノ-5-メチルピラゾール (1.3 g, 13.3 mmol) は、室温でジメチルアセトアミド (25 mL) およびジイソプロピルエチルアミン (2.15 g, 16.7 mmol) 中の 21 (2.5 g, 11.1 mmol) の混合物の攪拌溶液に加えられた。その後、ヨウ化ナトリウム (2.5 g, 16.7 mmol) は同一の温度でその反応混合物に加えられた。付加終了後、反応混合物は 16 時間の間 80 で加熱された。反応完了後、反応混合物は室温まで冷やされ、氷冷水で冷却され、EtOAc (3 x 100 mL) で抽出され、水 (100 mL)、食塩水 (100 mL) で洗浄され、乾燥されて ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 濃縮された。濃縮生成物の精製は *pet ether* 中の 25% 酢酸エチルを用いたシリカカラムクロマトグラフィーを経て行われ、灰白色の固体である 6-クロロ-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-フェニルピリミジン-4-アミン (2 g, 63%) を提供した。 $R_f$  は 0.3 である (PE: EtOAc 比は 6:4)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.37 8.34 (m, 2H), 7.49 7.47 (m, 3H), 7.10 (br s, 1H), 6.23 (br s, 1H), 2.33 (s, 3H)。m/e ( $M+1$ ): 285.9。

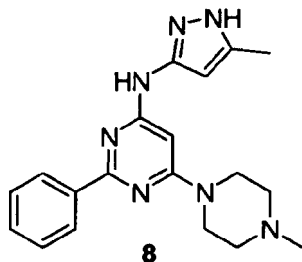
20

30

【0237】

【化39】

例8



N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-フェニルピリミジン-4-アミン

40

N-メチルピペラジン (0.3 mL) は 6-クロロ-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-フェニルピリミジン-4-アミン (100 mg, 0.4 mmol)

50



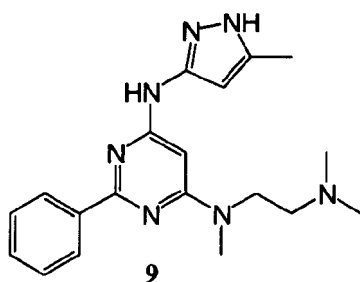
o 1) に加えられ、5 時間の間 90 で加熱された。反応完了後、その反応混合物は室温まで冷やされ、水 (15 mL) で冷却され、濾過されて水 (10 mL)、PE (50 mL) で洗浄された。その得られた固体はジクロロメタン：ポリエチレンとともに碎いて粉末にされ、灰白色の固体である N<sup>4</sup> (5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6 (4-メチルピペラジン-1-イル)-2-フェニルピリミジン-4-アミン (80 mg, 66%) を提供した。R<sub>f</sub> は 0.3 である (CHCl<sub>3</sub> : MeOH 比は 9:1)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.35, 8.33 (m, 2H), 7.45, 7.43 (m, 3H), 6.37 (br s, 1H), 6.15 (br s, 1H), 3.74 (br s, 4H), 2.62, 2.60 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。m/e (M+1): 350.2、HPLC 純度: > 98%。

10

【0238】

【化40】

例9



20

N<sup>4</sup>-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-フェニルピリミジン-4,6-ジアミン

N, N, N'-トリメチルエチレンジアミン (0.3 mL) は室温で 6 クロロ N<sup>4</sup> (5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-フェニルピリミジン-4-アミン (0.100 g, 0.4 mmol) に加えられ、6 時間の間 100 で加熱された。反応完了後、その反応混合物は室温まで冷やされ、水 (15 mL) で冷却され、10 分の間 30 攪拌されて濾過された。その結果濾過された生成物はジクロロメタン：pet. ether とともに碎いて粉末にされ、灰白色の固体である N<sup>4</sup> (2-(ジメチルアミノ)エチル)-N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-フェニルピリミジン-4,6-ジアミン (50 mg, 35%) を提供した。R<sub>f</sub> は 0.25 である (CHCl<sub>3</sub> : MeOH 比は 9:1)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.34 (br s, 2H), 7.43 (br s, 3H), 6.26 (br s, 1H), 6.15 (br s, 1H), 3.86 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 3.10 (s, 3H), 2.64 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.38 (s, 6H), 2.30 (s, 3H)。m/e (M+1): 352.1、HPLC 純度: 98%。

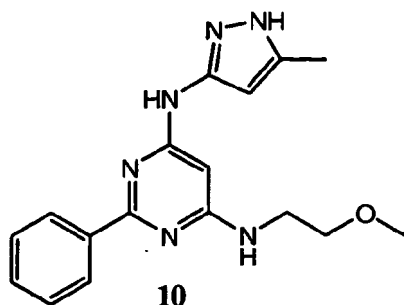
30

40

【0239】

## 【化 4 1】

例10



**10**  
N<sup>4</sup>-(2-メトキシエチル)-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-フェニルピリミジン-4,6-ジアミン

10

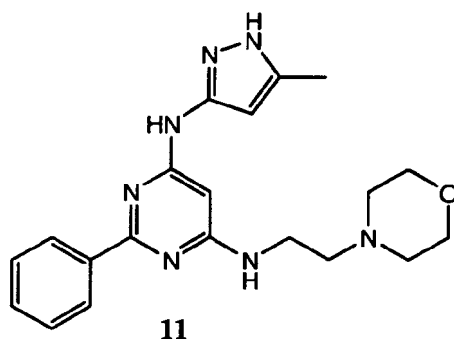
2-メトキシエチルアミン (0.2 mL) は室温で6-クロロ-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-フェニルピリミジン-4-アミン (0.100 g, 0.4 mmol) に加えられ、16時間の間95℃で加熱された。反応完了後、その反応混合物は室温まで冷やされ、水 (25 mL) で冷却され、EtOAc (2 x 25 mL) で抽出され、食塩水 (25 mL) で洗浄され、乾燥されて (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 濃縮された。その濃縮生成物はポリエチレン中の90% EtOAcを用いた中性アルミナカラムクロマトグラフィーを経て精製され、薄茶色の固体であるN<sup>4</sup>-(2-メトキシエチル)-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-フェニルピリミジン-4,6-ジアミン (41 mg, 37%) を提供した。R<sub>f</sub> は0.4である (100% EtOAc)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.30, 8.27 (m, 2H), 7.47, 7.45 (m, 3H), 6.14 (br s, 1H), 6.04 (br s, 1H), 3.63, 3.59 (m, 4H), 3.41 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。m/e (M+1): 325.1、HPLC純度: >96%。

20

【0240】

## 【化 4 2】

例11



**11**  
N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N<sup>6</sup>-(2-モルホリノエチル)-2-フェニルピリミジン-4,6-ジアミン

30

40

4-(2-アミノエチル)モルホリン (0.3 mL) は室温で6-クロロ-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-フェニルピリミジン-4-アミン (0.100 g, 0.4 mmol) に加えられ、8時間の間100℃で加熱された。反応完了後、その反応混合物は室温まで冷やされ、水 (15 mL) で冷却され、攪拌されて濾過された。その濾過された生成物はクロロホルム中の4% MeOHを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーを経て精製され、灰白色の固体であるN<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N<sup>6</sup>-(2-モルホリノエチル)-2-フェニルピリミジン

50

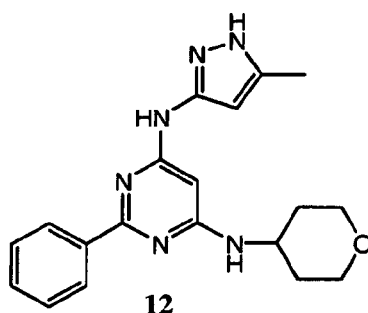
4,6 ジアミン (45 mg, 30 %) を提供した。R<sub>f</sub> は 0.25 である (CHCl<sub>3</sub>: MeOH 比は 9:1)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.31, 8.30 (m, 2H), 7.48, 7.47 (m, 3H), 6.39 (br s, 1H), 6.17 (br s, 1H), 3.76, 3.74 (m, 4H), 3.58 (br s, 2H), 2.70 (t, 2H, J = 8 Hz), 2.62 (br s, 4H), 2.33 (s, 3H)。m/e (M+1): 380.3、HPLC 純度: 99 %。

【0241】

【化43】

10

例12



20

N<sup>4</sup>-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-フェニル  
ピリミジン-4,6-ジアミン

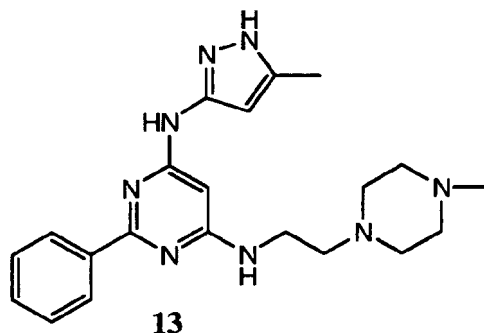
4 アミノテトラヒドロピラン (0.3 mL) は室温で 6 クロロ N (5 メチル 1H ピラゾール 3 イル) 2 フェニルピリミジン 4 アミン (0.100 g, 0.4 mmol) に加えられ、40 時間の間 95 で加熱された。反応完了後、その反応混合物は室温まで冷やされ、水 (15 mL) で冷却され、攪拌されて濾過された。その濾過されて得られた物質はポリエチレン中の 40 % EtOAc を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーを経て精製され、薄茶色の固体である N<sup>4</sup> (テトラヒドロ 2H ピラン 4 イル) N<sup>6</sup> (5 メチル 1H ピラゾール 3 イル) 2 フェニルピリミジン 4,6 ジアミン (24 mg, ~20 %) を提供した。R<sub>f</sub> は 0.4 である (PE: EtOAc 比は 3:7)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.29, 8.26 (m, 2H), 7.47, 7.45 (m, 3H), 6.09 (br s, 1H), 6.01 (br s, 1H), 4.09 (br s, 1H), 4.02, 3.98 (m, 2H), 3.62, 3.56 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.06, 2.03 (m, 2H), 1.65, 1.55 (m, 2H)。m/e (M+1): 351.2、HPLC 純度: >97 %。

30

【0242】

## 【化 4 4】

例13

**13**

N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N<sup>6</sup>-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-2-フェニルピリミジン-4,6-ジアミン

10

20

30

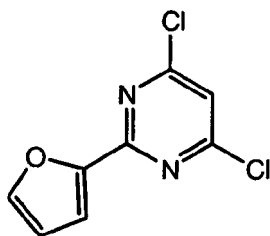
40

50

1 (2 アミノエチル) 4 メチルピペラジン (0.3 mL) は室温で 6 クロロ N (5 メチル 1H ピラゾール 3 イル) 2 フェニルピリミジン 4 アミン (0.100 g, 0.4 mmol) に加えられ、8時間の間100 °Cで加熱された。反応完了後、その反応混合物は室温まで冷やされ、水 (15 mL) で冷却され、攪拌されて濾過された。その濾過された生成物はクロロホルム中の 5 % MeOH を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーを経て精製され、灰白色の固体である N<sup>4</sup> (5 メチル 1H ピラゾール 3 イル) N<sup>6</sup> (2 (4 メチルピペラジン 1 イル) エチル) 2 フェニルピリミジン 4,6 ジアミン (14 mg, 9%) を提供した。R<sub>f</sub> は 0.25 である (CHCl<sub>3</sub>: MeOH 比は 9:1)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.29 8.27 (m, 2H), 7.48 7.44 (m, 3H), 6.12 (br s, 1H), 6.04 (br s, 1H), 3.54 (br s, 2H), 2.77 2.69 (m, 10H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。m/e (M+1): 393.1、HPLC 純度: >75%。

## 【0243】

## 【化 4 5】



4,6-ジクロロ-2-(フラン-2-イル)ピリミジン

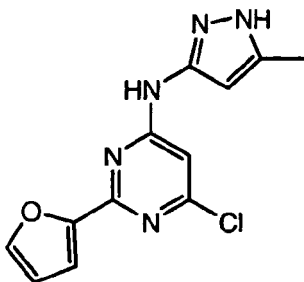
フラン (214 mL, 30. mmol) はジエチルエーテル (30 mL、無水) 中に溶解され、0 °C まで冷やされた。n ブチルリチウム (Aldrich, ヘキサン中で) 2.06 M, 14.8 mL, 1 eq) は 15 分以上の間一滴ずつ加えられた。付加の後に氷浴は取り除かれ、その混合物は 1 時間の間室温で攪拌された。その 2 リチオフラン溶液はドライアイスアセトニトリル浴にて冷やされ、ジエチルエーテル (無水、88 mL) 中の 2,4 ジクロロピリミジン (4.34 g, 29.4 mmol) は 15 分以上の間一滴ずつ加えられた。その混合物はドライアイス浴にて 30 分の間攪拌され、その後さらに 30 分の間 0 °C で攪拌された。その反応混合物は酢酸溶液 (1.5 mL 酢酸, 0.5 mL 水, 5 mL テトラヒドロフラン) および DDQ (テトラヒドロフラン (25 mL) 中で 5.9 g) の付加によって冷却された。その混合物は室温で 5 分の間攪拌

され、氷浴にて冷やされ、 $\text{NaOH}$  (3 M, 10 mL) が加えられてさらに5分の間撹拌された。その混合物は水およびエーテル(それぞれ~100 mL)で希釈され、分液漏斗に移された。その反応混合物からの沈殿物は廃棄された。その層は分離され、水層はエーテル(2 x 100 mL)で洗浄され、そしてその混合有機物は水(100 mL)および食塩水(100 mL)で洗浄された。その有機物は脱色炭で脱色され、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥され、濾過され、回転蒸発されて一晩中真空下で乾燥された。その生成物はフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル比が98:2から90:10の勾配)によって精製され、4,6-ジクロロ-2-(フラン-2-イル)ピリミジン(1.79 g, 収量28%)を生じた。 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.71-7.68 (m, 1H), 7.47 (dd,  $J = 0.80$ , 3.4 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.62 (dd,  $J = 1.6$ , 3.4 Hz, 1H)。

10

【0244】

【化46】



20

6-クロロ-2-(フラン-2-イル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4-アミン

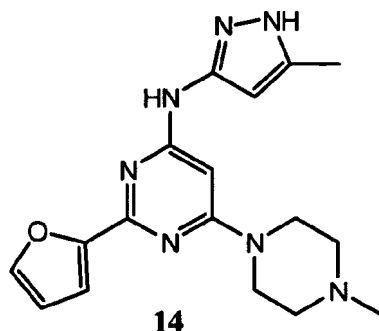
4,6-ジクロロ-2-(フラン-2-イル)ピリミジン(3.3 g, 15.3 mmol)はN,N-ジメチルアセトアミド(無水、25 mL)中に溶解され、5-メチル-3-アミノピラゾール(1.78 g, 1.2 eq, 18.4 mmol)、ヨウ化ナトリウム(3.45 g, 1.5 eq, 23 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(4 mL, 1.5 eq, 23 mmol)はその溶液に加えられた。その混合物は55℃まで加熱され、18時間の間撹拌された。その混合物は室温まで冷やされ、水および酢酸エチル(それぞれ~50 mL)で希釈された。その層は分離され、その有機層は $\text{NaHCO}_3$ (飽和、3 x 50 mL)および食塩水(50 mL)で洗浄された。その有機物は $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥され、濾過されて減圧下で濃縮された。その未精製生成物は酢酸エチルおよびヘキサンで結晶化され、6-クロロ-2-(フラン-2-イル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4-アミン(1.67 g, 6.1 mmol, 40%)を生じた。 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.48 (br s, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (br s, 1H), 6.60-6.55 (m, 1H), 6.0 (br s, 1H), 2.36 (s, 3H)。

30

【0245】

## 【化 4 7】

例14



2-(フラン-2-イル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-ピリミジン-4-アミン

10

20

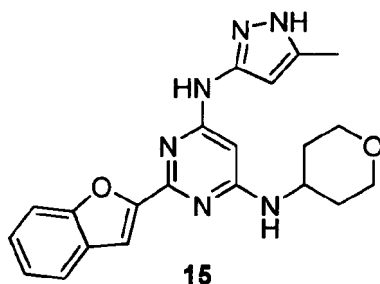
30

6 クロロ 2 (フラン 2 イル) N (5 メチル 1 H ピラゾール 3 イル) ピリミジン 4 アミン (100 mg, 0.363 mmol) は N,N ジメチルアセトアミド (無水、2 mL) 中に溶解され、N メチルピペラジン (0.122 mL, 1.09 mmol, 3 eq) はその溶液に加えられた。その混合物は 18 時間の間 105 で加熱された。その反応混合物は酢酸エチルおよび水 (それぞれ ~ 50 mL) で希釈され、その層は分離された。その水層は酢酸エチル (2 x 50 mL) で洗浄され、その混合有機物は NaHCO<sub>3</sub> (飽和、2 x 50 mL) および食塩水 (50 mL) で洗浄された。その有機層は Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥され、濾過されて回転蒸発された。その未精製生成物はメタノールおよびエーテルでの結晶化、およびその後シリカゲル上の酢酸エチル/ヘキサンを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製され、2 (フラン 2 イル) N (5 メチル 1 H ピラゾール 3 イル) 6 (4 メチルピペラジン 1 イル) ピリミジン 4 アミン (2.1 mg, 収量 1.7 %) を生じた。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 0.95, 3.39 Hz, 1H), 7.14 (br s, 1H), 6.52 (dd, J = 1.7, 3.39 Hz, 1H), 5.82 (br s, 1H), 3.77-3.65 (m, 4H), 2.56-2.46 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。

【0 2 4 6】

【化 4 8】

例15



2-(ベンゾフラン-2-イル)-N<sup>4</sup>-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-ピリミジン-4,6-ジアミン

40

50

4 アミノテトラヒドロピラン ( 1 . 5 m l ) は室温で 2 ( ベンゾフラン 2 イル ) 6 クロロ N ( 5 メチル 1 H ピラゾール 3 イル ) ピリミジン 4 アミン ( 3 g , 0 . 0 4 3 6 m o l ) に加えられ、48 時間の間 90 で加熱された。その後、その反応混合物は室温まで冷やされ、水 ( 1 0 0 m l ) で冷却され、クロロホルム ( 3 x 5 0 m l ) で抽出され、そして濃縮された。その濃縮されて得られた生成物はクロロホルム中の 1 % M e O H を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーを経て精製され、灰白色の固体である 2 ( ベンゾフラン 2 イル ) N 4 ( テトラヒドロ 2 H ピラン 4 イル ) N 6 ( 5 メチル 1 H ピラゾール 3 イル ) ピリミジン 4 , 6 ジアミン ( 1 . 5 g , 4 1 . 7 % ) を提供した。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( C H C l<sub>3</sub> : M e O H 比は 9 : 1 ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD); 7.70 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 7.59 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 7.54 (s, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 6.20 (br s, 1H), 6.05 (br s, 1H), 4.02-3.97 (m, 3H), 3.63-3.56 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 2H)。m/e (M+1): 391.1、HPLC 純度: >98 %。

