

(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2010-532312

(P2010-532312A)

(43) 公表日 平成22年10月7日 (2010.10.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 3	4 C O 5 0
A61K 31/519 (2006.01)	C O 7 D 487/04 C S P	4 C O 8 6
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A61P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
	A 6 1 P 35/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 141 頁)		

(21) 出願番号 特願2009-548293 (P2009-548293)
 (86) (22) 出願日 平成20年1月30日 (2008.1.30)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年7月29日 (2009.7.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/001230
 (87) 国際公開番号 W02008/094602
 (87) 国際公開日 平成20年8月7日 (2008.8.7)
 (31) 優先権主張番号 60/898,300
 (32) 優先日 平成19年1月30日 (2007.1.30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/898,382
 (32) 優先日 平成19年1月30日 (2007.1.30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

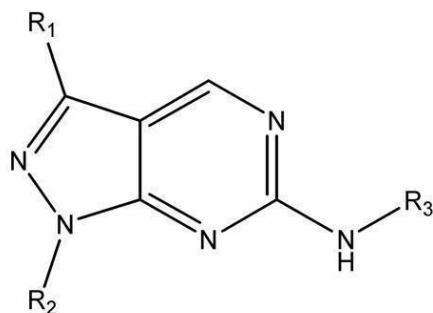
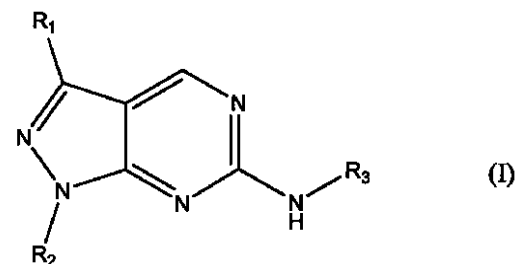
(71) 出願人 592221528
 バイオジェン・アイデック・エムエイ・インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ケンブリッジ センター 14
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1-H-ピラゾロ (3, 4 B) ピリミジン誘導体および有糸分裂キナーゼの調節剤としてのその使用

(57) 【要約】

複数の有糸分裂キナーゼが、腫瘍細胞の分裂及び増殖で役割を演じることを考慮すると、癌を治療するための、これらの複数の有糸分裂キナーゼの1つ以上を阻害できる化合物を持つことは望ましい。本発明は式 (I) の化合物、そのプロドラッグ、多形体、互変異性体、エナンチオマー、立体異性体、溶媒和化合物、N - オキシド誘導体又は薬理的に許容できる塩に関する。



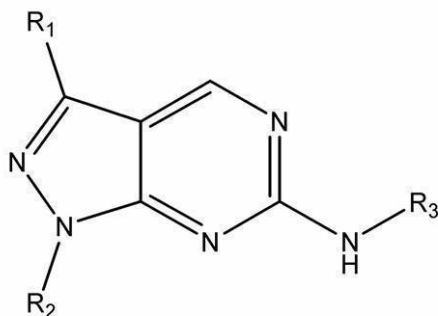
それは、細胞の有糸分裂に関与する1つ以上のプロテ

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、そのプロドラッグ、多形体、互変異性体、エナンチオマー、立体異性体、溶媒和化合物、N - オキシド誘導体又は薬理学的に許容できる塩。

【化 1】



(I)

10

(式中、 R_1 は水素又はハロ基であり、

R_2 は $-L_1-R_a$ であり、

L_1 は結合又はアルキル基であり、

R_a はシクロヘキシル基、シクロヘプチル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、フリル基、チエニル基、モルホリニル基、ピリジニル基又はピリミジニル基であり、各々 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されてもよいが、又は、

R_a は置換フェニル基であり、

R_3 は $-R_b-L_2-R_c$ であり、

R_b はアリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基であって、1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されてもよく、前記置換基のうちの 2 つが隣接するときは、それらが結合する 1 つ以上の原子と共に、0 ~ 6 個のヘテロ環原子を有する 5 ~ 16 員環を形成し、

30

L_2 は結合、 $-(CR_xR_y)_n-$ 、 $-N=$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-NR_x-$ 、 $-NR_x-CO-$ 、 $-NR_x-SO_2-$ 、 $-CO-NR_x-$ 、 $-SO_2-NR_x-$ 、 $-NR_x-CO-O-$ 、 $-NR_x-SO_2-O-$ 、 $-NR_x-CO-NR_y-$ 、 $-NR_x-SO_2-NR_y-$ 、 $-CO-NR_x-NR_y-$ 、 $-SO_2-NR_x-NR_y-$ 、 $-NR_x-CO-CO-O-$ 、 $-NR_x-SO_2-SO_2-O-$ 、 $-S(O)_2-NR_x-CO-R_y-$ 、 $-CO-NR_x-S(O)_2-R_y-$ 又は $-(NR_xR_y)C=N-O-$ であり、

R_c は水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、グアニジニル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、(シクロアルキル)アルキル基、(ヘテロシクロアルキル)アルキル基、(シクロアルケニル)アルキル基、(ヘテロシクロアルケニル)アルキル基、アラルキル基又はヘテロアラルキル基であって、かつ、水素を除いて、1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されてもよく、

40

R_x 及び R_y は各々独立に、水素、ヒドロキシ基、アルキル基、アルコキシ基、アミノ基、 $-CO-$ アルキル基、 $-CO-$ アリール基、 $-SO_2-$ アルキル基、 $-SO_2-$ アリール基、 $-SO_2-$ ヘテロアリール基又は $-P(O)(O-アルキル)_2$ であり、

R_x 又は R_y のアルキル部分又はアリール部分は、1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されてもよく、

n は 0、1、2、又は 3 である)

【請求項 2】

50

R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_x 及び R_y 上の前記 1 ~ 3 個の任意の置換基が、各々独立に、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NRR'$ 、オキソ基、 $-C(O)-OR$ 、 $-C(O)-NRR'$ 、ハロ基、 CN 、 NO_2 、 N_3 、 $-C(O)R''$ 、 $-P(O)(OR)(OR')$ 、 $-O-P(O)(OR)(OR')$ 、 $-NR-P(O)(OR)(OR')$ 、 $-S(O)_2-OR$ 、 $-O-S(O)_2-OR$ 、 $-NR-S(O)_2-OR'$ 、 $-NR-C(O)-OR''$ 、 $-NR-C(O)-NRR'$ 、 $-NR-C(S)-NRR'$ 、 $-C(S)-NRR'$ 及びチオアルキル基であり、

R 及び R' が各々独立に、水素、アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基又はヘテロアラルキル基であって、

かつ、 R'' がアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基又はヘテロアラルキル基である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R_1 が水素である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

L_1 が結合である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

R_a がシクロヘブチル基である、請求項 4 記載の化合物。

【請求項 6】

R_a が 1 ~ 3 個の置換基により置換されたフェニル基である、請求項 4 記載の化合物。

【請求項 7】

R_a がパラ位に少なくとも 1 個の置換基を有するフェニル基である、請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】

R_2 が 1 - (ビフェニル - 2 - イル)基、4 - ヒドロキシフェニル基、4 - (ヒドロキシメチル)フェニル基、3 - (ヒドロキシエチル)フェニル基、4 - (クロロメチル)フェニル基、4 - (tert - ブトキシカルボニル)フェニル基、2 - (tert - ブトキシカルボキسامイド)フェニル基、4 - (tert - ブトキシカルボキسامイド)フェニル基、3 - メトキシフェニル基、4 - メトキシフェニル基、3, 4 - ジメトキシフェニル基、4 - ヨードフェニル基、4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル基、4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル基、4 - アセチルフェニル基、3 - アセチルフェニル基、4 - (ジエトキシホスホリルオキシ)フェニル基、4 - アミノフェニル基、4 - ニトロフェニル基、4 - アセトアミドフェニル基、3 - アセトアミドフェニル基、2 - アセトアミドフェニル基、4 - (tert - ブトキシカルボキسامイド)フェニル基、4 - (ジメチルアミノエトキシ)フェニル基、5 - メトキシ - 2, 4 - ジニトロフェニル基、3 - メトキシ - 2, 4 - ジニトロフェニル基、4 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル)フェニル基、4 - (ジメチルアミノ)フェニル基、4 - メトキシカルボニル - 3 - フルオロフェニル基、4 - (ジ(シクロプロピルカルボニル)アミノ)フェニル基、2 - メチルチオフェニル基、2 - エチルチオフェニル基、3 - (イソプロピルオキシ)フェニル基、4 - イソプロピルフェニル基、4 - (メトキシアセトアミド)フェニル基、4 - (イソプロピルアセトアミド)フェニル基、4 - (ジメチルアミノアセトアミド)フェニル基、4 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル基、4 - (アクリルアミド)フェニル基、4 - (ジ(2 - フラニルカルボキシ)アミド)フェニル基、4 - (2 - フラニル)カルボキسامイドフェニル基、4 - ((エトキシカルボニル)メチルカルボキسامイド)フェニル基、4 - (シクロプロピルカルボキسامイド)フェニル基、4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル基、4 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル)アセトアミド)フェニル基、4 - ((tert - ブトキシカルボキسامイド)メチルカルボキシアミド)フェニル基、2 - ビニルフェニル基、2 - (メチルスルホニル)フェニル基、4 - (2 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル)アセトアミド)フェニル基、

10

20

30

40

50

ド)フェニル基、4-(2-(イミダゾール-1-イル)アセトアミド)フェニル基、4-(2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド)フェニル基、4-(3-(ピロリジン-1-イル)プロパンアミド)フェニル基、4-(2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド)フェニル基、4-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド)フェニル基、4-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)フェニル基、4-(3-(イミダゾール-イル)プロパンアミド)フェニル基、4-(4-メトキシカルボニル)ブタンアミド)フェニル基、4-(2-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ)アセトアミド)フェニル基、4-(シクロヘキシルカルボキサミド)フェニル基、4-(ビス(シクロヘキシルカルボニル)アミノ)フェニル基、4-(N-モルホリニル)カルボキサミド)フェニル基、4-(2-(ピリジン-3-イル)アセトアミド)フェニル基、4-(2-(メチル(ピリジン-3-イル)メチル)アミノ)アセトアミド)フェニル基、4-(3-(N-モルホリニル)プロパンアミド)フェニル基、4-(3-プロモプロパンアミド)フェニル基、4-(2-(チオフエン-2-イル)アセトアミド)フェニル基、4-(2-(2-オキソピロリジン-1-イル)アセトアミド)フェニル基、4-(2-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)アセトアミド)フェニル基、4-(ジメチルアミノエチル)アミノメチル)フェニル基、4-(メトキシカルボニル)エチル)フェニル基、4-(3-(ジエチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)フェニル基、2-(エトキシメチル)フェニル基、4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)カルボキサミド)フェニル基、4-(2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド)フェニル基、4-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エトキシ)フェニル基、2-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)フェニル基、4-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)フェニル基、4-(2-アミノアセトアミド)フェニル基、4-(N-メチルピペリジン-4-イル)カルボキサミド)フェニル基、4-(2-ヒドロキシアセトアミド)フェニル基、2-(ヒドロキシエチルアミノ)フェニル基、2-(ビス(ヒドロキシエチル)アミノ)フェニル基、4-(ヒドロキシエチルアミノ)フェニル基、4-(ビス(ヒドロキシエチル)アミノ)フェニル基、4-(ビス(ヒドロキシプロピル)アミノ)フェニル基又は4-(1,1-ジオキソ)テトラヒドロチエン-3-イル)(メチル)アミノアセトアミド)フェニル基、である、請求項1記載の化合物。

10

20

30

40

【請求項9】

R₃がチオアニソール-4-イル基、4-(N'-メタンスルホニル)ピペリジニルフェニル基、4-ビス(メタンスルホニル)アミノフェニル基、4-メトキシ-3-(メチルアミノ)フェニル基、4-メトキシ-3-アセトキシフェニル基、4-メトキシ-3-アセトアミドフェニル基、4-メトキシ-3-(メチルオキシカルボニルアミノ)フェニル基(4-メトキシ-3-(methoxyカルボニルアミノ)フェニル基)、4-メトキシ-3-(シクロプロパンカルボキサミド)フェニル基、4-メトキシ-3-(シクロプロパンカルボキシ)フェニル基、4-メトキシ-3-(エチルアミノ)カルボニル)アミノフェニル基、4-メトキシ-3-アミノフェニル基、4-メトキシ-3-エチルカルボキシフェニル基、3-アミノフェニル基、4-(メタンスルホニル)アミノフェニル基、4-アミノフェニル基、3-ビス(メタンスルホニル)アミノフェニル基、3-(メタンスルホニル)アミノフェニル基、2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-5-イル基、4-(ピロリジン-1-イルスルホニル)フェニル基、4-アミノ-3-プロモフェニル基、4-アミノ-3-ヒドロキシフェニル基、4-アミノ-2-ヒドロキシフェニル基、4-(メタンスルホニル)メチルスルホニル)アミノフェニル基、4-アミノ-3-メトキシフェニル基、4-(N'-メチル)ピペラジニルフェニル基、メタンスルホニル基、ピペリジン-4-イル基、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル基又は1-(メタンスルホニル)ピペリジン-4-イル基、である、請求項7記載の化合物。

【請求項10】

L₁がアルキル基である、請求項1記載の化合物。

50

【請求項 1 1】

R_a が、1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されてもよいフェニル基である、請求項 1 0 記載の化合物。

【請求項 1 2】

L_1 がメチル基であり、 R_a が少なくとも 1 個の置換基を有するフェニル基である、請求項 1 1 記載の化合物。

【請求項 1 3】

R_2 が 4 - アセトキシベンジル基、4 - ヒドロキシベンジル基、3 - ヒドロキシベンジル基、2 - (2 - イミダゾール - N - イル) アセトアミドベンジル基、2 - アセトアミドベンジル基、2 - アミノベンジル基、2 - ニトロベンジル基、4 - ((2 - イミダゾール - N - イル) アセトアミド) ベンジル基、4 - (2 - プロモ) アセトアミドベンジル基、4 - アミノベンジル基、3 - (2 - ピロリジン - N - イル) アセトアミドベンジル基、3 - (2 - モルホリン - N - イル) アセトアミドベンジル基、3 - (2 - (N' - メチル) ピペラジン - N - イル) アセトアミドベンジル基、3 - (2 - ((2 - ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ) アセトアミド) ベンジル基、3 - (2 - イミダゾール - N - イル) アセトアミドベンジル基、3 - ((2 - プロモ) アセトアミド) ベンジル基、3 - (2 - ジメチルアミノ) アセトアミドベンジル基、3 - アセトアミドベンジル基、3 - アミノベンジル基、4 - メタンスルホニルオキシベンジル基、3 - (2 - アミノ) アセトアミドベンジル基、4 - アセトアミドベンジル基、3 - (クロロメチル) ベンジル基、3 - (ヒドロキシメチル) ベンジル基又は 3 - (アセトキシメチル) ベンジル基、である、請求項 1 2 記載の化合物。

10

20

【請求項 1 4】

R_3 が 4 - (ビス(メタンスルホニル)アミノ)フェニル基である、請求項 1 3 記載の化合物。

【請求項 1 5】

L_1 がエチル基であり、 R_a がピペリジニル基、ピロリジニル基、フリル基、チエニル基又はモルホリニル基である、請求項 1 4 記載の化合物。

【請求項 1 6】

R_2 が 2 - モルホリノエチル基である、請求項 1 5 記載の化合物。

【請求項 1 7】

R_b がフェニル基である、請求項 1 記載の化合物。

30

【請求項 1 8】

L_2 が結合であり、

R_c がシクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、(シクロアルキル)アルキル基、(ヘテロシクロアルキル)アルキル基、アラルキル基又はヘテロアラルキル基である、請求項 1 7 記載の化合物。

【請求項 1 9】

L_2 が結合であり、

R_c がヘテロシクロアルキル基、ヘテロアリール基、(ヘテロシクロアルキル)アルキル基又はヘテロアラルキル基である、請求項 1 7 記載の化合物。

40

【請求項 2 0】

L_2 は結合であり、

R_c が、テトラゾリル基、モリホリノ基又はピペラジニル基であって、かつ任意に置換されてもよい、請求項 1 7 記載の化合物。

【請求項 2 1】

L_2 が - O - 、 - S - 、 - SO₂ - 、 - CO - 、 - CO - O - 、 - NR_x - 、 - NR_x - CO - 、 - NR_x - SO₂ - 、 - NR_x - CO - O - 、 - NR_x - CO - NR_y - 又は - NR_x - CO - CO - O - である、請求項 1 7 記載の化合物。

【請求項 2 2】

L_2 が - CO - O - 、 - NR_x - 、 - NR_x - SO₂ - 、 - NR_x - CO - O - 又は -

50

$\text{NR}_x - \text{CO} - \text{NR}_y -$ であって、

かつ R_x が水素、アルキル基、 $-\text{CO}-$ アルキル基、 $-\text{SO}_2-$ アルキル基、 $-\text{SO}_2$ -ヘテロアリール基又は $-\text{SO}_2$ -アリール基である、請求項 2 1 記載の化合物。

【請求項 2 3】

R_c が水素、アルキル基、アリール基又はヘテロアリール基である、請求項 2 2 記載の化合物。

【請求項 2 4】

R_x が水素、アルキル基、 $-\text{CO}-$ アルキル基又は $-\text{SO}_2-$ アルキル基であり、

R_c が水素、アルキル基又はアリール基である、請求項 2 2 記載の化合物。

【請求項 2 5】

R_b が、各々独立に $-\text{NRR}'$ 及び $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ からなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されたフェニル基であり、

L_2 が結合であり、

R_c が水素である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 6】

L_1 が結合であり、

R_a がシクロヘブチル基、ピリジニル基、ピリミジニル基又はフェニル基である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 7】

R_a がシクロヘブチル基である、請求項 2 6 記載の化合物。

【請求項 2 8】

R_3 が 4 - (エトキシカルボニル)メチルフェニル基、4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル)メチルフェニル基、4 - カルボキシメチルフェニル基、((4 - エチルピペリジン - 1 - イル)カルボニル)メチルフェニル基、4 - ((メチルカルボキサミド)メチル)フェニル基、4 - ((イソプロピルカルボキサミド)メチル)フェニル基、4 - ((エトキシカルボニル)イソプロピル)フェニル基、4 - (カルボキシイソプロピル)フェニル基、4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)カルボニル)イソプロピルフェニル基、4 - (メタンスルホニル)メチルフェニル基、3 - クロロ - 4 - (メタンスルホニル)メチルフェニル基、4 - (メタンスルホニル)(2 - モルホリノエチル)アミノフェニル基、4 - (メタンスルホニル)(2 - ピペリジノエチル)アミノフェニル基、4 - (メタンスルホニル)(2 - ヒドロキシエチル)アミノフェニル基、4 - (メタンスルホニル)イソプロピルアミノフェニル基、4 - (メタンスルホニル)(2 - ヒドロキシ - 3 - (ピペリジン - 1 - イル)プロピル)アミノフェニル基、4 - (メタンスルホニル)(2 - (ピロリジン - 1 - イル)エチル)アミノフェニル基、4 - (プロパンスルホニル)カルバモイルフェニル基、4 - (tert - ブタンスルホニル)カルバモイルフェニル基又は 4 - (エタンスルホニル)カルバモイルフェニル基である、請求項 2 7 記載の化合物。

【請求項 2 9】

L_1 が結合であり、

R_a がシクロヘブチル基、ピリジニル基、ピリミジニル基又はフェニル基であり、

R_b がフェニル基であり、

L_2 が結合であり、

R_c がシクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキルアルキル基、ヘテロシクロアルキル基 - アルキル基、アラルキル基又はヘテロアラルキル基である、請求項 3 記載の化合物。

【請求項 3 0】

L_1 が結合であり、

R_a がシクロヘブチル基又はフェニル基であり、

R_b がフェニル基であり、

L_2 が結合であり、

R_c がテトラゾリル基、モリホリノ基又はピペラジニル基であって、かつ任意に置換さ

10

20

30

40

50

れてもよい、請求項 3 記載の化合物。

【請求項 3 1】

R_a が、パラ位に少なくとも 1 個の置換基を有するフェニル基である、請求項 3 0 記載の化合物。

【請求項 3 2】

R_a が p - メトキシフェニル基又は p - ヒドロキシフェニル基である、請求項 3 1 記載の化合物。

【請求項 3 3】

L_1 が結合であり、

R_a が、アルコキシル基で置換されたシクロヘブチル基、ピリジニル基、ピリミジニル基又はフェニル基であり、 10

R_b がフェニル基であり、

L_2 が - O - 、 - S - 、 - SO₂ - 、 - CO - 、 - CO - O - 、 - NR_x - 、 - NR_x - CO - 、 - NR_x - SO₂ - 、 - NR_x - CO - O - 、 - NR_x - CO - NR_y - 又は - NR_x - CO - CO - O - であって、

かつ R_x が水素、アルキル基、- CO - アルキル基、- SO₂ - アルキル基又は - SO₂ - アリール基であり、

R_c が水素、アルキル基又はアリール基である、請求項 3 記載の化合物。

【請求項 3 4】

L_1 が結合であり、 R_a がシクロヘブチル基又はフェニル基であり、 20

R_b がフェニル基であり、

L_2 が - CO - O - 、 - NR_x - 、 - NR_x - SO₂ - 、 - NR_x - CO - O - 又は - NR_x - CO - NR_y - であって、

かつ R_x が水素、アルキル基、- CO - アルキル基、- SO₂ - アルキル基又は - SO₂ - アリール基であり、

R_c が水素、アルキル基又はアリール基である、請求項 3 記載の化合物。

【請求項 3 5】

R_x が - SO₂ - アルキル基であり、

R_c がアルキル基である、請求項 3 4 記載の化合物。

【請求項 3 6】

R_a が、パラ位に少なくとも 1 個の置換基を有するフェニル基である、請求項 3 4 記載の化合物。 30

【請求項 3 7】

R_a が p - メトキシフェニル基又は p - ヒドロキシフェニル基である、請求項 3 6 記載の化合物。

【請求項 3 8】

L_1 がアルキル基であり、

R_a がフェニル基であり、

R_b がフェニル基であり、

L_2 が - CO - O - 、 - NR_x - 、 - NR_x - SO₂ - 、 - NR_x - CO - O - 又は - NR_x - CO - NR_y であって、 40

かつ R_x 及び R_y が各々独立に、水素、アルキル基、- CO - アルキル基、- SO₂ - アルキル基又は - SO₂ - アリール基であり、

R_c が水素、アルキル基又はアリール基である、請求項 3 記載の化合物。

【請求項 3 9】

L_1 が、フェニル基で置換されたメチル基である、請求項 3 8 記載の化合物。

【請求項 4 0】

L_1 がメチル基であり、

R_x が - SO₂ - アルキル基であり、

R_c が任意に置換されてもよいアルキル基である、請求項 3 8 記載の化合物。 50

【請求項 4 1】

R_b がフェニル基であり、

L₂ が結合であるか、又は -NR_x - SO₂ - であり、

R_x が水素であるか、又は -SO₂ - アルキル基であり、

R_c が水素、アルキル基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロアリール基、(ヘテロシクロアルキル)アルキル基又はヘテロアラルキル基である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4 2】

R_x が -SO₂ - アルキル基であり、

R_c がアルキル基である、請求項 4 1 記載の化合物。

【請求項 4 3】

10

R_a が、1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されてもよいシクロヘキシル基である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4 4】

任意の前記置換基が、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアミノ基及びヒドロキシカルボニルアミノ基、からなる群から各々選択される、請求項 4 3 記載の化合物。

【請求項 4 5】

R_a がエトキシカルボニル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシカルボニル基又は tert - ブトキシカルボニルアミノ基である、請求項 4 4 記載の化合物。

【請求項 4 6】

20

R₃ が 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル)基、4 - (ピペラジン - 1 - イル)フェニル基、4 - アミノフェニル基、4 - 安息香酸基、4 - モルホリノフェニル基、4 - N, N - ジメチルスルホニルフェニル基又は 4 - (メタンスルホンアミド)フェニル基である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4 7】

前記化合物が、

30

N - (4 - (1 - (3 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イルアミノ)フェニル) - N - (メチルスルホニル)メタンスルホンアミド、N - (4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イルアミノ)フェニル) - N - (メチルスルホニル)メタンスルホンアミド、N - (4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イルアミノ)フェニル)シクロプロパンスルホンアミド、1 - (4 - メトキシフェニル) - N - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - アミン、2 - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イルアミノ)ベンズアルデヒド、エチル 2 - (4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イルアミノ)フェニルアミノ) - 2 - オキソアセテート、N - (2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15 - デカヒドロベンゾ[b] - [1, 4, 7, 10, 13, 16]ヘキサオキサシクロオクタデシン - 18 - イル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - アミン、1 - (4 - メトキシフェニル) - N - (2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12 - オクタヒドロベンゾ[b] - [1, 4, 7, 10, 13]ペンタオキサシクロペンタデシン - 15 - イル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - アミン、N - (4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イルアミノ)フェニル) - 1 - (メチルスルホニル)メタンスルホンアミド、3, 3, 3 - トリフルオロ - N - (4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イルアミノ)フェニル)プロパン - 1 - スルホンアミド、1 - (4 - メトキシフェニル) - N - (4 - モルホリノフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - アミン、N - (4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - アミン、2 - メトキシ - 4 -

40

50

(1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル
 アミノ) フェノール、 N - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、 1 - (3 - (1 - (4 -
 メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェ
 ニル) エタノール、 N¹ - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 -
 d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン、 N - (4 - (1 - (4 - メト
 キシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル
) メタンスルホンアミド、 4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 ,
 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェノール、 1 - (4 - メトキシフェニル) - N
 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 10
 6 - アミン、 1 - (4 - メトキシフェニル) - N - (4 - (4 - (メチルスルホニル) ピ
 ペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミ
 ン、メチル - 3 - (4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d
] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニルアミノ) - 3 - オキソプロパノエート、 2 - メ
 トキシ - N - (4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピ
 リミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) アセトアミド、 N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H -
 ベンゾ [b] [1 , 4] ジオキセピン - 7 - イル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1
 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、 2 - エトキシ - 5 - (1 - (4 -
 メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェ
 ノール、 2 - (4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピ
 リミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) エタノール、 N - (4 - (1 - (4 - メトキシフ
 ェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) アセ
 トアミド、 2 - (2 - メトキシエトキシ) - N - (4 - (1 - (4 - メトキシフェニル)
 - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) アセトアミド
 、ジエチル 4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミ
 ジン - 6 - イルアミノ) ベンジルホスホネート、 1 - (3 - メトキシフェニル) - N - (4
 - (4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 ,
 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、ジメチル - 4 - (1 - (4 - メトキシフェニル)
 - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニルホスホロアミデ
 ート、 N¹ - (1 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジ
 ン - 6 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン、 1 - (4 - メトキシフェニル) - N - (4
 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリ
 ミジン - 6 - アミン、 N - (3 - メトキシフェニル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) -
 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、 3 - (1 - (4 - メトキシフェ
 ニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェノール、 1 -
 (4 - メトキシフェニル) - N - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピ
 ラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、 N¹ - ビス (4 - メトキシフェニル) -
 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、メチル - 4 - (1 - (4 - メト
 キシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル
 カルバメート、 2 - (4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 -
 d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート、 N
 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ダイオキシン - 6 - イル) - 1 - (4 - メ
 トキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、 2 - メトキ
 シ - 5 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン -
 6 - イルアミノ) フェノール、 1 - (4 - メトキシフェニル) - N - (4 - (メチルチオ
) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、 4 - (1 - (4
 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) -
 2 - メチルフェノール、 2 - メトキシ - 4 - (1 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピ
 ラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェノール、 N - (3 , 4 - ジメト
 キシフェニル) - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミ