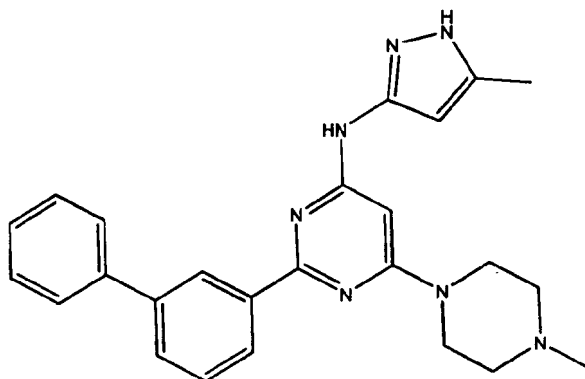
10

【 0 2 4 7 】

【 化 4 9 】

## 例16

20



30

2-(ビフェニル-3-イル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

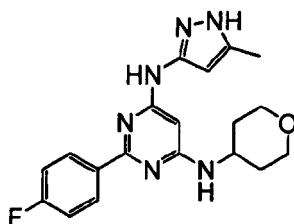
例 1 9 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 4 である ( C H C l<sub>3</sub> : M e O H 比は 9 : 1 ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD); 8.63 (s, 1H), 8.33 (d, 1H, J= 7.8 Hz), 7.72-7.70 (m, 3H), 7.55-7.46 (m, 3H), 7.39-7.35 (m, 1H), 6.35 (brs, 1H), 6.18 (brs, 1H), 3.76 (brs, 4H), 2.61 (brs, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.31(s, 3H)。m/e (M+1): 426.2、HPLC 純度: >98%。

【 0 2 4 8 】

【 化 5 0 】

## 例19

40



2-(4-フルオロフェニル)-N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N<sup>6</sup>-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

例 1 9 は例 1 9 6 と同一の基本手順に従って調製された。

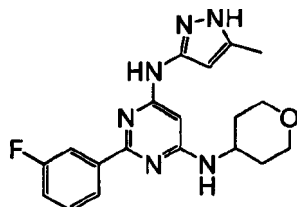
50

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 8.37-8.25 (m, 2H), 7.11 (t, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 6.28 (br s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.78-4.58 (m, 5H), 4.00 (dt, 2H,  $J = 11.6, 3.4$  Hz), 4.07-3.83 (brs, 1H), 3.55 (td, 2H,  $J = 11.5, 2.0$  Hz), 2.31 (s, 3H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.65-1.47 (m, 2H)。HPLC純度 >97%。

【 0 2 4 9 】

【 化 5 1 】

#### 例20



2-(3-フルオロフェニル)- $\text{N}^4$ -(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)- $\text{N}^6$ -(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

10

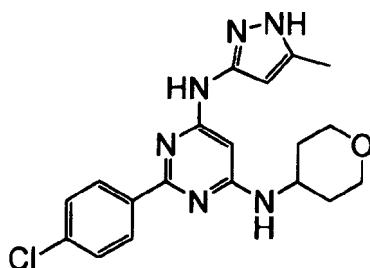
例 2 0 は例 1 9 6 と同一の基本手順に従って調製された。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 8.10 (app. d, 1H,  $J = 7.8$  Hz), 8.00 (app. d, 1H,  $J = 10.6$  Hz), 7.47-7.32 (m, 1H), 7.18-7.05 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.08-3.85 (m, 3H), 3.55 (t, 2H,  $J = 11.5$  Hz), 2.31 (s, 3H), 2.12-1.97 (m, 2H), 1.65-1.45 (m, 2H)。HPLC純度 >98%。

20

【 0 2 5 0 】

【 化 5 2 】

#### 例22



2-(4-クロロフェニル)- $\text{N}^4$ -(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)- $\text{N}^6$ -(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

30

例 2 2 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.29 (d,  $J=9$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J=9$  Hz, 2H), 6.93 (s, 可換H, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.78 (s, 可換H, 1H), 4.03 (m, 3H), 3.58 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.13-2.02 (m, 2H), 1.68-1.49 (m, 2H)。

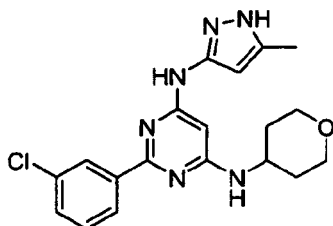
40

【 0 2 5 1 】



【化 5 3】

例23



2-(3-クロロフェニル)-N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N<sup>6</sup>-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

10

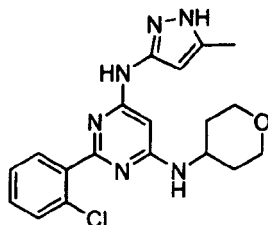
例 2 3 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 4 である ( 1 0 0 % E t O A c ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.30 (s, 1H), 8.24-8.22 (m, 1H), 7.43-7.42 (m, 2H), 6.15 (br s, 1H), 6.06 (br s, 1H), 4.02-3.98 (m, 3H), 3.62-3.56 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.05-2.02 (m, 2H), 1.61-1.57 (m, 2H)。m/e (M+1): 386.3、HPLC純度: >96%。

【 0 2 5 2 】

20

【化 5 4】

例24



2-(2-クロロフェニル)-N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N<sup>6</sup>-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

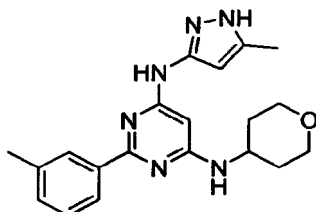
30

例 2 4 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 4 である ( C H C l <sub>3</sub> : M e O H 比は 9 : 1 ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.61 (br s, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 6.25 (br s, 1H), 5.93 (br s, 1H), 3.97-3.94 (m, 3H), 3.55-3.49 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.00-1.98 (m, 2H), 1.59-1.55 (m, 2H)。m/e (M+1): 385.1、HPLC純度: >90%。

【 0 2 5 3 】

【化 5 5】

例26



N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N<sup>6</sup>-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-*m*-トリルピリミジン-4,6-ジアミン

10

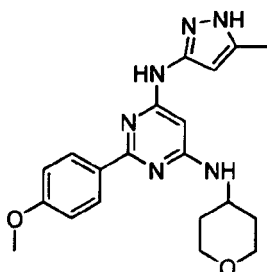
例 2 6 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 4 である ( 1 0 0 % E t O A c ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.09 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 7.34-7.26 (m, 2H), 6.13 (br s, 1H), 6.02 (br s, 1H), 4.01-3.98 (m, 3H), 3.64-3.56 (t, 2H, J= 9 Hz), 2.42 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.05-2.02 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 2H)。m/e (M+1): 365.1、HPLC純度: >98%。

【 0 2 5 4】

【化 5 6】

20

例28



2-(4-メトキシフェニル)-N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N<sup>6</sup>-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

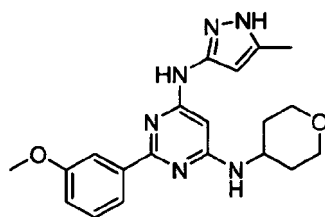
30

例 2 8 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 5 である ( 1 0 0 % 酢酸エチル ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.23 (d, 2H, J= 8.9 Hz), 6.99 (d, 2H, J= 8.9 Hz), 6.05 (br s, 2H), 4.01-3.98 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.86-3.55 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.05-2.02 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 2H)。m/e (M+1): 381、HPLC純度: >93 %。

【 0 2 5 5】

【化 5 7】

例29



10

2-(3-メトキシフェニル)-N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N<sup>6</sup>-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

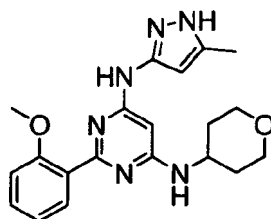
例 2 9 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 2 5 である ( 1 0 0 % E t O A c ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.88-7.86 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.00 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 6.17 (br s, 1H), 6.11 (br s, 1H), 4.01-3.97 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.61-3.55 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.05-2.02 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 2H)。m/e (M+1): 381.2、HPLC純度: >93%。

【 0 2 5 6 】

20

【化 5 8】

例30



30

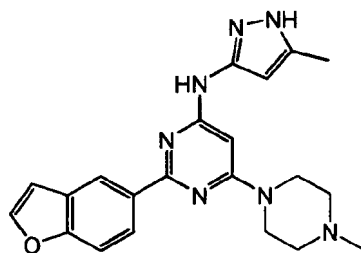
2-(2-メトキシフェニル)-N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N<sup>6</sup>-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

例 3 0 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 4 である ( 1 0 0 % E t O A c ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.82 (br s, 1H), 7.44-7.40 (s, 1H), 7.14 (d, J= 7.7, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.10 (br s, 1H), 5.80 (br s, 1H), 3.98-3.93 (m, 6H), 3.58-3.52 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 2H)。m/e (M+1): 381.2、HPLC純度: >98%。

【 0 2 5 7 】

【化 5 9】

例31



10

2-(ベンゾフラン-5-イル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

例 3 1 は例 1 9 6 と同一の基本手順に従って調製された。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

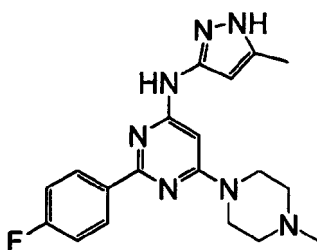
8.64 (s, 1H), 8.39 (dd,  $J=2$ , 9 Hz, 1H), 7.66 (d,  $J=2$  Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.26 (br s, 1H), 6.87-6.85 (M, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.82-3.70 (m, 4H), 2.59 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

20

【 0 2 5 8 】

【化 6 0】

例32



30

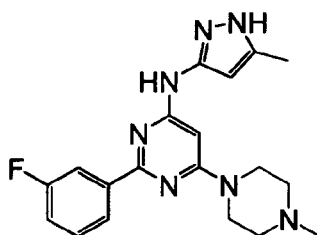
2-(4-フルオロフェニル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

例 3 2 は例 1 9 6 と同一の基本手順に従って調製された。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 8.43-8.28 (m, 2H), 7.10 (app. t, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 6.84 (s, 1H), 6.42 (brs, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.80-3.64 (m, 4H), 2.58-2.44 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。HPLC純度 >98%。

【 0 2 5 9 】

【化 6 1】

例33



40

2-(3-フルオロフェニル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

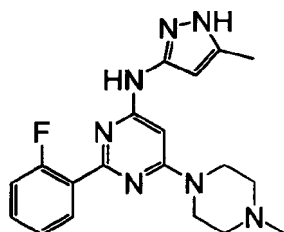
50

例 3 3 は例 1 9 6 と同一の基本手順に従って調製された。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 9.35 (brs, 1H), 8.19-8.11 (m, 1H), 8.10-8.01 (m, 1H), 7.45-7.33 (m, 1H), 7.17-7.06 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.48 (brs, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.80-3.66 (m, 4H), 2.56-2.44 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。HPLC純度 >98%。

【 0 2 6 0 】

【 化 6 2 】

例34



2-(2-フルオロフェニル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

10

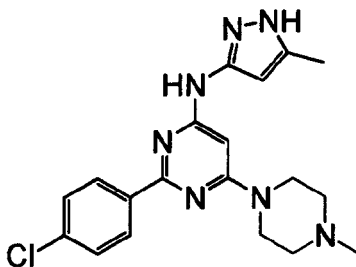
例 3 4 は例 1 9 6 と同一の基本手順に従って調製された。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 8.05 (t, 1H,  $J = 7.1$  Hz), 7.43-7.28 (m, 2H), 7.25-7.08 (m, 2H), 6.33 (brs, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.78-3.60 (m, 4H), 2.59-2.40 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。

20

【 0 2 6 1 】

【 化 6 3 】

例35



2-(4-クロロフェニル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

30

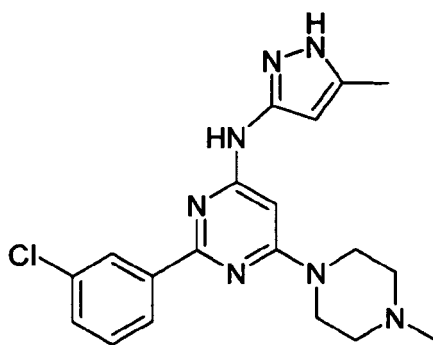
例 3 5 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.31 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 7.42 (d,  $J=8$  Hz, 2H), 6.35 (m, 1H), 6.11 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 2H), 2.59-2.48 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

40

【 0 2 6 2 】

【化 6 4】

例36



2-(3-クロロフェニル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

10

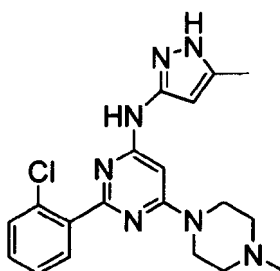
例 3 6 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.33 (s, 1H), 8.29 (br s, 1H), 7.43 (br s, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.73 (br s, 4H), 2.58-2.56 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。m/e (M+1): 384.1、HPLC 純度: >97 %。

20

【 0 2 6 3 】

【化 6 5】

例37



2-(2-クロロフェニル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

30

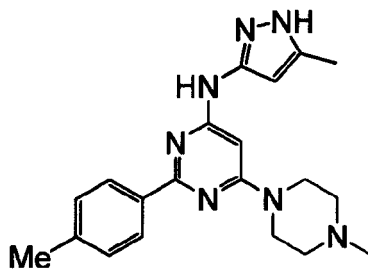
例 3 7 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。 $R_f$  は 0.3 である ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl} : \text{MeOH}$  比は 9 : 1)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 9.31 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 6.70 (br s, 1H), 5.94 (br s, 1H), 3.50 (br s, 4H), 2.36 (br s, 4H), 2.19 (m, 3H), 2.12 (s, 3H)。m/e (M+1): 384.1、HPLC 純度: >95 %。

40

【 0 2 6 4 】

【化 6 6】

例38



10

N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-p-トリルピリミジン-4-アミン

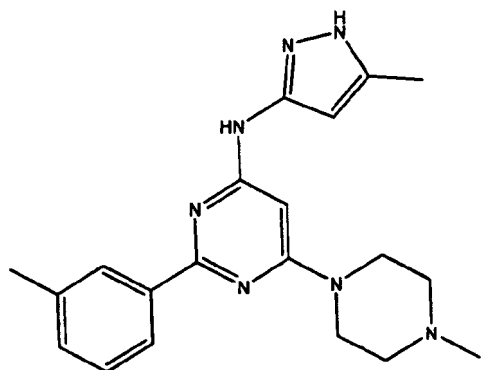
例 3 8 は例 1 9 6 と同一の基本手順に従って調製された。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 9.53 (brs, 1H), 8.24 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 7.24 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 7.00 (s, 1H), 6.39 (brs, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.79-3.66 (m, 4H), 2.56-2.43 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.30 9s, 3H)。HPLC純度 >95%。

【 0 2 6 5】

【化 6 7】

20

例39



30

N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-m-トリルピリミジン-4-アミン

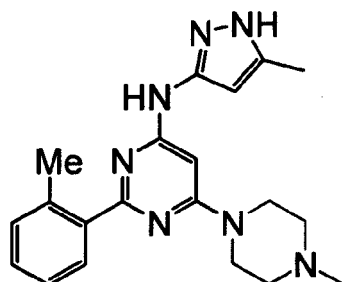
例 3 9 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。 $R_f$ は0.4である(9:1  $\text{CHCl}_3$ : MeOH)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 11.88 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.25 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 6.75 (brs, 1H), 6.01 (brs, 1H), 3.58 (brs, 4H), 2.43 (brs, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。m/e ( $M+1$ ): 364.2、HPLC純度: >93%。

40

【 0 2 6 6】

【化 6 8】

例40



N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-oxo-1-フェニルピリミジン-4-アミン

10

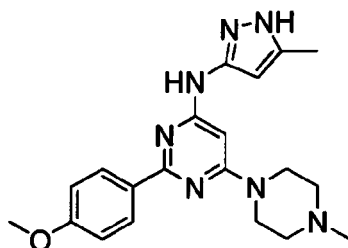
例 4 0 は例 1 9 6 と同一の基本手順に従って調製された。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): d 7.67-7.57 (m, 1H), 7.35-7.17 (m, 3H), 6.42 (brs, 1H), 5.99 (brs, 1H), 3.74-3.59 (m, 4H), 2.61-2.44 (m, 4H), 2.48 (d, 3H,  $J = 3.3$  Hz), 2.33 (d, 3H,  $J = 3.5$  Hz), 2.26 (s, 3H)。

【 0 2 6 7 】

20

【化 6 9】

例41



2-(4-メトキシフェニル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

30

例 4 1 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。 $R_f$  は 0 . 4 である ( $\text{CHCl}_3$  :  $\text{MeOH}$  比は 9 : 1 )。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.29 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 6.98 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.35 (br s, 1H), 6.15 (br s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (br s, 4H), 2.78 (br s, 4H), 2.57 (br s, 3H), 2.37 (br s, 3H)。m/e ( $M+1$ ): 380.2、HPLC 純度: >98%。

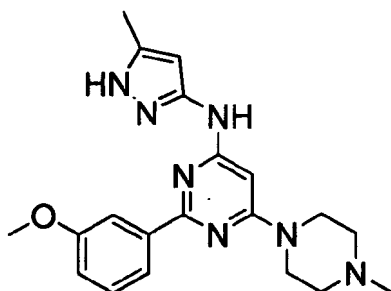
40

【 0 2 6 8 】



【化 7 0】

例42



2-(3-メトキシフェニル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

10

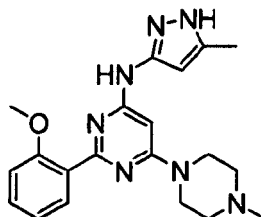
例 4 2 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 4 である ( C H C l<sub>3</sub> : M e O H 比は 9 : 1 )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.93-7.91 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.01 (d, 1H, J=7.4 Hz), 6.37 (br s, 1H), 6.18 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (t, J= 4.8 Hz, 4H), 2.57 (t, J= 4.8 Hz, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。m/e (M+1): 380.2、HPLC 純度: >98%。

20

【 0 2 6 9】

【化 7 1】

例43



2-(2-メトキシフェニル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

30

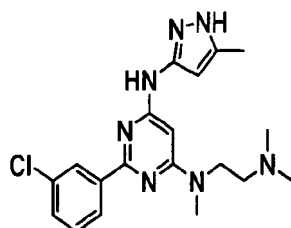
例 4 3 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 4 である ( C H C l<sub>3</sub> : M e O H 比は 9 : 1 )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.82 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, J=8.3 Hz, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 7.06 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.97-6.90 (m, 1H), 6.70 (br s, 1H), 5.60 (br s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.49 (br s, 4H), 2.37 (br s, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.16 (s, 1H)。m/e (M+1): 380.2、HPLC 純度: >97%。

40

【 0 2 7 0】

## 【化 7 2】

例49



2-(3-クロロフェニル)-N<sup>4</sup>-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