10

20

30

40

50

ジン - 6 - アミン、2 - (2 - メトキシエトキシ) - N - (4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) アセトアミド、(E) - N' - (4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - N, N - ジメチルホルムイミダミド、2 - メトキシ - 5 - (1 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェノール、N - (2, 2 - ジメチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、メチル 2 - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) ベンゾアート、1 - (4 - メトキシフェニル) - N - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、3 - (1 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェノール、1 - (3 - メトキシフェニル) - N - (2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12 - オクタヒドロベンゾ [b] - [1, 4, 7, 10, 13] ペンタオキサシクロペンタデシン - 15 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、N - (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、N - (4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - N - メチルメタンスルホンアミド、4 - メトキシ - N - (4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) ベンズアミド、N - (2, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - (4 - メトキシフェニル) - N - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、N - (4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - N - (メチルスルホニル) メタンスルホンアミド、N - (4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - 1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、N, N - ジメチル - 4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニルスルファミド、N¹ - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゼン - 1, 4 - ジアミン、3 - クロロ - N - (4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、3 - クロロ - N - (4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - プロピル - 1, 3 - スルタム、1 - シクロヘブチル - N - (4 - (4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) 安息香酸、1 - シクロヘブチル - N - (4 - モルホリノフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、3 - クロロ - N - (3 - クロロプロピルスルホニル) - N - (4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、(4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) (モリホリノ) メタノン、N¹ - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゼン - 1, 3 - ジアミン、1 - (4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) グアニジン、N - (4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) メタンスルホンアミド、ジメチル - 4 - (4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) ピペラジン - 1 - イルホスホネート、(4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メタノン、1 - シクロヘブチル - N - (4 - チオモルホリノフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、ジメチル - 4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラ

ゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニルホスホロアミデート、 1 - シクロヘブチル - N - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、 1 - シクロヘブチル - N - (4 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル)
 フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、 2 - (4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) エタノール、 1 - アリル - 3 - (4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) 尿素、 N - (4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) アセトアミド、 1 - (4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - 3 - エチル尿素、 1 - (4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - 3 - プロピル尿素、 1 - シクロヘブチル - N - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、 1 - シクロヘブチル - N - (4 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、 N - (4 - (2 - (2 - クロロエチル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - 1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、 N - (4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) チオフェン - 2 - スルホンアミド、 4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) ベンゾニトリル、 N - (3 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - N - (メチルスルホニル) メタンスルホンアミド、 1 - シクロヘブチル - N - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、 N - (4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - 1 - (メチルスルホニル) - N - (メチルスルホニルメチルスルホニル) メタンスルホンアミド、 1 - シクロヘブチル - N - (4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、 N - (4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、 N - (4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - N - (フェニルスルホニル) ベンゼンスルホンアミド、 N - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - N - (4 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - N - (トリフルオロメチルスルホニル) メチルスルホンアミド) フェニル) メタン - スルホンアミド、 N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、 2 - (4 - (4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エタノール、 1 - シクロヘブチル - N - フェニル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、 1 - シクロヘブチル - N - (4 - (2 - ビニル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、 エチル 4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) ベンゾアート、 t e r t - ブチル 4 - (4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート、 N - (4 - (1 - (4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - N - (メチルスルホニル) メタンスルホンアミド、 1 - (4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) - N - (4 - (4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、 1 - (4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) - N - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、 N - (4 - (1 - (4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 -

イルアミノ)フェニル)メタンスルホンアミド、1-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-N-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン、1-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン、1-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-N-(4-(メチルチオ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン、2-メトキシ-5-(1-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェノール、3-(6-(4-アミノフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェノール、4-(6-(4-アミノフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェノール、4-(6-(4-ホルホルノフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェノール、5-(1-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)-2-メトキシフェノール、5-(1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)-2-メトキシフェノール、N¹-(1-(4-ヨードフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)ベンゼン-1,4-ジアミン、4-(4-(6-(4-アミノフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)ブト-3-イン-1-オール、4-(4-(6-(3,4-ジメトキシフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)ブト-3-イン-1-オール、N-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(4-ヨードフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン、5-(1-(4-ヨードフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)-2-メトキシフェノール、1-(4-エチルフェニル)-N-(4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン、1-(4-ヨードフェニル)-N-(4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン、1-ベンジル-N-(4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン、1-(3-メトキシベンジル)-N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン、1-(3,4-ジメトキシベンジル)-N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン、tert-ブチル4-(4-(1-(3,5-ジメトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート、1-(3,5-ジメトキシベンジル)-N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン、tert-ブチル4-(4-(3-プロモ-1-(3,4-ジメトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート、tert-ブチル4-(4-(1-(3,4-ジメトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート、1-(4-メトキシベンジル)-N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン、tert-ブチル4-(4-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート、1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-N-(4-ホルホルノフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン、エチル2-(4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)アセテート、1-シクロヘプチル-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン、2-(4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)酢酸、2-(4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)エタノン、2-(4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジ

ン - 6 - イルアミノ)フェニル) - N - メチルアセトアミド、2 - (4 - (1 - シクロヘ
 プチル - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イルアミノ)フェニル) - N -
 イソプロピルアセトアミド、エチル2 - (4 - (1 - シクロヘプチル - 1 H - ピラゾロ[3,
 4 - d]ピリミジン - 6 - イルアミノ)フェニル) - 2 - メチルプロパノエート、2
 - (4 - (1 - シクロヘプチル - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イルア
 ミノ)フェニル) - 2 - メチルプロパン酸、エチル2 - (2 - クロロ - 4 - (1 - シクロ
 ヘプチル - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イルアミノ)フェニル)アセ
 テート、2 - (2 - クロロ - 4 - (1 - シクロヘプチル - 1 H - ピラゾロ[3, 4 d]ピ
 リミジン - 6 - イルアミノ)フェニル)酢酸、2 - (4 - (1 - シクロヘプチル - 1 H -
 ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イルアミノ)フェニル) - 2 - メチル - 1 - (10
 4 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロパン - 1 - オン、1 - シクロヘプチル - N - (4
 - (メチルスルホニルメチル)フェニル) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン -
 6 - アミン、N - (3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニルメチル)フェニル) - 1 - シク
 ロヘプチル - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - アミン、N - (4 - (1 -
 シクロヘプチル - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イルアミノ)フェニル)
 - N - (2 - モルホリノエチル)メタンスルホンアミド、N - (4 - (1 - シクロヘ
 プチル - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イルアミノ)フェニル) - N - (2
 - (ピペリジン - 1 - イル)エチル)メタンスルホンアミド、N - (4 - (1 - シクロ
 ヘプチル - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イルアミノ)フェニル) - N
 - (2 - ヒドロキシエチル)メタンスルホンアミド、N - (4 - (1 - シクロヘプチル -
 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イルアミノ)フェニル) - N - イソプロ
 ピルメタンスルホンアミド、N - (4 - (1 - シクロヘプチル - 1 H - ピラゾロ[3, 4
 - d]ピリミジン - 6 - イルアミノ)フェニル) - N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (ピペリ
 ジン - 1 - イル)プロピル)メタンスルホンアミド、N - (4 - (1 - シクロヘプチル -
 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イルアミノ)フェニル) - N - (2 - (20
 ピロリジン - 1 - イル)エチル)メタンスルホンアミド、N - (4 - (1 - (4 - ヒドロ
 キシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]
 ピリミジン - 6 - イルアミノ)フェニル) - N - (メチルスルホニル)メタンスルホンア
 ミド、(S) - N - (4 - (1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 1
 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イルアミノ)フェニル) - N - (エチルス
 ルホニル)エタンスルホンアミド、1 - (6 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル
)フェニルアミノ) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル)
 - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - オール、1 - (6 - (4 - (N - (メチルス
 ルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピ
 リミジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イルベンゾアート、1
 - (6 - (4 - (N - (メチルスルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ) -
 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イン
 デン - 4 - イルニ水素ホスフェート、(S) - 1 - クロロ - N - (クロロメチルスルホニ
 ル) - N - (4 - (1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 1 H - ピラ
 ゴロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イルアミノ)フェニル)メタンスルホンアミド、N
 - (4 - (1 - (6, 7 - ジヒドロ - 5 H - インデノ[5, 6 - d][1, 3]ジオキソ
 ール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イルアミノ)フェニ
 ル) - N - (メチルスルホニル)メタンスルホンアミド、N - (1 - (6 - (4 - (N -
 (メチルスルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ) - 1 H - ピラゾロ[3,
 4 - d]ピリミジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル)アセ
 トアミド、N - (4 - (1 - (4 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1
 - イル) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イルアミノ)フェニル)メタ
 ンスルホンアミド、1 - (6 - (4 - (N - (メチルスルホニル)メチルスルホンアミド
)フェニルアミノ) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル) - 2, 3 -
 ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イルベンゾアート、(S, Z) - 4 - (1 - (2, 3 - 50

ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6
 - イルアミノ) - N' - ヒドロキシベンズイミドアミド、 1 - (6 - (4 - (4 - メチル
 ピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン -
 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イルベンゾアート、 1 - (6 - (4 -
 4 - アミノフェニルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) -
 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - オール、 1 - (6 - (4 - アミノフェニルアミ
 ノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H
 - インデン - 4 - イルベンゾアート、 ジ - t e r t - ブチル 1 - (6 - (4 - (N - (メ
 チルスルホニル) メチルスルホンアミド) フェニルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 -
 d] ピリミジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イルホスフェー
 ト、 (S) - 4 - (1 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 1 H - ピラ
 ゴロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) - N - (メチルスルホニル) ベンズア
 ミド、 N - (4 - (1 - (5 - ((2 - メトキシエトキシ) メトキシ) - 2 , 3 - ジヒド
 ロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル
 アミノ) フェニル) - N - (メチルスルホニル) メタンスルホンアミド、 N - (1 - (6
 - (4 - アミノフェニルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル
) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) アセトアミド、 (S) - 4 - (1 -
 (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリ
 ミジン - 6 - イルアミノ) ベンゾニトリル、 (S) - N - (4 - (1 H - テトラゾール -
 5 - イル) フェニル) - 1 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 1 H -
 ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、 N 1 - (1 - (5 - メトキシ - 2 , 3
 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン -
 6 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン、 N - (4 - (1 - (5 - メトキシ - 2 , 3 - ジ
 ヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 -
 イルアミノ) フェニル) - N - (メチルスルホニル) メタンスルホンアミド、 (S) - 1
 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - N - (4 - ニトロフェネチル) -
 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、 (S) - N - (4 - アミノフェ
 ネチル) - 1 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3
 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、 (S) - N - (4 - (2 - (1 - (2 , 3 - ジヒド
 ロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル
 アミノ) エチル) フェニル) - N - (メチルスルホニル) メタンスルホンアミド、 N - (4
 - (1 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン
 - 6 - イルアミノ) フェニル) - N - (メチルスルホニル) メタンスルホンアミド、 N -
 (4 - (1 - (1 H - インドール - 6 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジ
 ン - 6 - イルアミノ) フェニル) - N - (メチルスルホニル) メタンスルホンアミド、 N
 - (4 - (1 - (1 H - インドール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミ
 ジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - N - (メチルスルホニル) メタンスルホンアミド、
 N - (4 - (1 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾロ
 [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - N - (メチルスルホニル) メ
 タンスルホンアミド、 1 - (1 H - インドール - 4 - イル) - N - (4 - (4 - メチルピ
 ペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミ
 ン、 N - (4 - (1 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3
 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - N - (メチルスルホニル) メタ
 ンスルホンアミド、 1 - (7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) - N - (4 - (4
 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン
 - 6 - アミン、 t e r t - ブチル 7 - メチル - 4 - (6 - (4 - (4 - メチルピペラジン
 - 1 - イル) フェニルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル)
 - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート、 t e r t - ブチル 4 - (6 - (4 - (4 -
 メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミ
 ジン - 1 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート、 N - (4 - モルホリノフ

10

20

30

40

50

エニル) - 1 - (ナフタレン - 1 - イルメチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - ブチル - N - (4 - (ピペリジン - 1 - イル)フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - イソプロピル - N - (4 - (ピペリジン - 1 - イル)フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - (シクロペンチルメチル) - N - (4 - (ピペリジン - 1 - イル)フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、(S) - N - (4 - モルホリノフェニル) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - ((6 - フルオロ - 4 H - ベンゾ [d] [1 , 3] ダイオキシ - 8 - イル)メチル) - N - (4 - モルホリノフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - (フラン - 2 - イルメチル) - N - (4 - (ピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、エチル 2 - (6 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル)フェニルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル)アセテート、N - (4 - モルホリノフェニル) - 1 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - メチル - N - (4 - (ピペリジン - 1 - イル)フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、N - (4 - モルホリノフェニル) - 1 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - N - (4 - モルホリノフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、又は、1 - ((4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチルピリジン - 2 - イル)メチル) - N - (4 - モルホリノフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 48】

前記化合物が、

N - (4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル)フェニル) - 1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、N - (4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル)フェニル) - 1 - (ビフェニル - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、N - (4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル)フェニル) - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、N - (4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル)フェニル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - シクロヘブチル - N - (4 - モルホリノフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - (ビフェニル - 2 - イル) - N - (4 - モルホリノフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、N - (4 - モルホリノフェニル) - 1 - (フェナントレン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - (3 - メトキシフェニル) - N - (4 - モルホリノフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - (4 - メトキシフェニル) - N - (4 - モルホリノフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - シクロヘブチル - N - (4 - (ピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - (ビフェニル - 2 - イル) - N - (4 - (ピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - (3 - メトキシフェニル) - N - (4 - (ピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - (4 - メトキシフェニル) - N - (4 - (ピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ)安息香酸、4 - (1 - (ビフェニル - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ)安息香酸、4 - (1 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ)安息香酸、4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ)安息香酸、N¹ - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル)ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン、N¹ - (1 - (ビフェニル - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [

3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゼン - 1, 4 - ジアミン、N¹ - (1 - (3 -
 メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゼン -
 1, 4 - ジアミン、N¹ - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 -
 d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゼン - 1, 4 - ジアミン、N - (4 - (1 - シクロヘプ
 チル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - N - (
 メチルスルホニル) メタンスルホンアミド、N - (4 - (1 - (ビフェニル - 2 - イル)
 - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - N - (メチ
 ルスルホニル) メタンスルホンアミド、N - (4 - (1 - (3 - メトキシフェニル) - 1
 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - N - (メチルス
 ルホニル) メタンスルホンアミド、N - (4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - 10
 ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - N - (メチルスルホ
 ニル) メタンスルホンアミド、N - (4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3,
 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) メタンスルホンアミド、N - (4 - (
 1 - (ビフェニル - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルア
 ミノ) フェニル) メタンスルホンアミド、N - (4 - (1 - (フェナントレン - 4 - イル
) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) メタンスル
 ホンアミド、N - (4 - (1 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d
] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) メタンスルホンアミド、N - (4 - (1 - (
 4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ)
 フェニル) メタンスルホンアミド、1 - シクロヘブチル - N - (4 - (4 - メチルピペラ
 ジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、
 1 - (ビフェニル - 2 - イル) - N - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニ
 ル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - (3 - メトキシフェ
 ニル) - N - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [
 3, 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - (4 - メトキシフェニル) - N - (4 - (4
 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン
 - 6 - アミン、5 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン -
 6 - イルアミノ) - 2 - メトキシフェノール、5 - (1 - (ビフェニル - 2 - イル) - 1
 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) - 2 - メトキシフェノール、
 2 - メトキシ - 5 - (1 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピ
 リミジン - 6 - イルアミノ) フェノール、4 - (6 - (4 - (N - (メチルスルホニル)
 メチルスルホンアミド) フェニルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン -
 1 - イル) フェニルニ水素ホスフェート 4 - メトキシ - N¹ - (1 - (4 - メトキシフェ
 ニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゼン - 1, 3 - ジア
 ミン 4 - (6 - (4 - (N - (メチルスルホニル) メチルスルホンアミド) フェニルアミ
 ノ) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) フェニルアセテート 4 - (
 6 - (4 - (N - (メチルスルホニル) メチルスルホンアミド) フェニルアミノ) - 1 H
 - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) フェニルスルファメート N - (4 - (
 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル
 アミノ) フェニル) - N - (メチルスルホニル) メタンスルホンアミド、2 - メトキシ -
 5 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 -
 イルアミノ) フェノール、1 - (シクロペンチルメチル) - N - (4 - (ピペリジン - 1
 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、(S) -
 N - (4 - モルホリノフェニル) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3,
 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - ((6 - フルオロ - 4 H - ベンゾ [d] [1, 3
] ダイオキシ - 8 - イル) メチル) - N - (4 - モルホリノフェニル) - 1 H - ピラゾ
 ロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - (フラン - 2 - イルメチル) - N - (4
 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6
 - アミン、N - (4 - モルホリノフェニル) - 1 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H
 - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 50

- イル) - N - (4 - モルホリノフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン
 - 6 - アミン、 1 - ((4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチルピリジン - 2 - イル) メチル)
 - N - (4 - モルホリノフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - ア
 ミン、 N - (5 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6
 - イルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - N - (メチルスルホニル) メタンスルホンアミド
 、 N - (5 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イ
 ルアミノ) ピリジン - 2 - イル) メタンスルホンアミド、 N - (5 - (1 - シクロヘブチ
 ル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) ピリジン - 2 - イル)
 - N - (2 - ヒドロキシエチル) メタンスルホンアミド、 N - (4 - (6 - (6 - (N -
 (メチルスルホニル) メチルスルホンアミド) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1 H - ピラ
 ゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル)
 アセトアミド、 N - (4 - (6 - (6 - (メチルスルホンアミド) ピリジン - 3 - イルア
 ミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (ピロ
 リジン - 1 - イル) アセトアミド、 N - (5 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3
 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - N - (2 - モルホリ
 ノエチル) メタンスルホンアミド、 N - (5 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3
 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - N - (2 , 3 - ジヒ
 ドロキシプロピル) メタンスルホンアミド、 N - (4 - (6 - (6 - (N - (2 , 3 - ジ
 ヒドロキシプロピル) メチルスルホンアミド) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1 H - ピラ
 ゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル)
 アセトアミド、 t e r t - ブチル 4 - (6 - (6 - (N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル)
) メチルスルホンアミド) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d
] ピリミジン - 1 - イル) フェニルカルバメート、 t e r t - ブチル 4 - (6 - (6 - (N -
 (2 - モルホリノエチル) メチルスルホンアミド) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1
 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) フェニルカルバメート、 N - (5 -
 (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) ピ
 リミジン - 2 - イル) メタンスルホンアミド、 N - (5 - (1 - シクロヘブチル - 1 H -
 ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) ピリミジン - 2 - イル) - N - (2
 , 3 - ジヒドロキシプロピル) メタンスルホンアミド、 t e r t - ブチル 4 - (6 - (6 -
 (2 - (N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) メチルスルホンアミド) ピリミジン - 5 -
 イルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) フェニルカルバメ
 ート、 N - (5 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6
 - イルアミノ) ピリミジン - 2 - イル) - N - (2 - モルホリノエチル) メタンスルホン
 アミド、 N - (4 - (6 - (2 - (N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) メチルスルホ
 ンアミド) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン -
 1 - イル) フェニル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) アセトアミド、 t e r t - ブチル
 4 - (6 - (2 - (N - (2 - モルホリノエチル) メチルスルホンアミド) ピリミジン -
 5 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) フェニルカル
 バメート、 t e r t - ブチル 5 - (6 - (2 - (N - (2 - モルホリノエチル) メチルス
 ルホンアミド) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジ
 ン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イルカルバメート、 N - (5 - (6 - (2 - (N - (2 ,
 3 - ジヒドロキシプロピル) メチルスルホンアミド) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 1
 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (ピロ
 リジン - 1 - イル) アセトアミド、 N - (5 - (6 - (6 - (N - (2 , 3 - ジヒドロキ
 シプロピル) メチルスルホンアミド) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3
 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル)
) アセトアミド、 t e r t - ブチル 5 - (6 - (6 - (N - (2 - モルホリノエチル) メ
 チルスルホンアミド) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリ
 ミジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イルカルバメート、 t e r t - ブチル 6 - (6 - (6
 - (N - (2 - モルホリノエチル) メチルスルホンアミド) ピリジン - 3 - イルアミノ)

- 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イルカルバメート、N - (6 - (6 - (6 - (N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) メチルスルホンアミド) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) アセトアミド、tert - ブチル 6 - (6 - (2 - (N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) メチルスルホンアミド) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イルカルバメート、tert - ブチル 6 - (6 - (6 - (N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) メチルスルホンアミド) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イルカルバメート、N - (5 - (1 - (3 - ヒドロキシベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) ピリジン - 2 - イル) メタンスルホンアミド、N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - N - (5 - (1 - (3 - ヒドロキシベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) ピリジン - 2 - イル) メタンスルホンアミド、N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - N - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシピリジン - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) ピリジン - 2 - イル) メタンスルホンアミド、N - (5 - (1 - (3 - ヒドロキシベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - N - (2 - モルホリノエチル) メタンスルホンアミド、N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - N - (4 - (1 - ((2 - ヒドロキシピリジン - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) メタンスルホンアミド、又は、N - (5 - (1 - ((2 - ヒドロキシピリジン - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - N - (2 - モルホリノエチル) メタンスルホンアミド、である、請求項 1 記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 49】

請求項 1 から 48 のいずれか 1 項記載の化合物と、薬理学的に許容できる担体と、を含んでなる医薬組成物。

【請求項 50】

プロテインキナーゼで媒介される疾患に罹患する被験者を治療する方法であって、前記被験者に、薬理学的に有効量の、請求項 1 から 48 のいずれか 1 項記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 51】

細胞内のプロテアーゼキナーゼを阻害する方法であって、請求項 1 から 48 のいずれか 1 項記載の化合物と前記細胞とを接触させることを含む方法。

【請求項 52】

前記プロテアーゼキナーゼが、細胞の有糸分裂に関与する 1 つ以上のプロテアーゼキナーゼである、請求項 51 記載の方法。

【請求項 53】

前記プロテアーゼキナーゼが、オーロラキナーゼ又はサイクリン依存性キナーゼである、請求項 52 記載の方法。

【請求項 54】

被験者の腫瘍又は癌を治療する方法であって、かかる治療を必要とする被験者に、請求項 1 から 48 のいずれか 1 項記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 55】

前記腫瘍又は癌が、骨癌、脳及び CNS 腫瘍、乳癌、乳癌、結腸直腸癌、内分泌腺の癌、胃腸癌、尿生殖器癌、婦人科癌、頭部及び頸部癌、白血病、肺癌、リンパ腫、眼癌、皮膚癌、軟部組織肉腫、泌尿器系癌、及び他のタイプの若しくは関連する障害である、請求項 54 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本特許出願は、2007年1月30日に出願された米国特許出願第60/898300号、及び2007年1月30日に出願された米国特許出願第60/898382号の優先権を主張する。これらの両特許出願の全開示内容を、本願明細書に援用する。

【背景技術】

【0002】

有糸分裂は、複製されたゲノムの完全なコピーが正確に2つの娘細胞に微小管紡錘体組織により分離される、非常に複雑な生物学的プロセスである。細胞の生存は有糸分裂の精度に依存するため、複数の正確性のモニタリングチェックポイントシステムが、このプロセスにおける正しい時間的及び空間的調節を確実にするために進化している。これらのメカニズムにおけるエラーは、ゲノムの不安定性（腫瘍形成における重要な態様）を生じさせる。ゆえに、これらの調節システムが、正常な細胞と比較した場合、腫瘍細胞においてしばしば異常を生じさせることは驚くべきことでない。非特許文献1：Keen, N.ら、Nature Rev. Cancer, 4: 927-936 (2004)、非特許文献2：Lengauer, C.ら、Nature, 396, 643-649 (1998)を参照のこと。

10

【0003】

有糸分裂の開始及び終了は、多数のタンパク質のリン酸化及び脱リン酸化によって厳密に調節される。有糸分裂におけるリン酸化は、複数の有糸分裂セリン/スレオニンキナーゼ（例えばオーロラキナーゼ、polo様キナーゼ、サイクリン依存性キナーゼ及びMIMA）により行われる。非特許文献3：Nigg, E. A., Nature Rev. Mol. Cell Biol., 2: 21-32 (2001)、非特許文献4：Toji, S.ら、Genes to Cells, 9: 383-397 (2004)を参照のこと。

20

【0004】

11のサイクリン依存性キナーゼ（CDKs）の形態が存在することが公知であり、CDK1からCDK11として命名されている。大部分のCDKsは最初、細胞周期の調節に関与するものとして発見されている。CDKはまた、転写及びmRNAプロセシングの調節にも関与している。CDKは、抗癌剤の潜在的な標的と考えられる。選択的にCDKの活性を阻害し、癌細胞の細胞周期調節を中断することにより、細胞死を生じさせることができる。現在では、セリクリブ（Seliciclib）などの幾つかのCDK阻害剤が臨床試験を受けている。非特許文献5：Loyer, P.ら、Cellular Signalling, 17(9): 1033-51 (2005)、非特許文献6：Adriano G. Rossi, Nature Medicine, 12: 1056-1064 (2006)を参照のこと。

30

【0005】

オーロラキナーゼは、有糸分裂の進行にとって重要な、タンパク質セリン/スレオニンキナーゼである。哺乳動物細胞においては、オーロラキナーゼファミリーは、3つのメンバー（すなわちオーロラA、オーロラB及びオーロラC）から構成されている。これらのキナーゼは、それらの細胞内局在化及び有糸分裂機能において何らかの相違が存在するにもかかわらず、共通の保存された触媒領域を有し、有糸分裂プロセスの調節に関与する。非特許文献7：Brown, J. R.ら、BMC Evol. Biol., 4: 39 (2004)を参照のこと。オーロラAは有糸分裂の間、複製された中心体及び紡錘体極に局在化される。機能的解析により、このタンパク質が中心体の成熟、分離及び有糸分裂時の紡錘体の形成に必要であることが示されている。RNA干渉（RNAi）によるオーロラA発現の抑制により、ヒト細胞において有糸分裂の開始が遅延され、またこのキナーゼの過剰発現により、紡錘体-チェックポイント機能が損なわれ、細胞質の分裂が阻害される。オーロラBは染色体パッセンジャータンパク質であり、それは有糸分裂の初期の染色体の動原体領域に局在化し、有糸分裂後期Aの間には紡錘体赤道面及び紡錘体中間帯に、また有糸分裂後期Bと細胞質分裂期との間には中心体に局在化する。このタンパク質は、染

40

50

色体の配列及び分離、紡錘体 - チェックポイント機能及び細胞質分裂の調節に能動的に関与すると考えられる。キナーゼ死 (k i n a s e - d e a d) 型のオーロラ B タンパク質の過剰発現により、有糸分裂紡錘体と染色体との結合が阻害され、それは不完全な動原体であることを強く示唆するものである。更に、ノコダゾール及びパクリタキセルへの曝露に応答して、有糸分裂停止が細胞において生じなくなるため、RNAi 又は抗体注入の結果としてのオーロラ B の機能障害により、紡錘体 - チェックポイントの機能が損なわれる。オーロラ C は、癌の発達及び進行において役割を果たしうる、中心体結合キナーゼである。非特許文献 8 : J i a n g , N . ら、M i n i - R e v i e w s i n M e d i c i a n l C h e m i s t r y , 6 : 8 8 5 - 8 9 5 (2 0 0 6) を参照のこと。調節解除されたオーロラキナーゼの発現は、腫瘍形成に密接のことを指す。多くの研究において、様々な範囲の腫瘍において、オーロラ A 及びオーロラ B 遺伝子が過剰発現又は増幅されることが示されている。非特許文献 1 : K e e n , N . ら、s u p r a、非特許文献 9 : A n a n d , S . ら、C a n c e r C e l l , 3 : 5 1 (2 0 0 3)、非特許文献 1 0 : W a r n e r , S . L . ら、M o l . C a n c e r T h e r . , 2 : 5 8 9 (2 0 0 3) を参照のこと。オーロラキナーゼは有糸分裂及び腫瘍形成において重要な役割果たすため、これらの分子を目標とする化合物の開発に対して多くの努力がなされてきた。

【 0 0 0 6 】

p o l o 様キナーゼ (P L K s) は、真核生物において高度に保存されたタンパク質セリン / スレオニンキナーゼのファミリーである。哺乳動物においては、P L K ファミリーは 4 つのメンバー (すなわち P L K 1、P L K 2、P L K 3 及び P L K 4) から構成される。P L K は、保存されたキナーゼ領域に加えて、このグループのタンパク質の C 末端に存在するポロボックス領域 (P B D) と称される固有のモチーフを共有する。非特許文献 1 1 : X i e , S . Q . ら、O n c o g e n e , 2 4 : 2 7 7 (2 0 0 5) を参照のこと。幾つかの研究においては、P B D は、おそらく細胞増殖にとり重要な特定のリン酸化タンパク質との相互作用を通じた、細胞内局在化の調節において重要な役割を果たすことが示されている。非特許文献 1 2 : L o w e r y , D . M . ら、O n c o g e n e , 2 4 : 2 4 8 (2 0 0 5) を参照のこと。P L K は細胞周期を調節する際、特に有糸分裂の間、様々な機能を発揮する。X i e , S . Q . ら、上記、を参照のこと。P L K は C d k 1 / c y c l i n B 複合体を活性化することができ、それは有糸分裂移行の開始において鍵となる分子である。P L K 1 もまた、有糸分裂の後期促進複合体 (例えば C d c 1 6 及び C d c 2 7) の構成要素をリン酸化し、それはすなわち、P L K 1 が有糸分裂の中期及び後期における転換 (t r a n s i t i o n) の重要な調節因子であることを示唆する。P L K はまた、点突然変異又は N 末端欠失により細胞質分裂が生じなくなることから、有糸分裂の完遂にとり必要である。非特許文献 1 3 : v a n V u g t , M . A . ら、O n c o g e n e , 2 4 : 2 8 4 4 (2 0 0 5) を参照のこと。大多数のヒト腫瘍細胞及び腫瘍細胞系において、P L K 1 の過剰発現が検出されている。非特許文献 1 4 : E c k e r d t , F . ら、O n c o g e n e , 2 4 , 2 6 7 (2 0 0 5)、非特許文献 1 5 : T a k a i , N . ら、O n c o g e n e , 2 4 : 2 8 7 (2 0 0 5) を参照のこと。更に、高い P L K 1 発現は、特定の腫瘍の転移の可能性以外にも、癌患者における好ましくない予後と密接に関与する。すなわち、P L K 1 は、発癌性の転換の原因となる役割を果たすと考えられる。T a k a i , N . ら、上記、を参照のこと。

【 先行技術文献 】

【 非特許文献 】

【 0 0 0 7 】

【 非特許文献 1 】 K e e n , N . ら、N a t u r e R e v . C a n c e r , 4 : 9 2 7 - 9 3 6 (2 0 0 4)

【 非特許文献 2 】 L e n g a u e r , C . ら、N a t u r e , 3 9 6 , 6 4 3 - 6 4 9 (1 9 9 8)

【 非特許文献 3 】 N i g g , E . A . , N a t u r e R e v . M o l . C e l l B i o l . , 2 : 2 1 - 3 2 (2 0 0 1)

10

20

30

40

50

【非特許文献4】Toji, S. *Genes to Cells*, 9: 383 - 397 (2004)

【非特許文献5】Loyer, P. *Cellular Signalling*, 17(9): 1033 - 51 (2005)

【非特許文献6】Adriano G Rossi, *Nature Medicine*, 12: 1056 - 1064 (2006)

【非特許文献7】Brown, J. R. *BMC Evol. Biol.*, 4: 39 (2004)

【非特許文献8】Jiang, N. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 6: 885 - 895 (2006)

【非特許文献9】Anand, S. *Cancer Cell*, 3: 51 (2003)

【非特許文献10】Warner, S. L. *Mol. Cancer Ther.*, 2: 589 (2003)

【非特許文献11】Xie, S. Q. *Oncogene*, 24: 277 (2005)

【非特許文献12】Lowery, D. M. *Oncogene*, 24: 248 (2005)

【非特許文献13】van Vugt, M. A. *Oncogene*, 24: 2844 (2005)

【非特許文献14】Eckerd, F. *Oncogene*, 24, 267 (2005)

【非特許文献15】Takai, N. *Oncogene*, 24: 287 (2005)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

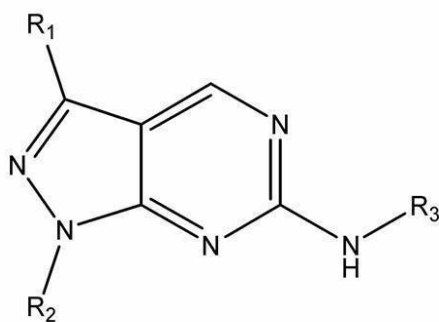
複数の有糸分裂キナーゼが、腫瘍細胞の分裂及び増殖で役割を演じることを考慮すると、癌を治療するための、これらの複数の有糸分裂キナーゼの1つ以上を阻害できる化合物を持つことは望ましい。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、式(I)の化合物、

【化1】



I

又はそのプロドラッグ、多形体、互変異性体、エナンチオマー、立体異性体、溶媒和化合物、N - オキシド誘導体又は薬理学的に許容できる塩の提供に関する。

【0010】

式(I)中、R₁は水素又はハロ基であり、

R₂は-L₁-R_aであり、

L₁は結合又はアルキル基であり、

R_a はシクロヘキシル基、シクロヘプチル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、フリル基、チエニル基、モルホリニル基、ピリジニル基又はピリミジニル基であって、各々 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されてもよい、又は、

R_a は置換フェニル基であり、

R_3 は $-R_b-L_2-R_c$ であり、 R_b はアリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基であって、1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されてもよく、

上記置換基のうちの 2 つが隣接するときは、それらが結合する 1 つ以上の原子と共に、0 ~ 6 個のヘテロ環原子を有する 5 ~ 16 員環を形成し、

L_2 は結合、 $-(CR_xR_y)_n-$ 、 $-N=$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-NR_x-$ 、 $-NR_x-CO-$ 、 $-NR_x-SO_2-$ 、 $-CO-NR_x-$ 、 $-SO_2-NR_x-$ 、 $-NR_x-CO-O-$ 、 $-NR_x-SO_2-O-$ 、 $-NR_x-CO-NR_y-$ 、 $-NR_x-SO_2-NR_y-$ 、 $-CO-NR_x-NR_y-$ 、 $-SO_2-NR_x-NR_y-$ 、 $-NR_x-CO-CO-O-$ 、 $-NR_x-SO_2-SO_2-O-$ 、 $-S(O)_2-N_x-CO-R_y-$ 、 $-CO-N_x-S(O)_2-R_y-$ 又は $-(NR_xR_y)C=N-O-$ であり、

R_c は水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、グアニジニル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、(シクロアルキル)アルキル基、(ヘテロシクロアルキル)アルキル基、(シクロアルケニル)アルキル基、(ヘテロシクロアルケニル)アルキル基、アラルキル基又はヘテロアラルキル基であって、

かつ、水素を除いて、1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されてもよく、

R_x 及び R_y は各々独立に、水素、ヒドロキシ基、アルキル基、アルコキシ基、アミノ基、 $-CO-$ アルキル基、 $-CO-$ アリール基、 $-SO_2-$ アルキル基、 $-SO_2-$ アリール基、 $-SO_2-$ ヘテロアリール基又は $-P(O)(O-アルキル)_2$ であり、

R_x 又は R_y のアルキル部分又はアリール部分は、1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されてもよく、

n は 0、1、2、又は 3 である。

【0011】

L_2 の方向が上記で示されるとおりであることに注意されたい。すなわち、各マーカッシュのメンバーの左の結合が R_b に結合し、右の結合が R_c に連結する。例えば、 L_2 が $-CO-O-$ である時、 R_3 は $-R_b-CO-O-R_c$ 。

【0012】

幾つかの実施形態では、 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_x 及び R_y 上の上記 1 ~ 3 個の任意の置換基の各々は、独立に、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NRR'$ 、オキソ基、 $-C(O)-OR$ 、 $-C(O)-NRR'$ 、ハロ基、 CN 、 NO_2 、 N_3 、 $-C(O)R''$ 、 $-P(O)(OR)(OR')$ 、 $-O-P(O)(OR)(OR')$ 、 $-NR-P(O)(OR)(OR')$ 、 $-S(O)_2-OR$ 、 $-O-S(O)_2-OR$ 、 $-NR-S(O)_2-OR'$ 、 $-NR-C(O)-OR''$ 、 $-NR-C(O)-NRR'$ 、 $-NR-C(S)-NRR'$ 、 $-C(S)-NRR'$ 及びチオアルキル基であり、

R 及び R' は各々独立に水素、アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基又はヘテロアラルキル基であり、

R'' はアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基又はヘテロアラルキル基である。

【0013】

幾つかの実施形態では、 R_1 は水素である。

【0014】

幾つかの実施形態では、 L_1 は結合である。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 5 】

幾つかの実施形態では、 R_a はシクロヘプチル基である。

【 0 0 1 6 】

幾つかの実施形態では、 R_a はフェニル基である。

【 0 0 1 7 】

幾つかの実施形態では、 R_a は少なくとも 1 個の置換基を有する（例えばパラ位の少なくとも 1 個の置換基を有する）フェニル基である。

【 0 0 1 8 】

幾つかの実施形態では、 R_2 は 1 - (ピフェニル - 2 - イル) 基、4 - ヒドロキシフェニル基、4 - (ヒドロキシメチル) フェニル基、3 - (ヒドロキシエチル) フェニル基、
 4 - (クロロメチル) フェニル基、4 - (tert - ブトキシカルボニル) フェニル基、
 2 - (tert - ブトキシカルボキサミド) フェニル基、4 - (tert - ブトキシカルボキサミド) フェニル基、3 - メトキシフェニル基、4 - メトキシフェニル基、3, 4 - ジメトキシフェニル基、4 - ヨードフェニル基、4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル基、
 4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル基、4 - アセチルフェニル基、3 - アセチルフェニル基、
 4 - (ジエトキシホスホリルオキシ) フェニル基、4 - アミノフェニル基、4 - ニトロフェニル基、
 4 - アセトアミドフェニル基、3 - アセトアミドフェニル基、2 - アセトアミドフェニル基、
 4 - (tert - ブトキシカルボキサミド) フェニル基、4 - (ジメチルアミノエトキシ) フェニル基、
 5 - メトキシ - 2, 4 - ジニトロフェニル基、3 - メトキシ - 2, 4 - ジニトロフェニル基、
 4 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) フェニル基、4 - (ジメチルアミノ) フェニル基、
 4 - メトキシカルボニル - 3 - フルオロフェニル基、4 - (ジ(シクロプロピルカルボニル) アミノ) フェニル基、
 2 - メチルチオフェニル基、2 - エチルチオフェニル基、3 - (イソプロピルオキシ) フェニル基、
 4 - イソプロピルフェニル基、4 - (メトキシアセトアミド) フェニル基、4 - (イソプロピルアセトアミド) フェニル基、
 4 - (ジメチルアミノアセトアミド) フェニル基、4 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基、
 4 - (アクリルアミド) フェニル基、4 - (ジ(2 - フラニルカルボキシ) アミド) フェニル基、
 4 - (2 - フラニル) カルボキサミドフェニル基、4 - ((エトキシカルボニル) メチルカルボキサミド) フェニル基、
 4 - (シクロプロピルカルボキサミド) フェニル基、4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル基、
 4 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド) フェニル基、4 - ((tert - ブトキシカルボキサミド) メチルカルボキシアミド) フェニル基、
 2 - ビニルフェニル基、2 - (メチルスルホニル) フェニル基、4 - (2 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) アセトアミド) フェニル基、
 4 - (2 - (イミダゾール - 1 - イル) アセトアミド) フェニル基、4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) アセトアミド) フェニル基、
 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロパンアミド) フェニル基、4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) アセトアミド) フェニル基、
 4 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アセトアミド) フェニル基、4 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド) フェニル基、
 4 - (3 - (イミダゾール - イル) プロパンアミド) フェニル基、4 - ((4 - メトキシカルボニル) ブタンアミド) フェニル基、
 4 - ((2 - ビス(2 - ヒドロキシエチル) アミノ) アセトアミド) フェニル基、
 4 - (シクロヘキシルカルボキサミド) フェニル基、4 - (ビス(シクロヘキシルカルボニル) アミノ) フェニル基、
 4 - ((N - モルホリル) カルボキサミド) フェニル基、4 - (2 - (ピリジン - 3 - イル) アセトアミド) フェニル基、
 4 - (2 - (メチル(ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) アセトアミド) フェニル基、
 4 - (3 - (N - モルホリル) プロパンアミド) フェニル基、4 - (3 - プロモプロパンアミド) フェニル基、
 4 - (2 - (チオフェン - 2 - イル) アセトアミド) フェニル基、4 - (2 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) アセトアミド) フェニル基、
 4 - (2 - (2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) アセトアミド) フェニル基、4 - ((ジメチルアミノエチル) アミノメチル) フェニル基、
 4 - ((メトキシカルボニル) エチル) フェニル基、4 - ((3 - (ジエチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル基、
 2 - (エトキシメチル) フェニル基、4 - ((N

- (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) カルボキサミド) フェニル基、4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) アセトアミド) フェニル基、4 - (2 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) エトキシ) フェニル基、2 - (3 - ヒドロキシプロピルアミノ) フェニル基、4 - (3 - ヒドロキシプロピルアミノ) フェニル基、4 - (2 - アミノアセトアミド) フェニル基、4 - ((N - メチルピペリジン - 4 - イル) カルボキサミド) フェニル基、4 - (2 - ヒドロキシアセトアミド) フェニル基、2 - (ヒドロキシエチルアミノ) フェニル基、2 - (ビス(ヒドロキシエチル)アミノ) フェニル基、4 - (ヒドロキシエチルアミノ) フェニル基、4 - (ビス(ヒドロキシエチル)アミノ) フェニル基、4 - (ビス(ヒドロキシプロピル)アミノ) フェニル基又は 4 - ((1, 1 - ジオキソ) テトラヒドロチエン - 3 - イル) (メチル) アミノアセトアミド) フェニル基である。

10

【0019】

幾つかの実施形態では、 R_3 はチオアニソール - 4 - イル基、4 - (N' - メタンスルホニル) ピペリジニルフェニル基、4 - ビス(メタンスルホニル) アミノフェニル基、4 - メトキシ - 3 - (メチルアミノ) フェニル基、4 - メトキシ - 3 - アセトキシフェニル基、4 - メトキシ - 3 - アセトアミドフェニル基、4 - メトキシ - 3 - (メチルオキシカルボニルアミノ) フェニル基、4 - メトキシ - 3 - (シクロプロパンカルボキサミド) フェニル基、4 - メトキシ - 3 - (シクロプロパンカルボキシ) フェニル基、4 - メトキシ - 3 - (エチルアミノ) カルボニル) アミノフェニル基、4 - メトキシ - 3 - アミノフェニル基、4 - メトキシ - 3 - エチルカルボキシフェニル基、3 - アミノフェニル基、4 - (メタンスルホニル) アミノフェニル基、4 - アミノフェニル基、3 - ビス(メタンスルホニル) アミノフェニル基、3 - (メタンスルホニル) アミノフェニル基、2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾイミダゾール - 5 - イル基、4 - (ピロリジン - 1 - イルスルホニル) フェニル基、4 - アミノ - 3 - プロモフェニル基、4 - アミノ - 3 - ヒドロキシフェニル基、4 - アミノ - 2 - ヒドロキシフェニル基、4 - (メタンスルホニル) メチルスルホニル) アミノフェニル基、4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル基、4 - (N' - メチル) ピペラジニルフェニル基、メタンスルホニル基、ピペリジン - 4 - イル基、1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル基又は 1 - (メタンスルホニル) ピペリジン - 4 - イル基である。

20

【0020】

幾つかの実施形態では、 L_1 はアルキル基である。

30

【0021】

幾つかの実施形態では、 L_1 はメチル基であり、 R_a は少なくとも 1 個の置換基を有するフェニル基である。幾つかの実施形態では、 R_2 は 4 - アセトキシベンジル基、4 - ヒドロキシベンジル基、3 - ヒドロキシベンジル基、2 - (2 - イミダゾール - N - イル) アセトアミドベンジル基、2 - アセトアミドベンジル基、2 - アミノベンジル基、2 - ニトロベンジル基、4 - ((2 - イミダゾール - N - イル) アセトアミド) ベンジル基、4 - (2 - プロモ) アセトアミドベンジル基、4 - アミノベンジル基、3 - (2 - ピロリジン - N - イル) アセトアミドベンジル基、3 - (2 - モルホリン - N - イル) アセトアミドベンジル基、3 - (2 - (N' - メチル) ピペラジン - N - イル) アセトアミドベンジル基、3 - (2 - ((2 - ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ) アセトアミド) ベンジル基、3 - (2 - イミダゾール - N - イル) アセトアミドベンジル基、3 - ((2 - プロモ) アセトアミド) ベンジル基、3 - (2 - ジメチルアミノ) アセトアミドベンジル基、3 - アセトアミドベンジル基、3 - アミノベンジル基、4 - メタンスルホニルオキシベンジル基、3 - (2 - アミノ) アセトアミドベンジル基、4 - アセトアミドベンジル基、3 - (クロロメチル) ベンジル基、3 - (ヒドロキシメチル) ベンジル又は 3 - (アセトキシメチル) ベンジル基である。

40

【0022】

幾つかの実施形態では、 R_3 は 4 - (ビス(メタンスルホニル) アミノ) フェニル基である。

50

【 0 0 2 3 】

幾つかの実施形態では、 L_1 はエチル基であり、 R_a はピペリジニル基、ピロリジニル基、フリル基、チエニル基又はモルホリニル基である。

【 0 0 2 4 】

幾つかの実施形態では、 R_2 は 2 - モルホリノエチル基である。

【 0 0 2 5 】

幾つかの実施形態では、 L_1 は結合であり、 R_a はシクロヘプチル基、ピリジニル基、ピリミジニル基又はフェニル基である。

【 0 0 2 6 】

幾つかの実施形態では、 R_3 は 4 - (エトキシカルボニル)メチルフェニル基、4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル)メチルフェニル基、4 - カルボキシメチルフェニル基、((4 - エチルピペリジン - 1 - イル)カルボニル)メチルフェニル基、4 - ((メチルカルボキサミド)メチル)フェニル基、4 - ((イソプロピルカルボキサミド)メチル)フェニル基、4 - ((エトキシカルボニル)イソプロピル)フェニル基、4 - (カルボキシイソプロピル)フェニル基、4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)カルボニル)イソプロピルフェニル基、4 - (メタンスルホニル)メチルフェニル基、3 - クロロ - 4 - (メタンスルホニル)メチルフェニル基、4 - (メタンスルホニル) (2 - モルホリノエチル)アミノフェニル基、4 - (メタンスルホニル) (2 - ピペリジノエチル)アミノフェニル基、4 - (メタンスルホニル) (2 - ヒドロキシエチル)アミノフェニル基、4 - (メタンスルホニル)イソプロピルアミノフェニル基、4 - (メタンスルホニル) (2 - ヒドロキシ - 3 - (ピペリジン - 1 - イル)プロピル)アミノフェニル基、4 - (メタンスルホニル) (2 - (ピロリジン - 1 - イル)エチル)アミノフェニル基、4 - (プロパンスルホニル)カルバモイルフェニル基、4 - (tert - ブタンスルホニル)カルバモイルフェニル基又は 4 - (エタンスルホニル)カルバモイルフェニル基である。

【 0 0 2 7 】

幾つかの実施形態では、 R_2 は、1 - (ビフェニル - 2 - イル)基、1 - (フェナントレン - 4 - イル)基、3 - メトキシフェニル基、4 - メトキシフェニル基又はシクロヘプチル基である。

【 0 0 2 8 】

幾つかの実施形態では、 R_b はフェニル基である。

【 0 0 2 9 】

幾つかの実施形態では、 L_2 は結合であり、 R_c はシクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、(シクロアルキル)アルキル基、(ヘテロシクロアルキル)アルキル基、アラルキル基又はヘテロアラルキル基である。

【 0 0 3 0 】

幾つかの実施形態では、 L_2 は結合であり、 R_c はヘテロシクロアルキル基、ヘテロアリール基、(ヘテロシクロアルキル)アルキル基又はヘテロアラルキル基である。

【 0 0 3 1 】

幾つかの実施形態では、 L_2 は結合であり、 R_c はテトラゾリル基、モリホリノ基又はピペラジニル基である。

【 0 0 3 2 】

幾つかの実施形態では、 L_2 は - O - 、 - S - 、 - SO₂ - 、 - CO - 、 - CO - O - 、 - NR_x - 、 - NR_x - CO - 、 - NR_x - SO₂ - 、 - NR_x - CO - O - 、 - NR_x - CO - NR_y - 又は - NR_x - CO - CO - O - である。

【 0 0 3 3 】

幾つかの実施形態では、 L_2 は - CO - O - 、 - NR_x - 、 - NR_x - SO₂ - 、 - NR_x - CO - O - 又は - NR_x - CO - NR_y - であり、 R_x は水素、アルキル基、- CO - アルキル基、- SO₂ - アルキル基、- SO₂ - ヘテロアリール基又は - SO₂ - アリール基である。

【 0 0 3 4 】

10

20

30

40

50

幾つかの実施形態では、 R_c は水素、アルキル基又はアリール基である。

【0035】

R_x は水素、アルキル基、 $-CO-$ アルキル基又は $-SO_2-$ アルキル基であり、 R_c は水素、アルキル基又はアリール基である。

【0036】

幾つかの実施形態では、 L_1 は結合であり、 R_a はシクロヘブチル基、ピリジニル基、ピリミジニル基又はフェニル基であり、 R_b はフェニル基であり、 L_2 は結合であり、 R_c はシクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、(シクロアルキル)アルキル基、(ヘテロシクロアルキル)アルキル基、アラルキル基又はヘテロアラルキル基である。

10

【0037】

幾つかの実施形態では、 L_1 は結合であり、 R_a はシクロヘブチル基又はフェニル基であり、 R_b はフェニル基であり、 L_2 は結合であり、 R_c はテトラゾリル基、モリホリノ基又はピペラジニル基である。

【0038】

幾つかの実施形態では、 R_a は、パラ位に少なくとも1個の置換基を有するフェニル基である。

【0039】

幾つかの実施形態では、 R_a は p -メトキシフェニル基である。

【0040】

20

幾つかの実施形態では、 L_1 は結合であり、 R_a はアルコキシル基で置換されたシクロヘブチル基、ピリジニル基、ピリミジニル基又はフェニル基であり、 R_b はフェニル基であり、 L_2 は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-NR_x-$ 、 $-NR_x-CO-$ 、 $-NR_x-SO_2-$ 、 $-NR_x-CO-O-$ 、 $-NR_x-CO-NR_y-$ 又は $-NR_x-CO-CO-O-$ であり、但し R_x は水素、アルキル基、 $-CO-$ アルキル基、 $-SO_2-$ アルキル基又は $-SO_2-$ アリール基であり、 R_c は水素、アルキル基又はアリール基である。

【0041】

幾つかの実施形態では、 L_1 は結合であり、 R_a はシクロヘブチル基又はフェニル基であり、 R_b はフェニル基であり、 L_2 は $-CO-O-$ 、 $-NR_x-$ 、 $-NR_x-SO_2-$ 、 $-NR_x-CO-O-$ 又は $-NR_x-CO-NR_y-$ であり、但し R_x は水素、アルキル基、 $-CO-$ アルキル基、 $-SO_2-$ アルキル基又は $-SO_2-$ アリール基であり、 R_c は水素、アルキル基又はアリール基である。

30

【0042】

幾つかの実施形態では、 R_x は $-SO_2-$ アルキル基であり、 R_c はアルキル基である。

【0043】

幾つかの実施形態では、 R_a は、パラ位に少なくとも1個の置換基を有するフェニル基である。

【0044】

40

幾つかの実施形態では、 R_a は p -メトキシフェニル基である。

【0045】

幾つかの実施形態では、 L_1 はアルキル基であり、 R_a はフェニル基であり、 R_b はフェニル基であり、 L_2 は $-CO-O-$ 、 $-NR_x-$ 、 $-NR_x-SO_2-$ 、 $-NR_x-CO-O-$ 又は $-NR_x-CO-NR_y$ であり、但し R_x 及び R_y は各々独立に、水素、アルキル基、 $-CO-$ アルキル基、 $-SO_2-$ アルキル基又は $-SO_2-$ アリール基であり、 R_c は水素、アルキル基又はアリール基である。

【0046】

幾つかの実施形態では、 L_1 はフェニル基で置換されたメチル基である。

【0047】

50

幾つかの実施形態では、 R_a は 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されてもよいシクロヘキシル基である。好適な置換基の例としては、アルコキシカルボニル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアミノ基及びヒドロキシカルボニルアミノ基が挙げられる。更に幾つかの実施形態では、 R_a はエトキシカルボニル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシカルボニル基又は *tert*-ブトキシカルボニルアミノ基である。

【0048】

幾つかの実施形態では、 R_b はフェニル基であり、 L_2 は結合であるか、又は $-NR_x$ 、 $-SO_2-$ であり、 R_x は水素であるか、又は $-SO_2-$ アルキル基であり、 R_c は水素、アルキル基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキル基 - アルキル基又はヘテロアラルキル基である。

10

【0049】

幾つかの実施形態では、 R_x は $-SO_2-$ アルキル基であり、 R_c はアルキル基である。

【0050】

幾つかの実施形態では、 R_3 は 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) 基、4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル基、4 - アミノフェニル基、4 - 安息香酸基、4 - モルホリノフェニル基、4 - N, N - ジメチルスルホニルフェニル基又は 4 - (メタンスルホンアミド) フェニル基である。

20

【0051】

幾つかの実施形態では、上記化合物は以下の化合物である：

N - (4 - (1 - (3 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イルアミノ)フェニル) - N - (メチルスルホニル)メタンスルホンアミド、N - (4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イルアミノ)フェニル) - N - (メチルスルホニル)メタンスルホンアミド、N - (4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イルアミノ)フェニル)シクロプロパンスルホンアミド、1 - (4 - メトキシフェニル) - N - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - アミン、2 - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イルアミノ)ベンズアルデヒド、エチル 2 - (4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イルアミノ)フェニルアミノ) - 2 - オキソアセテート、N - (2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15 - デカヒドロベンゾ[b] - [1, 4, 7, 10, 13, 16]ヘキサオキサシクロオクタデシン - 18 - イル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - アミン、1 - (4 - メトキシフェニル) - N - (2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12 - オクタヒドロベンゾ[b] - [1, 4, 7, 10, 13]ペンタオキサシクロペンタデシン - 15 - イル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - アミン、N - (4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イルアミノ)フェニル) - 1 - (メチルスルホニル)メタンスルホンアミド、3, 3, 3 - トリフルオロ - N - (4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イルアミノ)フェニル)プロパン - 1 - スルホンアミド、1 - (4 - メトキシフェニル) - N - (4 - モルホリノフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - アミン、N - (4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)フェニル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - アミン、2 - メトキシ - 4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イルアミノ)フェノール、N - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - アミン、1 - (3 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イルアミノ)フェニル)エタノール、N¹ - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 -

30

40

50

d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゼン - 1, 4 - ジアミン、N - (4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) メタンスルホンアミド、4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェノール、1 - (4 - メトキシフェニル) - N - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - (4 - メトキシフェニル) - N - (4 - (4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、メチル - 3 - (4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d]] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニルアミノ) - 3 - オキソプロパノエート、2 - メトキシ - N - (4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d]] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) アセトアミド、N - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセピン - 7 - イル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、2 - エトキシ - 5 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d]] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェノール、2 - (4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d]] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) エタノール、N - (4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d]] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) アセトアミド、2 - (2 - メトキシエトキシ) - N - (4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d]] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) アセトアミド、ジエチル 4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d]] ピリミジン - 6 - イルアミノ) ベンジルホスホネート、1 - (3 - メトキシフェニル) - N - (4 - (4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d]] ピリミジン - 6 - アミン、ジメチル - 4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d]] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニルホスホロアミデート、N¹ - (1 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d]] ピリミジン - 6 - イル) ベンゼン - 1, 4 - ジアミン、1 - (4 - メトキシフェニル) - N - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d]] ピリミジン - 6 - アミン、N - (3 - メトキシフェニル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d]] ピリミジン - 6 - アミン、3 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d]] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェノール、1 - (4 - メトキシフェニル) - N - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d]] ピリミジン - 6 - アミン、N¹ - ビス (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d]] ピリミジン - 6 - アミン、メチル - 4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d]] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニルカルバメート、2 - (4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d]] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート、N - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ダイオキシシン - 6 - イル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d]] ピリミジン - 6 - アミン、2 - メトキシ - 5 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d]] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェノール、1 - (4 - メトキシフェニル) - N - (4 - (メチルチオ) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d]] ピリミジン - 6 - アミン、4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d]] ピリミジン - 6 - イルアミノ) - 2 - メチルフェノール、2 - メトキシ - 4 - (1 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d]] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェノール、N - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d]] ピリミジン - 6 - アミン、2 - (2 - メトキシエトキシ) - N - (4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d]] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) アセトアミド、(E) - N' - (4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d]] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - N, N - ジメチルホルムイミダミド、2 - メトキシ - 5 - (1 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d

] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェノール、N - (2 , 2 - ジメチルベンゾ [d] [1
 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3
 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、メチル 2 - ヒドロキシ - 5 - (1 - (4 - メトキシ
 フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) ベンゾアート
 、 1 - (4 - メトキシフェニル) - N - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 H -
 ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、3 - (1 - (3 - メトキシフェニル)
 - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェノール、1 - (3 -
 メトキシフェニル) - N - (2 , 3 , 5 , 6 , 8 , 9 , 11 , 12 - オクタヒドロベンゾ
 [b] - [1 , 4 , 7 , 10 , 13] ペンタオキサシクロペンタデシン - 15 - イル) -
 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、N - (ベンゾ [d] [1 , 3]
 ジオキソール - 5 - イル) - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 -
 d] ピリミジン - 6 - アミン、N - (4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラ
 ザロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - N - メチルメタンスルホ
 ンアミド、4 - メトキシ - N - (4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ
 [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) ベンズアミド、N - (2 , 4 -
 ジメトキシフェニル) - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 6 - アミン、1 - (4 - メトキシフェニル) - N - (ナフタレン - 1 - イル
) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、N - (4 - (1 - シクロヘ
 プチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - N -
 (メチルスルホニル) メタンスルホンアミド、N - (4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イ
 ル) フェニル) - 1 - シクロヘプチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 -
 アミン、N , Nジメチル - 4 - (1 - シクロヘプチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピ
 リミジン - 6 - イルアミノ) フェニルスルファミド、N¹ - (1 - シクロヘプチル - 1 H
 - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン、3 - ク
 ロロ - N - (4 - (1 - シクロヘプチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6
 - イルアミノ) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、3 - クロロ - N - (4 - (1
 - シクロヘプチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェ
 ニル) - プロピル - 1 , 3 - スルタム、1 - シクロヘプチル - N - (4 - (4 - (メチルス
 ルホニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジ
 ン - 6 - アミン、4 - (1 - シクロヘプチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン
 - 6 - イルアミノ) 安息香酸、1 - シクロヘプチル - N - (4 - モルホリノフェニル) -
 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、3 - クロロ - N - (3 - クロロ
 プロピルスルホニル) - N - (4 - (1 - シクロヘプチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d
] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、(4 - (1
 - シクロヘプチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェ
 ニル) (モルホリノ) メタノン、N¹ - (1 - シクロヘプチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 -
 d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゼン - 1 , 3 - ジアミン、1 - (4 - (1 - シクロヘ
 プチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) グアニジ
 ン、N - (4 - (1 - シクロヘプチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 -
 イルアミノ) フェニル) メタンスルホンアミド、ジメチル - 4 - (4 - (1 - シクロヘ
 プチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) ピペラジ
 ン - 1 - イルホスホネート、(4 - (1 - シクロヘプチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d
] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メタ
 ノン、1 - シクロヘプチル - N - (4 - チオモルホリノフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 ,
 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、ジメチル - 4 - (1 - シクロヘプチル - 1 H - ピラ
 ザロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニルホスホロアミデート、1 - シ
 クロヘプチル - N - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - シクロヘプチル - N - (4 - (1 - メチル - 1 H -
 テトラゾール - 5 - イル) フ
 エニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、2 - (4 - (1 - シ

10

20

30

40

50

クロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル)
 エタノール、 1 - アリル - 3 - (4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 -
 d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) 尿素、 N - (4 - (1 - シクロヘブチル -
 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) アセトアミド、
 1 - (4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル
 アミノ) フェニル) - 3 - エチル尿素、 1 - (4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾ
 ロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - 3 - プロピル尿素、 1 - シ
 クロヘブチル - N - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラ
 ゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、 1 - シクロヘブチル - N - (4 - (2 - メ
 チル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリ
 ミジン - 6 - アミン、 N - (4 - (2 - (2 - クロロエチル) - 2 H - テトラゾール - 5
 - イル) フェニル) - 1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン -
 6 - アミン、 N - (4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジ
 ン - 6 - イルアミノ) フェニル) チオフエン - 2 - スルホンアミド、 4 - (1 - シクロヘ
 ブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) ベンゾニトリル、
 N - (3 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル
 アミノ) フェニル) - N - (メチルスルホニル) メタンスルホンアミド、 1 - シクロヘブ
 チル - N - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 6 - アミン、 N - (4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 -
 d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - 1 - (メチルスルホニル) - N - (メチ
 ルスルホニルメチルスルホニル) メタンスルホンアミド、 1 - シクロヘブチル - N - (4
 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン -
 6 - アミン、 N - (4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 1 - シクロヘブチ
 ル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、 N - (4 - (1 - シクロヘ
 ブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - N -
 (フェニルスルホニル) ベンゼンスルホンアミド、 N - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピ
 ラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - N - (4 -
 (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - N - (トリフルオロメチルスルホニル) メチルスルホンア
 ミド) フェニル) メタン - スルホンアミド、 N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール
 - 5 - イル) - 1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - ア
 ミン、 2 - (4 - (4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジ
 ン - 6 - イルアミノ) フェニル) ピペラジン - 1 - イル) エタノール、 1 - シクロヘブチ
 ル - N - フェニル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、 1 - シクロ
 ヘブチル - N - (4 - (2 - ビニル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - 1 H
 - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、 エチル 4 - (1 - シクロヘブチル -
 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) ベンゾアート、 t e r t -
 ブチル 4 - (4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6
 - イルアミノ) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート、 N - (4 - (1 - (4 -
 メトキシ - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル
 アミノ) フェニル) - N - (メチルスルホニル) メタンスルホンアミド、 1 - (4 - メト
 キシ - 2 - メチルフェニル) - N - (4 - (4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 -
 イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、 1 - (4 -
 メトキシ - 2 - メチルフェニル) - N - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェ
 ニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、 N - (4 - (1 - (4
 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イ
 ルアミノ) フェニル) メタンスルホンアミド、 1 - (4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル
) - N - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - ア
 ミン、 1 - (4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) - N - (4 - (トリフルオロメトキシ
) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、 1 - (4 - メト
 キシ - 2 - メチルフェニル) - N - (4 - (メチルチオ) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [

3, 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、2 - メトキシ - 5 - (1 - (4 - メトキシ - 2 -
 メチルフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェノ
 ール、3 - (6 - (4 - アミノフェニルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミ
 ジン - 1 - イル) フェノール、4 - (6 - (4 - アミノフェニルアミノ) - 1 H - ピラゾ
 ロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) フェノール、4 - (6 - (4 - モルホリノフェ
 ニルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) フェノール、5 -
 (1 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イ
 ルアミノ) - 2 - メトキシフェノール、5 - (1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H -
 ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) - 2 - メトキシフェノール、N¹
 - (1 - (4 - ヨードフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル
) ベンゼン - 1, 4 - ジアミン、4 - (4 - (6 - (4 - アミノフェニルアミノ) - 1 H
 - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) フェニル) ブト - 3 - イン - 1 - オール、
 4 - (4 - (6 - (3, 4 - ジメトキシフェニルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3, 4
 - d] ピリミジン - 1 - イル) フェニル) ブト - 3 - イン - 1 - オール、N - (3, 4 -
 ジメトキシフェニル) - 1 - (4 - ヨードフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピ
 リミジン - 6 - アミン、5 - (1 - (4 - ヨードフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 -
 d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) - 2 - メトキシフェノール、1 - (4 - エチルフェニ
 ル) - N - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d]
 ピリミジン - 6 - アミン、1 - (4 - ヨードフェニル) - N - (4 - (ピペリジン - 1 -
 イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - ベンジ
 ル - N - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピ
 リミジン - 6 - アミン、1 - (3 - メトキシベンジル) - N - (4 - (ピペラジン - 1 -
 イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - (3,
 4 - ジメトキシベンジル) - N - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H -
 ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、tert - ブチル 4 - (4 - (1 - (3
 , 5 - ジメトキシベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミ
 ノ) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート、1 - (3, 5 - ジメトキシベンジル)
 - N - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピ
 リミジン - 6 - アミン、tert - ブチル 4 - (4 - (3 - プロモ - 1 - (3, 4 - ジメ
 トキシベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェ
 ニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート、tert - ブチル 4 - (4 - (1 - (3, 4 -
 ジメトキシベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フ
 ェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート、1 - (4 - メトキシベンジル) - N - (4
 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6
 - アミン、tert - ブチル 4 - (4 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾ
 ロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシ
 レート、1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) - N - (4 - モルホリノ
 フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、エチル 2 - (4 -
 (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フ
 ェニル) アセテート、1 - シクロヘブチル - N - (4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 -
 イル) メチル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、2
 - (4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルア
 ミノ) フェニル) 酢酸、2 - (4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d
] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - 1 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル)
 エタノン、2 - (4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン
 - 6 - イルアミノ) フェニル) - N - メチルアセトアミド、2 - (4 - (1 - シクロヘブ
 チル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - N - イ
 ソプロピルアセトアミド、エチル 2 - (4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3
 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - 2 - メチルプロパノエート、2 -
 (4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミ

10

20

30

40

50

ノ)フェニル)-2-メチルプロパン酸、エチル2-(2-クロロ-4-(1-シクロヘブチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)アセテート、2-(2-クロロ-4-(1-シクロヘブチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)酢酸、2-(4-(1-シクロヘブチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-2-メチル-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン、1-シクロヘブチル-N-(4-(メチルスルホニルメチル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン、N-(3-クロロ-4-(メチルスルホニルメチル)フェニル)-1-シクロヘブチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン、N-(4-(1-シクロヘブチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(2-モルホリノエチル)メタンスルホンアミド、N-(4-(1-シクロヘブチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)メタンスルホンアミド、N-(4-(1-シクロヘブチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-イソプロピルメタンスルホンアミド、N-(4-(1-シクロヘブチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(2-ヒドロキシ-3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)メタンスルホンアミド、N-(4-(1-シクロヘブチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)メタンスルホンアミド、N-(4-(1-(4-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド、(S)-N-(4-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(エチルスルホニル)エタンスルホンアミド、1-(6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-オール、1-(6-(4-(N-(メチルスルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イルベンゾアート、1-(6-(4-(N-(メチルスルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イルニ水素ホスフェート、(S)-1-クロロ-N-(クロロメチルスルホニル)-N-(4-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)メタンスルホンアミド、N-(4-(1-(6,7-ジヒドロ-5H-インデノ[5,6-d][1,3]ジオキソール-5-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド、N-(1-(6-(4-(N-(メチルスルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)アセトアミド、N-(4-(1-(4-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)メタンスルホンアミド、1-(6-(4-(N-(メチルスルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルベンゾアート、(S,Z)-4-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド、1-(6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イルベンゾアート、1-(6-(4-アミノフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-2

, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - オール、1 - (6 - (4 - アミノフェニルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イルベンゾアート、ジ - t e r t - ブチル 1 - (6 - (4 - (N - (メチルスルホニル) メチルスルホンアミド) フェニルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イルホスフェート、(S) - 4 - (1 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) - N - (メチルスルホニル) ベンズアミド、N - (4 - (1 - (5 - ((2 - メトキシエトキシ) メトキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - N - (メチルスルホニル) メタンスルホンアミド、N - (1 - (6 - (4 - アミノフェニルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) アセトアミド、(S) - 4 - (1 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) ベンゾニトリル、(S) - N - (4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - 1 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、N 1 - (1 - (5 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン、N - (4 - (1 - (5 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - N - (メチルスルホニル) メタンスルホンアミド、(S) - 1 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - N - (4 - ニトロフェネチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、(S) - N - (4 - アミノフェネチル) - 1 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、(S) - N - (4 - (2 - (1 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) エチル) フェニル) - N - (メチルスルホニル) メタンスルホンアミド、N - (4 - (1 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - N - (メチルスルホニル) メタンスルホンアミド、N - (4 - (1 - (1 H - インドール - 6 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - N - (メチルスルホニル) メタンスルホンアミド、N - (4 - (1 - (1 H - インドール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - N - (メチルスルホニル) メタンスルホンアミド、N - (4 - (1 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - N - (メチルスルホニル) メタンスルホンアミド、1 - (1 H - インドール - 4 - イル) - N - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、N - (4 - (1 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - N - (メチルスルホニル) メタンスルホンアミド、1 - (7 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) - N - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、t e r t - ブチル 7 - メチル - 4 - (6 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート、t e r t - ブチル 4 - (6 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート、N - (4 - モルホリノフェニル) - 1 - (ナフタレン - 1 - イルメチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - ブチル - N - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - イソプロピル - N - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - (シクロペンチルメチル) - N - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1

H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、(S) - N - (4 - モルホリノフェニル) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - (6 - フルオロ - 4 H - ベンゾ [d] [1 , 3] ダイオキシ - 8 - イル) メチル) - N - (4 - モルホリノフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - (フラン - 2 - イルメチル) - N - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、エチル 2 - (6 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) アセテート、N - (4 - モルホリノフェニル) - 1 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - メチル - N - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、N - (4 - モルホリノフェニル) - 1 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - N - (4 - モルホリノフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、又は、1 - (4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチルピリジン - 2 - イル) メチル) - N - (4 - モルホリノフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン。

【 0 0 5 2 】

幾つかの実施形態では、上記化合物は以下の化合物である：

N - (4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - 1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、N - (4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - 1 - (ビフェニル - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、N - (4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、N - (4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - シクロヘブチル - N - (4 - モルホリノフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - (ビフェニル - 2 - イル) - N - (4 - モルホリノフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、N - (4 - モルホリノフェニル) - 1 - (フェナントレン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - (3 - メトキシフェニル) - N - (4 - モルホリノフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - (4 - メトキシフェニル) - N - (4 - モルホリノフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - シクロヘブチル - N - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - (ビフェニル - 2 - イル) - N - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、1 - (3 - メトキシフェニル) - N - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン、4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) 安息香酸、4 - (1 - (ビフェニル - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) 安息香酸、4 - (1 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) 安息香酸、4 - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) 安息香酸、N¹ - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン、N¹ - (1 - (ビフェニル - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン、N¹ - (1 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン、N¹ - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン、N - (4 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - N - (

10

20

30

40

50

メチルスルホニル)メタンスルホンアミド、N-(4-(1-(ピフェニル-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド、N-(4-(1-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド、N-(4-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド、N-(4-(1-シクロヘブチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)メタンスルホンアミド、N-(4-(1-(ピフェニル-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)メタンスルホンアミド、N-(4-(1-(フェナントレン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)メタンスルホンアミド、N-(4-(1-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)メタンスルホンアミド、N-(4-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)メタンスルホンアミド、1-シクロヘブチル-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン、1-(ピフェニル-2-イル)-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン、1-(3-メトキシフェニル)-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン、1-(4-メトキシフェニル)-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン、5-(1-シクロヘブチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)-2-メトキシフェノール、5-(1-(ピフェニル-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)-2-メトキシフェノール、2-メトキシ-5-(1-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェノール、2-メトキシ-5-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェノール、1-(シクロペンチルメチル)-N-(4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン、(S)-N-(4-モルホリノフェニル)-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン、1-(6-フルオロ-4H-ベンゾ[d][1,3]ダイオキシン-8-イル)メチル)-N-(4-モルホリノフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン、1-(フラン-2-イルメチル)-N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン、N-(4-モルホリノフェニル)-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン、1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N-(4-モルホリノフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン、1-(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)-N-(4-モルホリノフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン、N-(5-(1-シクロヘブチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)ピリジン-2-yl)-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド、N-(5-(1-シクロヘブチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)ピリジン-2-イル)メタンスルホンアミド、N-(5-(1-シクロヘブチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)ピリジン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)メタンスルホンアミド、N-(4-(6-(6-(N-(メチルスルホニル)メチルスルホンアミド)ピリジン-3-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド、N-(4-(6-(6-(メチルスルホンアミド)ピリジン-3-イルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド、N-(5-(1-シクロヘブチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルア

ミノ)ピリジン - 2 - イル) - N - (2 - モルホリノエチル)メタンスルホンアミド、N
 - (5 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルア
 ミノ)ピリジン - 2 - イル) - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル)メタンスルホンア
 ミド、N - (4 - (6 - (6 - (N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル)メチルスルホン
 アミド)ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 -
 イル)フェニル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル)アセトアミド、tert - ブチル 4 -
 (6 - (6 - (N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル)メチルスルホンアミド)ピリジン
 - 3 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル)フェニルカル
 バメート、tert - ブチル 4 - (6 - (6 - (N - (2 - モルホリノエチル)メチル
 スルホンアミド)ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジ
 ン - 1 - イル)フェニルカルバメート、N - (5 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾ
 ロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ)ピリミジン - 2 - イル)メタンスルホン
 アミド、N - (5 - (1 - シクロヘブチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン -
 6 - イルアミノ)ピリミジン - 2 - イル) - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル)メタ
 ンスルホンアミド、tert - ブチル 4 - (6 - (2 - (N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロ
 ピル)メチルスルホンアミド)ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 ,
 4 - d] ピリミジン - 1 - イル)フェニルカルバメート、N - (5 - (1 - シクロヘブチ
 ル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ)ピリミジン - 2 - イル
) - N - (2 - モルホリノエチル)メタンスルホンアミド、N - (4 - (6 - (2 - (N
 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル)メチルスルホンアミド)ピリミジン - 5 - イルアミ
 ノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル)フェニル) - 2 - (ピロリ
 ジン - 1 - イル)アセトアミド、tert - ブチル 4 - (6 - (2 - (N - (2 - モルホ
 リノエチル)メチルスルホンアミド)ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3
 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル)フェニルカルバメート、tert - ブチル 5 - (6
 - (2 - (N - (2 - モルホリノエチル)メチルスルホンアミド)ピリミジン - 5 - イル
 アミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イルカル
 バメート、N - (5 - (6 - (2 - (N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル)メチルス
 ルホンアミド)ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジ
 ン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル)アセトアミド、N
 - (5 - (6 - (6 - (N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル)メチルスルホンアミド)
 ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル)ピ
 リジン - 2 - イル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル)アセトアミド、tert - ブチル 5
 - (6 - (6 - (N - (2 - モルホリノエチル)メチルスルホンアミド)ピリジン - 3 -
 イルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - イ
 ルカルバメート、tert - ブチル 6 - (6 - (6 - (N - (2 - モルホリノエチル)メ
 チルスルホンアミド)ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリ
 ミジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イルカルバメート、N - (6 - (6 - (6 - (N - (2
 , 3 - ジヒドロキシプロピル)メチルスルホンアミド)ピリジン - 3 - イルアミノ) -
 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - (ピ
 ロリジン - 1 - イル)アセトアミド、tert - ブチル 6 - (6 - (2 - (N - (2 , 3
 - ジヒドロキシプロピル)メチルスルホンアミド)ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 1 H
 - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イルカルバメート、t
 ert - ブチル 6 - (6 - (6 - (N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル)メチルスルホ
 ンアミド)ピリジン - 3 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1
 - イル)ピリジン - 3 - イルカルバメート、N - (5 - (1 - (3 - ヒドロキシベンジル
) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミ
 ジン - 6 - イルアミノ)ピリジン - 2 - イル)メタンスルホンアミド、N - (2 , 3 - ジ
 ヒドロキシプロピル) - N - (5 - (1 - (3 - ヒドロキシベンジル) - 1 H - ピラゾロ
 [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ)ピリジン - 2 - イル)メタンスルホンアミ
 ド、N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - N - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシピリジ

ン - 4 - イル)メチル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イルアミノ)ピリジン - 2 - イル)メタンスルホンアミド、N - (5 - (1 - (3 - ヒドロキシベンジル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イルアミノ)ピリジン - 2 - イル) - N - (2 - モルホリノエチル)メタンスルホンアミド、N - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - N - (4 - (1 - ((2 - ヒドロキシピリジン - 4 - イル)メチル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イルアミノ)フェニル)メタンスルホンアミド、又は、N - (5 - (1 - ((2 - ヒドロキシピリジン - 4 - イル)メチル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イルアミノ)ピリジン - 2 - イル) - N - (2 - モルホリノエチル)メタンスルホンアミド。

【0053】

本発明の範囲には、プロドラッグが包含される。一般に、かかるプロドラッグは、式(I)の化合物の機能的な誘導体であり、それは、*in vivo*で所望の化合物に容易に変換される。すなわち、本発明の治療方法における用語「投与する」には、記載される様々な症状を、具体的に開示される化合物によって、又は、具体的に開示されないが、患者への投与の後、*in vivo*で当該具体的な化合物に変換される化合物によって治療することが包含される。適切なプロドラッグ誘導体の選抜及び調製のための通常の手順は、例えば、“Design of Prodrugs,” ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985に記載されており、その全開示内容を本願明細書に援用する。これらの化合物の代謝生成物は、生物学的環境への本発明の化合物の導入に応じて生成される活性物質種を含有する。

10

20

【0054】

また、本発明の範囲内には、式(I)の化合物のN - オキシド誘導体又は薬理学的に許容できる塩が包含される。例えば、イミダゾール核環又は窒素含有ヘテロシクリル置換基の環中の窒素原子は、適切な酸化剤(例えばm - クロロ過安息香酸又はH₂O₂)の存在下で、オキシドを形成できる。

【0055】

天然において酸性である式(I)の化合物(例えばカルボキシル基又はフェノール系水酸基を有する)は、薬理学的に許容できる塩(例えばナトリウム、カリウム、カルシウム又は金の塩)を形成できる。また、本発明の範囲内には、薬理学的に許容できるアミン(例えばアンモニア、アルキルアミン、ヒドロキシアルキルアミン及びN - メチルグリカミン)により形成される塩が包含される。式(I)の化合物は、酸処理することにより酸付加塩を形成できる。かかる酸の例としては塩化水素酸、塩化臭素酸、塩化ヨウ素酸、硫酸、メタンスルホン酸、リン酸、p - プロモフェニル - スルホン酸、カルボン酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、シュウ酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、アスコルビン酸、マレイン酸、酢酸、並びに他の無機酸及び有機酸が当業者に周知である。遊離塩基形態の式(I)の化合物を、十分な量の酸(例えば塩酸)で処理して酸付加塩を調製することにより、酸付加塩(例えば塩酸塩)を製造できる。酸付加塩は、当該塩を適切な希釈された塩基性水溶液(例えば水酸化ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又はアンモニアの水溶液)で処理することによって、その遊離塩基の形態へ変換することができる。また式(I)の化合物は例えば、アキラル化合物、ラセミ混合物、光学活性化合物、純粋なジアステレオマー又はジアステレオマー混合物の形態であってもよい。

30

40

【0056】

上記の化合物は、細胞(例えば腫瘍細胞)のmotitcなサイクルに関与する1つ以上のプロテアーゼキナーゼに対する抑制的効果を示し、更に「有糸分裂キナーゼ」とも称される。プロテアーゼキナーゼの例としては、特に、オーロラキナーゼ、サイクリン依存性キナーゼ又はpolo様キナーゼの、存在する全ての形態が挙げられる。

【0057】

また、本発明の範囲内には、上記のうちの少なくとも1つの化合物と担体とを含んでなる、各々の医薬組成物が包含される。これらの医薬組成物は、1つ以上の有糸分裂キナーゼにより媒介される疾患又は症状を治療するために使用できる。

50

【 0 0 5 8 】

したがって、本発明の別の態様は、プロテインキナーゼで媒介される疾患に罹患する被験者を治療する方法に関する。当該方法は、前記被験者に、薬理的に有効量の、上記のうちの1つの化合物を投与することを有してなる。

【 0 0 5 9 】

本発明の化合物はまた、細胞内のリン酸化プロセスに関与する1つ以上のキナーゼに対する抑制的効果を示す。またかかるキナーゼの例としては、オーロラキナーゼ、サイクリン依存性キナーゼ又はp o l o様キナーゼの全ての形態が挙げられる。すなわち、本発明は更に、細胞内の1つ以上のかかるプロテアーゼキナーゼのリン酸化を減少させる方法を、目的とし、当該方法は、本発明の化合物のうちの1つと細胞とを接触させることを有してなる。

10

【 0 0 6 0 】

更なる本発明の別の態様は、細胞内のプロテアーゼキナーゼを阻害する方法に関し、当該方法は、上記の化合物のうちの1つと細胞とを接触させることを有してなる。かかるプロテアーゼキナーゼは、細胞の有糸分裂に関与する1つ以上のプロテアーゼキナーゼであり、その例としては、オーロラキナーゼ、サイクリン依存性キナーゼ又はp o l o様キナーゼの全て形態が挙げられる。

【 0 0 6 1 】

更なる本発明は、有効量の本発明の化合物を投与することによって、細胞（形質転換細胞）の異常な増殖を阻害する方法の提供に関する。細胞の異常な増殖とは、通常の調節メカニズムから独立した細胞増殖（例えば接触阻害の喪失）をいう。

20

【 0 0 6 2 】

本発明はまた、増殖的な疾患（すなわち細胞の複製により悪化する疾患）（良性及び悪性）を阻害する方法の提供に関し、前記阻害は、かかる治療を必要とする被験者に、有効量の本願明細書に記載の化合物を投与によりなされる。

【 0 0 6 3 】

本発明は更に、腫瘍若しくは癌を治療若しくは予防する方法であって、被験者（例えばかかる治療を必要とする哺乳動物（特にヒト））に対して式（I）の化合物を用いる方法の提供に関する。上記腫瘍若しくは癌としては、例えば以下のものが挙げられる：

骨癌（例えばユーイング肉腫、骨肉腫、軟骨性肉腫又は整形外科関連の腫瘍）、脳及びC N S腫瘍（例えば聴神経腫、脊髄腫瘍、脳腫瘍（ring of hope））、乳癌、乳癌、結腸直腸癌（例えば肛門癌）、内分泌腺癌（例えば副腎皮質癌、膵癌（例えば外分泌性の膵腫瘍などの膵腫瘍）、下垂体性癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、胸腺癌、複数の内分泌腫瘍形成又は他の内分泌腺癌）、胃腸癌（例えば胃癌、食道癌、小腸癌、胆嚢癌、肝癌、肝外胆管癌又は胃腸カルチノイド腫瘍）、尿生殖器癌（精巣癌、陰茎癌又は前立腺癌）、婦人科癌（例えば子宮頸癌、卵巣癌、陰癌、子宮ノ子宮内膜癌、外陰部癌、妊娠栄養芽層癌、卵管癌又は子宮肉腫）、頭部癌及び頸部癌（口腔、唇、唾液腺癌、喉頭、下咽頭、中咽頭癌、鼻咽癌、鼻腔癌又は鼻咽頭癌）、白血病（例えば急性リンパ球性白血病、急性骨髓性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髓性白血病、毛様細胞白血病、急性前骨髄球性白血病、形質細胞白血病）、肺癌（例えば腺癌、小細胞肺癌又は非小細胞肺癌）、リンパ腫（例えばホジキン病、非ホジキンリンパ腫、エイズ関連リンパ腫）、眼癌（例えば網膜芽腫又は眼内黒色腫）、皮膚癌（例えば黒色腫、非黒色腫皮膚癌又はメルケル細胞癌）、軟部組織肉腫（例えばカボジ肉腫）、泌尿器系癌（例えば腎臓癌、ウィルム腫瘍、膀胱癌、尿道癌又は移行上皮癌）、並びに他のタイプの又は関連する障害（例えば組織球増殖症、中皮腫、転移性癌、カルチノイド腫瘍、神経線維腫症、生殖細胞腫瘍、線維形成性小円形細胞腫瘍、悪性ラブドイド腫瘍、繊維腫瘍、毛細血管拡張性運動失調、ナイメーヘン破損症候群、ロートムント・トムソン症候群、リー・フラウメニ症候群、フォンヒップル・リンダウ疾患、ベックウィス・ウィーデマン症候群、ダウン症候群、デニス・ドラッシュ症候群、W A G R症候群又はC I N頸部上皮内腫瘍）。上記化合物は例えば、静脈内、皮下、経口的、非経口的、又は局所投与などの適切な方法により投与することができる。