10

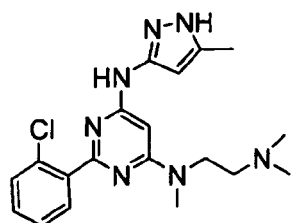
例 4 9 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 4 である ( D C M : M e O H 比は 9 : 1 ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.36 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.43-7.41 (m, 2H), 6.28 (br s, 1H), 6.12 (br s, 1H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.65-2.64 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 2.31 (s, 3H)。m/e (M+1): 385.1、HPLC純度: >98%。

【 0 2 7 1 】

【化 7 3】

20

例50



2-(2-クロロフェニル)-N<sup>4</sup>-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

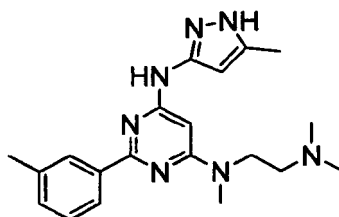
30

例 5 0 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( C H C l <sub>3</sub> : M e O H 比は 9 : 1 ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.67 (br s, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 6.26 (br s, 1H), 5.95 (br s, 1H), 3.78 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.66 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.26 (s, 3H)。m/e (M+1): 386.2、HPLC純度: >95%。

【 0 2 7 2 】

【化 7 4】

例52



N<sup>4</sup>-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-m-トリルピリミジン-4,6-ジアミン

10

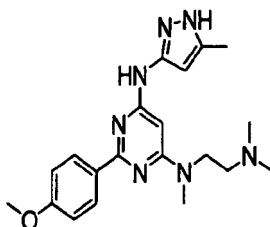
例 5 2 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( C H C l <sub>3</sub> : M e O H ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.17 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.26 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 6.26 (br s, 1H), 6.13 (br s, 1H), 3.88 (t, , J= 7.2 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.66 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.39 (s, 6H), 2.30 (s, 3H)。m/e (M+1): 366.2、HPLC純度: >96%。

【 0 2 7 3】

【化 7 5】

20

例54



N<sup>4</sup>-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-(4-メトキシフェニル)-N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

30

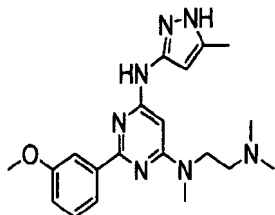
例 5 4 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( C H C l <sub>3</sub> : M e O H 比は 9 : 1 ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 6.18 (br s, 1H), 6.14 (br s, 1H), 3.86-3.82 (m, 5H), 3.08 (s, 3H), 2.62 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.29 (s, 3H)。m/e (M+1): 382.2、HPLC純度: >98%。

【 0 2 7 4】

40

## 【化 7 6】

例55



N<sup>4</sup>-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-(3-メトキシフェニル)-N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

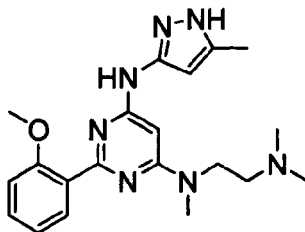
10

例 5 5 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( C H C l<sub>3</sub> : M e O H は 9 : 1 ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.93 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.56-7.32 (m, 1H), 7.00 (d, J= 8 Hz, 1H), 6.24 (br s, 1H), 6.15 (br s, 1H), 3.87-3.84 (m, 5H), 3.09 (s, 3H), 2.66 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.29 (s, 3H)。m/e (M+1): 382.2、HPLC純度: >96%。

【 0 2 7 5】

【化 7 7】

例56



N<sup>4</sup>-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-(2-メトキシフェニル)-N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

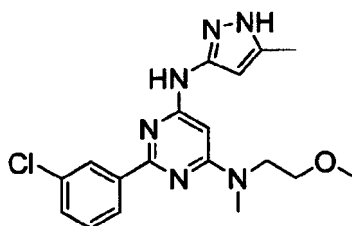
30

例 5 6 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 4 である ( 9 : 1 D C M : M e O H ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.22 (br s, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.68 (br s, 1H), 5.56 (br s, 1H), 4.07 (br s, 2H), 3.84 (br s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.63-2.59 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.24 (s, 3H)。m/e (M+1): 382.1、HPLC純度: >98%。

【 0 2 7 6】

## 【化 7 8】

例62



10

2-(3-クロロフェニル)-N<sup>4</sup>-(2-メトキシエチル)-N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

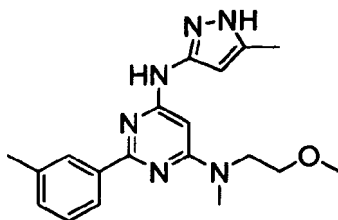
例 6 2 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 4 である ( 1 0 0 % E t O A c ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.34-8.27 (m, 2H), 7.43 (br s, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.92-3.80 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。m/e (M+1): 373.3、HPLC純度: >95%。

【 0 2 7 7 】

【化 7 9】

20

例65



N<sup>4</sup>-(2-メトキシエチル)-N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-m-トリルピリミジン-4,6-ジアミン

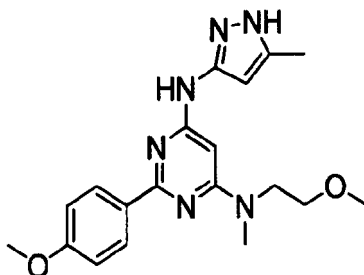
30

例 6 5 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 4 である ( 1 0 0 % E t O A c ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.14 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.26 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.19 (br s, 1H), 6.11 (br s, 1H), 3.87 (d, 2H, J= 5.6 Hz), 3.66 (d, J= 5.6 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。m/e (M+1): 353.2、HPLC純度: >99 %。

【 0 2 7 8 】

【化 8 0】

例67



10

N<sup>4</sup>-(2-メトキシエチル)-2-(4-メトキシフェニル)- N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

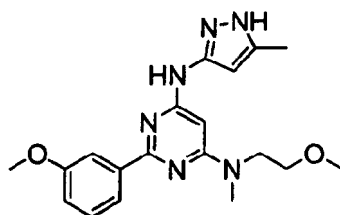
例 6 7 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 4 である ( 1 0 0 % E t O A c ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.27 (d, 2H, J= 8.8 Hz), 6.98 (d, , J= 8.8 Hz, 2H), 6.13 (br s, 2H), 3.85-3.83 (m, 5H), 3.65 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。m/e (M+1): 369.2、HPLC純度: >95%。

20

【 0 2 7 9】

【化 8 1】

例68



30

N<sup>4</sup>-(2-メトキシエチル)-2-(3-メトキシフェニル)- N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

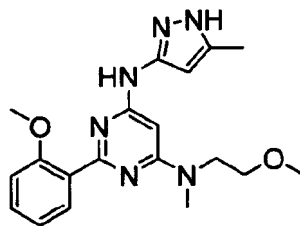
例 6 8 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( 1 0 0 % E t O A c ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.89 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.88-3.84 (m, 5H), 3.66 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。m/e (M+1): 369.2、HPLC純度: >96%。

40

【 0 2 8 0】

## 【化 8 2】

## 例69



10

N<sup>4</sup>-(2-メトキシエチル)-2-(2-メトキシフェニル)- N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ピリミジン-4,6-ジアミン

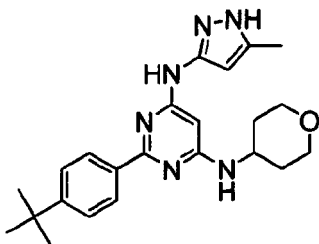
例 6 9 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 4 である ( 1 0 0 % E t O A c ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.21 (br s, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.21-7.06 (m, 2H), 5.70 (br s, 1H), 5.55 (br s, 1H), 4.07 (br s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.64 (br s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。m/e (M+1): 369.1、HPLC純度: >96%。

20

【 0 2 8 1】

【化 8 3】

## 例 70



30

2-(4-tert-ブチルフェニル)-N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N<sup>6</sup>-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピリミジン-4,6-ジアミン

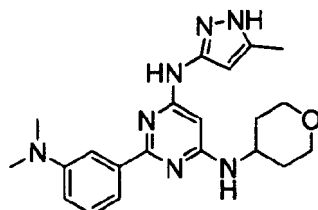
例 7 0 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 5 である ( 1 0 0 % E t O A c ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.20 (d, 2H, J= 8.5 Hz), 7.49 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 6.15 (br s, 1H), 6.10 (br s, 1H), 4.02-3.99 (m, 3 H), 3.62-3.59 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.60-1.58 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)。m/e (M+1): 407.2、HPLC純度: >98 %。

40

【 0 2 8 2】

## 【化 8 4】

例74



2-(3-(ジメチルアミノ)フェニル)-N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N<sup>6</sup>-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

10

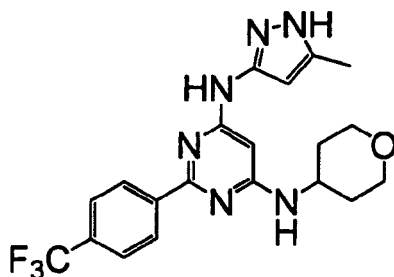
例 7 4 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 5 である ( 1 0 0 % E t O A c ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.78 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J= 7.3 Hz), 7.30-7.26 (m, 1H), 6.91-6.90 (m, 1H), 6.15 (s, 2H), 4.01-3.99 (m, 3H), 3.61-3.60 (m, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.64 (m, 2H)。m/e (M+1): 394.1、HPLC純度: >95 %。

【 0 2 8 3】

【化 8 5】

20

例79



N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N<sup>6</sup>-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4,6-ジアミン

30

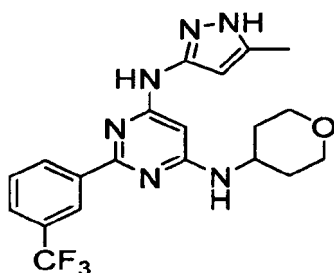
例 7 9 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8 . 46 (d, J=8 Hz, 2H), 7.71 (d, J=8 Hz, 2H), 6.86 (br s, 1H), 6.37 (br s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.09-3.98 (m, 3H), 3.65-3.54 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.67-1.51 (m, 2H)。

【 0 2 8 4】



## 【化 8 6】

## 例80



N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N<sup>6</sup>-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4,6-ジアミン

10

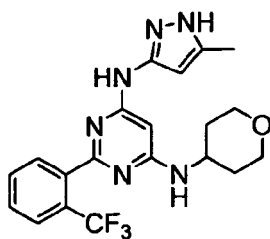
例 8 0 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( 1 0 0 % E t O A c ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.65 (s, 1H), 8.57 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 6.18 (br s, 1H), 6.05 (br s, 1H), 4.07-4.00 (m, 3H), 3.58 (t, J= 11.2 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.05-2.02 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H)。m/e (M+1): 419、HPLC純度: >94%。

20

【 0 2 8 5】

【化 8 7】

## 例81



N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N<sup>6</sup>-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4,6-ジアミン

30

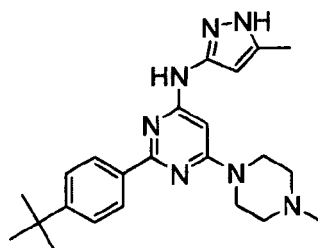
40

例 8 1 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 5 である ( 1 0 0 % E t O A c ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.77 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.71-7.58 (m, 3H), 6.24 (br s, 1H), 5.93 (br s, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.96-3.94 (m, 2H), 3.53-3.3.46 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.97-1.93 (m, 2H), 1.59-1.49 (m, 2H)。m/e (M+1): 419.1、HPLC純度: >97%。

【 0 2 8 6】

## 【化 8 8】

例82



2-(4-tert-ブチルフェニル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

10

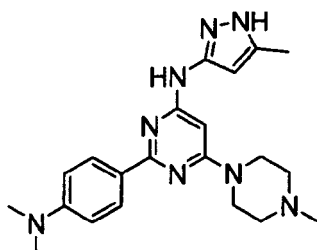
例 8 2 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 4 である ( C H C l<sub>3</sub> : M e O H 比は 9 : 1 )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.26 (d, 2H, J= 7.7 Hz), 7.49 (d, , J=7.7 Hz, 2H), 6.35 (br s, 1H), 6.17 (br s, 1H), 3.73 (br s, 4H), 2.58-2.56 (m, 4H), 2.30 (s, 3 H), 2.19 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)。m/e (M+1): 406.2、HPLC純度: > 98%。

20

【 0 2 8 7】

【化 8 9】

例85



2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

30

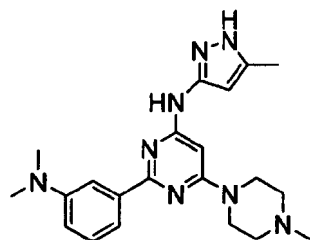
例 8 5 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( C H C l<sub>3</sub> : M e O H 比は 9 : 1 )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.83 (br s, 1H), 9.08 (br s, 1H), (8.15 (d, J= 8.9 Hz, 2H), 6.75 (d, J= 8.9 Hz, 1H, ), 6.50 (br s, 1H), 6.07 (br s, 1H), 3.55 (br s, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.40-2.38 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。m/e (M+1): 393.2、HPLC純度: >95 %。

40

【 0 2 8 8】

【化 9 0】

例86



10

2-(3-(ジメチルアミノ)フェニル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

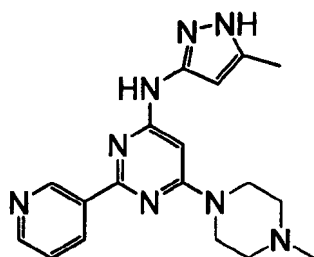
例 8 6 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 4 である ( C H C l<sub>3</sub> : M e O H 比は 9 : 1 ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.84 (br s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.28 (br s, 1H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.73 (br s, 4H), 3.01 (s, 6H), 2.58 (br s, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。m/e (M+1): 393 . 2、HPLC純度: > 98%。

20

【 0 2 8 9】

【化 9 1】

例89



30

N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-アミン

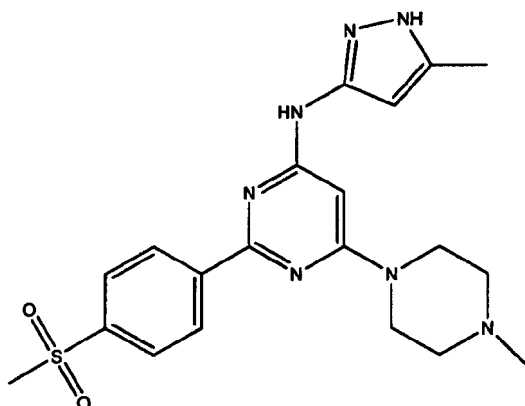
例 8 9 は例 1 9 6 と同一の基本手順に従って調製された。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.57 (s, 1H), 8.68-8.55 (m, 1H), 8.1 (br s, 1H), 7.39-7.30 (m, 1H), 6.4 (br s, 1H), 6.0 (br s, 1H), 3.75-3.59 (m, 4H), 2.54-2.38 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

40

【 0 2 9 0】

【化 9 2】

例95



N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ピリミジン-4-アミン

10

例 9 5 は例 1 9 6 と同一の基本手順に従って調製された。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

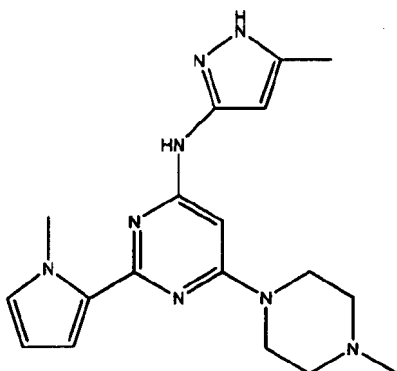
8.57 (d,  $J=8$  Hz, 2H), 8.02 (d,  $J=8$  Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.82-3.71 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.59-2.50 (m, 4H), 2.39 (s, 3H)。

20

【 0 2 9 1】

【化 9 3】

例98



N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

30

例 9 8 は例 1 9 6 と同一の基本手順に従って調製された。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

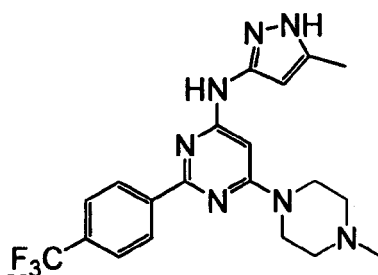
7.91 (s, 1H), 6.96-6.89 (m, 1H), 6.82-6.73 (m, 1H), 6.15 (br s, 1H), 6.12-6.05 (m, 1H), 6.02 (br s, 1H), 3.69-3.59 (m, 4H), 2.60-2.49 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

40

【 0 2 9 2】

【化 9 4】

例100



10

N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4-アミン

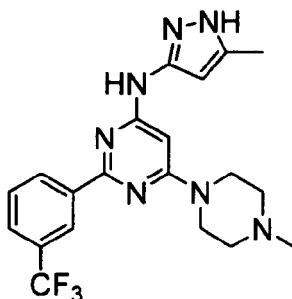
例 1 0 0 は例 1 9 6 と同一の基本手順に従って調製された。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.51 (d,  $J=8$  Hz, 2H), 7.72 (d,  $J=8$  Hz, 2H), 6.35 (br s, 1H), 6.09 (br s, 1H), 3.78-3.68 (m, 4H), 2.63-2.56 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

【 0 2 9 3】

【化 9 5】

例101

20



N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4-アミン

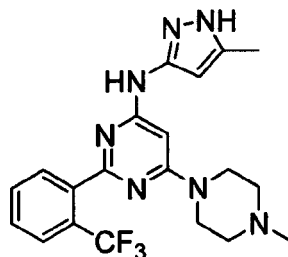
30

例 1 0 1 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。 $R_f$  は 0 . 3 である ( $\text{CHCl}_3$ :  $\text{MeOH}$  比は 9 : 1 )。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.66 (s, 1H), 8.62 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H), 7.74 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 6.45 (br s, 1H), 6.13 (br s, 1H), 3.77 (br s, 4H), 2.68 (br s, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。m/e ( $M+1$ ): 418.2、HPLC純度: >91%。

【 0 2 9 4】

【化 9 6】

例102



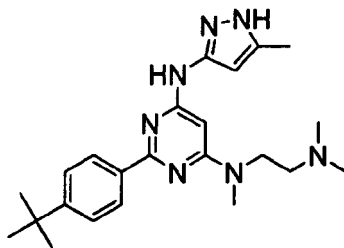
N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4-アミン

例 1 0 2 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( C H C l<sub>3</sub> : M e O H 比は 9 : 1 ) 。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.78 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.61-7.59 (m, 1H), 6.47 (br s, 1H), 6.02 (br s, 1H), 3.66 (br s, 4H), 2.53 (t, J= 5.2 Hz, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。m/e (M+1): 418.2、HPLC純度: >99%。

【 0 2 9 5 】

【化 9 7】

例103



2-(4-tert-ブチルフェニル)-N<sup>4</sup>-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

例 1 0 3 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( C H C l<sub>3</sub> : M e O H 比は 9 : 1 ) 。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.27 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.49 (d, J= 8.3 Hz, 2H), 6.30 (br s, 1H), 6.15 (br s, 1H), 3.86 (t, J= 7.4 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.63 (t, J= 7.4 Hz, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 1.38 (s, 9H)。m/e (M+1): 408.2、HPLC純度: >98%。