30

40

50

【0064】

幾つかの他の実施形態では、上記化合物は、第2の治療薬との組み合わせにより投与される。上記第2の治療薬の例としては、以下のものが挙げられる：

アルキル化剤（例えばアサレイ、AZQ、BCNU、ブスルファン、カルボキシフトラトブラチナム、CBDCA、CCNU、CHIP、クロラムブシル、クロロゾトシン、シスプラチナム、クロメゾン、シアノモルホリノドオキソルピシン、シクロジソン、ジアンヒドロガラクトール、フルオロドーバン、ヘブスルファム、ヒカントン、メルファラン、メチルCCNU、マイトマイシンC、ミトゾラミド、ナイトロジェンマスタード、PCNU、ピペラジン、ピペラジンジオン、ピボプロマン、ポルフィロマイシン、スピロヒダントインマスタード、テロキシロン、テトラブラチン、チオテバ、トリエチレンメラミン、ウラシルナイトロジェンマスタード又はYoshi-864）、抗有糸分裂剤（例えばアロコルヒチン、ハリコンドリノB、コルヒチン、コルヒチン誘導体、ドラスタチン10、マイタンシン、リゾリン、タキソール、タキソール誘導体、チオコルヒチン、トリチルシステイン、硫酸ビンブラスチン又は硫酸ピンクリスチン）、トポイソメラーゼI阻害剤（例えばカンプトセシン、カンプトセシンナトリウム、アミノカンプトセシン又はカンプトセシン誘導体）、トポイソメラーゼII阻害剤（例えばドキシソルピシン、アモナフィド、m-AMSA、アントラピラゾール誘導体、ピラゾロアクリジン、塩酸ビスアントレン、ダウノルピシン、デオキシドキシソルピシン、ミトキサントロン、メノガリル、N,N-ジベンジルダウノマイシン、オキサントラゾール、ルビダゾン、VM-26、VP-16）、RNA/DNA代謝拮抗剤（例えばL-アラノシン、5-アザシチジン、5-フルオロウラシル、アシビシン、アミノプテリン誘導体、アミノプテリン誘導体、アミノプテリン誘導体、アンチフォル、可溶性ベーカーズアンチフォル、ジクロラルイルローソン、ブレキナル、フトラフル（プロドラッグ）、5,6-ジヒドロ-5-アザシチジン、メトトレキサート、メトトレキサート誘導体、N-（ホスホノアセチル）-L-アスパルテート（PALA）、ピラゾフリン又はトリメトトレキサート）、DNA代謝拮抗剤（例えば3HP、2'-デオキシ-5-フルオロウリジン、5HP、-TGDR、アフィディコリングリシネート、ara-C、5-アザ-2'-デオキシシチジン、-TGDR、シクロシチジン、グアナゾール、ヒドロキシウレア、イノシングリコジアルデヒド、マクベシンII、ピラゾロイミダゾール、チオグアニン又はチオプリン）。

10

20

30

【0065】

本発明において、元素は、元素周期律表（CAS版、Handbook of Chemistry and Physics、第75版）に従い同定される。更に、有機化学の一般原則は、Thomas Sorrell in Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito (1999)、及びM.B. Smith and J. March in Advanced Organic Chemistry, 5th Ed., John Wiley & Sons, New York (2001)により記載されており、その全開示内容を本願明細書に援用する。

【0066】

本明細書中で使用される用語「調節する」とは、例えば活性を、測定できる程度に増減させることを意味する。タンパク質リン酸化におけるプロテアーゼキナーゼの機能を、それらの活性又はそれらの役割を増加させることによって調節する化合物は、アゴニストと称される。タンパク質リン酸化におけるプロテアーゼキナーゼの機能を、それらの活性又はそれらの役割を減少させることによって調節する化合物は、アンタゴニスト又は阻害剤と称される。

40

【0067】

本願明細書に記載のように、本発明の化合物は1つ以上の置換基（例えば上記で一般的に示されているもの、又は本発明の特定のクラス、サブクラス及び分子種として具体的に例示されているもの）により任意に置換されてもよい。

【0068】

50

本願明細書の用語「脂肪族」には、アルキル基、アルケニル基及びアルキニル基が含まれ、後述するようにそれぞれ任意に置換されてもよい。それは特に明記しない限り、分岐鎖状の脂肪族基（例えば *tert*-アルキル基、例えば *tert*-ブチル基）及び直鎖状の脂肪族基（例えば *n*-アルキル基、アルケニル基又はアルキニル基）の両方が含まれる。直鎖状の脂肪族鎖は、 $-(CH_2)_v-$ の基本構造を有し、式中、 v はいかなる整数であってもよく、例えば 1 ~ 12、例えば 1 ~ 6 である。分岐鎖状の脂肪族鎖は、1 つ以上の脂肪族基により置換された直鎖状の脂肪族鎖である。分岐鎖状の脂肪族鎖は、 $-[CQQ']_v-$ の構造を有し、式中、 Q 及び Q' のうちの少なくとも 1 つが脂肪族基である。

【0069】

本発明の「アルキル」基とは、1 ~ 8 個（例えば 1 ~ 6 個又は 1 ~ 4 個）の炭素原子を含んでなる飽和脂肪族炭化水素基を指す。アルキル基は、直鎖状又は分岐鎖状であってもよい。アルキル基の例としては、限定されないが、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘプチル基及び 2-エチルヘキシル基が挙げられる。アルキル基は、1 つ以上の置換基により置換されてもよい（すなわち任意に置換されうる）。置換基の例としては、限定されないが、以下のものが挙げられる：

ハロ基（ハロアルキル基（例えばトリフルオロメチル）を得るため）、シクロ脂肪族基（例えばシクロアルキル基又はシクロアルケニル基）、ヘテロシクロ脂肪族基（例えばヘテロシクロアルキル基又はヘテロシクロアルケニル基）、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボキシ基、アロイル基、ヘテロアロイル基、アシル基（例えば（脂肪族）カルボニル基、（シクロ脂肪族）カルボニル基又は（ヘテロシクロ脂肪族）カルボニル基）、ニトロ基、シアノ基、アミド基（例えば（シクロアルキルアルキル）アミド基、アリールアミド基、アラルキルアミド基、（ヘテロシクロアルキル）アミド基、（ヘテロシクロアルキルアルキル）アミド基、ヘテロアリールアミド基、ヘテロアラルキルアミド基、アルキルアミド基、シクロアルキルアミド基、ヘテロシクロアルキルアミド基、アリールアミド基又はヘテロアリールアミド基）、アミノ基（例えば脂肪族アミノ基、シクロ脂肪族アミノ基又はヘテロシクロ脂肪族アミノ基）、オキシム基、スルホニル基（例えば脂肪族-S(O)₂-）、スルフィニル基、スルファニル基、スルホキシ基、ウレア基、チオウレア基、スルホンアミド基、スルファミド基、オキソ基（すなわちカルボニル基（-CO-）を形成する）、カルボキシ基、カルバモイル基、シクロ脂肪族オキシ基、ヘテロシクロ脂肪族オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、アラルキルオキシ基、ヘテロアリールアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、ヒドロキシ基又はシクロ脂肪族（アルコキシ）ホスホリル基。限定されないが、置換アルキルの例としては、以下のものが挙げられる：

カルボキシアルキル基（例えば HOO C-アルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基及びアルキルカルボニルオキシアルキル基）、シアノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、アシルアルキル基、アラルキル基、（アルコキシアリール）アルキル基、（スルホニルアミノ）アルキル基（例えばアルキル-S(O)₂-アミノアルキル）、アミノアルキル基、アミドアルキル基、（シクロ脂肪族）アルキル基、シリル基（例えばトリアルキルシリル基）及びハロアルキル基。

【0070】

ここで使用する「アルケニル」基とは、8 個（例えば 2 ~ 6 個又は 2 ~ 4 個）の炭素原子及び少なくとも 1 つの二重結合を有する、脂肪族の炭素基を指す。アルキル基と同様、アルケニル基は直鎖状又は分岐鎖状であってもよい。アルケニル基の例としては、限定されないがアリル基、イソプレニル基、2-ブテニル基及び 2-ヘキセニル基が挙げられる。アルケニル基は、例えば以下のうちの 1 つ以上の置換基により任意に置換されてもよい：

ハロ基、シクロ脂肪族基（例えばシクロアルキル基又はシクロアルケニル基）、ヘテロ

10

20

30

40

50

シクロ脂肪族基（例えばヘテロシクロアルキル基又はヘテロシクロアルケニル基）、アリー
 ル基、ヘテロアリール基、アルコキシ基、アロイル基、ヘテロアロイル基、アシル基（
 例えば（脂肪族）カルボニル基、（シクロ脂肪族）カルボニル基又は（ヘテロシクロ脂肪
 族）カルボニル基）、ニトロ基、シアノ基、アミド基（例えば（シクロアルキルアルキル）
 アミド基、アリールアミド基、アラルキルアミド基、（ヘテロシクロアルキル）アミド
 基、（ヘテロシクロアルキルアルキル）アミド基、ヘテロアリールアミド基、ヘテロアラ
 ルキルアミド基、アルキルアミノカルボニル基、シクロアルキルアミノカルボニル基、ヘ
 テロシクロアルキルアミノカルボニル基、アリールアミノカルボニル基又はヘテロアリー
 ルアミノカルボニル基、アミノ基（例えば脂肪族アミノ基、シクロ脂肪族アミノ基、ヘテ
 ロシクロ脂肪族アミノ基又は脂肪族スルホニルアミノ基）、オキシム基、スルホニル基（
 10 例えばアルキル - $S(O)_2$ - , シクロ脂肪族 - $S(O)_2$ - 又はアリール - $S(O)_2$ -
 - ）、スルフィニル基、スルファニル基、スルホキシ基、ウレア基、チオウレア基、スル
 ホンアミド基、スルファミド基、オキソ基、カルボキシ基、カルバモイル基、シクロ脂肪
 族オキシ基、ヘテロシクロ脂肪族オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基
 、アラルキルオキシ基、ヘテロアラルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルカル
 ボニルオキシ基又はヒドロキシ基。限定されないが、置換アルケニル基の幾つかの例は、
 以下のとおりである：

シアノアルケニル基、アルコキシアルケニル基、アシルアルケニル基、ヒドロキシアル
 ケニル基、アラルケニル基、（アルコキシアリール）アルケニル基、（スルホニルアミノ）
 アルケニル基（例えば（アルキル - $S(O)_2$ - アミノアルケニル）基、アミノアルケ
 20 ニル基、アミドアルケニル基、（シクロ脂肪族）アルケニル基及びハロアルケニル基。

【0071】

本発明の「アルキニル」基とは、2～8個（例えば2～6個又は2～4個）の炭素原子
 を含んでなり、かつ少なくとも1つの三重結合を有する脂肪族の炭素基を指す。アルキニ
 ル基は、直鎖状又は分岐鎖状であってもよい。アルキニル基の例としては、限定されない
 がプロパルギル基及びブチニル基が挙げられる。アルキニル基は、例えば以下のうちの1
 つ以上の置換基により任意に置換されてもよい：

アロイル基、ヘテロアロイル基、アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、ヘテロシク
 ロアルキルオキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、アラルキルオキシ基
 、ニトロ基、カルボキシ基、シアノ基、ハロ基、ヒドロキシ基、スルホ基、メルカプト基
 、スルファニル基（例えば脂肪族 - S - 又はシクロ脂肪族 - S - ）、スルフィニル基（例
 30 えば脂肪族 - $S(O)$ - 又はシクロ脂肪族 - $S(O)$ - ）、スルホニル基（例えば脂肪族
 - $S(O)_2$ - 、脂肪族アミノ - $S(O)_2$ - 又はシクロ脂肪族 - $S(O)_2$ - ）、アミ
 ド基（例えばアルキルアミド基、アルキルアミド基、シクロアルキルアミド基、ヘテロシ
 クロアルキルアミド基、シクロアルキルアミド基、アリールアミド基、アリールアミド基
 、アラルキルアミド基、（ヘテロシクロアルキル）アミド基、（シクロアルキルアルキル）
 アミド基、ヘテロアラルキルアミド基、ヘテロアリールアミド基又はヘテロアリールア
 ミド基）、ウレア基、チオウレア基、スルホンアミド基、スルファミド基、アルコキシカ
 ルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、シクロ脂肪族基、ヘテロシクロ脂肪族基、ア
 40 リール基、ヘテロアリール基、アシル基（例えば（シクロ脂肪族）カルボニル又は（ヘテ
 ロシクロ脂肪族）カルボニル基）、アミノ基（例えば脂肪族アミノ基）、スルホキシ基、
 オキソ基、カルバモイル基、（シクロ脂肪族）オキシ基、（ヘテロシクロ脂肪族）オキシ
 基又は（ヘテロアリール）アルコキシ基。

【0072】

本願明細書では、「アミド」基には、「アミノカルボニル」基及び「カルボニルアミノ」
 基が包含される。これらの各々の用語は、単独で又は他の基との組み合わせで用いられ
 るとき、末端で用いられるとき、例えば - $N(R_x) - C(O) - R_y$ 又は - $C(O) -$
 - $N(R_x)_2$ などのアミド基であるか、又は、分子内部で用いられるとき、 - $C(O) -$
 - $N(R_x) -$ 又は - $N(R_x) - C(O) -$ であり、式中、 R_x 及び R_y は以下に定義す
 るとおりである。アミド基の例としては、以下のものが挙げられる：

10

20

30

40

50

アルキルアミド基（例えばアルキルカルボニルアミノ基又はアルキルアミノカルボニル基）、（ヘテロシクロ脂肪族）アミド基、（ヘテロアラリル）アミド基、（ヘテロアリール）アミド基、（ヘテロシクロアルキル）アルキルアミド基、アリールアミド基、アラリルアミド基、（シクロアルキル）アルキルアミド基及びシクロアルキルアミド基。

【0073】

本発明の「アミノ」基とは、 $-NR_xR_y$ を指し、式中、 R_x 及び R_y は各々独立に、水素（又は以下に「H」と記すこともある）、アルキル基、シクロ脂肪族基、（シクロ脂肪族）脂肪族基、アリール基、アラリファチック基、ヘテロシクロ脂肪族基、（ヘテロシクロ脂肪族）脂肪族基、ヘテロアリール基、カルボキシ基、スルファニル基、スルフィニル基、スルホニル基、（脂肪族）カルボニル基、（シクロ脂肪族）カルボニル基、（（シクロ脂肪族）脂肪族）カルボニル基、アリールカルボニル基、（アラリファチック）カルボニル基、（ヘテロシクロ脂肪族）カルボニル基、（（ヘテロシクロ脂肪族）脂肪族）カルボニル基、（ヘテロアリール）カルボニル基又は（ヘテロアラリファチック）カルボニル基であり、それらの各々は本願明細書において定義されるとおりであり、また任意に置換されてもよい。アミノ基の例としては、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アリールアミノ基及びジアリールアミノ基などが挙げられる。用語「アミノ」基が末端基でない（例えばアルキルカルボニルアミノ基）とき、それは $-NR_x-$ として表され、式中、 R_x は上記と同じ意味である。

【0074】

本願明細書では、「アリール」基とは、単独で、又は大きい「アラリル」基、「アラリコキシ」基、又は「アリールオキシアルキル」基などの部分の一部として用いられる場合、単環式（例えばフェニル基）、二環式（例えばインデニル基、ナフチレニル基、テトラヒドロナフチル基、ベンゾイミダゾール基、ベンゾチアゾール基又はテトラヒドロインデニル基）、三環式（例えばフルオレニル基、テトラヒドロフルオレニル基、テトラヒドロアントラセニル基又はアントラセニル基）の環系のことを指し、但し、単環式の環系が芳香族化合物であるか、又は、二環式若しくは三環式の環系中の環のうちの少なくとも1つが芳香族化合物である。上記二環式及び三環式の基には、ベンゾ縮合した2員環又は3員環の炭素環が包含される。例えば、ベンゾ縮合した基には、2つ以上の C_{4-8} 炭素環部分と縮合したフェニル基が包含される。アリール基は、1つ以上の置換基で任意に置換されてもよい。かかる置換基の例としては、限定されないが、以下のものが挙げられる：

脂肪族基（例えばアルキル基、アルケニル基又はアルキニル基）、アリール脂肪族基（例えばアリールアルキル基）、シクロ脂肪族基、（シクロ脂肪族）脂肪族基、ヘテロシクロ脂肪族基、（ヘテロシクロ脂肪族）脂肪族基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロアリール脂肪族基（例えばヘテロアリールアルキル）、アルコキシ基、（シクロ脂肪族）オキシ基、（ヘテロシクロ脂肪族）オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、（アラリファチック）オキシ基、（ヘテロアラリファチック）オキシ基、アロイル基、ヘテロアロイル基、アミノ基、オキソ基（ベンゾ縮合した二環式若しくは三環式のアリール基の、非芳香族炭素環上に存在）、アジド基（例えば $-N_3$ ）、ニトロ基、カルボキシ基（例えばアルコキシ $-C(O)-$ ）、アミド基、アミドアミノ基（例えば $-NR-C(O)-NRR'$ ）、チオアミド基（例えば $-C(S)-NRR'$ ）、チオアミドアミノ基（例えば $-NR-C(S)-NRR'$ ）、アルコキシアミド基（例えば $-NR-C(O)-アルコキシ$ 基又は $-C(O)-NR-アルコキシ$ 基）、アシル基（例えば脂肪族カルボニル基、（シクロ脂肪族）カルボニル基、（（シクロ脂肪族）脂肪族）カルボニル基、（アラリファチック）カルボニル基、（ヘテロシクロ脂肪族）カルボニル基、（（ヘテロシクロ脂肪族）脂肪族）カルボニル基又は（ヘテロアラリファチック）カルボニル基）、スルホニル基（例えば脂肪族 $-S(O)_2-$ 、（脂肪族 $-O$ ） $-S(O)_2-O-$ 又はアミノ $-S(O)_2-$ ）、スルホニルアミノ基（例えば $-NR-S(O)_2-OR'$ ）、スルフィニル基（例えば脂肪族 $-S(O)-$ 又はシクロ脂肪族 $-S(O)-$ ）、スルフィニルアミノ基、スルファニル基（例えば脂肪族 $-S-$ ）、シアノ基、ハロ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、スルホキシ基、ウレア基、チオウレア基、スルホンアミド基、スルファ

ミド基、カルバモイル基、ホスフィニオ基（例えば - P (O) (O R) R ' ）、ホスホニオ基（例えば - O - P (O) (O R) R ' ）、ホスフィニオアミノ基（例えば - N R - P (O) (O R ') R '' ）又はホスホニオアミノ基（例えば - N R - P (O) (O R) (O R ') ）。上記の例における R、R' 及び R'' は各々独立に、脂肪族基であってもよい。あるいは、アリール基は非置換であってもよい。

【 0 0 7 5 】

置換アリール基の非限定的な例としては、以下のものが挙げられる：

ハロアリール基（例えばモノ - 、ジ - （例えば p , m - ジハロアリール基）及び（トリハロ）アリール基）、（カルボキシ）アリール基（例えば（アルコキシカルボニル）アリール基、（（アラルキル）カルボニルオキシ）アリール基及び（アルコキシカルボニル）アリール基）、（アミド）アリール基（例えば（アミノカルボニル）アリール基、（（アルキルアミノ）アルキル）アミノカルボニル）アリール基、（アルキルカルボニル）アミノアリール基、（アリールアミノカルボニル）アリール基及び（（ヘテロアリール）アミノ）カルボニル）アリール基）、アミノアリール基（例えば（（アルキルスルホニル）アミノ）アリール基又は（（ジアルキル）アミノ）アリール基）、（シアノアルキル）アリール基、（アルコキシ）アリール基、（スルホンアミド）アリール基（例えば（アミノスルホニル）アリール基）、（アルキルスルホニル）アリール基、（シアノ）アリール基、（ヒドロキシアルキル）アリール基、（（アルコキシ）アルキル）アリール基、（ヒドロキシ）アリール基、（（カルボキシ）アルキル）アリール基、（（（ジアルキル）アミノ）アルキル）アリール基、（ニトロアルキル）アリール基、（（（アルキルスルホニル）アミノ）アルキル）アリール基、（（ヘテロシクロ脂肪族）カルボニル）アリール基、（（アルキルスルホニル）アルキル）アリール基、（シアノアルキル）アリール基、（ヒドロキシアルキル）アリール基、（アルキルカルボニル）アリール基、アルキルアリール基、（トリハロアルキル）アリール基、p - アミノ - m - アルコキシカルボニルアリール基、p - アミノ - m - シアノアリール基、p - ハロ - m - アミノアリール基及び（m - （ヘテロシクロ脂肪族） - O - （アルキル））アリール基。

【 0 0 7 6 】

本発明の「アラルキル」基などの「アラリファチック」基とは、アリール基により置換された脂肪族基（例えば C₁ - ₄ アルキル基）を指す。「脂肪族」基、「アルキル」基及び「アリール」基は、本明細書で定義されるとおりである。アラルキル基などのアラリファチック基の例は、ベンジル基である。

【 0 0 7 7 】

本発明の「アラルキル」基とは、アリール基により置換されたアルキル基（例えば C₁ - ₄ アルキル基）を指す。「アルキル」基及び「アリール」基は、上記で定義されるとおりである。アラルキル基の例は、ベンジル基である。アラルキル基は、1つ以上の置換基で任意に置換されてもよい。

【 0 0 7 8 】

例えば、上記1つ以上の置換基は、各々独立に以下のものであってもよい：

脂肪族基（例えばアルキル基、アルケニル基又はアルキニル基であり、カルボキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基又はハロアルキル基（例えばトリフルオロメチル基）などを含む）、シクロ脂肪族基（例えばシクロアルキル基又はシクロアルケニル基）、（シクロアルキル）アルキル基、ヘテロシクロアルキル基、（ヘテロシクロアルキル）アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、アラルキルオキシ基、ヘテロアラルキルオキシ基、アロイル基、ヘテロアロイル基、ニトロ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アミド基（例えばアルキルアミド基、シクロアルキルアミド基、（シクロアルキルアルキル）アミド基、アリールアミド基、アラルキルアミド基、（ヘテロシクロアルキル）アミド基、（ヘテロシクロアルキルアルキル）アミド基、ヘテロアリールアミド基又はヘテロアラルキルアミド基）、シアノ基、ハロ基、ヒドロキシ基、アシル基、メルカプト基、アルキルスルファニル基、ス

ルホキシ基、ウレア基、チオウレア基、スルホンアミド基、スルファミド基、オキシ基又はカルバモイル基。

【 0 0 7 9 】

本願明細書では、「ビシクロ（二環式）環系」は、2つの環を形成する、8～12員（例えば9、10又は11員）の構造を含み、当該2つの環は、少なくとも1つの原子（例えば共通する2つの原子）を共有する。ビシクロ環系には、ビシクロ脂肪族基（例えばビシクロアルキル基又はビシクロアルケニル基）、ビシクロヘテロ脂肪族基、ビシクロアリール基及びビシクロヘテロアリール基が包含される。

【 0 0 8 0 】

本願明細書では、「シクロ脂肪族」基には、「シクロアルキル」基及び「シクロアルケニル」基（各々任意に下記のように置換されてもよい）が包含される。

【 0 0 8 1 】

本発明の「シクロアルキル」基とは、3～10個（例えば5～10個）の炭素原子数の、飽和炭素環であって、単環式又は二環式（縮合又は架橋した）の環を指す。シクロアルキル基の例としては、以下のものが挙げられる：

シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、アダマンチル基、ノルボルニル基、クビル基、オクタヒドロ-インデニル基、デカヒドロ-ナフチル基、ビシクロ[3.2.1]オクチル基、ビシクロ[2.2.2]オクチル基、ビシクロ[3.3.1]ノニル基、ビシクロ[3.3.2]デシル基、ビシクロ[2.2.2]オクチル基、アダマンチル基、アザシクロアルキル基又は（アミノカルボニル）シクロアルキル）シクロアルキル基。本発明の「シクロアルケニル」基とは、1つ以上の二重結合を有する、3～10（例えば4～8）の炭素原子数の非芳香族の炭素環基を意味する。シクロアルケニル基の例としては、以下のものが挙げられる：

シクロペンテニル基、1,4-シクロヘキサ-ジ-エニル基、シクロヘプテニル基、シクロオクテニル基、ヘキサヒドロ-インデニル基、オクタヒドロナフチル基、シクロヘキセニル基、シクロペンテニル基、ビシクロ[2.2.2]オクテニル基又はビシクロ[3.3.1]ノネニル基。シクロアルキル基又はシクロアルケニル基は、例えば以下のうちの1つ以上の置換基で任意に置換されてもよい：

脂肪族基（例えばアルキル基、アルケニル基又はアルキニル基）、シクロ脂肪族基、（シクロ脂肪族）脂肪族基、ヘテロシクロ脂肪族基、（ヘテロシクロ脂肪族）脂肪族基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシ基、（シクロ脂肪族）オキシ基、（ヘテロシクロ脂肪族）オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、（アラリファチック）オキシ基、（ヘテロアラリファチック）オキシ基、アロイル基、ヘテロアロイル基、アミノ基、アミド基（例えば（脂肪族）カルボニルアミノ基、（シクロ脂肪族）カルボニルアミノ基、（（シクロ脂肪族）脂肪族）カルボニルアミノ基、（アリール）カルボニルアミノ基、（アラリファチック）カルボニルアミノ基、（ヘテロシクロ脂肪族）カルボニルアミノ基、（（ヘテロシクロ脂肪族）脂肪族）カルボニルアミノ基、（ヘテロアリール）カルボニルアミノ基又は（ヘテロアラリファチック）カルボニルアミノ基）、ニトロ基、カルボキシ基（例えばHOO C -、アルコキシカルボニル基又はアルキルカルボニルオキシ基）、アシル基（例えば（シクロ脂肪族）カルボニル基、（（シクロ脂肪族）脂肪族）カルボニル基、（アラリファチック）カルボニル基、（ヘテロシクロ脂肪族）カルボニル基、（（ヘテロシクロ脂肪族）脂肪族）カルボニル基又は（ヘテロアラリファチック）カルボニル基）、シアノ基、ハロ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、スルホニル基（例えばアルキル-S(O)₂-及びアリール-S(O)₂-）、スルフィニル基（例えばアルキル-S(O)-）、スルファニル基（例えばアルキル-S-）、スルホキシ基、ウレア基、チオウレア基、スルホンアミド基、スルファミド基、オキシ基又はカルバモイル基。

【 0 0 8 2 】

本願明細書では、「環状部分」には、シクロ脂肪族基、ヘテロシクロ脂肪族基、アリール基又はヘテロアリール基が包含され、それぞれ上記で定義されるとおりである。

【 0 0 8 3 】

10

20

30

40

50

本願明細書の用語「ヘテロシクロ脂肪族」基には、ヘテロシクロアルキル基及びヘテロシクロアルケニル基（各々任意に下記のとおり置換されてもよい）が包含される。

【0084】

本願明細書では、「ヘテロシクロアルキル」基とは、3～10員の単環若しくは二環（縮合又は架橋による）（例えば5～10員の単環式又は二環式）の飽和環構造であって、環原子の1つ以上がヘテロ原子（例えばN、O、S又はそれらの組み合わせ）であるもののことを指す。ヘテロシクロアルキル基の例としては、以下のものが挙げられる：

ピペリジル基、ピペラジル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフリル基、1,4-ジオキサニル基、1,4-ジチアニル基、1,3-ジオキサニル基、オキサゾリジル基、イソキサゾリジル基、モルホリニル基、チオモルホリル基、オクタヒドロベンゾフリル基、オクタヒドロクロメニル基、オクタヒドロチオクロメニル基、オクタヒドロインドリル基、オクタヒドロピリジニル基、デカヒドロキノリニル基、オクタヒドロベンゾ[*b*]チオフェニル基、2-オキサ-ビシクロ[2.2.2]オクチル基、1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクチル基、3-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクチル基及び2,6-ジオキサ-トリシクロ[3.3.1.0³,7]ノニル基。単環式のヘテロシクロアルキル基は、フェニル部分（例えばテトラヒドロイソキノリン）と縮合してもよい。