【 0 2 9 6 】

10

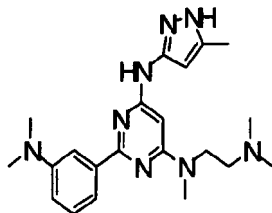
20

30

40

【化 9 8】

例107



N<sup>4</sup>-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-(3-(ジメチルアミノ)フェニル)-N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

10

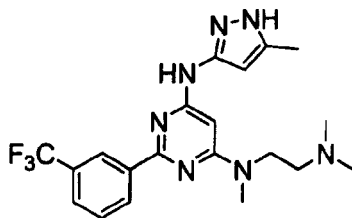
例 1 0 7 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( C H C l<sub>3</sub> : M e O H 比は 9 : 1 )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.84 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.21 (br s, 2H), 3.87 (t, 2H, J= 6.8 Hz), 3.14 (s, 3H), 3.01 (s, 6H), 3.13 (s, 3H), 3.01 (s, 6H), 2.68 (t, J= 6.8 Hz, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.30 (s, 3H)。m/e (M+1): 395.2、HPLC純度: >95 %。

【 0 2 9 7】

【化 9 9】

20

例113



N<sup>4</sup>-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4,6-ジアミン

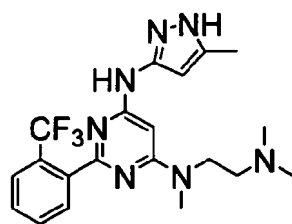
30

例 1 1 3 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( C H C l<sub>3</sub> : M e O H 比は 9 : 1 )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.69 (s, 1H), 8.62 (d, J= 8 Hz, 1H), 7.73 (d, J= 8 Hz, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.87-3.84 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.65 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 2.38 (s, 6H), 2.30 (s, 3H)。m/e (M+1): 420.2、HPLC純度: >99%。

【 0 2 9 8】

【化 1 0 0】

## 例114



10

N<sup>4</sup>-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4,6-ジアミン

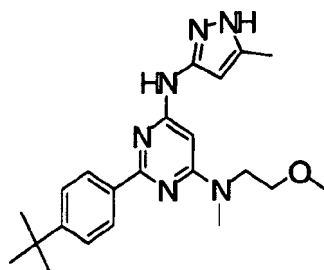
例 1 1 4 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( C H C l 3 : M e O H 比は 9 : 1 )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.78 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.62 (d, J= 6.5 Hz, 1H), 6.40 (br s, 1H), 6.00 (br s, 1H), 3.80 (t, J= 6.9 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.74 (br s, 2H), 2.40 (s, 6H), 2.26 (s, 3H)。m/e (M+1): 419.8、HPLC純度: >99%。

20

【 0 2 9 9】

【化 1 0 1】

## 例115



30

2-(4-tert-ブチルフェニル)-N<sup>4</sup>-(2-メトキシエチル)-N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

例 1 1 5 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( 1 0 0 % E t O A c )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): 9.12 (br s, 1H, ), 8.22 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.47 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 6.46 (br s, 1H), 6.08 (br s, 1H), 3.77 (br s, 2H), 3.56 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 3.27 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.31 (s, 9H)。m/e (M+1): 395.2、HPLC純度: >99%。

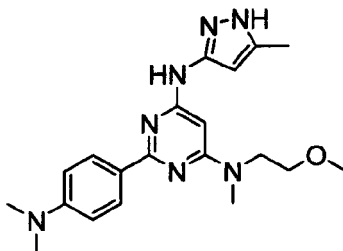
40

【 0 3 0 0】



【化 1 0 2】

例118



10

2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-N<sup>4</sup>-(2-メトキシエチル)-N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

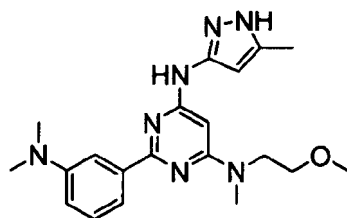
例 1 1 8 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 2 5 である ( 1 0 0 % E t O A c ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.18 (d, 2H, J= 8.8 Hz), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.09 (br s, 2H), 3.85 (br s, 2H), 3.67 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.03 (s, 6H), 2.30 (s, 3H)。m/e (M+1): 382、HPLC純度: >93%。

20

【 0 3 0 1】

【化 1 0 3】

例119



30

2-(3-(ジメチルアミノ)フェニル)-N<sup>4</sup>-(2-メトキシエチル)-N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

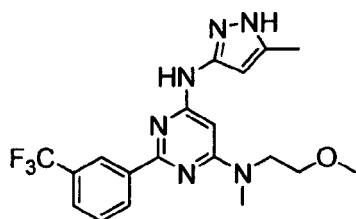
例 1 1 9 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 6 である ( P E : E t O A c 比は 7 : 3 ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.84 (s, 1H), 7.70 (d, J= 6.7 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.21 (br s, 2H), 3.86 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 3.67 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.01 (s, 6H), 2.29 (s, 3H)。m/e (M+1): 382.1、HPLC純度: >98 %。

40

【 0 3 0 2】

【化 1 0 4】

例125



10

N<sup>4</sup>-(2-メトキシエチル)-N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4,6-ジアミン

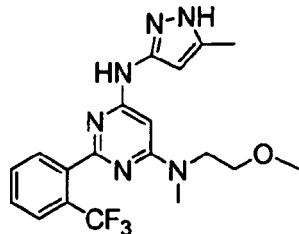
例 1 2 5 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( 1 0 0 % E t O A c ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.67 (s, 1H), 8.62 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.73 (d, , J = 7.8 Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 1 H), 6.29 (br s, 1H), 6.13 (br s, 1H), 3.87 (t, , J= 5.6 Hz, 2 H), 3.66 (t, J= 5.6 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。m/e (M+1): 407.2、HPLC純度: >93%。

20

【 0 3 0 3】

【化 1 0 5】

例126



30

N<sup>4</sup>-(2-メトキシエチル)-N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4,6-ジアミン

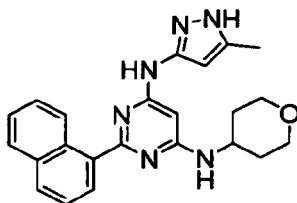
例 1 2 6 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 5 である ( 1 0 0 % E t O A c ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.77 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.61-7.57 (m, 1H), 6.34 (br s, 1H), 6.00 (br s, 1H), 3.78 (t, J= 5.6 Hz, 2H), 3.57 (t, J= 5.6 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。m/e (M+1): 407、HPLC純度: >91%。

40

【 0 3 0 4】

【化 1 0 6】

例127



10

N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(ナフタレン-1-イル)-  
N<sup>6</sup>-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

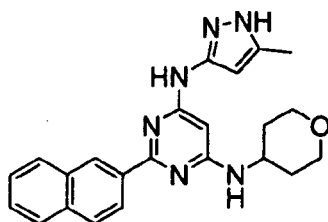
例 1 2 7 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 4 である ( 1 0 0 %  
E t O A c ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.40 (br s, 1H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7  
.81-7.80 (m, 1H), 7.80-7.50 (m, 3H), 6.37 (br s, 1H), 6.01 (br s, 1H), 3.98-3.95  
(m, 3H), 3.54-3.49 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.63-1.57 (m, 2H  
)。 m/e (M+1): 401.2、HPLC純度: >99%。

20

【 0 3 0 5】

【化 1 0 7】

例128



30

N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(ナフタレン-2-イル)-N<sup>6</sup>-  
(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

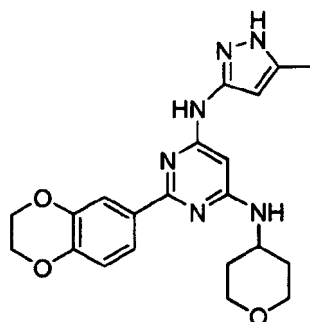
例 1 2 8 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 4 である ( 1 0 0 %  
E t O A c ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.80 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, J=8.6 Hz),  
7.98-7.89 (m, 3H), 7.54-7.52 (m, 2H), 6.15 (br s, 1H), 6.06 (br s, 1H), 4.12 (b  
r s, 1H), 4.03-4.00 (m, 2H), 3.65-3.60 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.09-2.06 (m, 2H  
) , 1.64-1.62 (m, 2H)。 m/e (M+1): 401.2、HPLC純度: >98%。

40

【 0 3 0 6】

【化 1 0 8】

例130



10

2-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N<sup>6</sup>-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

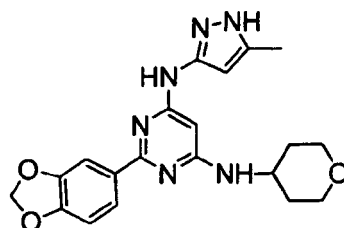
例 1 3 0 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( C H C l<sub>3</sub> : M e O H 比は 9 : 1 )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.78 (br s, 2H), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.11 (br s, 1H), 6.08 (br s, 1H), 4.28 (br s, 4H), 4.00-3.97 (m, 3H), 3.61-3.55 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.04 -2.00 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 2H)。m/e (M+1): 409.1、HPLC純度: >91 %。

20

【 0 3 0 7】

【化 1 0 9】

例132



30

2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N<sup>6</sup>-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

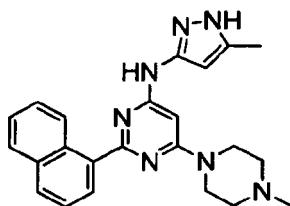
例 1 3 2 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 5 である ( C H C l<sub>3</sub> : M e O H 比は 9 : 1 )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.79 (br s, 1H), 8.94 (br s, 1H), 7.89 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.98 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 6.90 (br s, 1H), 6.33 (br s, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.95 (br s, 1H), 4.01 (br s, 1H), 3.88-3.85 (m, 2H), 3.45-3.40 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.50-1.41 (m, 2H)。m/e (M+1): 395.1、HPLC純度: >98%。

40

【 0 3 0 8】

【化 1 1 0】

例134



N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ナフタレン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

10

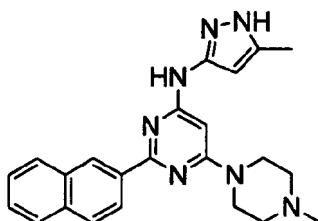
例 1 3 4 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( C H C l<sub>3</sub> : M e O H 比は 9 : 1 ) 。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.57-8.55 (m, 1H), 7.97-7.89 (m, 3H), 7.58-7.49 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.71 (br s, 4H), 2.55 (t, 4H, J= 5 Hz), 2.35 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。m/e (M+1): 400.2、HPLC純度: >98%。

【 0 3 0 9 】

20

【化 1 1 1】

例135



N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ナフタレン-2-イル)ピリミジン-4-アミン

30

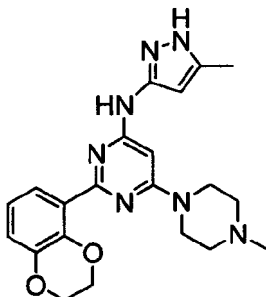
例 1 3 5 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 4 である ( 1 0 0 % E t O A c ) 。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.86 (s, 1H), 8.46 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.93-7.89 (m, 2H), 7.54-7.51 (m, 2H), 6.45 (br s, 1H), 6.15 (br s, 1H), 3.78 (m, 4H), 2.62-2.60 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (m, 3H)。m/e (M+1): 400.2、HPLC純度: >98%。

【 0 3 1 0 】

40

【化 1 1 2】

例136



10

2-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

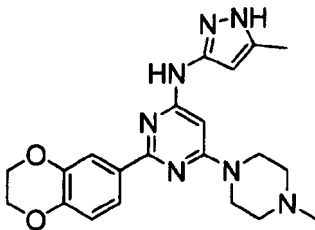
例 1 3 6 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 4 である ( C H C l<sub>3</sub> : M e O H 比は 9 : 1 ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.77 (br s, 1H), 6.93-6.88 (m, 2H), 5.82 (br s, 1H), 5.64 (br s, 1H), 4.38 (br s, 4H), 3.68 (br s, 4H), 2.53 (br s, 4H), 2.34 (3H), 2.26 (s, 3H)。m/e(M+1): 408.2、HPLC純度: >98%。

20

【 0 3 1 1】

【化 1 1 3】

例137



30

2-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

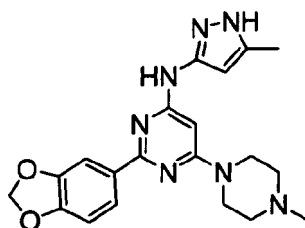
例 1 3 7 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( C H C l<sub>3</sub> : M e O H 比は 9 : 1 ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD); 7.83 (s, 2H), 6.87 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 6.30 (br s, 1H), 6.14 (br s, 1H), 4.29 (s, 4H), 3.71 (br s, 4H), 2.58-2.56 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。m/e (M+1): 408.1、HPLC純度: >99 %。

40

【 0 3 1 2】

## 【化 1 1 4】

例139



2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

10

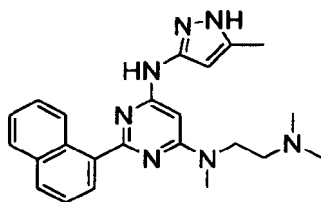
例 1 3 9 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( C H C l<sub>3</sub> : M e O H 比は 9 : 1 )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.95 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.80 (br s, 1H), 6.88 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 6.32 (br s, 1H), 6.13 (br s, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.71 (br s, 4H), 2.58 (br s, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。m/e (M+1): 394.2、HPLC純度: >94%。

20

## 【 0 3 1 3】

## 【化 1 1 5】

例141



N<sup>4</sup>-(2-(ジメチルアミノ)エチル)- N<sup>4</sup>-メチル- N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(ナフタレン-1-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

30

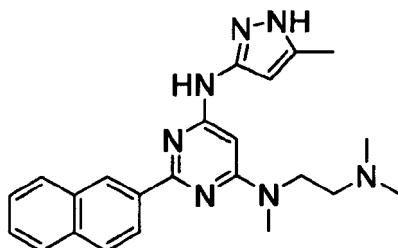
例 1 4 1 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( C H C l<sub>3</sub> : M e O H 比は 9 : 1 )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.55 (br s, 1H), 7.96-7.88 (m, 3H), 7.58-7.49 (m, 3H), 6.44 (br s, 1H), 6.05 (br s, 1H), 3.81-3.77 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.65-2.61 (m, 2H), 2.29 (s, 9H)。m/e (M+1): 400.2。HPLC純度: >96%。

40

## 【 0 3 1 4】

【化 1 1 6】

例142



10

N<sup>4</sup>-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラ  
ゾール-3-イル)-2-(ナフタレン-2-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

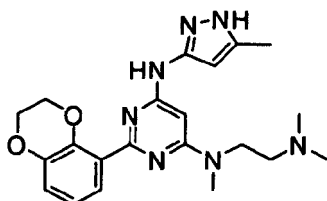
例 1 4 2 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 2 である ( C H C l  
3 : M e O H 比は 9 : 1 )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.85 (s, 1H), 8.44 (d, J=  
8.6 Hz, 1H), 8.00-7.90 (m, 3H), 7.54-7.52 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4  
.04 (t, J= 6.8 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.00 (t, J= 6.8 Hz, 2H), 2.63 (s, 6H), 2.3  
2 (s, 3H)。m/e (M+1): 402.2、HPLC純度: >97%。

20

【 0 3 1 5】

【化 1 1 7】

例143



30

2-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)-N<sup>4</sup>-(2-  
(ジメチルアミノ)エチル)-N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラ  
ゾール-3-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

例 1 4 3 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( C H C l  
3 : M e O H 比は 9 : 1 )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.79 (br s, 1H), 6.93 (d, J  
= 7.8 Hz, 1H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.75 (br s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.37 (br s, 4H)  
, 3.77 (br s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.53 (t, J= 7.4 Hz, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.24  
(s, 3H)。m/e (M+1): 408.2、HPLC純度: >98%。

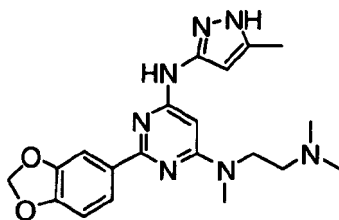
40

【 0 3 1 6】



【化 1 1 8】

## 例146



2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N<sup>4</sup>-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-  
N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

10

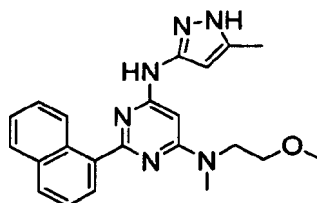
例 1 4 6 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( C H C l<sub>3</sub> : M e O H 比は 9 : 1 ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.95 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.88 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 6.10 (br s, 2H), 6.00 (s, 2H), 3.84 (t, J= 7.3 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.66 (t, J= 7.3 Hz, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.30 (s, 3H)。  
m/e (M+1): 396.2、HPLC純度: >90 %。

20

【 0 3 1 7 】

【化 1 1 9】

## 例148



N<sup>4</sup>-(2-メトキシエチル)-N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(ナフタレン-1-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

30

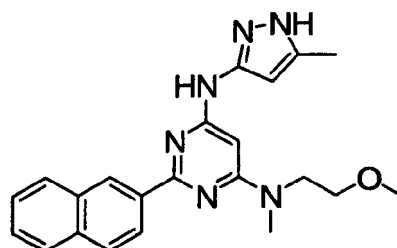
例 1 4 8 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( H e x a n e : E t O A c 比は ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.56 (br s, 1H), 7.96-7.87 (m, 3H), 7.58-7.49 (m, 3H), 6.42 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.82-3.81 (m, 2H), 3.63 (m, J= 5.6 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。  
m/e (M+1): 388.2、HPLC純度: >96%。

40

【 0 3 1 8 】

【化 1 2 0】

例149



10

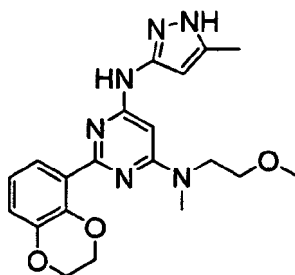
N<sup>4</sup>-(2-メトキシエチル)-N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(ナフタレン-2-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

例 1 4 9 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( 1 0 0 % E t O A c ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.74 (s, 1H), 8.33 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 8.00-7.91 (m, 3H), 7.60-7.54 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.92 (br s, 2H), 3.70 (t, J= 5.6 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。m/e (M+ 20

【 0 3 1 9】

【化 1 2 1】

例150



30

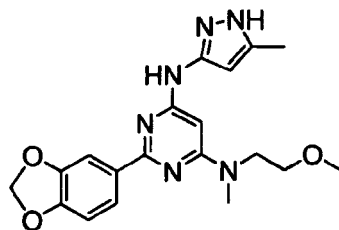
2-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシン-5-イル)-N<sup>4</sup>-(2-メトキシエチル)-N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