10

【0085】

本明細書で用いられる「ヘテロシクロアルケニル」基とは、1つ以上の二重結合を有する、単環式若しくは二環式（例えば5～10員の単環式若しくは二環式）の非芳香族の環構造であって、環原子の1つ以上がヘテロ原子（例えばN、O又はS）であるもののことを指す。単環式及び二環式のヘテロ脂肪族基は、標準的な化合物の命名法に従って付番される。

20

【0086】

ヘテロシクロアルキル基又はヘテロシクロアルケニル基は、1つ以上の置換基で任意に置換されてもよい。かかる置換基の例としては、限定されないが、以下のものが挙げられる：

脂肪族基（例えばアルキル基、アルケニル基又はアルキニル基）、アリール脂肪族基（例えばアリールアルキル基）、シクロ脂肪族基、（シクロ脂肪族）脂肪族基、ヘテロシクロ脂肪族基、（ヘテロシクロ脂肪族）脂肪族基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロアリール脂肪族基（例えばヘテロアリールアルキル基）、アルコキシ基、（シクロ脂肪族）オキシ基、（ヘテロシクロ脂肪族）オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、（アラリファチック）オキシ基、（ヘテロアラリファチック）オキシ基、アロイル基、ヘテロアロイル基、アミノ基、オキソ基（ベンゾ縮合した二環式若しくは三環式アリール基の非芳香族の炭素環上）、アジド基（例えば-N₃）、ニトロ基、カルボキシ基（例えばアルコキシ-C(O)-）、アミド基、アミドアミノ基（例えば-NR-C(O)-NRR'）、チオアミド基（例えば-C(S)-NRR'）、チオアミドアミノ基（例えば-NR-C(S)-NRR'）、アルコキシアミド基（例えば-NR-C(O)-アルコキシ又は-C(O)-NR-アルコキシ）、アシル基（例えば脂肪族カルボニル基、（シクロ脂肪族）カルボニル基、（（シクロ脂肪族）脂肪族）カルボニル基、（アラリファチック）カルボニル基、（ヘテロシクロ脂肪族）カルボニル基、（（ヘテロシクロ脂肪族）脂肪族）カルボニル基又は（ヘテロアラリファチック）カルボニル基）、スルホニル基（例えば脂肪族-S(O)₂-、（脂肪族-O）-S(O)₂-O-又はアミノ-S(O)₂-）、スルホニルアミノ基（例えば-NR-S(O)₂-OR'）、スルフィニル基（例えば脂肪族-S(O)-又はシクロ脂肪族-S(O)-）、スルフィニルアミノ基、スルファニル基（例えば脂肪族-S-）、シアノ基、ハロ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、スルホキシ基、ウレア基、チオウレア基、スルホンアミド基、スルファミド基、カルバモイル基、ホスフィニオ基（例えば-P(O)(OR)R'）、ホスホニオ基（例えば-O-P(O)(OR)R'）、ホスフィニオアミノ基（例えば-NR-P(O)(OR')R''）又はホスホニオアミノ基（例えば-NR-P(O)(OR)(OR')）。上記の例におけるR、R'及びR''は各々独立に脂肪族基であってもよい。

30

40

50

【0087】

本発明で用いる「ヘテロアリール」基とは、4～15個の環原子を有する、単環式、二環式又は三環式の環系であって、環原子のうちの少なくとも1つがヘテロ原子（例えばN、O、S又はそれらの組み合わせ）であり、上記単環式の環系が芳香族基であるか、又は上記二環式若しくは三環式の環系中の環のうちの少なくとも1つが芳香族基であるものを意味する。ヘテロアリール基には、2～3個の環を有するベンゾ縮合した環系が包含される。（例えばインドリジル基、インドリル基、イソインドリル基、3H-インドリル基、インドリニル基、ベンゾ[b]フリル基、ベンゾ[b]チオフェニル基、キノリニル基又はイソキノリニル基）。ヘテロアリール基の幾つかの例は、以下のとおりである：

アゼチジニル基、ピリジニル基、1H-インダゾリル基、フリル基、ピロリル基、チエニル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イミダゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾフリル基、イソキノリニル基、ベンズチアゾリル基、キサンテン基、チオキサンテン基、フェノチアジン基、ジヒドロインドール基、ベンゾ[1,3]ジオキサール基、ベンゾ[b]フリル基、ベンゾ[b]チオフェニル基、インダゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンズチアゾリル基、プリル基、シノリル基、キノリル基、キナゾリル基、シノリル基、フタラジル基、キナゾリル基、キノキサリル基、イソキノリル基、4H-キノリジル基、ベンゾ-1,2,5-チアジアゾリル基及び1,8-ナフチリジル基。

【0088】

単環式ヘテロアリール基の例としては、限定されないが、以下のものが挙げられる：

フリル基、チオフェニル基、2H-ピロリル基、ピロリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、1,3,4-チアジアゾリル基、2H-ピラニル基、4H-ピラニル基、ピリジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラゾリル基、ピラジニル基及び1,3,5-トリアジニル基。単環式ヘテロアリール基は、標準的な化合物の命名法に従って付番される。

【0089】

ビシクロヘテロアリール基の例としては、限定されないが、以下のものが挙げられる：

インドリジニル基、インドリル基、イソインドリル基、3H-インドリル基、インドリニル基、ベンゾ[b]フリル基、ベンゾ[b]チオフェニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、インドリジニル基、イソインドリル基、インドリル基、ベンゾ[b]フリル基、ベンゾ[b]チオフェニル基、インダゾリル基、ベンズイミダジニル基、ベンズチアゾリル基、プリニル基、4H-キノリジニル基、キノリル基、イソキノリル基、シノリル基、フタラジニル基、キナゾリル基、キノキサリル基、1,8-ナフチリジニル基及びプテリジニル基。ビシクロヘテロアリール基は、標準的な化合物の命名法に従って付番される。

【0090】

ヘテロアリール基は、1つ以上の置換基で任意に置換されてもよい。かかる置換基の例としては、限定されないが、以下のものが挙げられる：

脂肪族基（例えばアルキル基、アルケニル基又はアルキニル基）、アリール脂肪族基（例えばアリールアルキル基）、シクロ脂肪族基、（シクロ脂肪族）脂肪族基、ヘテロシクロ脂肪族基、（ヘテロシクロ脂肪族）脂肪族基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロアリール脂肪族基（例えばヘテロアリールアルキル基）、アルコキシ基、（シクロ脂肪族）オキシ基、（ヘテロシクロ脂肪族）オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、（アラリファチック）オキシ基、（ヘテロアラリファチック）オキシ基、アロイル基、ヘテロアロイル基、アミノ基、オキソ基（ベンゾ縮合した二環式若しくは三環式アリール基の非芳香族の炭素環上）、アジド基（例えば-N₃）、ニトロ基、カルボキシ基（例えばアルコキシ-C(O)-）、アミド基、アミドアミノ基（例えば-NR-C(O)-NRR'）、チオアミド基（例えば-C(S)-NRR'）、チオアミドアミノ基（例えば-NR-C(S)-NRR'）、アルコキシアミド基（例えば-NR-C(O)-アルコキシ又は-C(O)-NR-アルコキシ基）、アシル基（例えば脂肪族カルボニル基、（シクロ脂肪族）カルボニル基、（（シクロ脂肪族）脂肪族）カルボニル基、（アラリファチック）カルボニル基、（ヘテロシクロ脂肪族）カルボニル基、（（ヘテロシクロ脂

10

20

30

40

50

肪族)脂肪族)カルボニル基又は(ヘテロアラリファチック)カルボニル基)、スルホニル基(例えば脂肪族-S(O)₂-、(脂肪族-O)-S(O)₂-O-又はアミノ-S(O)₂-)、スルホニルアミノ基(例えば-NR-S(O)₂-OR')、スルフィニル基(例えば脂肪族-S(O)-又はシクロ脂肪族-S(O)-)、スルフィニルアミノ基、スルファニル基(例えば脂肪族-S-)、シアノ基、ハロ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、スルホキシ基、ウレア基、チオウレア基、スルホンアミド基、スルファミド基、カルバモイル基、ホスフィニオ基(例えば-P(O)(OR)R')、ホスホニオ基(例えば-O-P(O)(OR)R')、ホスフィニオアミノ基(例えば-NR-P(O)(OR')R'')又はホスホニオアミノ基(例えば-NR-P(O)(OR)(OR'))。上記の例におけるR、R'及びR''は各々独立に脂肪族基であってもよい。あるいは、ヘテロアリール基は非置換であってもよい。

10

【0091】

置換ヘテロアリール基の非限定的な例としては、以下のものが挙げられる：

(ハロ)ヘテロアリール基(例えばモノ-及びジ-(ハロ)ヘテロアリール基)、(カルボキシ)ヘテロアリール基(例えば(アルコキシカルボニル)ヘテロアリール基)、シアノヘテロアリール基、アミノヘテロアリール基(例えば((アルキルスルホニル)アミノ)ヘテロアリール基及び((ジアルキル)アミノ)ヘテロアリール基)、(アミド)ヘテロアリール基(例えばアミノカルボニルヘテロアリール基、((アルキルカルボニル)アミノ)ヘテロアリール基、(((アルキル)アミノ)アルキル)アミノカルボニル)ヘテロアリール基、(((ヘテロアリール)アミノ)カルボニル)ヘテロアリール基、((ヘテロシクロ脂肪族)カルボニル)ヘテロアリール基、又は((アルキルカルボニル)アミノ)ヘテロアリール基)、(シアノアルキル)ヘテロアリール基、(アルコキシ)ヘテロアリール基、(スルホンアミド)ヘテロアリール基(例えば(アミノスルホニル)ヘテロアリール基)、(スルホニル)ヘテロアリール基(例えば(アルキルスルホニル)ヘテロアリール基)、(ヒドロキシアルキル)ヘテロアリール基、(アルコキシアルキル)ヘテロアリール基、(ヒドロキシ)ヘテロアリール基、((カルボキシ)アルキル)ヘテロアリール基、(((ジアルキル)アミノ)アルキル)ヘテロアリール基、(ヘテロシクロ脂肪族)ヘテロアリール基、(シクロ脂肪族)ヘテロアリール基、(ニトロアルキル)ヘテロアリール基、(((アルキルスルホニル)アミノ)アルキル)ヘテロアリール基、((アルキルスルホニル)アルキル)ヘテロアリール基、(シアノアルキル)ヘテロアリール基、(アシル)ヘテロアリール基(例えば(アルキルカルボニル)ヘテロアリール基)、(アルキル)ヘテロアリール基及び(ハロアルキル)ヘテロアリール基(例えばトリハロアルキルヘテロアリール基)。

20

30

【0092】

本明細書で用いられる「ヘテロアラリファチック」基(例えばヘテロアラルキル基)とは、ヘテロアリール基により置換された脂肪族基(例えばC₁₋₄アルキル基)のことを指す。「脂肪族基」、「アルキル基」、及び「ヘテロアリール基」は上記で定義されるとおりである。

【0093】

本発明で用いる「ヘテロアラルキル」基とは、ヘテロアリール基で置換されたアルキル基(例えばC₁₋₄アルキル基)を意味する。「アルキル」基及び「ヘテロアリール」基は上記で定義されるとおりである。ヘテロアラルキル基は、1つ以上の置換基で任意に置換されてもよい。かかる置換基の例としては、限定されないが以下のものが挙げられる：

40

脂肪族基(例えばアルキル基、アルケニル基又はアルキニル基)、アリール脂肪族基(例えばアリールアルキル基)、シクロ脂肪族基、(シクロ脂肪族)脂肪族基、ヘテロシクロ脂肪族基、(ヘテロシクロ脂肪族)脂肪族基、アリール基、ヘテロアリール基、ヘテロアリール脂肪族基(例えばヘテロアリールアルキル基)、アルコキシ基、(シクロ脂肪族)オキシ基、(ヘテロシクロ脂肪族)オキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、(アラリファチック)オキシ基、(ヘテロアラリファチック)オキシ基、アロイル基、ヘテロアロイル基、アミノ基、オキソ基(ベンゾ縮合した二環式若しくは三環式アリ

50

ール基の非芳香族の炭素環上)、アジド基(例えば - N_3)、ニトロ基、カルボキシ基(例えばアルコキシ - $C(O)-$)、アミド基、アミドアミノ基(例えば - $NR-C(O)-NR R'$)、チオアミド基(例えば - $C(S)-NR R'$)、チオアミドアミノ基(例えば - $NR-C(S)-NR R'$)、アルコキシアミド基(例えば - $NR-C(O)-アルコキシ$ 又は - $C(O)-NR-アルコキシ$ 基)、アシル基(例えば脂肪族カルボニル基、(シクロ脂肪族)カルボニル基、((シクロ脂肪族)脂肪族)カルボニル基、(アラリファチック)カルボニル基、(ヘテロシクロ脂肪族)カルボニル基、((ヘテロシクロ脂肪族)脂肪族)カルボニル基又は(ヘテロアラリファチック)カルボニル基)、スルホニル基(例えば脂肪族 - $S(O)_2-$, (脂肪族 - O) - $S(O)_2-O-$ 又はアミノ - $S(O)_2-$)、スルホニルアミノ基(例えば - $NR-S(O)_2-OR'$)、スルフィニル基(例えば脂肪族 - $S(O)-$ 又はシクロ脂肪族 - $S(O)-$)、スルフィニルアミノ基、スルファニル基(例えば脂肪族 - $S-$)、シアノ基、ハロ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、スルホキシ基、ウレア基、チオウレア基、スルホンアミド基、スルファミド基、カルバモイル基、ホスフィニオ基(例えば - $P(O)(OR)R'$)、ホスホニオ基(例えば - $O-P(O)(OR)R'$)、ホスフィニオアミノ基(例えば - $NR-P(O)(OR')R''$)又はホスホニオアミノ基(例えば - $NR-P(O)(OR)(OR')$)。上記の例における R 、 R' 及び R'' は各々独立に脂肪族基であってもよい。

10

【0094】

本願明細書では、「アシル」基とは、ホルミル基又は $R_x-C(O)-$ (例えば - アルキル - $C(O)-$ 、また「アルキルカルボニル」基と称される)のことを指し、式中、 R_x 及び「アルキル」基は上記で定義されるとおりである。アセチル基及びピバロイル基は、アシル基の例である。

20

【0095】

本願明細書では、「アロイル」又は「ヘテロアロイル」基は、アリール - $C(O)-$ 又はヘテロアリール - $C(O)-$ のことを指す。アロイル基又はヘテロアロイル基のアリール基及びヘテロアリール基部分は、上記で定義されるように任意に置換されてもよい。

【0096】

本発明の「アルコキシ」基とは、アルキル - $O-$ 基を指し、「アルキル」基は上記で定義されるとおりである。

【0097】

本願明細書では、「カルバモイル」基とは、 $-OC(O)-NR_xR_y$ 、又は $-NR_x-C(O)-O-R_z$ 構造を有する基を指し、式中、 R_x 及び R_y は上記で定義されるとおりであり、 R_z は脂肪族化合物、アリール基、アラリファチック基、ヘテロシクロ脂肪族基、ヘテロアリール基又はヘテロアラリファチック基であってもよい。

30

【0098】

本願明細書では、「カルボキシ」基とは、末端基として用いる場合は $-COOH$ 、 $-COOR_x$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-OC(O)R_x$ を指し、分子内部の基として用いる場合は $-OC(O)-$ 又は $-C(O)O-$ を指す。

【0099】

本発明の「ハロ脂肪族」基とは、1～3個のハロゲン原子により置換された脂肪族基を指す。例えば、用語「ハロアルキル」基には $-CF_3$ が包含される。

40

【0100】

本願明細書では、「メルカプト」基は $-SH$ のことを指す。

【0101】

本願明細書では、「スルホン」基は、末端基として用いる場合は、 $-S(O)_2OH$ 又は $-S(O)_2OR_x$ のことを指す。

【0102】

本願明細書では、「スルファミド」基とは、末端基として用いる場合は $-NR_x-S(O)_2-NR_yR_z$ 構造のことを指し、分子内部の基として用いる場合は $-NR_x-S(O)_2-NR_y-$ のことを指し、 R_x 、 R_y 及び R_z は上記で定義されるとおりである。

50

【0103】

本願明細書では、「スルホンアミド」基は、末端基として用いる場合は $-S(O)_2-NR_XR_Y$ 又は $-NR_X-S(O)_2-R_Z$ 構造のことを指し、あるいは分子内部の基として用いる場合は $-S(O)_2-NR_X-$ 又は $-NR_X-S(O)_2-$ のことを指し、 R_X 、 R_Y 及び R_Z は上記で定義されるとおりである。

【0104】

本願明細書では、「スルファニル」基とは、末端基として用いる場合は $-S-R_X$ を指し、分子内部の基として用いる場合は $-S-$ を指す。 R_X は上記で定義されるとおりである。スルファニル基の例としては、脂肪族 $-S-$ 、シクロ脂肪族 $-S-$ 、アリール $-S-$ 等が挙げられる。

10

【0105】

本願明細書では、「スルフィニル」基とは、末端基として用いる場合は $-S(O)-R_X$ のことを指し、分子内部の基として用いる場合は $-S(O)-$ のことを指し、 R_X は上記で定義されるとおりである。典型的なスルフィニル基としては、脂肪族化合物 $-S(O)-$ 、 $-$ アリール $S(O)-$ 、(シクロ脂肪族(脂肪族)) $-S(O)-$ 、シクロアルキル $-S(O)-$ 、ヘテロシクロ脂肪族 $S(O)-$ 、ヘテロアリール $-S(O)-$ などが挙げられる。

【0106】

本願明細書では、「スルホニル」基とは、末端基として用いる場合は $-S(O)_2-R_X$ のことを指し、分子内部の基として用いる場合は $-S(O)_2-$ のことを指し、 R_X は上記で定義されるとおりである。典型的なスルホニル基としては、脂肪族 $-S(O)_2-$ 、アリール $-S(O)_2-$ 、(シクロ脂肪族(脂肪族)) $-S(O)_2-$ 、シクロ脂肪族 $-S(O)_2-$ 、ヘテロシクロ脂肪族 $-S(O)_2-$ 、ヘテロアリール $-S(O)_2-$ 、(シクロ脂肪族(アミド(脂肪族))) $-S(O)_2-$ などが挙げられる。

20

【0107】

本願明細書では、「スルホキシ」基とは、末端基として用いる場合は $-O-SO-R_X$ を指し、あるいは分子内部の基として用いる場合は $-SO-O-R_X$ 、 $-OS(O)-$ 又は $-S(O)-O-$ のことを指し、式中 R_X は上記で定義されるとおりである。

【0108】

本発明の「ハロゲン」又は「ハロ」基とは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を指す。

30

【0109】

本願明細書では、「アルコキシカルボニル」基(用語カルボキシに含まれ、単独で使われるか、又は他の基と組み合わせて用いられる)とは、例えばアルキル $-O-C(O)$ 基のことを指す。

【0110】

本願明細書では、「アルコキシアルキル」基とは、アルキル $-O-$ アルキル - などのアルキル基のことを指し、アルキル基は上記で定義されるとおりである。

【0111】

本発明の「カルボニル」基とは、 $-C(O)-$ を指す。

【0112】

本発明の「オキソ」基とは、 $=O$ を指す。

40

【0113】

本発明の「アミノアルキル」基とは、 $(R_X)_2N-$ アルキル - 構造を指す。

【0114】

本発明の「シアノアルキル」基とは、 $(NC)-$ アルキル - 構造を指す。

【0115】

本願明細書では、「ウレア」基とは $-NR_X-CO-NR_YR_Z$ 構造のことを指し、「チオウレア」基とは、末端基として用いる場合は $-NR_X-CS-NR_YR_Z$ 構造のことを指し、分子内部の基として用いる場合は $-NR_X-CO-NR_Y-$ 又は $-NR_X-CS-NR_Y-$ のことを指し、式中、 R_X 、 R_Y 及び R_Z は上記で定義されるとおりである。

50

【 0 1 1 6 】

本願明細書では、「グアニジン」基とは、 $-N=C, N, R_X R_Y N(R_X R_Y)$ 又は $-N(R_X)C=(N(R_X))N(R_X R_Y)$ 構造のことを指し、式中、 R_X 及び R_Y は上記で定義されるとおりである。

【 0 1 1 7 】

本願明細書の用語「アミジノ」基とは、 $-C=(NR_X)N(R_X R_Y)$ 構造のことを指し、式中、 R_X 及び R_Y は上記で定義されるとおりである。

【 0 1 1 8 】

一般に、用語「ビシナル」とは、2つ以上の炭素原子を含む基への置換基の配置に関する用語であって、当該置換基が、隣接する炭素原子に結合することを意味する。

10

【 0 1 1 9 】

一般に、用語「ジェミナル」とは、2つ以上の炭素原子を含む基への置換基の配置に関する用語であって、当該置換基が、同じ炭素原子に結合することを意味する。

【 0 1 2 0 】

用語「末端」及び「内部」とは、置換基中の基の位置のことを指す。ある基が、残りの化学構造に更に結合しない置換基の端部に存在する場合に、その基のことを末端基という。カルボキシアルキル（すなわち $R_X O(O)C$ - アルキル基）は、末端基として用いられるカルボキシ基の例である。ある基が、残りの化学構造に更に結合している置換基の中間部に存在する場合に、その基のことを末端基という。アルキルカルボキシ基（例えばアルキル - $C(O)O$ - 又はアルキル - $OC(O)$ - ）及びアルキルカルボキシアール基（例えばアルキル - $C(O)O$ - アリール - 又はアルキル - $O(CO)$ - アリール - ）は、分子内部の基として用いられるカルボキシ基の例である。

20

【 0 1 2 1 】

本願明細書の用語「環式」基には、単環、二環及び三環式の環系が包含され、シクロ脂肪族基、ヘテロシクロ脂肪族基、アリール基又はヘテロアリール基（各々上記で定義される）などが挙げられる。

【 0 1 2 2 】

本発明の「架橋した二環式の環系」という用語は、当該環が少なくとも2つの共通の原子を共有する、二環式のヘテロシクロ脂肪族の環系、又は二環式のシクロ脂肪族の環系を指す。架橋された二環式の環系の例としては、限定されないが、以下のものが挙げられる：

30

アダマンチル基、ノルボラニル基、ビシクロ[3.2.1]オクチル基、ビシクロ[2.2.2]オクチル基、ビシクロ[3.3.1]ノニル基、ビシクロ[3.2.3]ノニル基、2 - オキサビシクロ[2.2.2]オクチル基、1 - アザビシクロ[2.2.2]オクチル基、3 - アザビシクロ[3.2.1]オクチル基及び2, 6 - ジオキサトリシクロ[3.3.1.0^{3,7}]ノニル基。架橋された二環式の環系は、例えば以下のような1つ以上の置換基で任意に置換されてもよい：

アルキル基（カルボキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基及びハロアルキル基（例えばトリフルオロメチル基）を含む）、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、（シクロアルキル）アルキル基、ヘテロシクロアルキル基、（ヘテロシクロアルキル）アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、ヘテロシクロアルキルオキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、アラルキルオキシ基、ヘテロアラルキルオキシ基、アロイル基、ヘテロアロイル基、ニトロ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アミノカルボニル基、アルキルカルボニルアミノ基、シクロアルキルカルボニルアミノ基、（シクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アラルキルカルボニルアミノ基、（ヘテロシクロアルキル）カルボニルアミノ基、（ヘテロシクロアルキルアルキル）カルボニルアミノ基、ヘテロアリールカルボニルアミノ基、ヘテロアラルキルカルボニルアミノ基、シアノ基、ハロ基、ヒドロキシ基、アシル基、メルカプト基、アルキルスルファニル基、スルホキシウレア基、チオウレア基、スルホン基、スルファミド基、オキ

40

50

ソ基又はカルバモイル基。

【0123】

「任意に置換されてもよい」という用語は、「置換された又は非置換の」という用語と同義的に用いられる。本願明細書に記載されるように、本発明の化合物は1つ以上の置換基（例えば、上記で一般的に示されたか、又は本発明の具体的なクラス、サブクラス及び種として例示されたものであってもよい）で任意に置換されてもよい。本願明細書に記載されるように、式（I）に含まれる変数 R_1 、 R_2 及び R_3 並びに他の変数は、具体的な基（例えばアルキル基及びアリール）を含む。特に明記しない限り、具体的な各々の変数 R_1 、 R_2 及び R_3 の基、並びにその中で含まれる他の変数は、本願明細書に記載されている1つ以上の置換基で任意に置換されてもよい。具体的な基の各置換基は、1～3個のハロ基、シアノ基、オキソアルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、アリール基、ハロアルキル基及びアルキル基で更に任意に置換されてもよい。例えば、アルキル基は、アルキルスルファニル基により置換されてもよく、そのアルキルスルファニル基は1～3個のハロ基、シアノ基、オキソアルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、アリール基、ハロアルキル基及びアルキル基で任意に置換されてもよい。更なる例として、（シクロアルキル）カルボニルアミノ基のシクロアルキル部分は、1～3個のハロ基、シアノ基、アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、ハロアルキル基及びアルキル基で任意に置換されてもよい。2つのアルコキシ基が同じ原子又は隣接する原子に結合するとき、2つのアルコキシ基は、それらが結合する1つ以上の原子と共に環を形成してもよい。

10

20

【0124】

一般に、用語「置換された」（用語「任意に」の後である場合もそうでない場合も）とは、ある特定の構造中の水素基を、特定の置換基で置換することを指す。特定の置換基は上記のとおりであり、また下記の化合物に関する記載及び実施例中の説明にも記載されている。特に明記しない限り、任意に置換されてもよい基は、基中の各々の置換可能な部位において置換基を有してもよく、特定の構造中の複数の位置が、特定の基から選択された置換基で置換されうるときは、当該置換基は、あらゆる位置で同じであってもよく、異なってもよい。環式の置換基（例えばヘテロシクロアルキル基）は、他の環（例えばシクロアルキル基）と結合して、スピロ二環式の環系（例えば両方の環は1個の原子を共有する）を形成してもよい。当該技術分野の当業者に自明のように、本発明により想定される置換基の組合せは、安定若しくは化学的に可能な化合物の形成を可能にする組合せである。

30

【0125】

本明細書で用いられる「安定」又は「化学的に可能」な、とは、それらの調製、検出及び好ましくはそれらの回収、精製、並びに本願明細書に開示される1つ以上の使用を可能にする条件に供したときに、実質的に変化しない化合物のことを指す。幾つかの実施形態では、安定な化合物又は化学的に可能な化合物とは、少なくとも1週間、40℃以下の温度で、水分又は他の化学的に反応性の条件の非存在下保存したときに、実質的に変化しない化合物である。

【0126】

本願明細書では、治療される「被験者」とは、全般的に「患者」のことを指し、すなわち、動物（例えばヒトなどの哺乳動物）などの「患者」と同義的に用いてもよい。

40

【0127】

本願明細書では、「有効量」とは、治療される患者に治療効果を生じさせるのに必要となる量として定義され、典型的には患者の年齢、体表面積、体重及び健康状態などに基づいて決定される。動物及びヒトにおける投与量の相互関係（体表 m^2 あたりの mg に基づく）は、Freireichら、Cancer Chemother. Rep., 50: 219 (1966)により記載されている。体表面積は、患者の身長及び体重からほとんど決定できる。Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, New York, 537 (1970)を参照のこと。

【0128】

50

特に明記しない限り、本願明細書において同定される全ての環式ラジカル部分は、その環原子の任意の位置で、式（Ⅰ）中の他の部分と結合してもよい。

【 0 1 2 9 】

特に明記しない限り、本願明細書において表される構造は、全ての構造異性体（例えばエナンチオマー、ジアステレオマー及び幾何異性体（又は配座異性体）の形態を含むことを意味し、例えば、R 及び S 立体配置は非対称中心に関する異性体であり、（ Z ）及び（ E ）は二重結合に関する異性体であり、（ Z ）及び（ E ）は立体配座に関する異性体である。したがって、本発明の化合物の単一の立体化学的異性体、並びに、そのエナンチオマー、ジアステレオマー及び幾何異性体（又は配座異性体）の混合物は、本発明の範囲内に包含される。特に明記しない限り、本発明の化合物の全ての互変異性形態は、本発明の範囲内に包含される。更に、特に明記しない限り、本願明細書において表される構造は、1 つ以上の同位元素的に富化された原子の存在という点でのみ異なる化合物が含むことを意味する。例えば、ジュウテリウム又はトリチウムによる水素の置換、又は ^{13}C - 又は ^{14}C - 富化炭素による炭素の置換のみがなされた、本発明の構造を有する化合物も、本発明の範囲内に包含される。かかる化合物は、例えば生物学的アッセイにおける分析ツール又はプローブとして有用である。

10

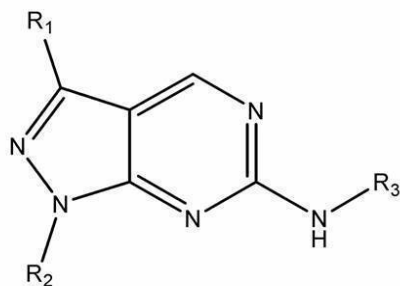
【発明を実施するための形態】

【 0 1 3 0 】

本発明は広義には、式（Ⅰ）の化合物、又はそのプロドラッグ、多形体、互変異性体、エナンチオマー、立体異性体、溶媒和化合物、N - オキシド誘導体又は薬理学的に許容できる塩を特徴とする。これらの化合物は、細胞有糸分裂に関するプロテインキナーゼの機能を調節する（例えば阻害する）ことができる。

20

【化 2 】



30

Ⅰ

【 0 1 3 1 】

式（Ⅰ）中、 R_1 は水素又はハロ基であり、
 R_2 は $-L_1-R_a$ であり、
 L_1 は結合又はアルキル基であり、
 R_a はシクロヘキシル基、シクロヘプチル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、フリル基、チエニル基、モルホリニル基、ピリジニル基又はピリミジニル基であり、それらの各々は 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されてもよいが、又は、
 R_a は置換フェニル基であり、
 R_3 は $-R_b-L_2-R_c$ であり、
 R_b はアリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基であって、1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されてもよく、
置換基のうちの 2 つが隣接するときは、それらが結合する 1 つ以上の原子と共に、0 ~ 6 個のヘテロ環原子を有する 5 ~ 16 員環を形成し、
 L_2 は結合、 $-(CR_xR_y)_n-$ 、 $-N=$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$

40

50

、 $-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-NR_x-$ 、 $-NR_x-CO-$ 、 $-NR_x-SO_2-$ 、 $-CO-NR_x-$ 、 $-SO_2-NR_x-$ 、 $-NR_x-CO-O-$ 、 $-NR_x-SO_2-O-$ 、 $-NR_x-CO-NR_y-$ 、 $-NR_x-SO_2-NR_y-$ 、 $-CO-NR_x-NR_y-$ 、 $-SO_2-NR_x-NR_y-$ 、 $-NR_x-CO-CO-O-$ 、 $-NR_x-SO_2-SO_2-O-$ 、 $-S(O)_2-N_x-CO-R_y-$ 、 $-CO-N_x-S(O)_2-R_y-$ 又は $-(NR_xR_y)C=N-O-$ であり、

R_c は水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、グアニジニル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、(シクロアルキル)アルキル基、(ヘテロシクロアルキル)アルキル基、(シクロアルケニル)アルキル基、(ヘテロシクロアルケニル)アルキル基、アラルキル基又はヘテロアラルキル基であって、

10

かつ、水素を除いて、1～3個の置換基で任意に置換されてもよく、

R_x 及び R_y は各々独立に水素、ヒドロキシ基、アルキル基、アルコキシ基、アミノ基、 $-CO-$ アルキル基、 $-CO-$ アリール基、 $-SO_2-$ アルキル基、 $-SO_2-$ アリール基、 $-SO_2-$ ヘテロアリール基又は $-P(O)(O-アルキル)_2$ であり、

R_x 又は R_y のアルキル部分又はアリール部分は、1～3個の置換基で任意に置換されてもよく、

n は0、1、2、又は3である。

【0132】

R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_x 及び R_y 上の1～3の任意の置換基は、各々独立に、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NRR'$ 、オキソ基、 $-C(O)-OR$ 、 $-C(O)-NRR'$ 、ハロ基、 CN 、 NO_2 、 N_3 、 $-C(O)R''$ 、 $-P(O)(OR)(OR')-O-P(O)(OR)(OR')-NRP(O)(OR)(OR')$ 、 $-S(O)_2-OR$ 、 $-OS$ 、 O_2-OR 、 $-NR-S(O)_2-OR'$ 、 $-NRC(O)-OR''$ 、 $-NRC(O)-NRR'$ 、 $-NRC(S)-NRR'$ 、 $-C(S)-NRR'$ 又はチオアルキル基であってもよく、

20

R 及び R' は各々独立に水素、アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基又はヘテロアラルキル基であり、 R'' はアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基又はヘテロアラルキル基である。

30

【0133】

<式(I)の化合物の合成>：

式(I)の化合物は、周知の方法によって、市販の、若しくは周知の開始材料から合成することができる。式(I)の化合物を得るための典型的な合成ルートを、下記の反応式1～4に示す。その一般的反応式は限定されず、具体的に以下に示されるのとは別の、異なる変数を含む化合物の調製に適用することも可能である。

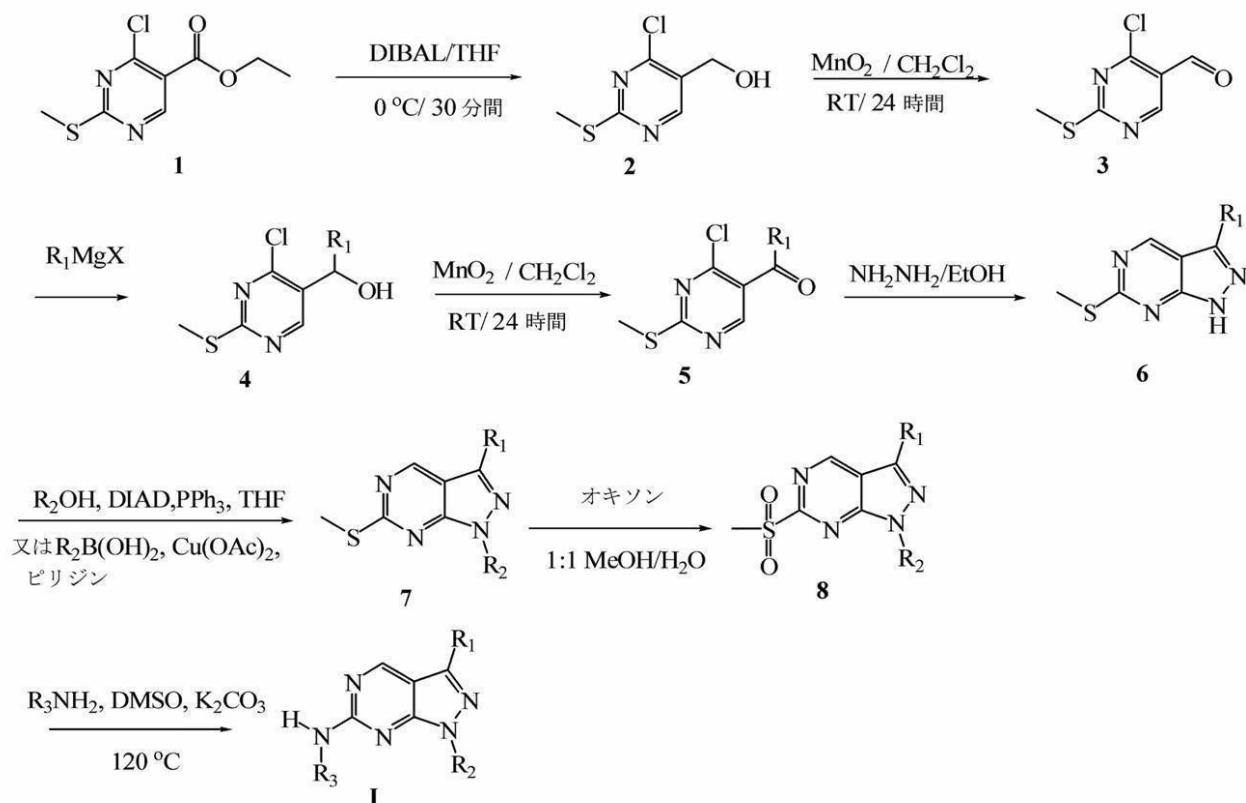
【0134】

式(I)の化合物を調製する1つの方法を、反応式1に例示する。

40

【化 3】

反応式 1



10

20

30

40

【 0 1 3 5】

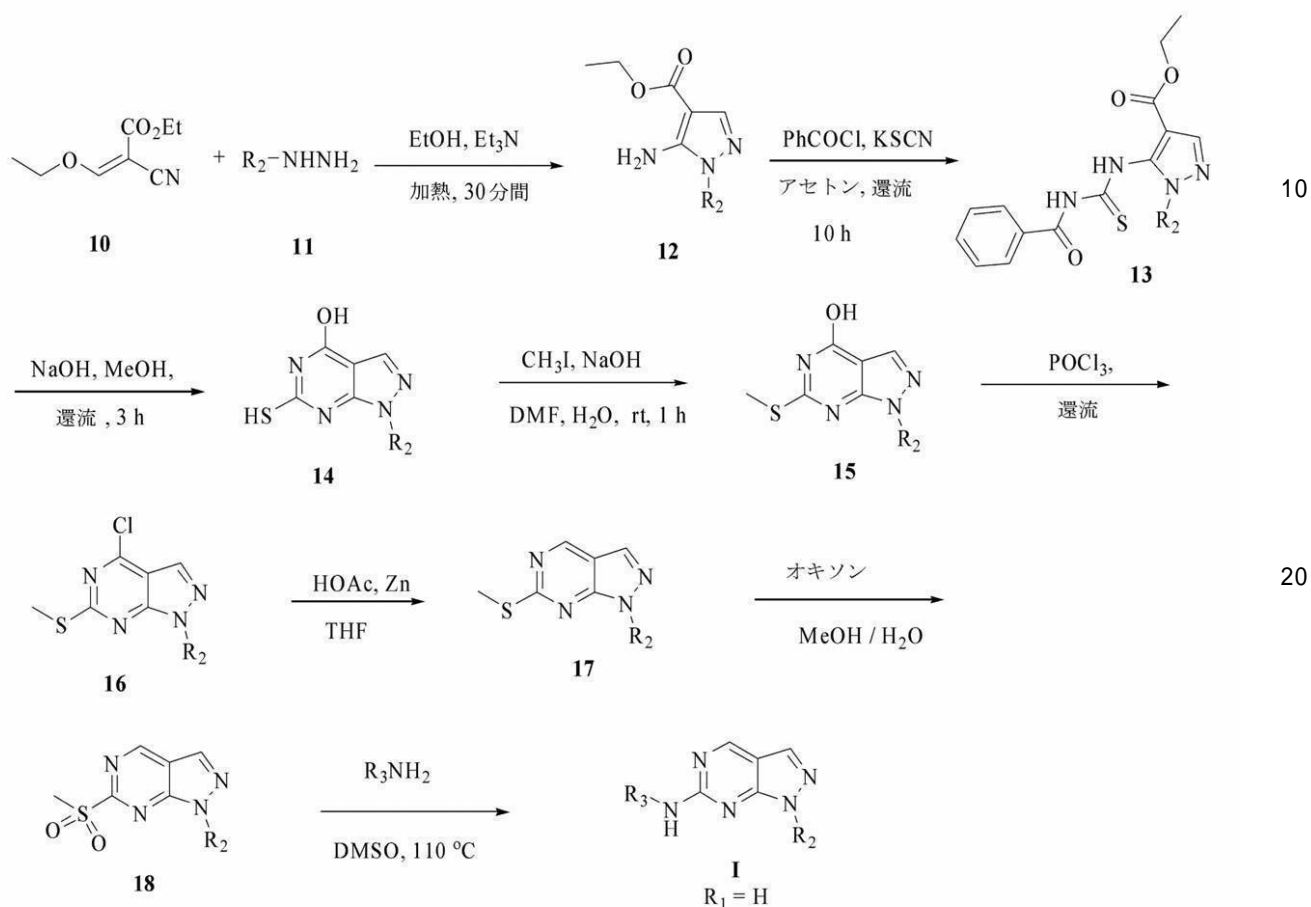
反応式 1 を参照する。例えば、ピリミジンエステル 1 を、ジイソブチルアルミニウムヒドライド (DIBAL) を用いて対応するアルコール 2 に還元する。例えば、二酸化マンガにより 2 を酸化し、対応するアルデヒド 3 を得る。アルデヒド 3 をヒドラジンと反応させ、 R_1 が H である式 6 の化合物を得てもよい。あるいは、例えばアルデヒド 3 をグリニャール試薬 R_1MgX と反応させ、 R_1 が H 以外である中間体のアルコール 4 を得ることができる。4 の酸化によりケトン 5 を得、それをヒドラジンと反応させピラゾロピリミジン 6 を得ることができる。例えば R_2X などのハロゲン化アルキルを用いて 6 をアルキル化し、中間体 7 を得る。あるいは、例えば、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ の存在下で、 $\text{R}_2\text{B}(\text{OH})_2$ などのアリールボウ酸で 6 を処理し、中間体 7 (R_2 = アリール基) を得る。例えばオキシソ (登録商標) でチオエーテル 7 を酸化し、スルホン 8 を得る。8 をアミン R_3NH_2 と反応させ、式 (I) の化合物を得る。

【 0 1 3 6】

式 (I) (R_1 が H である) の化合物を調製する他の方法を、反応式 2 に例示する。

【化 4】

反応式 2



10

20

30

40

【 0 1 3 7 】

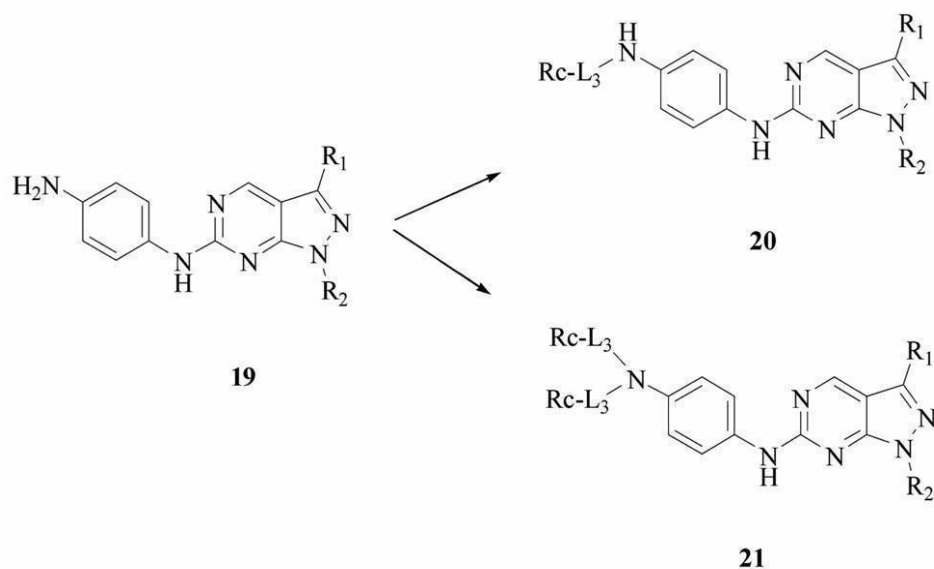
反応式 2 を参照する。ヒドラジン 11 とシアノアクリレート 10 とを反応させ、アミノピラゾール 12 を得る。塩化ベンゾイル及びカリウムチオシアネートと 12 とを反応させ、ベンゾイルチオウレア 13 を得、それをメタノール中で水酸化ナトリウムで処理し、ピラゾロピリミジン 14 を得る。水酸化ナトリウムの存在下で、ヨウ化メチルでピラゾロピリミジン 14 をアルキル化し、チオエーテル 15 を得る。リン酸オキシクロライドと 15 との反応によりクロロピリミジン 16 を得、それを酢酸の存在下で、亜鉛を用いてピラゾロピリミジン 17 に還元させる。オキシゾン（登録商標）で 17 を酸化してスルホン 18 を得、それをアミン R₃NH₂ と反応させ、式（I）の化合物（R₁ が H である）を得る。

【 0 1 3 8 】

R₃ が例えばアミノ置換アリール基である幾つかの実施形態では、更なる実施形態に係る式（I）の化合物を、反応式 3 に図示するように調製できる。

【化 5】

反応式 3



10

20

【0139】

反応式 3 を参照する。アミノ置換された化合物 19 を式 $Rc-L_3-Q$ の化合物 ($-L_3$ は $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 又は $-P(OR^x)_2-$ であり、 Q はハロゲン化物を表すか、又は、 $Rc-L_3-Q$ は酸無水物を表す) と反応させ、式 20 の一置換化合物か、又は式 21 の二置換化合物を得る。

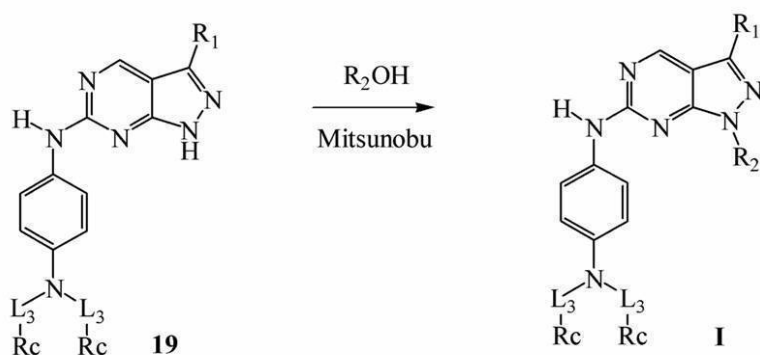
【0140】

式 I の化合物 (例えば R_3 がアミノ置換アリール基である) を調製する他の方法を、反応式 4 に例示する。

30

【化 6】

反応式 4



40

【0141】

反応式 4 を参照する。アミノ置換された化合物 19 を式 R_2OH の化合物と反応させ、式 I の化合物を得ることができる。

【0142】

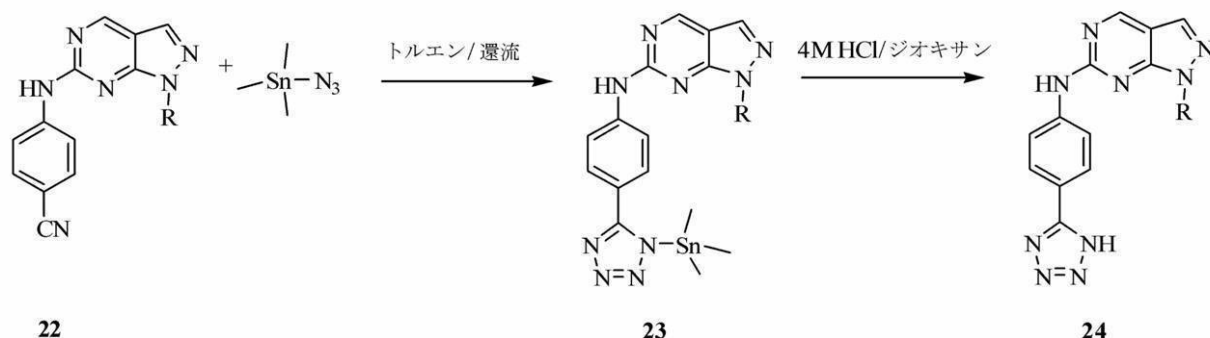
更なる態様においては、 R_3 がアリールテトラゾール基である式 (I) の化合物は、反

50

応式 5 にて図示するように調製することができる。

【化 7】

反応式 5



10

【0143】

反応式 4 を参照する。上記シアノ置換された 22 の化合物を、アジ化トリアルキルスズ（例えばアジ化トリメチルスズ）と反応させ、中間体のスズ - テトラゾール 23 を得る。無機酸（例えば塩酸）の存在下で、化合物 23 を加水分解し、式 24 の化合物を得る。

20

【0144】

< 式 (I) の化合物を含有する組成物の投与 > :

上記記載の通り、有効量とは、治療しようとする患者に治療効果を生じさせるのに要する量である。式 (I) の化合物の有効量の範囲は、例えば約 1 mg / kg ~ 約 150 mg / kg（例えば約 1 mg / kg ~ 約 100 mg / kg まで）であってもよい。有効量は、当業者により認識されるように、投与経路、賦形剤の使用、並びに、他の治療薬及び／又は放射線療法の使用などの、他の治療との併用の可能性などに依存して変化しうる。

【0145】

担体材料と組み合わせる単回投与形態の組成物として調製されうる本発明の化合物の量は、治療しようとする宿主や、特定の投与様式に応じて変化させることができる。例えば、上記組成物は、上記調節物質が、0.01 ~ 100 mg / kg 体重 / 日の量で、当該組成物の投与を受ける患者に投与されうるように製剤化してもよい。

30

【0146】

いかなる特定の患者における具体的な投与量及び治療計画も、様々な要因（使用される具体的な化合物の力価、年齢、体重、健康状態、性、食事、投与回数、排出速度、薬剤の組合せ、及び治療担当医の判断、及び治療しようとする具体的な疾患の重症度）に依存すると理解すべきである。上記組成物中の本発明の化合物の量は、組成物中の具体的な化合物にも依存する。

【0147】

治療又は予防しようとする具体的な症状又は疾患に応じて、その症状の治療又は予防のために通常投与される更なる治療薬を、本発明の組成物に存在させてもよい。本願明細書では、具体的な疾患又は症状の治療又は予防のために通常投与される上記の更なる治療薬は、「治療しようとする疾患又は症状にとり適切である」ことが公知である。

40

【0148】

式 (I) の化合物は、医薬化合物の投与に適するいかなる方法で投与してもよく、限定されないが、ピル、錠剤、カプセル、エアゾール、坐薬、摂取若しくは注入用の、又は点眼若しくは耳点滴用の液体製剤、栄養補助食品及び局所用調製物であってもよい。薬理的に許容できる組成物としては、等張の生理食塩水、5%のグルコース溶液又は他の周知の薬理的に許容できる賦形剤中の、有効成分の水溶液が挙げられる。シクロデキストリ

50

ンなどの溶解剤、又は当業者に周知の他の溶解剤を、治療用化合物の体内送達用の医薬用賦形剤として利用してもよい。投与経路に関しては、上記組成物は、経口、鼻腔内、経皮、皮内、経膈、耳内、眼内、頬側、直腸内、経粘膜、又は吸入、インプラント（例えば外科的に）、又は静脈内投与されうる。上記組成物は、動物（例えばヒト、ヒト以外の霊長類、ウマ、イヌ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、マウス、ネズミ、モルモット、ウサギ、ハムスター、スナネズミ又はフェレットなどの哺乳動物、又は鳥類、又はトカゲなどの爬虫類）に投与されうる。

【0149】

治療薬の徐放では、様々な技術を利用できる。単一の層又はコーティングを有し、ポリマー物質中に、異質な溶液及び／又は有効成分の分散液を包含する投薬手段が公知である。それは、薬剤が、ポリマーを通してポリマー-液体の境界部に拡散して、周囲の流体中に放出されるため、当該薬剤の拡散速度が制限される。幾つかの投薬手段では、可溶性物質がポリマー材料中に溶解又は分散され、それにより、当該材料が溶解したあとで、更なる孔又はチャンネルが残る。マトリックス手段は一般に、同様の拡散速度の制限を示すが、当該手段中のチャンネル又は他の内部ジオメトリーの存在もまた、液体中への物質の放出において一定の役割を果たしている。上記チャンネルは、放出された物質又は他の可溶性物質によって残された、既に存在するチャンネル又はチャンネルであってもよい。

【0150】

浸食若しくは分解可能な手段は、典型的には、ポリマー中で物理的に固定されうる有効成分を有する。上記有効成分は、ポリマー材料の全体にわたって溶解及び／又は分散させることができる。上記ポリマー材料は通常、反応を受けやすい結合の加水分解により、時間経過と共に加水分解され、それにより、ポリマーが液体中に侵食され、液体中に有効成分が放出されうる。親水性ポリマーは一般に、疎水性ポリマーと比較し浸食される速度が速い。疎水性ポリマーは、表層から内部への浸食により、有効成分をほぼ純粋に表層拡散させると考えられている。親水性ポリマーは、水をポリマー表面から浸入させ、表面下の反応を受けやすい結合を加水分解させ、ポリマーの均一な又はバルクでの浸食を生じさせることができる。

【0151】

インプラント可能な手段のコーティングは、治療薬を各々異なる速度で放出させるポリマーの混合物を含んでもよい。例えば、上記コーティングは、ポリ乳酸／ポリエチレンオキシド（PLA-PEO）共重合体、及びポリ乳酸／ポリカプロラクトン（PLA-PCL）共重合体を含んでもよい。ポリ乳酸／ポリエチレンオキシド（PLA-PEO）共重合体は、ポリ乳酸／ポリカプロラクトン（PLA-PCL）共重合体よりも、治療薬のより速い速度での放出を示す。時間経過と共に送達される治療薬の相対的な量及び投与速度は、遅く放出させるポリマーに対する、速く放出させるポリマーの相対量を制御することにより、制御できる。早い初期の放出速度を得るためには、速く放出させるポリマーの比率を、遅く放出させるポリマーに対して増加させればよい。大部分の薬剤を長時間にわたって放出させるのが望ましい場合には、ポリマーの大部分を、遅く放出させるポリマーとすればよい。ステントをコーティングする際には、ステントにポリマー、有効成分及び溶媒を含む溶液又は分散液を噴霧すればよい。溶媒を蒸発させることにより、ポリマーと有効成分からなるコーティングを残すことができる。上記有効成分を、ポリマー中に溶解及び／又は分散させることができる。幾つかの実施形態では、共重合体を押出成型してステント本体としてもよい。

【0152】

<式(I)の化合物の使用>：

本発明の化合物は、細胞の有糸分裂（例えば細胞の異常な増殖又は腫瘍細胞の激増）において見出される、例えば1つ以上の有糸分裂キナーゼ（例えばオーロラキナーゼ、polo様キナーゼ又はサイクリン依存性キナーゼ）などのプロテインキナーゼを阻害する効果を発揮する。

【0153】

したがって、本発明の化合物は、本発明の中で化合物を有効量で投与することによって細胞（形質転換した細胞を含む）の異常な増殖を阻害する用途に使用できる。細胞の異常な増殖とは、通常の調節メカニズムから独立した細胞増殖（例えば接触阻害の喪失）を指す。これは、以下の細胞の異常な増殖を包含する：

（１）活性化 *r a s* オンコジーンを発現する腫瘍細胞（腫瘍）、

（２）*r a s* タンパク質が、他の遺伝子の発癌性の突然変異の結果として活性化されている腫瘍細胞、

（３）異常な *r a s* 活性化が生じている、他の増殖的な疾患における良性及び悪性の細胞。更に、*r a s* オンコジーンは、腫瘍細胞増殖に対する直接的な効果による *i n v i v o* での腫瘍成長のみならず、間接的な効果（すなわち腫瘍により誘導される脈管形成を促進することによる）による当該腫瘍成長にも関与することが、文献において示唆されている（*R a k . J .* その他、*C a n c e r R e s e a r c h* , 55 : 4575 - 4580 , 1995 を参照のこと）。ゆえに、変異 *r a s* オンコジーンを薬理的に標的として、腫瘍により誘導される脈管形成を阻害することにより、*i n v i v o* で、部分的に、腫瘍成長を確実に抑制できると考えられる。

【 0 1 5 4 】

本発明の化合物により阻害されうる腫瘍の例としては、限定されないが以下のものが挙げられる：

肺癌（例えば腺癌）、膵癌（例えば外分泌性の膵腫瘍などの膵腫瘍）、大腸癌（例えば結腸直腸腫（例えば結腸腺癌及び結腸腺腫））、リンパ系における造血器腫瘍（例えば急性リンパ球性白血病、B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫）、脊髄性白血病（例えば急性骨髄性白血病（*A M L*））、甲状腺小胞癌、脊髄形成異常症候群（*M D S*）、間充織に由来する腫瘍（例えば線維肉腫及び横紋筋肉腫）、黒色腫、奇形癌、神経芽細胞腫、神経膠腫、皮膚の良性腫瘍（例えば角膜棘細胞腫）、乳癌、腎臓癌、卵巣癌、膀胱癌及び表皮癌。上記化合物は、例えば静脈注射、皮下注射、経口投与、非経口投与又は局所投与などの適切な方法で投与されうる。