例 1 5 0 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 5 である ( 1 0 0 % E t O A c ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.79 (br s, 1H), 6.95-6.90 (m, 2H), 5.71 (br s, 1H), 5.55 (br s, 1H), 4.50 (br s, 2H), 4.40 (br s, 2H), 3.82 (br s, 2H), 3.65 (t, J= 5.6 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。m/e (M-1): 395、HPLC純度: >98%。 40

【 0 3 2 0】

【化 1 2 2】

例153



10

2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N<sup>4</sup>-(2-メトキシエチル)-N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

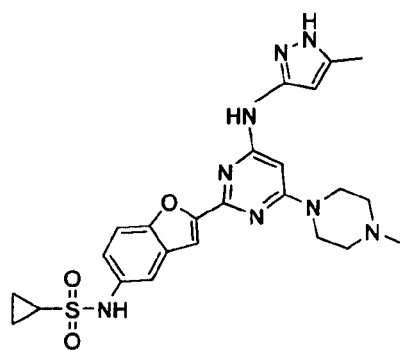
例 1 5 3 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 6 である ( 7 : 3 P E : E t O A c ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.94 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 7.80 (s, 1H), 6.88 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 6.10 (br s, 1H), 6.00 (s, 2H), 3.84 (br s, 2H), 3.66 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.30 (br s, 3H)。m/e (M+1): 383、HPLC純度: >98 %。

20

【 0 3 2 1】

【化 1 2 3】

例 155



30

N-(2-(4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)シクロプロパンスルホンアミド

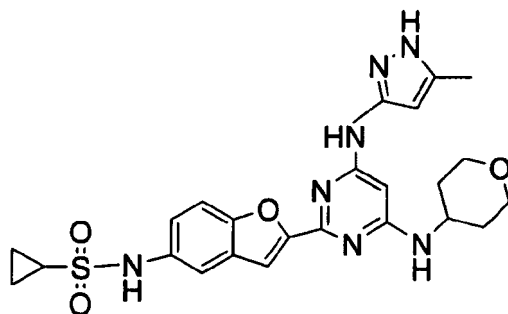
40

例 1 5 5 は例 1 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 5 である ( C H C l<sub>3</sub> : M e O H 比は 9 : 1 ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.64 (s, 1H), 7.56 (br s, 2H), 7.35-7.33 (m, 1H), 6.45 (br s, 1H), 6.14 (br s, 1H), 3.73 (br s, 4H), 2.59 (br s, 4H), 2.51 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.32 (br s, 3H), 1.02-1.00 (m, 2H), 0.97-0.89 (m, 2H)。m/e (M+1): 509、HPLC純度: >98%。

【 0 3 2 2】

【化 1 2 4】

例156



N-(2-(4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)シクロプロパンスルホンアミド

10

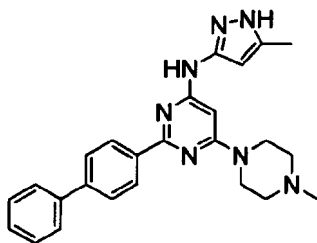
例 1 5 6 は例 1 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 5 である ( P e t e t h e r : E t O A c 比は 9 : 1 ) 。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 9.11 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.53-7.32 (m, 1H), 6.20 (br s, 1H), 6.05 (br s, 1H), 4.01-3.98 (m, 3H), 3.62-3.57 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.04-2.02 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.01-0.96 (m, 4H)。m/e (M+1): 510、HPLC純度: >92 %。

20

【 0 3 2 3】

【化 1 2 5】

例157



2-(ビフェニル-4-イル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

30

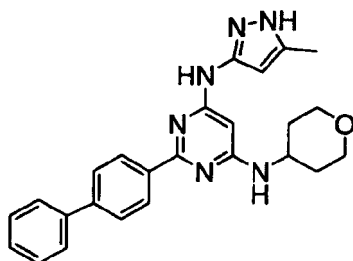
40

例 1 5 7 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 4 である ( C H C l<sub>3</sub> : M e O H 比は 9 : 1 ) 。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.42 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.73-7.69 (m, 4H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 1H), 6.35 (br s, 1H), 6.15 (br s, 1H), 3.76 (br s, 4H), 2.62 (br s, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。m/e (M+1): 426.2、HPLC純度: > 98%。

【 0 3 2 4】

【化 1 2 6】

例158



10

2-(ビフェニル-4-イル)-N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N<sup>6</sup>-(テトラ  
ヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

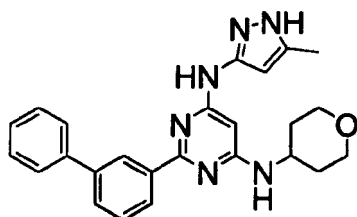
例 1 5 8 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 4 である ( 1 0 0 %  
E t O A c ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73-7.70 (m, 4H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.38-7.370 (m, 1H), 6.19 (br s, 1H), 6.10 (br s, 1H), 4.20-4.10 (br s, 1H), 4.02-4.00 (m, 2H), 3.63-3.57 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 2H)。m/e (M+1): 427.3、HPLC純度: >97%。

20

【 0 3 2 5】

【化 1 2 7】

例159



30

2-(ビフェニル-3-イル)-N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N<sup>6</sup>-(テトラヒドロ-2H-  
ピラン-4-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

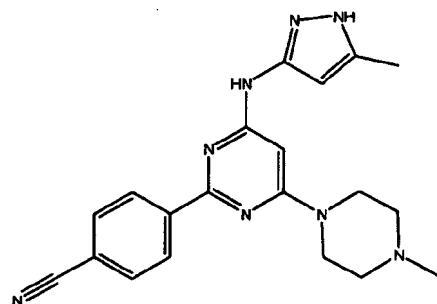
例 1 5 9 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( P E : E  
t O A c 比は 2 : 8 ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.60 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.7  
Hz, 1H), 7.72-7.70 (m, 3H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.38-7.35 (m, 1H), 6.15 (br s, 2H), 4.02-3.99 (m, 3H), 3.62-3.55 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.65-1.56 (m, 2H)。m/e (M+1): 427.2、HPLC純度: >96%。

40

【 0 3 2 6】

【化 1 2 8】

例160



4-(4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ベンゾニトリル

10

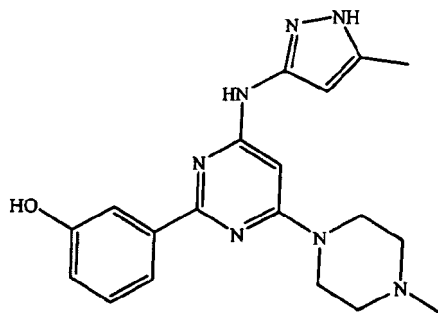
例 1 6 0 は例 1 9 6 と同一の基本手順に従って調製された。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 9.53 (brs, 1H), 8.46 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz), 7.72 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 6.95 (brs, 1H), 6.55 (brs, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.82-3.68 (m, 4H), 2.62-2.45 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

20

【 0 3 2 7】

【化 1 2 9】

例161



3-(4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)フェノール

30

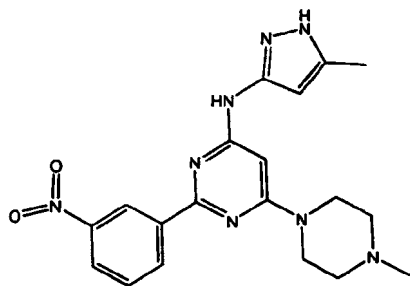
例 1 6 1 は例 1 9 6 と同一の基本手順に従って調製された。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.86-7.74 (m, 2H), 7.31-7.21 (m, 1H), 6.92-6.84 (m, 2H), 6.34 (br s, 1H), 6.19 (br s, 1H), 3.78-3.66 (m, 4H), 2.62-2.50 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

40

【 0 3 2 8】

【化 1 3 0】

例162



N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(3-ニトロフェニル)ピリミジン-4-アミン

10

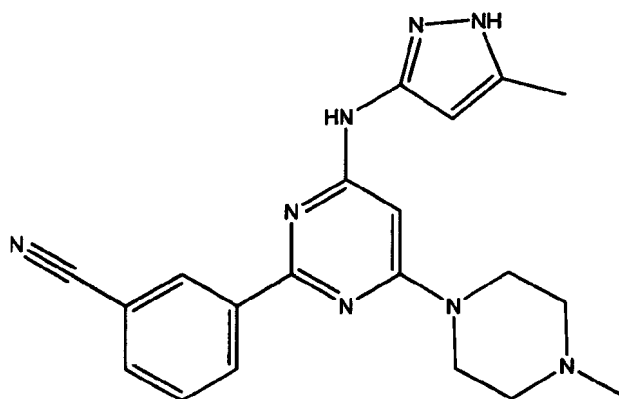
例 1 6 2 は例 1 9 6 と同一の基本手順に従って調製された。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.24 (s, 1H), 8.73 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 8.32-8.26 (m, 1H), 7.65-7.57 (m, 1H), 6.89 (br s, 1H), 6.60 (br s, 1H), 5.89 (br s, 1H), 3.83-3.71 (m, 4H), 2.61-2.49 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

【 0 3 2 9】

【化 1 3 1】

20

例163



3-(4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ベンゾニトリル

30

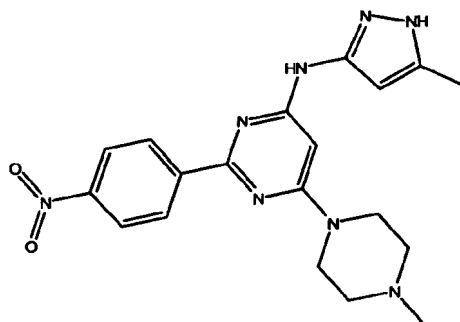
例 1 6 3 は例 1 9 6 と同一の基本手順に従って調製された。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 9.45 (brs, 1H), 8.69 (t, 1H,  $J = 1.4$  Hz), 8.59 (dt, 1H,  $J = 8.0, 1.4$  Hz), 7.70 (dt, 1H,  $J = 7.7, 1.4$  Hz), 7.54 (t, 1H,  $J = 7.7$  Hz), 6.91 (brs, 1H), 6.56 (brs, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.84-3.69 (m, 4H), 2.60-2.47 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。HPLC純度 >98%。

40

【 0 3 3 0】

【化 1 3 2】

例164



N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(4-ニトロフェニル)ピリミジン-4-アミン

10

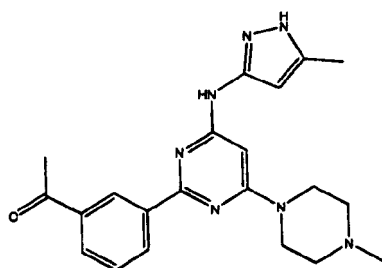
例 1 6 4 は例 1 9 6 と同一の基本手順に従って調製された。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.55 (d,  $J=8$  Hz, 2H), 8.29 (d,  $J=8$  Hz, 2H), 6.89 (br s, 1H), 6.59 (br s, 1H), 5.95 (br s, 1H), 3.81-3.71 (m, 4H), 2.58-2.48 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

20

【 0 3 3 1】

【化 1 3 3】

例165



1-(3-(4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)フェニル)エタノン

30

例 1 6 5 は例 1 9 6 と同一の基本手順に従って調製された。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.92 (s, 1H), 8.55 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.53 (t,  $J=8$  Hz, 1H), 6.29 (br s, 1H), 6.14 (br s, 1H), 3.36-3.30 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), -2.50 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

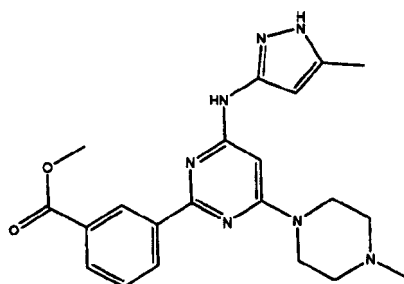
40

【 0 3 3 2】



【化 1 3 4】

例166



メチル-3-(4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)ベンゾエート

10

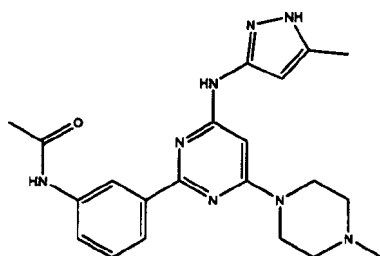
例 1 6 6 は例 1 9 6 と同一の基本手順に従って調製された。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 9.03-8.99 (m, 1H), 8.61-8.57 (m, 1H), 8.11-8.07 (m, 1H), 7.56 (t,  $J=8$  Hz, 1H), 6.35 (br s, 1H), 6.14 (br s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.81-3.69 (m, 4H), 2.65-2.54 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

20

【 0 3 3 3】

【化 1 3 5】

例167



N-(3-(4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)フェニル)アセトアミド

30

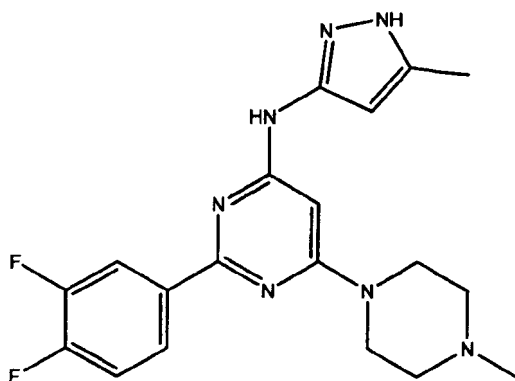
例 1 6 7 は例 1 9 6 と同一の基本手順に従って調製された。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.53 (s, 1H), 8.08 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 6.35 (br s, 1H), 6.18 (br s, 1H), 3.80-3.71 (m, 4H), 2.65-2.56 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。

40

【 0 3 3 4】

【化 1 3 6】

例168



2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

10

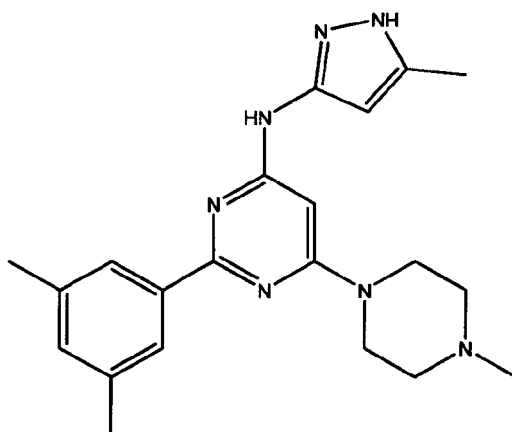
例 1 6 8 は例 1 9 6 と同一の基本手順に従って調製された。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 8.26-8.06 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 1H), 6.81 (brs, 1H), 6.47 (brs, 1H), 5.91 (brs, 1H), 3.80-3.66 (m, 4H), 2.59-2.43 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

20

【 0 3 3 5】

【化 1 3 7】

例169



2-(3,5-ジメチルフェニル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

30

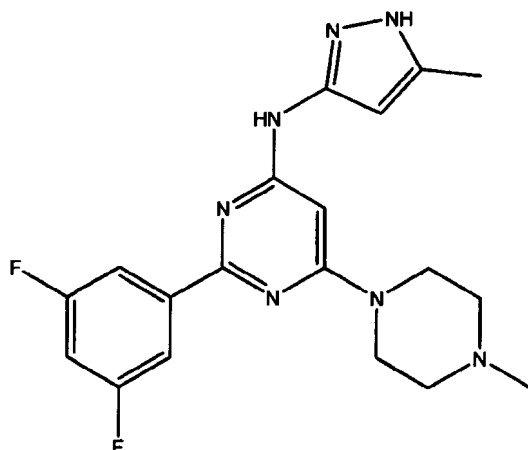
例 1 6 9 は例 1 9 6 と同一の基本手順に従って調製された。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 9.89 (brs, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.07 (brs, 2H), 6.47 (brs, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.82-3.66 (m, 4H), 2.58-2.47 (m, 4H), 2.39 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

40

【 0 3 3 6】

【化 1 3 8】

例170



2-(3,5-ジフルオロフェニル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

10

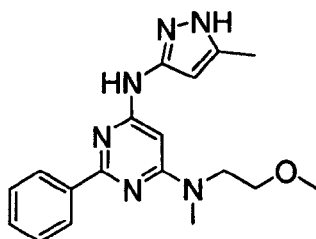
例 1 7 0 は例 1 9 6 と同一の基本手順に従って調製された。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 7.95-7.83 (m, 2H), 6.93-6.78 (m, 2H), 6.53 (brs, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.93-3.67 (m, 4H), 2.60-2.42 (m, 4H), 2.37 (brs, 3H), 2.33 (s, 3H)。

20

【 0 3 3 7】

【化 1 3 9】

例171



$\text{N}^4$ -(2-メトキシエチル)- $\text{N}^4$ -メチル- $\text{N}^6$ -(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-フェニルピリミジン-4,6-ジアミン

30

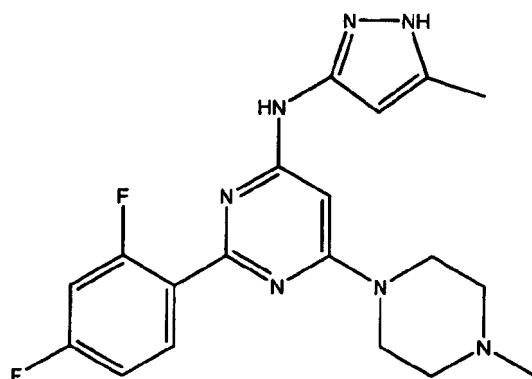
例 1 7 1 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。 $R_f$  は 0.3 である (100% EtOAc)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.31-8.29 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 3H), 6.10 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.88 (t, 2H,  $J = 5.5$  Hz), 3.66 (t, 2H,  $J = 5.5$  Hz), 3.37 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。m/e ( $M+1$ ): 339.1、HPLC純度: >99 %。

40

【 0 3 3 8】

【化 1 4 0】

例172



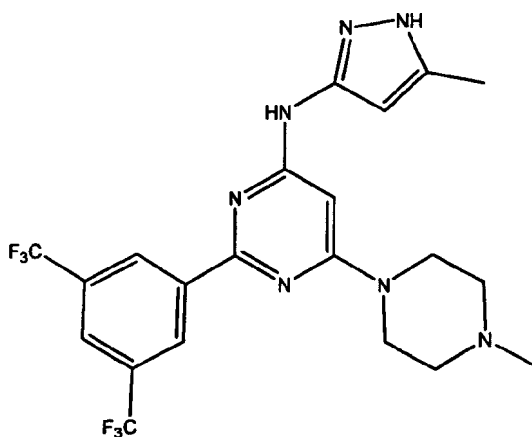
2-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

例 1 7 2 は例 1 9 6 と同一の基本手順に従って調製された。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): d 8.51-8.38 (m, 1H), 7.37-7.20 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.95-4.69 (m, 4H), 3.82-3.44 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). m/e (M+1): 386。

【 0 3 3 9】

【化 1 4 1】

例173



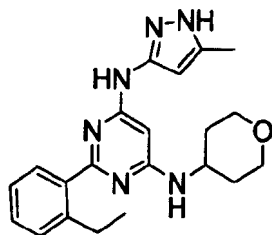
2-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

例 1 7 3 は例 1 9 6 と同一の基本手順に従って調製された。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 9.33 (brs, 1H), 8.84 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.83-3.69 (m, 4H), 2.60-2.47 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。HPLC 純度 >99%。

【 0 3 4 0】

【化 1 4 2】

## 例174



10

2-(2-エチルフェニル)-N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-  
N<sup>6</sup>-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

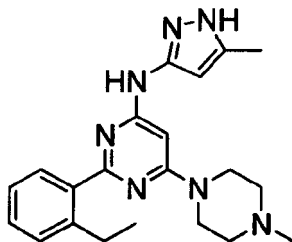
例 1 7 4 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 6 である ( 1 0 0 %  
E t O A c ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.48 (d, 1H, J= 6.9 Hz), 7.36-7.24 (m  
, 3H), 6.29 (br s, 1H), 5.96 (br s, 1H), 3.97-3.94 (m, 3H), 3.54-3.48 (m, 2H), 2  
.87 (q, 2H, J= 7.5 Hz), 2.27 (s, 3H), 1.98-1.95 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.1  
5 (t, 3H, J= 7.5 Hz)。 m/e (M+1): 379.1、HPLC純度: >97%。

20

【 0 3 4 1】

【化 1 4 3】

## 例175



30

2-(2-エチルフェニル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イ  
ル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

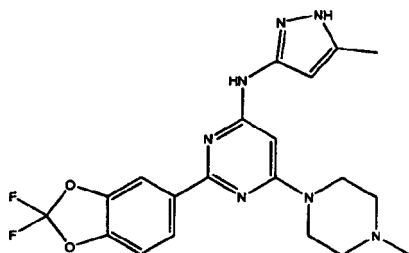
例 1 7 5 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( C H C l  
<sub>3</sub> : M e O H 比は 9 : 1 ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.57 (d, 1H, J= 7.7 Hz), 7.  
36-7.23 (m, 3H), 6.48 (br s, 1H), 6.01 (br s, 1H), 3.68-3.66 (m, 4H), 2.91 (q, 2  
H, J= 7.5 Hz), 2.55-2.53 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.14 (t, 3H, J= 7.  
5 Hz)。 m/e (M+1): 378.2、HPLC純度: >95%。

40

【 0 3 4 2】

【化 1 4 4】

例178



2-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

10

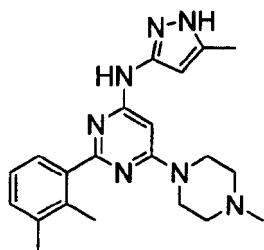
例 1 7 8 は例 1 9 6 と同一の基本手順に従って調製された。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.23 (9dd,  $J=1, 9$ , Hz, 1H), 8.15-8.09 (m, 1H), 7.22 (d,  $J=9$  Hz, 1H), 6.29 (br s, 1H), 6.06 (br s, 1H), 3.75-3.65 (m, 4H), 2.62-2.50 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

【 0 3 4 3】

20

【化 1 4 5】

例179



2-(2,3-ジメチルフェニル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

30

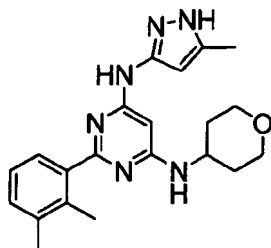
例 1 7 9 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。 $R_f$  は 0.3 である ( $\text{CHCl}_3$ :  $\text{MeOH}$  比は 9:1)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7.36 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.40 (br s, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.68-3.65 (m, 4H), 2.56-2.54 (m, 4H), 2.353 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。m/e ( $M+1$ ): 378.2、HPLC純度: >99%。

【 0 3 4 4】

40

【化 1 4 6】

## 例180



10

2-(2,3-ジメチルフェニル)-N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラ  
ゾール-3-イル)-N<sup>6</sup>-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-  
イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

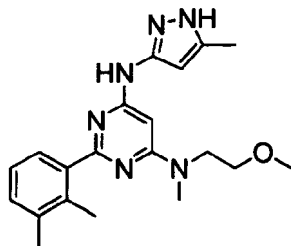
例 1 8 0 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 2 5 である ( 1 0 0 % E t O A c ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.28 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 7.21 (d, 1H, J= 7.3 Hz), 7.17-7.13 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.97-3.94 (m, 3H), 3.55-3.49 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.98-1.95 (m, 2H), 1.61-1.52 (s, 2H)。m/e (M+1): 379.1、HPLC純度: >97%。

20

【 0 3 4 5】

【化 1 4 7】

## 例181



30

2-(2,3-ジメチルフェニル)-N<sup>4</sup>-(2-メトキシエチル)-N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-  
(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

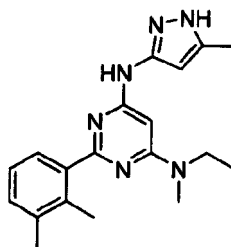
例 1 8 1 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 2 である ( 1 0 0 % E t O A c ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.35 (d, 1H, J= 7.4 Hz), 7.22 (d, 1H, J= 7.4 Hz), 7.16-7.14 (m, 1H), 6.25 (br s, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.78 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 3.60 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 3.42 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。m/e (M+1): 367.2、HPLC純度: >98%。

40

【 0 3 4 6】

【化 1 4 8】

例182



N<sup>4</sup>-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-(2,3-ジメチル  
フェニル)-N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾー  
ル-3-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

10

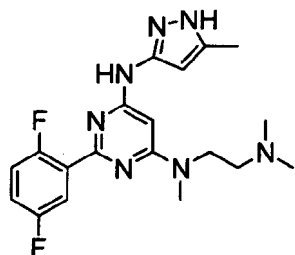
例 1 8 2 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( C H C l<sub>3</sub> : M e O H 比は 9 : 1 ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.33 (d, 1H, J= 7 Hz), 7.20 (d, 1H, J= 7.2 Hz), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.76 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 3.08 (s, 3H), 2.63 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 2.35 (s, 6H), 2.33 (s, 6H), 2.27 (s, 3H)。m/e (M+1): 380.2、HPLC純度: >97%。

20

【 0 3 4 7】

【化 1 4 9】

例183



2-(2,5-ジフルオロフェニル)-N<sup>4</sup>-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N<sup>4</sup>-メ  
チル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

30

例 1 8 3 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( C H C l<sub>3</sub> : M e O H 比は 9 : 1 ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.73 (br s, 1H), 7.19 (br s, 2H), 6.30 (br s, 1H), 6.13 (br s, 1H), 3.80 (br s, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.61 (t, 2H, J= 7.6 Hz), 2.35 (s, 6H), 2.27 (s, 3H)。m/e (M+1): 388.2、HPLC純度: >94%。

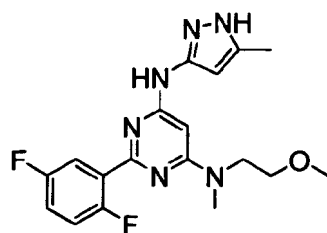
40

【 0 3 4 8】



【化 1 5 0】

例184



10

2-(2,5-ジフルオロフェニル)-N<sup>4</sup>-(2-メトキシエチル)-N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

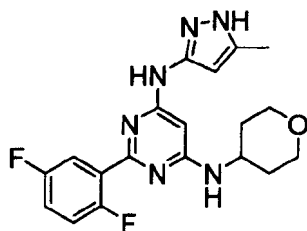
例 1 8 4 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 2 5 である ( 1 0 0 % E t O A c ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.80 (br s, 1H), 7.23-7.20 (m, 2H), 6.09 (br s, 1H), 5.93 (br s, 1H), 3.82 (t, 2H, J = 5.2 Hz), 3.64 (t, 2H, J = 5.2 Hz), 3.36 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。m/e (M+1): 375、HPLC純度: >97 %。

20

【 0 3 4 9】

【化 1 5 1】

例185



30

2-(2,5-ジフルオロフェニル)-N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N<sup>6</sup>-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

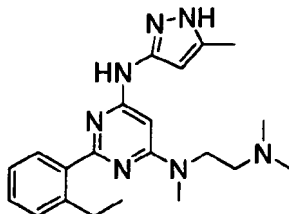
例 1 8 5 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 2 5 である ( 1 0 0 % E t O A c ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.62 (br s, 1H), 7.20 (br s, 2H), 6.19 (br s, 1H), 6.01 (br s, 1H), 3.99-3.97 (m, 3H), 3.58-3.53 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.02-1.99 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 2H)。m/e (M+1): 387、HPLC純度: >90%。

40

【 0 3 5 0】

【化 1 5 2】

例186



N<sup>4</sup>-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-(2-エチルフェニル)-N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

10

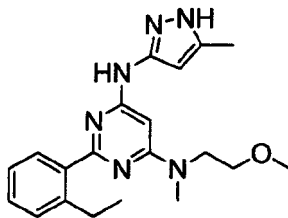
例 1 8 6 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( C H C l<sub>3</sub> : M e O H 比は 9 : 1 ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.53 (d, 1H, J= 7.4 Hz), 7.35-7.24 (m, 3H), 6.38 (br s, 1H), 5.97 (br s, 1H), 3.78 (t, 2H, J= 7 Hz), 3.08 (s, 3H), 2.92 (q, 2H, J= 7.5 Hz), 2.74 (br s, 2H), 2.38 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 1.14 (t, 3H, J= 7.5 Hz)。m/e (M+1): 380.2、HPLC純度: >97%。

【 0 3 5 1】

【化 1 5 3】

20

例187



2-(2-エチルフェニル)-N<sup>4</sup>-(2-メトキシエチル)-N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

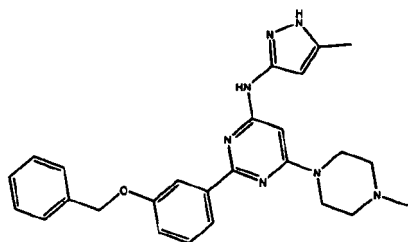
30

例 1 8 7 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( C H C l<sub>3</sub> : M e O H 比は 9 : 1 ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.53 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 7.35-7.23 (m, 3H), 6.28 (br s, 1H), 5.95 (br s, 1H), 3.79 (t, 2H, J= 5.6 Hz), 3.59 (t, 2H, J= 5.6 Hz), 3.34 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.92 (q, 2H, J=7.5 Hz), 2.27 (s, 3H), 1.15 (t, 3H, J=7.5 Hz)。m/e (M+1): 367.1、HPLC純度: >97%。

【 0 3 5 2】

【化 1 5 4】

例188



10

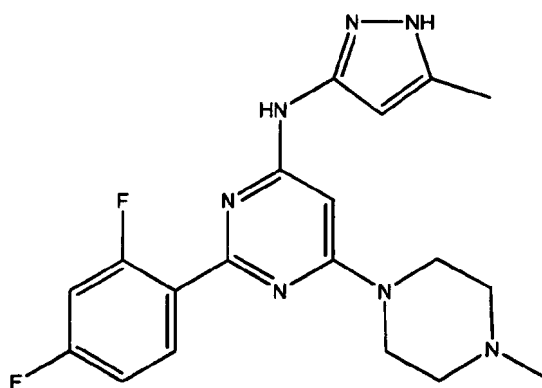
2-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

例 1 8 8 は例 1 9 6 と同一の基本手順に従って調製された。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.05-7.97 (m, 2H), 7.54-7.31 (m, 6H), 7.08 (dd,  $J=2, 8$  Hz, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 5.9 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.78-3.70 (m, 4H), 2.57-2.49 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

【 0 3 5 3 】

【化 1 5 5】

例189



20

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

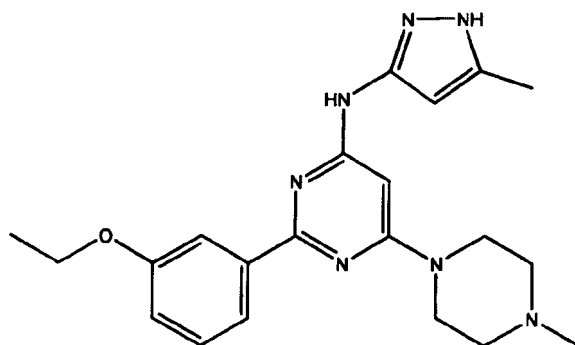
例 1 8 9 は例 1 9 6 と同一の基本手順に従って調製された。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): d 8.29-8.15 (m, 1H), 7.18-7.02 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.93-4.66 (m, 4H), 3.56-3.10 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)。m/e ( $M+1$ ): 386。

30

【 0 3 5 4 】

【化 1 5 6】

例190



2-(3-エトキシフェニル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

10

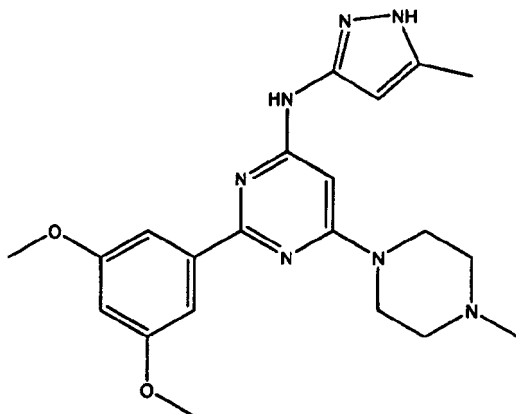
例 1 9 0 は例 1 9 6 と同一の基本手順に従って調製された。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 7.99-7.87 (m, 2H), 7.34 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.09 (brs, 1H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.13 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz), 3.82-3.66 (m, 4H), 2.58-2.44 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.452 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz)。m/e ( $M+1$ ): 394、HPLC純度 >96%。

20

【 0 3 5 5 】

【化 1 5 7】

例191



2-(3,5-ジメトキシフェニル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

30

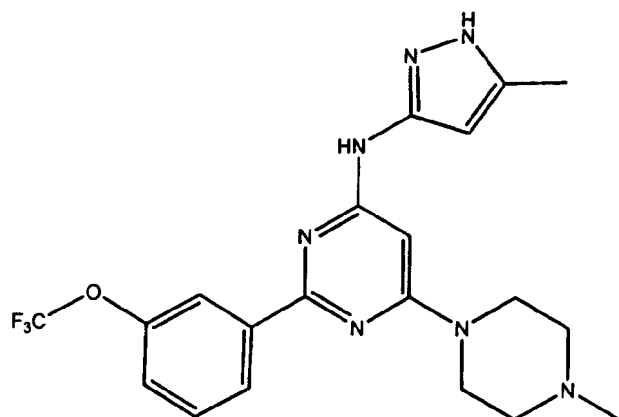
例 1 9 1 は例 1 9 6 と同一の基本手順に従って調製された。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 7.55 (d, 2H,  $J = 2.4$  Hz), 7.45 (brs, 1H), 6.56 (t, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 6.50 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.78-3.66 (m, 4H), 2.60-2.43 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。m/e ( $M+1$ ): 410。

40

【 0 3 5 6 】

【化 1 5 8】

例192



N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-4-アミン

10

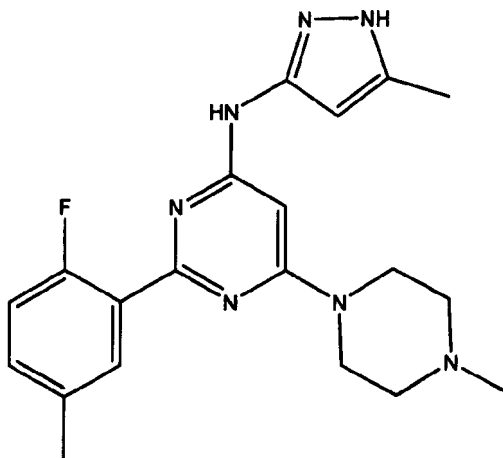
例 1 9 2 は例 1 9 6 と同一の基本手順に従って調製された。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 9.50 (brs, 1H), 8.34-8.26 (m, 1H), 8.25-8.20 (m, 1H), 7.45 (t, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.30-7.24 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.82-3.67 (m, 4H), 2.60-2.44 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。m/e (M+1): 434、HPLC純度 >96%。

20

【 0 3 5 7 】

【化 1 5 9】

例193



2-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

30

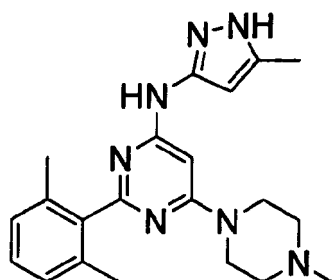
40

例 1 9 3 は例 1 9 6 と同一の基本手順に従って調製された。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 7.88-7.76 (m, 1H), 7.22-7.11 (m, 1H), 7.09-6.97 (m, 2H), 6.32 (brs, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.82-3.62 (m, 4H), 2.56-2.44 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。m/e (M+1): 382。

【 0 3 5 8 】

【化 1 6 0】

例194



10

2-(2,6-ジメチルフェニル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

例 1 9 4 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( C H C l<sub>3</sub> : M e O H 比は 9 : 1 )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.19-7.17 (m, 1H), 7.08 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 6.54 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.63 (t, 4H, J = 5 Hz), 2.52 (t, 4H, J = 5 Hz), 2.34 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.16 (s, 6H)。m/e (M+1): 378.2、HPLC純度

20

: &gt;94%。

【 0 3 5 9 】

【化 1 6 1】

例 195



30

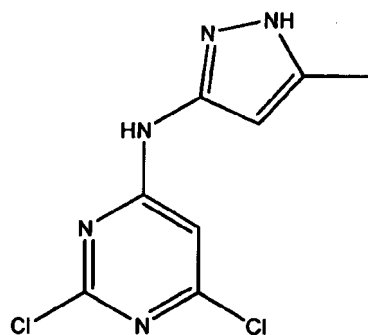
N<sup>4</sup>-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-(2,6-ジメチルフェニル)-N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

例 1 9 5 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( C H C l<sub>3</sub> : M e O H 比は 9 : 1 )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.18-7.14 (m, 1H), 7.07 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 6.43 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.72 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.09 (s, 3H), 2.56 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.27 (s, 9H), 2.16 (s, 6H)。m/e (M+1): 380.2、HPLC純度: >96%。

40

【 0 3 6 0 】

## 【化 1 6 2】



10

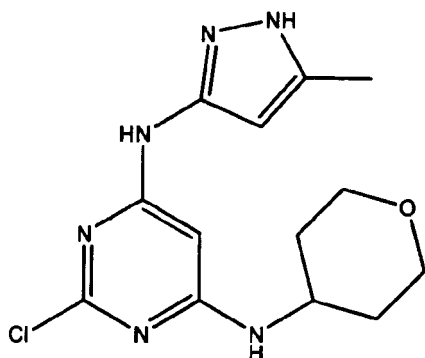
2,6-ジクロロ-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4-アミン

2,4,6-トリクロロピリミジン (23.15 mL, 200 mmol) は N,N-ジメチルアセトアミド (無水、200 mL) 中に溶解され、DIPEA (ジイソプロピルエチルアミン) (43.5 mL, 250 mmol) が加えられた。その混合物は室温で攪拌され、その反応は薄層クロマトグラフ法 (1:1 Hex: EtOAc) に続いた。約 18 時間後、その反応は薄層クロマトグラフ法によって完了された。その反応混合物は水 (400 mL) で希釈され、得られた結晶は真空濾過で分離された。その生成物は 24 時間の間 50 °C で真空下にて乾燥され、34.2 g の最終生成物 (収率 70%) を生じた。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.24 (br s, 1H), 9.61 (br s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 2.37 (s, 3H)。

20

## 【0 3 6 1】

## 【化 1 6 3】



30

2-クロロ-N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N<sup>6</sup>-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

2,6-ジクロロ-4-(アミノ(5-メチルピラゾール))ピリミジン (7.32 g, 29.9 mmol)、4-アミノテトラヒドロピラン (3.3 g, 32.6 mmol) および DIPEA (10 mL, 57.5 mmol) は DMA (ジメチルヒ酸) (無水、60 mL) 中に溶解された。その反応混合物は 48 時間の間 80 °C で加熱された。薄層クロマトグラフ法 (EtOAc) は、二種類の新たな生成物の生成および開始物質の喪失を示した。その反応混合物は水で希釈され、その生成物は酢酸エチルで抽出された。その酢酸エチルは水および食塩水で洗浄され、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥され、その後回転蒸発されて粘性固体を生じた。エーテルがその固体に加えられてある固体が生成した。その沈殿物は分離され、6-クロロ-2-(4-アミノピラン)-4-(アミノ(5-メチルピラゾール))ピリミジン (2.6 g) であることが確認された。その母液は濃縮され、カラムクロマトグラフィー (CHCl<sub>3</sub> to 9:1 CHCl<sub>3</sub> gradient) によって精製されて、さらに 0.5 g の 6-クロロ-2-(4-アミノピラン)-4-(アミノ(5-メチルピラゾール))ピリミジン および 0.483 g の 2-クロロ-6-

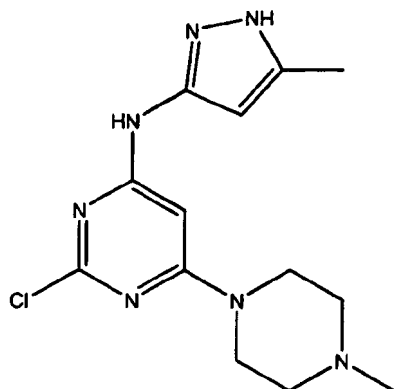
40

50

4 アミノピラン) 4 (アミノ(5 メチルピラゾール))ピリミジンを生じた。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d 11.90 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.38 (d, J=8 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.94-3.78 (m, 3H), 3.45-3.29 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.84-1.72 (m, 2H), 1.49-1.32 (m, 2H)。

【0362】

【化164】



10

2-クロロ-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

20

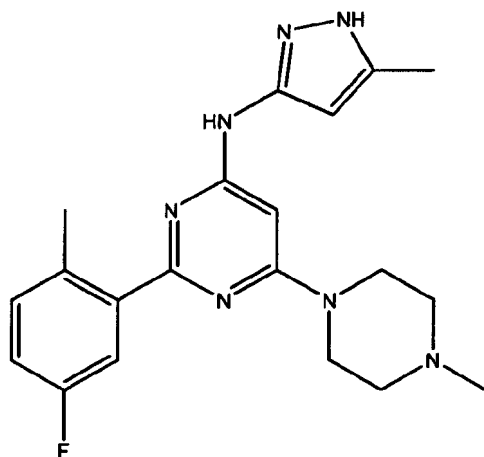
DMA(無水、20 mL)中の2,6-ジクロロ-4-(アミノ-(5-メチルピラゾール))ピリミジン(2.4 g, 10 mmol)、1-メチルピペラジン(1.2 mL, 11 mmol)およびDIPEA(3.6 mL, 15 mmol)が使用される以外は、反応は前述のように行われた。その生成物はカラムクロマトグラフィー(THF)によって精製されて2置換の生成物を生じ、その6置換の生成物はEtOAc:MeOH(1:1)で溶出された。その6置換の生成物はエーテルから結晶化されて164mg生じた。その2置換の生成物はクロマトグラフィーカラムからの固体(300 mg)であった。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d 9.9 (br s, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.68-3.58 (m, 4H), 2.51-2.42 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

【0363】

【化165】

30

例196



40

2-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

2 クロロ N (5 メチル 1H ピラゾール 3 イル) 6 (4 メチルピペラジン 1 イル)ピリミジン 4 アミン(150 mg, 0.49 mmol)、5 フルオロ 2 メチルフェニルボロン酸(105 mg, 0.68 mmol)、ビス(

50



ジ tert ブチル (4 ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (II) (69 mg, 0.097 mmol)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (飽和、0.3 mL) およびトリエチルアミン (0.3 mL) は、10 mL マイクロ波反応器内で DMF (ジメチルホルムアミド) (無水、2.5 mL) 中に溶解された。その反応器はアルゴンで脱気され、40 分の間 130 で加熱された (反応は HPLC に続いた)。その反応混合物は水 (10 mL) で希釈され、 $\text{CHCl}_3$ ; MeOH (9:1, 3 x 8 mL) で洗浄された。その混合有機物は、水 (2 x 10 mL) および食塩水 (10 mL) で洗浄された。その有機層は  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥され、濾過されて減圧下で濃縮された。その未精製生成物は ISCO Combiflash (登録商標)  $\text{SiO}_2$  カラム ( $\text{CHCl}_3$ , MeOH 勾配) を用いて精製され、71 mg の最終生成物 (0.187 mmol、収率 38%) を生じた。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 9.36 (brs, 1H), 7.48 (dd, 1H,  $J = 9.9$ , 2.8 Hz), 7.16 (dd, 1H,  $J = 8.5$ , 5.8 Hz), 6.98 (td, 1H,  $J = 8.3$ , 2.9 Hz), 6.87 (brs, 1H), 6.51 (brs, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.76-3.62 (m, 4H), 2.56-2.43 (m, 7H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。m/e (M+1): 382、HPLC 純度 >96.8%。

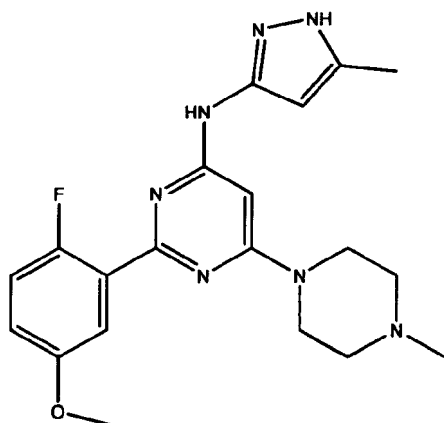
10

【0364】

【化166】

## 例197

20



30

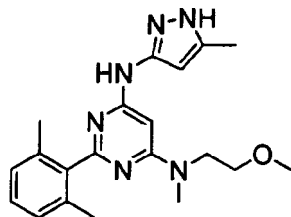
2-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

例 197 は例 196 と同一の基本手順に従って調製された。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): d 7.64-7.55 (m, 1H), 7.13-7.01 (m, 1H), 6.97-6.86 (m, 2H), 6.30 (brs, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76-3.63 (m, 4H), 2.56-2.44 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。m/e (M+1): 398、HPLC 純度 >98%。

【0365】

【化 1 6 7】

例198



10

2-(2,6-ジメチルフェニル)-N<sup>4</sup>-(2-メトキシエチル)-N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

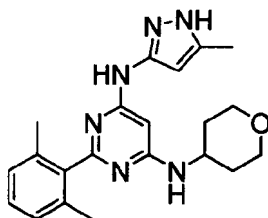
例 1 9 8 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( 1 0 0 % E t O A c ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.87 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 7.05-7.03 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 6.57 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.66 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 3.47 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 3.23 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.09 (s, 6H)。m/e (M+1): 367.2、HPLC純度: >99%。

【 0 3 6 6 】

【化 1 6 8】

20

例199



2-(2,6-ジメチルフェニル)-N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N<sup>6</sup>-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

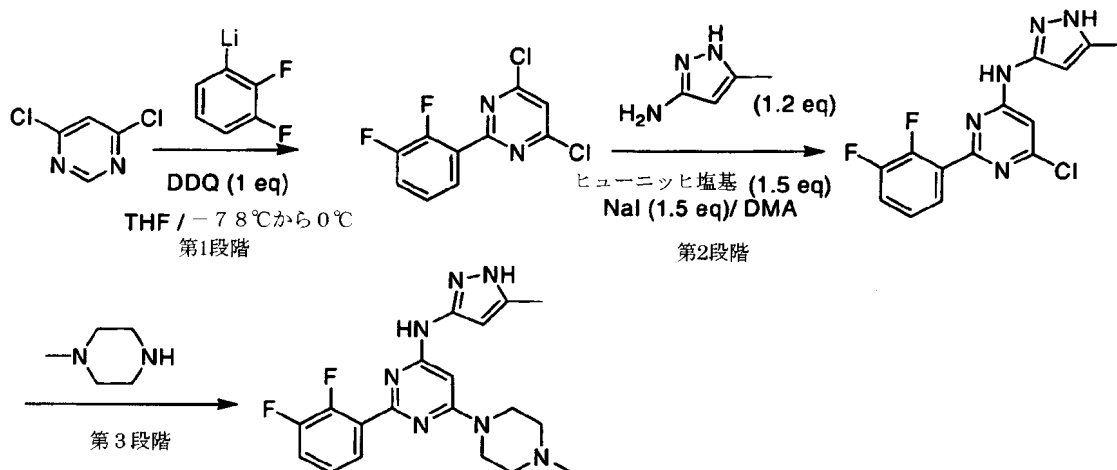
30

例 1 9 9 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( 1 0 0 % E t O A c ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.20-7.16 (m, 1H), 7.08 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 6.35 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.96-3.93 (m, 3H), 3.50 (t, 2H, J = 11.2 Hz), 2.28 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.58-1.51 (m, 2H)。m/e (M+1): 379.2、HPLC純度: >97%。

【 0 3 6 7 】

## 【化 1 6 9】

200



10

## 【 0 3 6 8 】

第1段階： n ブチルリチウム (0.895 g, 0.0140 mol, ヘキサン中で1.6 M) は、-78 で20分に亘って一滴ずつTHF (40 ml) 中の2,3ジフルオロプロモベンゼン (3.0 g, 0.0155 mol) の攪拌溶液に加えられ、反応は同一の温度で2時間の間攪拌して続けられた。その後、THF (20 ml) 中の4,6ジクロロピリミジン (2.316 g, 0.0155 mol) は、-78 で15分に亘って一滴ずつその発生した2,3ジフルオロフェニルリチウム合成物に加えられ、反応は30分の間攪拌して続けられた。その後、その反応混合物はゆっくりと0まで暖められ、水 (30 ml) で冷却され、そしてその後THF (30 ml) 中のDDQ (3.53 g, 0.0155 mol) が10分の間攪拌しながら一部ずつ加えられた。その得られた反応混合物はCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 ml) で抽出され、食塩水 (50 ml) で洗浄され、乾燥され (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、そして濃縮された。その濃縮生成物はpet etherを用いたシリカカラムクロマトグラフィーを経て精製され、灰白色の固体である第1段階の生成物 (1.1 g, 27.1 %) を提供した。R<sub>f</sub> は0.3 (100 % PE) である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.82 (s, 1H), 7.91-7.78 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H)。m/e (M+1): 260.8。

20

30

## 【 0 3 6 9 】

第2段階： 3 アミノ 5 メチルピラゾール (0.493 g, 0.0051 mol) は、室温でジメチルアセトアミド (20 ml) およびジイソプロピルエチルアミン (0.816 g, 0.0063 mol) 中の第1段階の生成物の混合物 (1.1 g, 0.0042 mol) の攪拌溶液に加えられた。その後、ヨウ化カリウム (1.05 g, 0.0063 mol) が同一の温度でその反応混合物に加えられ、そして72時間の間55 で加熱された。反応完了後、その反応混合物は室温まで冷やされ、氷冷水で冷却され、EtOAc (3 x 60 ml) で抽出され、水 (100 ml) および食塩水 (100 ml) で洗浄され、乾燥されて (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 濃縮された。その濃縮生成物の精製はpet ether中の20%酢酸エチルを用いたシリカカラムクロマトグラフィーを経て行われ、灰白色の固体である第2段階の生成物 (400 mg, 29.7 %) を提供した。R<sub>f</sub> は0.5である (PE: EtOAc比は1:1)。m/e (M+1): 321.9。

40

## 【 0 3 7 0 】

第3段階： N メチルピペラジン (0.1 ml) は室温で第2段階の生成物 (100 mg, 0.0003 mol) に加えられ、2時間の間90 で加熱された。反応完了後、その反応混合物は室温まで冷やされ、水 (10 ml) で冷却され、濾過されて水 (10 ml) およびpet ether (20 ml) で洗浄された。その得られた固体はジ

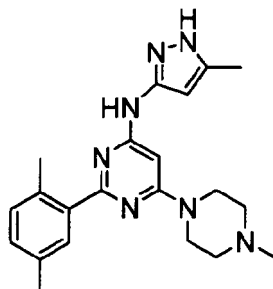
50

クロロメタン中の 8 % メタノールを用いたカラムクロマトグラフィーを経て精製され、薄茶色の固体である例 200 ( 10 mg , 8 . 5 % ) を提供した。 $^1\text{H}$  NMR は明らかでない。m/e (M+1): 386、HPLC 純度: >96 %。

【 0 3 7 1 】

【 化 1 7 0 】

# 例201



2-(2,5-ジメチルフェニル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

10

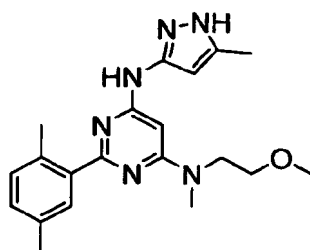
20

例 201 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 4 である ( 9 : 1 C H C l<sub>3</sub> : M e O H ) 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.45 (s, 1H), 7.15-7.13 (m, 2H), 6.46 (br s, 1H), 6.01 (br s, 1H), 3.66 (t, 4H, J= 4.8 Hz), 2.53 (t, 4H, J= 4.8 Hz), 2.43 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 2.28 (s, 3H)。m/e (M+1): 378.2、HPLC 純度: >98%。

【 0 3 7 2 】

【 化 1 7 1 】

# 例202



2-(2,5-ジメチルフェニル)-N<sup>4</sup>-(2-メトキシエチル)-N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

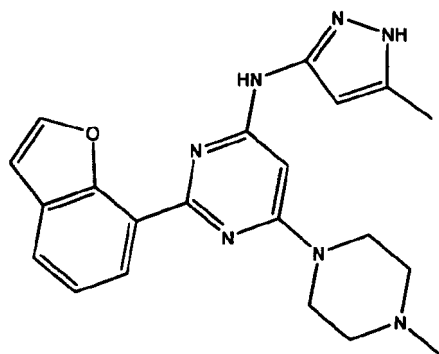
40

例 202 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 4 である ( 100 % E t O A c ) 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.85 (br s, 1H), 9.11 (br s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.57 (br s, 1H), 5.92 (br s, 1H), 3.70 (t, 2H, J= 5.3 Hz), 3.50 (m, 2H, J= 5.3 Hz), 3.25 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。m/e (M+1): 367.2、HPLC 純度: >98%。

【 0 3 7 3 】

【化 1 7 2】

例203



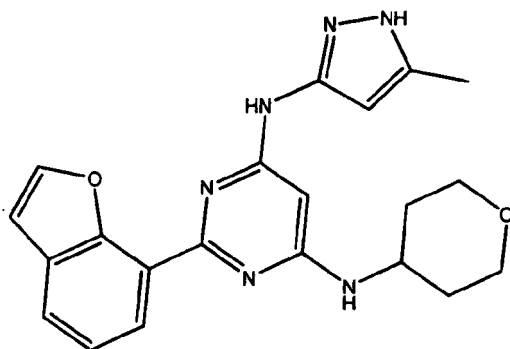
2-(ベンゾフラン-7-イル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

例 2 0 3 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( C H C l<sub>3</sub> : M e O H 比は ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.42 (br s, 1H), 8.26 (br s, 1H), 7.78 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 7.38-7.34 (m, 1H), 6.99 (br s, 1H), 5.86 (br s, 1H), 5.60 (br s, 1H), 3.75 (br s, 4H), 2.60 (br s, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (s, 3H) 。 m/e (M+1): 390.2、HPLC純度: >98%。

【 0 3 7 4】

【化 1 7 3】

例204



2-(ベンゾフラン-7-イル)-N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N<sup>6</sup>-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

例 2 0 4 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( 1 0 0 % E t O A c ) 。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.40 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 7.38-7.34 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.13-3.99 (m, 3 H), 3.60 (t, 2H, J= 9.6 Hz), 2.23 (s, 3 H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 2H) 。 (M+1)=391.1、HPLC純度>97 %。

【 0 3 7 5】

10

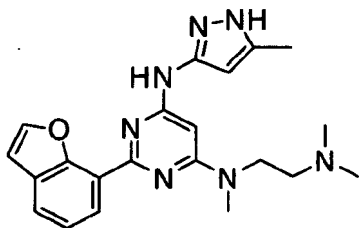
20

30

40

【化 1 7 4】

例205



10

2-(ベンゾフラン-7-イル)-N<sup>4</sup>-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

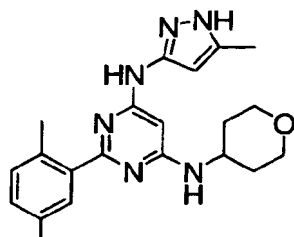
例 2 0 5 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 3 である ( C H C l<sub>3</sub> : M e O H 比は )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.47 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, J= 7.3 Hz), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.93 (br s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.72 (br s, 2H), 2.44 (s, 6H), 2.27 (s, 3H)。m/e (M+1): 392.2、HPLC純度は: >97%。

【 0 3 7 6】

【化 1 7 5】

20

例206



30

2-(2,5-ジメチルフェニル)-N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N<sup>6</sup>-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

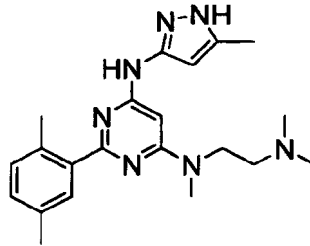
例 2 0 6 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 4 である ( 1 0 0 % E t O A c )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.36 (s, 1H), 7.16-7.14 (m, 2H), 6.20 (br s, 1H), 5.91 (br s, 1H), 3.98-3.95 (m, 3H), 3.56-3.50 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 2H)。m/e (M+1): 379.2、HPLC純度: >98%。

40

【 0 3 7 7】

【化 1 7 6】

例207



N<sup>4</sup>-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-(2,5-ジメチルフェニル)-N<sup>4</sup>-メチル-N<sup>6</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-4,6-ジアミン

10

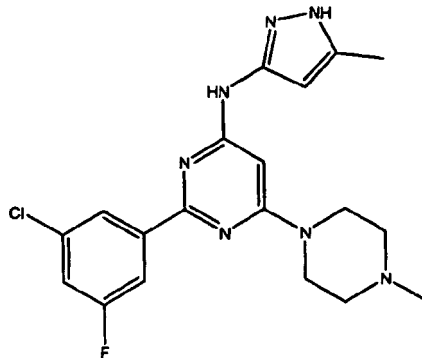
例 2 0 7 は例 8 と同一の基本手順に従って調製された。R<sub>f</sub> は 0 . 4 である ( 9 : 1 C H C l<sub>3</sub> : M e O H ) 。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.43 (s, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 6.30 (br s, 1H), 5.95 (br s, 1H), 3.79 (t, 2H, J = 7 Hz), 3.09 (s, 3H), 2.71 (t, 2H, J = 7 Hz), 2.44 (s, 3H), 2.38 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。m/e (M+1): 380.2、HPLC純度: >98%。

【 0 3 7 8】

【化 1 7 7】

20

例208



2-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-アミン

30

例208は例196と同一の基本手順に従って調製された。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): d 8.11 (brs, 1H), 7.96 (br d, 1H, J = 9.5 Hz), 7.42 (dt, 1H, J = 8.3, 2.1 Hz), 6.33 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.86-4.45 (br s, 4H), 3.71-3.16 (br s, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。m/e (M+1): 402。

【 0 3 7 9】

40

生物学的試験

生物学的試験 例 1

オーロラ A (オーロラ 2) 阻害試験

化合物類は Pan Vera Z<sup>1</sup> Lyte キナーゼアッセイキットー Ser / Thr 1 ペプチド (Invitrogen 社、カルズバッド、カリフォルニア州) を用いた組み換え型オーロラ A (Upstate 社、ブラシド湖、ニューヨーク州) に対するその有効性について試験された。試験はキナーゼアッセイ緩衝液 (50 mM HEPES (4 (2 ヒドロキシエチル) 1 ピペラジンエタンスルホン酸), pH 7.5, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 5 mM EGTA (エチレングリコール四酢酸), 0.05% Brij 35, 2 mM DTT (ジチオスレイトール)) 中で行われた。試験化合物類

50

は初めに最高の試験濃度である100XでDMSO(ジメチルスルホキシド)中に溶解され、その後続けてキナーゼアッセイ緩衝液中で、4Xの試験濃度まで希釈された。次に、オーロラA(最終濃度200500 ng/mL)、Z'-Lyte Ser/Thr1ペプチド(最終濃度2 μM)およびATP(最終濃度10 μM)が、製造者の指示に従って加えられた。試験は最終体積20 μlにて、ハーフエリア96ウェル白色ポリスチレンアッセイプレート(Corning社、コーニング、ニューヨーク州)内で行われた。その反応は暗所にて室温で1時間の間進められ、そこで反応進行試薬および反応停止試薬が製造者の指示に従って加えられた。クマリン(Ex. 400 nm, Em. 465 nm)およびフルオレセイン(Ex. 400 nm, Em. 565 nm)の蛍光値が、SpectraFluor Plusプレートリーダー(Tecan社、ダラム、ノースカロライナ州)にて計測された。その放出比(クマリン/フルオレセイン)が測定され、それぞれのウェルに関してリン酸化の百分率を計算する為に使用された。基質を含むがキナーゼを一切含まないウェルおよびホスホペプチド対照を含むウェルは、0%および100%のリン酸化値を設定する為にそれぞれ使用された。基質の大体20%から40%は阻害剤のないウェルにてリン酸化した。相対的なオーロラAの活性対阻害剤の濃度の用量反応曲線がGrafit(Erithacus Software社、ホーレー、サリー州、イギリス)で描画された。

10

#### 【0380】

本発明の化合物類は上述の方法を用いてオーロラAを阻害する為に示された。例えば、化合物類1、2、3、6、8、10、11、12、15、16、20、23、28、29、32、33、34、35、36、38、39、41、42、74、82、85、86、89、101、119、130、132、134、135、137、139、153、155、156および159、161、162、163、165、166、167、168、169、170、171、185、188、190、191、192、193、197、203はこの試験にて100 nM未満、またはそれに等しいIC<sub>50</sub>値を求める為に示され、そして化合物類4、5、7、9、13、14、19、22、24、37、40、49、52、54、62、63、65、67、68、70、79、80、81、97、100、102、103、107、113、118、125、126、127、129、136、142、146、148、149、150、157および158、160、164、172、174、175、178、179、180、181、184、189、196、200、201、204、205、206はこの試験にて100 nM超過または1 μM以下のIC<sub>50</sub>値を求める為に示された。

20

30

#### 【0381】

##### 生物学的試験 例2

##### オーロラB(オーロラ1)阻害試験

オーロラBキナーゼの阻害に関する試験は、以下の変更を伴いオーロラAキナーゼに関する試験(上記参照)と同様に行われた。オーロラBキナーゼ(BPS Bioscience社、サンディエゴ、カリフォルニア州)は酵素として使用され、その濃度は2.5 μg/mLだった。ATPの濃度は50 μMであり、そのキナーゼ反応は16時間の間進められた。オルトバナジウム酸ナトリウム(20 μM)はホスファターゼの汚染を阻害する為に、緩衝液に加えられた。本発明の化合物類は、上述の方法を用いてオーロラBを阻害する為に示された。以下の化合物類は1 μM以下のIC<sub>50</sub>値を求める為に示された: 8、15、16、20、33、36、42、74、130、137、139、162、163、165、166、170、190および191。

40

#### 【0382】

##### 生物学的試験 例3

##### Srcキナーゼ阻害試験

化合物類はN末端のHis(ヒスチジン)タグを有するヒトSrc(Upstate USA Inc、フォレスト通り706、シャーロットビル、ヴァージニア州)を用いたSrcキナーゼの抑制活性について試験された。連番の化合物の希釈物が、前述のSrc

50



キナーゼ (5 10 mU)、8 mMのMOPS (3 (N モルホリノ)プロパンスルホン酸、pH 7.0)、0.2 mMのEDTA (エチレンジアミン四酢酸)、250 μMのアミノ酸配列KVEKIGEGTYGVVYK (Upstate USA Inc、フォレスト通り706、シャーロットビル、ヴァージニア州)、10 mMの酢酸マグネシウムおよび [<sup>33</sup>P ATP] (約500 cpm/pmolの比活性度、必要な濃度)の溶液を培養することによって、最終反応体積である25 μLで試験された。その反応は酢酸マグネシウムおよび [<sup>33</sup>P-ATP]の混合物の付加によって開始された。室温で40分の間培養を行った後、その反応は5 μLの3%リン酸溶液の付加によって停止された。その後一定分量である10 μLの反応物がP30 filtermat (PerkinElmer社、ウェルズリー、マサチューセッツ州)上に配置され、75 mMのリン酸中で5分間に3回洗浄され、乾燥およびシンチレーション計数の前に1回メタノール中で洗浄された。Src活性の阻害は、阻害剤を一切含まない試験との比較によって測定された。本発明の化合物類は、上述の方法を用いてSrcキナーゼを阻害する為に示された。例えば、化合物類1、2、3、4、5、6、8、12、15、16、20、28、29、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、49、50、54、74、82、85、86、89、103、107、113、118、119、128、130、132、134、135、137、139、142、146、155、156、157、160、161、162、163、164、166、167、168、170、172、178、187、190、191、192、193、196、197、200および203はこの試験にて100 nM以下のIC<sub>50</sub>値を求める為に示され、そして化合物類7、9、11、13、14、19、22、23、24、26、43、50、52、62、63、65、67、68、70、79、80、81、97、100、101、102、114、115、125、127、129、136、141、148、149、153、158、159、169、171、174、175、179、180、181、182、183、184、185、186、188、189、201、204、205および206は、この試験にて100 nM超過または1 μM以下のIC<sub>50</sub>値を求める為に示された。

#### 【0383】

##### 生物学的試験 例4

##### Flt3キナーゼ阻害試験

化合物類はN末端のGST (グルタチオンS-トランスフェラーゼ) タグを有する組み換え型ヒトFlt3、residues 564 end (Upstate USA Inc、フォレスト通り706、シャーロットビル、ヴァージニア州)を用いたFlt3キナーゼの抑制活性について試験された。連番の化合物の希釈物が、前述のFlt3キナーゼ (5 10 mU)、8 mMのMOPS (3 (N モルホリノ)プロパンスルホン酸、pH 7.0)、0.2 mMのEDTA (エチレンジアミン四酢酸)、50 μMのアミノ酸配列EAIYAAPFAKKK (Upstate USA Inc、フォレスト通り706、シャーロットビル、ヴァージニア州)、10 mMの酢酸マグネシウムおよび [<sup>33</sup>P ATP] (約500 cpm/pmolの比活性度、必要な濃度)の溶液を培養することによって終末反応体積である25 μLで試験された。その反応は酢酸マグネシウムおよび [<sup>33</sup>P ATP]の混合物の付加によって開始された。室温で40分の間培養を行った後、その反応は5 μLの3%リン酸溶液の付加によって停止された。その後一定分量である10 μLの反応物がP30 filtermat (PerkinElmer社、ウェルズリー、マサチューセッツ州)上に配置され、75 mMのリン酸中で5分間に3回洗浄され、乾燥およびシンチレーション計数の前に1回メタノール中で洗浄された。Flt3活性の阻害は、阻害剤を一切含まない試験との比較によって測定された。本発明の化合物類は、上述の方法を用いてFlt3キナーゼを阻害する為に示された。例えば、化合物類1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、19、20、22、29、32、33、35、36、37、38、39、40、41、42、43、49、50、50、52、54、56、62、63、65、67、

68、70、74、79、80、81、82、85、86、89、97、100、101、102、103、107、113、114、115、118、119、126、127、128、129、130、132、134、135、136、137、139、141、142、143、146、148、149、150、153、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、196、197、200、201、202、203、204、205、206および207、そして159は、この試験にて100 nM以下のIC<sub>50</sub>値を求める為に示され、そして化合物類69、125、194、195および199は、この試験にて100 nM超過または1 μM以下のIC<sub>50</sub>値を求める為に示された。

10

20

30

40

50

#### 【0384】

##### 生物学的試験 例5

##### KDRキナーゼ阻害試験

化合物類はN末端のHis<sub>6</sub>タグを有する組み換え型ヒトKDR、residues 790 end (Upstate USA Inc、フォレスト通り706、シャーロットビル、ヴァージニア州)を用いたKDRキナーゼの抑制活性について試験された。連番の化合物の希釈物が、前述のKDRキナーゼ(510 mU)、8 mMのMOPS(3(Nモルホリノ)プロパンスルホン酸、pH 7.0)、0.2 mMのEDTA(エチレンジアミン四酢酸)、0.33のmg/mLミエリン塩基性タンパク質(Upstate USA Inc、フォレスト通り706、シャーロットビル、ヴァージニア州)、10 mMの酢酸マグネシウムおよび[<sup>33</sup>P-ATP](約500 cpm/pmolの比活性度、必要な濃度)の溶液を培養することによって、最終反応体積である25 μLで試験された。その反応は酢酸マグネシウムおよび[<sup>33</sup>P-ATP]の混合物の付加によって開始された。室温で40分の間培養を行った後、その反応は5 μLの3%リン酸溶液の付加によって停止された。その後10 μLの反応物がP30 filtermat(Park KinElmer社、ウェルズリー、マサチューセッツ州)上に配置され、75 mMのリン酸中で5分以内に3回洗浄され、乾燥およびシンチレーション計数の前に1回メタノール中で洗浄された。KDR活性の阻害は、阻害剤を一切含まない試験との比較によって測定された。本発明の化合物類は、上述の方法を用いてKDRキナーゼを阻害する為に示された。例えば、化合物類1、2、3、6、8、9、10、11、12、13、15、16、20、26、29、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、49、50、50、74、85、102、107、114、128、132、134、135、137、139、155、161、162、163、165、166、167、169、171、172、175、179、180、183、184、185、190、191、193、196、197、200および203は、この試験にて100 nM以下のIC<sub>50</sub>値を求める為に示され、そして化合物類4、5、7、14、19、22、23、24、28、30、32、43、52、54、56、62、63、65、67、68、69、70、80、81、82、89、97、101、103、113、118、119、125、126、127、129、130、136、141、142、143、146、148、149、150、153、156、157、159、160、168、174、178、181、182、186、187、188、189、192、201、204、205、206および207はこの試験にて100 nM超過または1 μM以下のIC<sub>50</sub>値を求める為に示された。

#### 【0385】

##### 生物学的試験 例6

##### 全細胞毒性試験：スルホロダミンB

参照：Developmental Therapeutics Program NCI / NIH (開発治療プログラム 米国立癌研究所 / 国立衛生研究所)

<http://dtp.nci.nih.gov/branches/btb/ivclsp.html>

ヒト腫瘍由来細胞株、HCT116またはMCF7(ATCC)は、各ウェルに500個のHCT116細胞または1,000個のMCF7細胞の密度において、10%ウシ胎仔血清および2mMのL-グルタミンを含むDMEM内の96ウェルプレート内にめっきされ、実験化合物の付加より先に24時間の間5%CO<sub>2</sub>を用いて37℃で培養された。化合物類はプレートを再現するのに望ましい希釈系列を用いて加えられ、その細胞は96時間の間培地および化合物の中で培養された。追加のプレートは化合物の付加の時間に10%トリクロロ酢酸中で固定され、時間ゼロ(薬物付加の時間)に細胞集団の測定を規定した。96時間の培養の後、細胞はその培地を徐々に吸引し、その後各ウェルに50μlの氷冷10%トリクロロ酢酸を加え、そして60分の間4℃で培養することでそのままの位置で固定された。そのプレートは水道水で5回洗浄され、5分の間空気乾燥させた。1%(v/v)の酢酸中の5μlの0.4%(w/v)スルホロダミンB溶液は各ウェルに加えられ、その細胞は室温で30分の間培養された。染色に続き、プレートは未結合の染料を取り除く為に1%酢酸で4回洗浄され、その後5分の間空気乾燥させた。その染料は各ウェルの100μlの10mMトリス(pH 10.5)で可溶化され、5分の間軌道回転子上に置かれた。その吸光係数は570nmで測定された。成長百分率はゼロ時間プレート(Tz)および対照(C)である化合物がない培地内で成長した一列の細胞を含む希釈系列プレート(C)からの吸光係数の測定値を用いて計算され、以下の公式を用いた:

$T_i > T_z$  の場合の濃度は  $[(T_i - T_z) / (C - T_z)] \times 100$

$T_i < T_z$  の場合の濃度は  $[(T_i - T_z) / T_z] \times 100$ 。

【0386】

三つの用量反応のパラメーターがそれぞれの実験試薬について計算された。50%(GI<sub>50</sub>)の成長阻害が  $[(T_i - T_z) / (C - T_z)] \times 100 = 50$  から計算され、これは薬剤培養の最中の対照細胞中の正味のタンパク質の増加(SRB(スルホロダミンB)染色によって測定された通り)において50%の減少を生み出す薬剤濃度だった。全成長阻害(TGI)を生み出す薬剤濃度は  $T_i = T_z$  から計算された。薬剤処理後の細胞の正味の喪失を示すLC50(薬剤処理の開始時に測定されたタンパク質と比較して、薬剤処理の終了時に測定されたタンパク質において50%の減少を生み出す薬剤濃度)は  $[(T_i - T_z) / T_z] \times 100 = 50$  から計算された。もしその活性の度合いが基準に達すれば、値はこれら三つのパラメーターそれぞれについて計算されるが、もしその効果が基準に達しないか基準を上回れば、そのパラメーターについての値は試験済みの濃度の最大値または最小値よりも大きい小さいと表現される。

【0387】

本発明の化合物類は、上述の方法を用いてHCT116の細胞成長を阻害する為に示された。例えば、化合物類1、2、4、6、8、9、11、12、13、15、16、32、33、36、38、39、41、42、49、50、52、54、56、68、74、85、86、95、97、103、113、135、137、139、141、142、146、155、157、160、162、163、165、166、168、169、170、172、173、178、179、190、191、196、197および200は、この試験にて1μM以下のGI<sub>50</sub>値を求める為に示され、そして化合物類3、5、7、10、14、19、20、22、23、26、28、29、34、35、37、40、43、50、62、63、65、67、69、70、79、80、81、82、89、100、159、101、102、107、114、115、118、119、125、126、127、128、130、132、134、136、143、148、149、150、153、156、158、159、164、171、174、175、182、183、184、185、186、188、189、192、193、201、202、203、204、205は、この試験にて1μM超過または10μM以下のIC<sub>50</sub>値を求める為に示された。

## 【 国際調査報告 】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. PCT/US 08/07268
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A01N 43/40 (2008.04); A61K 31/44 (2008.04) USPC - 514/333 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC-514/333  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Google, WEST:terms-pyrazole; aurora; GSK-3; 1-piperazinyl; Alzheimer's; atherosclerosis; rheumatoid arthritis; Aurora kinase inhibitors; GSK-3 inhibitors; cancer; pyrimidinyl; aurora kinase 2 and aurora kinase A; aurora inhibitors and pyrazole; pyrimidinyl-pyrazole inhibitors SciFinder (substructure search)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2002/22601 A1 (KNEGTEL et al.) 21 Mar 2002 (21.03.2002), p 7, ln 29-31; p 8, ln 16-17, 26-28, 32; p 9, ln 1, 3-4; p 10, ln 3-4; p 12, ln 27; p 13, ln 3; p 14, ln 15-22, 27-28; p 15, ln 9-12; p 24, ln 3-7, 16, 19-20, 29; p 127, ln 27; p 128, ln 3-11, 18-20.	1-31
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 07 September 2008 (07.09.2008)		Date of mailing of the international search report <b>12 SEP 2008</b>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young  PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード ( 参考 )
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 27/06	(2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 19/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 17/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
		A 6 1 P 17/14	

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

(72)発明者 アゴストン、 グレゴリー イー .  
アメリカ合衆国 2 0 8 5 2 メリーランド州 ロックビル ファームランド ドライブ 1 1 8  
0 5

(72)発明者 トレストン、 アンソニー エム .  
アメリカ合衆国 2 0 8 5 1 メリーランド州 ロックビル デンハム ロード 4 0 8

(72)発明者 ラドゥサー、 ガエタン  
アメリカ合衆国 2 0 8 5 0 メリーランド州 ロックビル トラヴィル ゲートウェイ 9 6 4  
7

(72)発明者 スワンディ、 リタ  
アメリカ合衆国 2 2 3 0 3 バージニア州 アレクサンドリア マウント イーグル ドライブ  
5 9 0 4 ナンバー 5 0 5

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB09 CC29 CC76 CC78 CC81 CC82 DD10 DD22  
EE01  
4C086 AA01 AA03 BC42 BC50 BC73 MA01 MA04 MA05 NA14 ZA02  
ZA15 ZA16 ZA18 ZA36 ZA45 ZA89 ZA92 ZB08 ZB15 ZB26  
ZC20