【 0 1 5 5 】

本発明はまた、増殖的な疾患（良性及び悪性の療法）を阻害する方法の提供であってもよく、当該疾患は、*r a s* タンパク質が、遺伝子の発癌性突然変異の結果異常に活性化されていることを特徴とする。前記阻害は、かかる治療を必要とする被験者に、有効量の、本願明細書に記載の化合物を投与することにより達成される。例えば、良性の増殖的な障害である神経線維腫症、又はチロシンキナーゼ発ガン遺伝子の突然変異又は過剰発現により *r a s* が活性化されている腫瘍を、本発明の化合物により阻害することができる。

【 0 1 5 6 】

本願明細書中の全ての引用文献を参照することにより、それらの全開示内容が本願明細書に援用される。

【 0 1 5 7 】

以下の実施例は、本願明細書に記載されている本発明をより容易に理解し、実施可能とするために記載されるものである。これらの実施例は、例示のみを目的とし、いかなる形であれ、本発明を限定するものと解釈すべきでない。

【実施例】

【 0 1 5 8 】

（一般的実験方法）*1 H - N M R* スペクトルを、*B r u k e r 400 M H z* 装置で測定した。質量スペクトルを、*A g i l e n t E S I - T O F* 質量分析計で記録した。*H P L C* を、*A g i l e n t 1100* 装置で実施した。これらの化合物で使用する *H P L C* 方法は、以下の通りである：

カラム：*A g i l e n t Z o r b a x 300 S B C18*、*4 . 6 x 150 m m*、*5 μ m*、

カラム温度：常温、

流速：*1 . 0 m l / 分*、

10

20

30

40

50

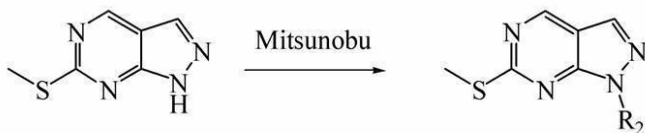
グラジェント：7分間、5%アセトニトリル（0.05% TFA）/水（0.1% TFA）～100%アセトニトリル（0.05% TFA）、2分間100%で維持。

【0159】

<ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンの調製のための一般手順>：

<一般手順1-1：1-アルキル-6-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンの合成>

【化8】



10

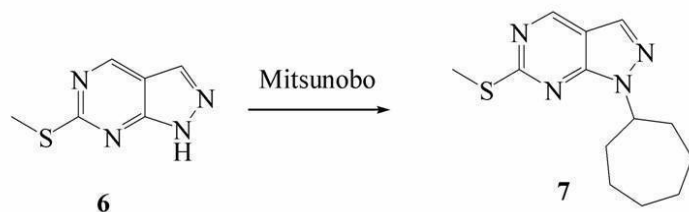
この化合物の合成は、J. Adamsの国際公開第03/029209A2号に記載されている手順に従い実施した。具体的には、窒素雰囲気下、-78℃のTHF中のトリフェニルホスフィンの溶液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（DIAD）を滴状添加した。反応混合物を5分間攪拌し、アルコールR₂OH（R₂はアルキル基である）を添加した。混合物を更に5分間攪拌し、6-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを添加した。得られる反応混合物を、室温で2時間攪拌した。溶媒をロータリーエバポレーションし、ジエチルエーテルを添加し、混合物を濾過された、濾過水をロータリーエバポレーションした。粗製物質を、フラッシュクロマトグラフィ（EtOAc/ヘキサン）により精製し、標題化合物を得た。

20

【0160】

<一般手順1-2：1-シクロヘプチル-6-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンの合成>

【化9】



30

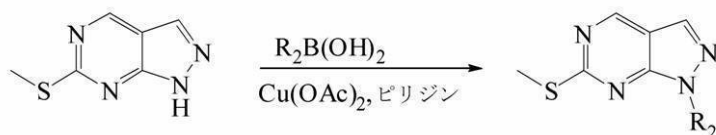
窒素雰囲気下、-78℃の20mLのTHF中のトリフェニルホスフィン（3.05g、11.6mmol）の溶液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（DIAD）（2.36g、11.6mmol）を滴状添加した。反応混合物を5分間攪拌し、シクロヘプタノール（1.34g、11.7mmol）を添加した。混合物を5分間攪拌し、6-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン（1.6g、9.6mmol）を添加した。反応混合物を、室温で2時間攪拌した。混合物を、シリカゲル（10%のEtOAc/ヘキサン）を用いてクロマトグラフィ精製し、1-シクロヘプチル-6-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンの固体2.32g（90.6%の収率）を得た。R_f（25%のEtOAc/ヘキサン）：0.5。HPLC t_R：7.69分。

40

【0161】

<一般手順1-3：1-アリール-6-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンの合成>

【化 1 0】



この化合物の合成は、P. Y. S. Lam, Tetrahedron Lett., 1998, 39, 2941に記載の手順に従い実施した。具体的には、活性化された分子篩MS4Aに、DCM、酢酸銅及びピリジンを添加した。混合物を室温で15分間撹拌した後、6-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン及びR₂B(OH)₂(R₂はアリール基である)を混合物に添加した。室温で2日間撹拌した後、反応混合物を濾過し、水、塩水及び水酸化アンモニウムの混合物で洗浄し、次に硫酸ナトリウムを通じて乾燥させた。このように得られた粗製物質を、フラッシュクロマトグラフィ(酢酸エチル基又はアセトン/ヘキサン)により精製し、標題化合物を得た。

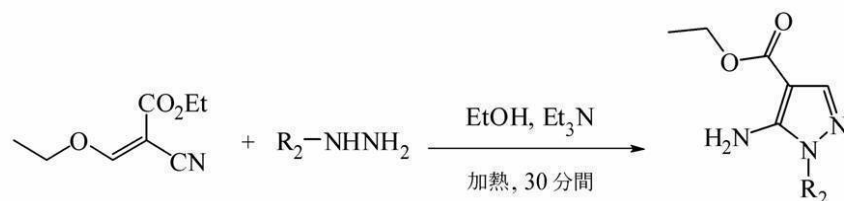
10

【0162】

<一般手順1-4: エチル5-アミノ-1-置換-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートの合成>

【化 1 1】

20



この化合物の合成は、M. Kopp, J. Heterocyclic Chem., 2001, 38, 1045-1050に記載されている手順に従い実施した。具体的には、丸底フラスコに、エタノール及びトリエチルアミン中の任意に置換されたヒドラジン塩酸塩を添加した。混合物を室温で15分間撹拌し、90℃で加熱し、(Z)-2-シアノ-3-エトキシカルボン酸エチルエステルを添加した。このように得られた反応混合物を、90℃で1時間加熱し、次に室温に冷却した。沈殿物を濾過し、エーテルで洗浄し、次に高真空で乾燥させ、標題化合物を得た。

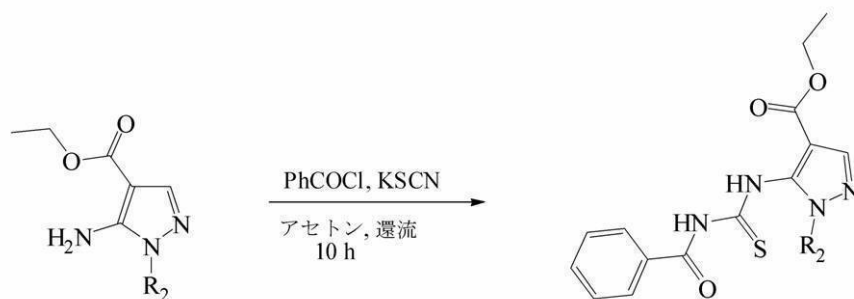
30

【0163】

<一般手順1-5: エチル5-(3-ベンゾイルチオウレイド)-1-置換-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートの合成>

【化 1 2】

40



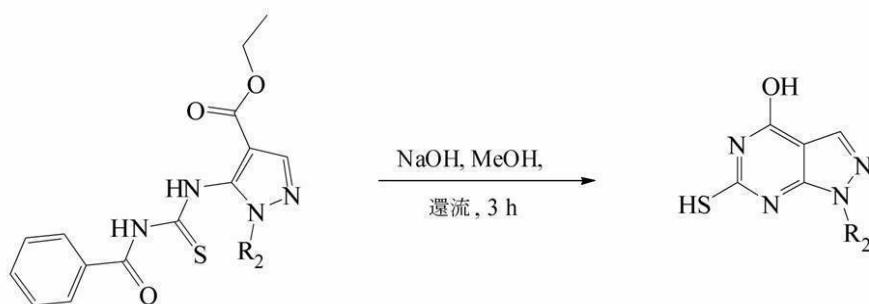
50

標題化合物は、F. Carraroら、J. Med. Chem., 2006, 49, 1549-1561に記載されている手順に従い合成した。具体的には、丸底フラスコに室温で、アセトン中のカリウムチオシアネート、続いて塩化ベンゾイルを添加した。反応混合物を10分間攪拌し、エチル5-アミノ-1-置換-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートを混合物に添加した。得られる混合物を一晩還流加熱し、室温に冷却した。溶媒を、ロータリーエバポレーションにより除去した。残渣を、酢酸エチルで抽出し、MgSO₄を通じて乾燥させ水、塩水で洗浄し、濃縮し、標題化合物を得た。

【0164】

<一般手順1-6：6-メルカプト-1-置換-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オールの合成>

【化13】



10

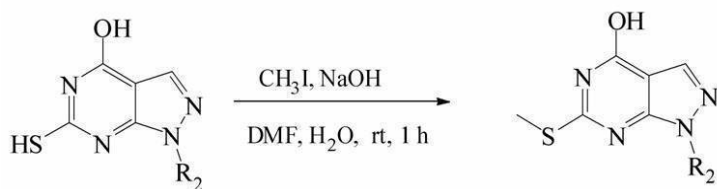
20

標題化合物の合成は、F. Carraroらの、J. Med. Chem., 2006, 49, 1549-1561に記載されている手順に従い実施した。具体的には、メタノール中のエチル5-(3-ベンゾイルチオウレイド)-1-置換-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートに、室温で水酸化ナトリウム水溶液を添加し、得られる反応混合物を3時間還流加熱した。反応混合物を次に室温に冷却し、飽和NH₄Clで酸性化した。得られる沈殿物を濾過し、標題化合物を得た。

【0165】

<一般手順1-7：1-置換-6-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オールの合成>

【化14】



30

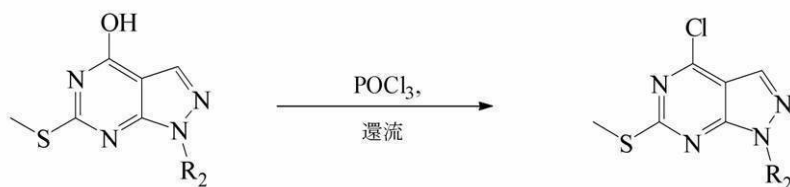
40

標題化合物の合成は、F. Carraroらの、Journal of Medicinal Chemistry, 2006, 49, 1549-1561に記載されている手順に従い実施した。具体的には、DMF中の6-メルカプト-1-置換-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オールに、NaOH水及びヨウ化アルキル(例えばヨウ化メチル)を室温で添加した。反応混合物を、1時間攪拌し、飽和NH₄Clで中和した。得られる沈殿物を濾過し、標題化合物を得た。

【0166】

<一般手順1-8：4-クロロ-1-置換-6-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンの合成>

【化 1 5】



標題化合物の合成は、F. Carraroらの、Journal of Medicinal Chemistry, 2006, 49, 1549 - 1561に記載されている手順に従い実施した。具体的には、1 - 置換 - 6 - (メチルチオ) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - オールに、室温でPOCl₃を添加し、得られる混合物を1時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、沈殿物が形成され、濾過し、標題化合物を得た。

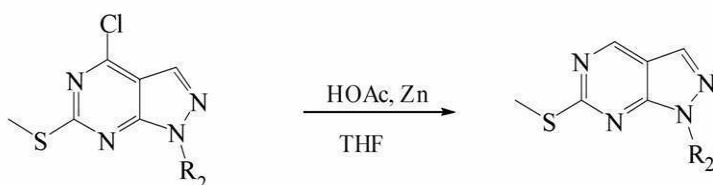
10

【0167】

< 一般手順 1 - 9 : 6 - (メチルチオ) - 1 - 置換 - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジンの合成 >

【化 1 6】

20



THF及び酢酸中の4 - クロロ - 1 - 置換 - 6 - (メチルチオ) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジンに、室温でRieke亜鉛を添加した。反応混合物を、80℃で20分間加熱し、次に室温に冷却した。冷却した反応混合物を次にセライトで濾過し、濾過液を濃縮し、EtOAcで抽出し、水、塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、粗生成物を得た。粗製物質を、フラッシュクロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン)により精製し、標題化合物を得た。

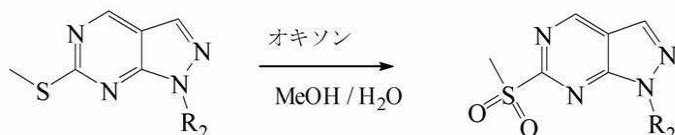
30

【0168】

< 一般手順 1 - 10 : 3 - 任意に置換された - 6 - (メチルスルホニル) - 1 - 置換 - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジンの合成 >

【化 1 7】

40



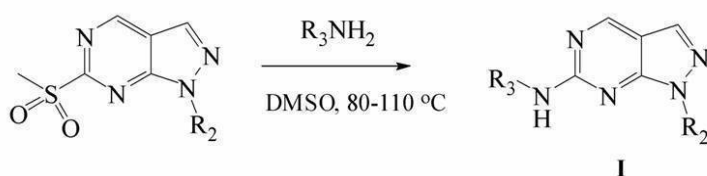
メタノール中の6 - (メチルチオ) - 1 - 置換 - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジンに、オキシソ(登録商標)(5当量)水を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、次にEtOAcで抽出し、水、塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。粗製の材料をフラッシュクロマトグラフィ(酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、標題化合物を得た。

【0169】

50

< 一般手順 1 - 1 1 : 式 (I) の化合物の合成 >

【化 1 8】



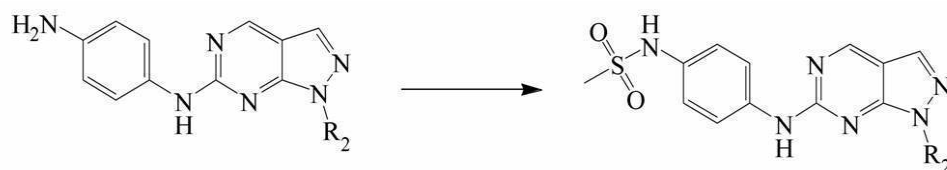
封止した試験管に、室温で、DMSO中の、1 - 置換 - 6 - (メチルスルホニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン及び任意に置換アニリン (5 当量) を添加した。反応混合物を、30分～一晩、約110 に加熱し、次に室温に冷却した。混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出し、水、塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、粗生成物を得た。粗製物質をフラッシュクロマトグラフィ (酢酸エチル / ヘキサン又はDCM / MeOH) により精製し、式 (I) の化合物を得た。

10

【 0 1 7 0】

< 一般手順 1 - 1 2 : N - (4 - (1 - 置換 - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) メタンスルホンアミドの合成 >

【化 1 9】



20

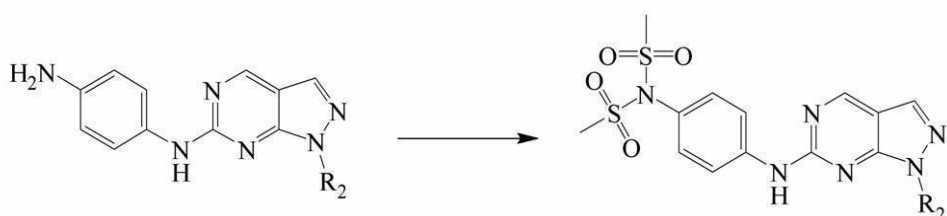
CHCl₃ 中の N 1 - (1 - 置換 - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミンに、室温で、塩化メタンスルホニル (1 当量) 又はメタン硫酸無水物、及びDIEA (1 . 5 当量) を添加した。反応混合物を室温で15分間攪拌し、次にフラッシュクロマトグラフィ (酢酸エチル / ヘキサン又はDCM / MeOH) により精製し、標題化合物を得た。

30

【 0 1 7 1】

< 一般手順 1 - 1 3 : N - (4 - (1 - 置換 - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - N - (メチルスルホニル) メタンスルホンアミドの合成 >

【化 2 0】



40

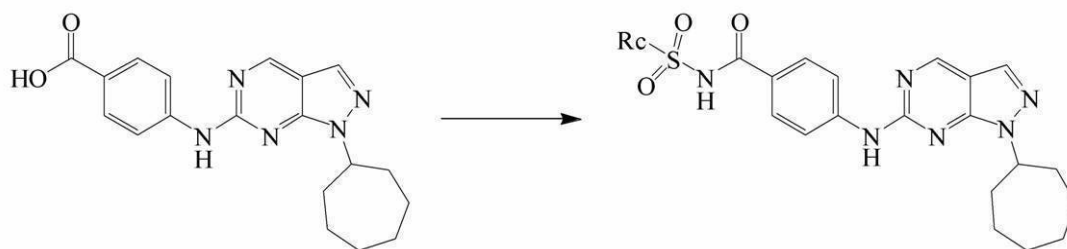
CHCl₃ 中の N 1 - (1 - 置換 - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) ベンゼン - 1 , 4 - ジアミンに、室温で、塩化メタンスルホニル (5 当量) 又はメタン硫酸無水物、及びDIEA (7 . 5 当量) を添加した。反応混合物を、室温で15分間攪拌し、次にフラッシュクロマトグラフィ (酢酸エチル / ヘキサン又はDCM / MeOH) により精製し、標題化合物を得た。

50

【 0 1 7 2 】

< 一般手順 1 - 1 4 : 4 - (1 - シクロヘプチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) - N - (置換 - スルホニル) ベンズアミドの合成 >

【 化 2 1 】



10

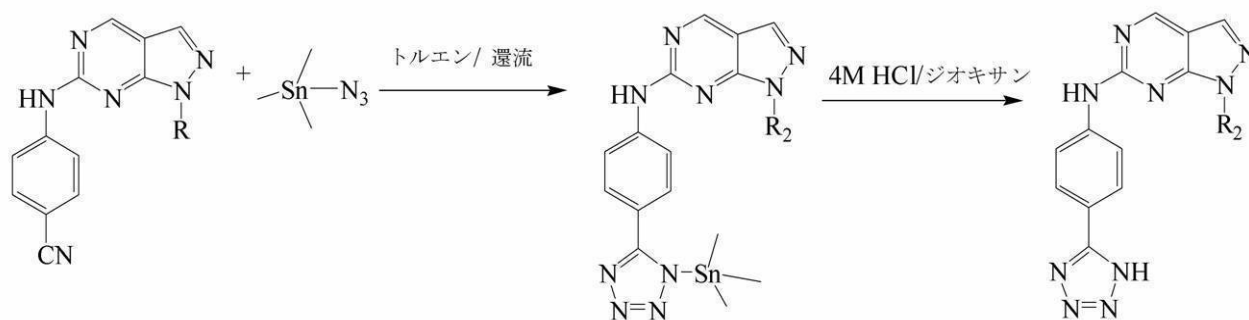
標題化合物の合成は、C . F . S t u r i n o らの、T e t r a h e d r o n L e t t . , 1 9 9 8 , 3 9 , 5 8 9 1 に記載されている手順に従い実施した。具体的には、t - B u O H / 1 , 2 - ジクロロエタン / D M F = 1 / 1 / 1 / 混合溶液中の、4 - (1 - シクロヘプチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) 安息香酸に、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N ' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (5 当量) 、D M A P (1 0 当量) 及び S 置換されたスルホン (1 0 当量) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した後、2 . 0 M の H C l をそれに添加した。得られる混合物を E t O A c により抽出し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムを通じて乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。D C M 中で粗製物を粉碎した後、標題化合物を白色固体として単離した。

20

【 0 1 7 3 】

< 一般手順 1 - 1 5 : N - (4 - (1 H - テトラゾル - 5 - イル) フェニル) - 1 - 置換 - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミンの合成 >

【 化 2 2 】



30

標題化合物の合成は、J . V . D u n c i a の J . O r g . C h e m . , 1 9 9 1 , 5 6 , 2 3 9 5 - 2 4 0 0 に記載されている手順に従い実施した。具体的には、4 - (1 - 置換 - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) ベンゾニトリル (1 . 0 m m o l) 及びトリメチルスズアジ化物 (2 . 0 0 m m o l) の懸濁液を、5 m L のトルエン中で、窒素雰囲気下、4 0 ~ 6 0 時間還流加熱し、中間体の粗製トリメチルスズを得た。粗製中間体を、5 m L のジオキサンに溶解させ、4 . 0 M の H C l の存在下で 3 0 分間撹拌し、標題化合物を得た。

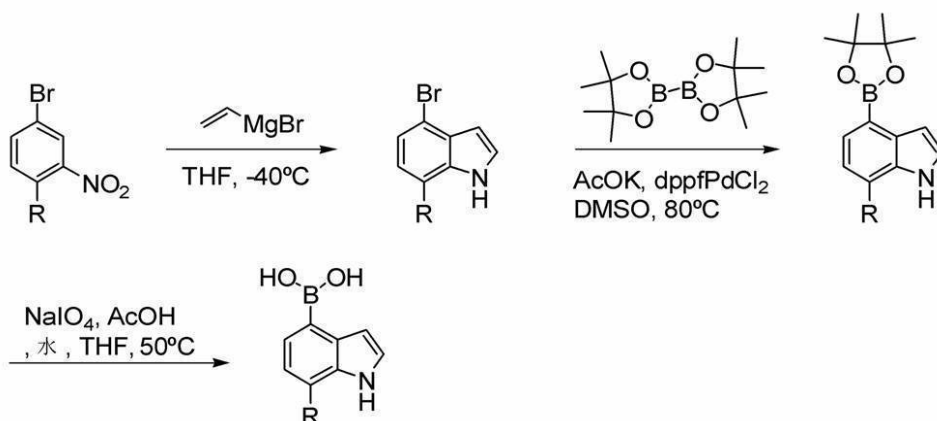
40

【 0 1 7 4 】

< 1 H - インドール - 4 - イルホウ酸及び 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イルホウ酸の調製のための一般手順 >

< 一般手順 2 - 1 : 7 - 置換 - 1 H - インドール - 4 - イル - ホウ酸の合成 >

【化 2 3】



10

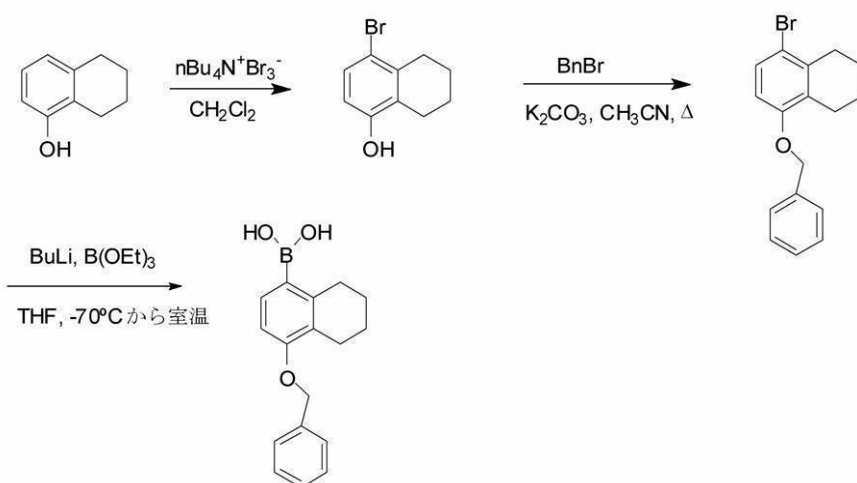
標題化合物の合成は、L. LiのTetrahedron Lett., 2003, 44, 5987-5990に記載されている手順に従い実施した。具体的には、6-置換-3-ブロモ-ニトロベンゼンの溶液を、臭化ビニルマグネシウムで処理し、7置換されたインドールを得、それをフラッシュクロマトグラフィにより精製した。7置換されたインドールを次にパラジウム(0)の存在下でビス(ピナコラト)ジボロンと反応させ、7-置換-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-インドールを得、それを、酢酸/水/THF中のメタ過ヨウ素酸ナトリウムを使用して標題化合物に加水分解させた。

20

【0175】

<一般手順2-2: 4-(ベンジルオキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イルホウ酸の合成>

【化 2 4】



30

40

標題化合物の合成は、John A. Lowe, IIIのJ. Med. Chem., 2004, 47, 1575-1586に記載されている手順に従い実施した。具体的には、1当量のトリブチルアンモニウム三臭化物で処理することにより、1-ナフトールから4-ブロモ-1-ナフトールを調製した。それを次にアセトニトリル中溶解させ、臭化ベンジル及び炭酸カリウムで処理し、14時間還流加熱し、4-ブロモ-1-ベンジル基を有するナフタレンを得た。4-ブロモ-1-ベンジル基を含むナフタレン化合物を次に、n-ブチルリチウム及びトリエチルボレートと反応させ、標題化合物を得た。

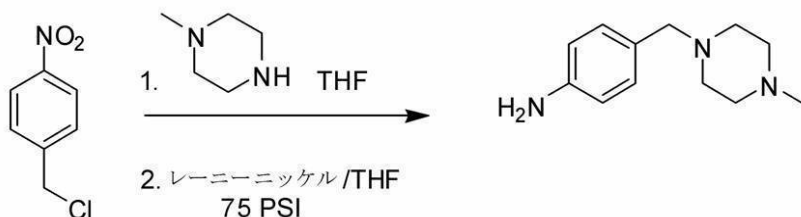
【0176】

50

< 3, 4 - 置換されたアニリンを調製するための一般手順 >

< 一般的な手順 3 - 1 : (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) アニリン) の合成 >

【化 2 5】



10

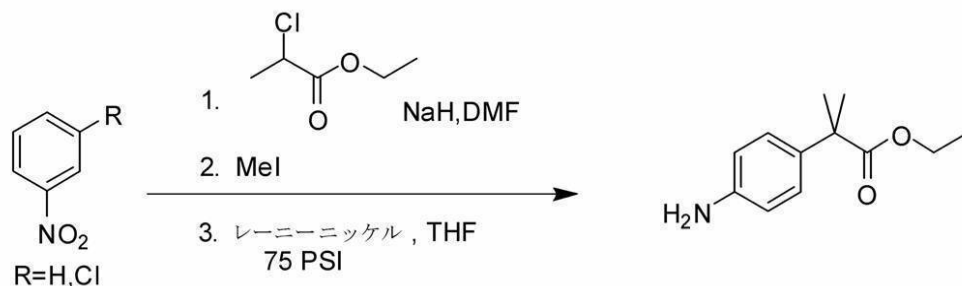
標題化合物の合成は、米国特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 5 8 3 4 1 号 (2 0 0 6 年 3 月 1 6 日 公 開) に て 説 明 さ れ る よ う に 実 施 し た 。 具 体 的 に は 、 T H F 中 の 4 - ニ ト ロ ベ ン ジ ル ク ロ リ ア イ ド の 溶 液 に 、 室 温 で 1 - メ チ ル ピ ペ ラ ジ ン を 添 加 し た 。 上 記 の 溶 液 を 3 時 間 攪 拌 し 、 そ の 後 、 粗 製 の 反 応 液 を 酢 酸 エ チ ル で 希 釈 し 、 水 で 繰 り 返 し 洗 浄 し た 。 乾 燥 さ せ た 有 機 層 を 濃 縮 し 、 直 接 4 - ニ ト ロ ベ ン ジ ル ア ミ ン 付 加 物 を 得 た 。 こ れ を 次 に 7 5 P S I で 1 2 時 間 、 T H F 中 の レ ー ニ ー ニ ッ ケ ル で 処 理 し 、 標 題 化 合 物 を 得 た 。

【 0 1 7 7 】

20

< 一般手順 3 - 2 : エチル 2 - (4 - アミノフェニル) - 2 - メチルプロパノエート類縁体の合成 >

【化 2 6】



30

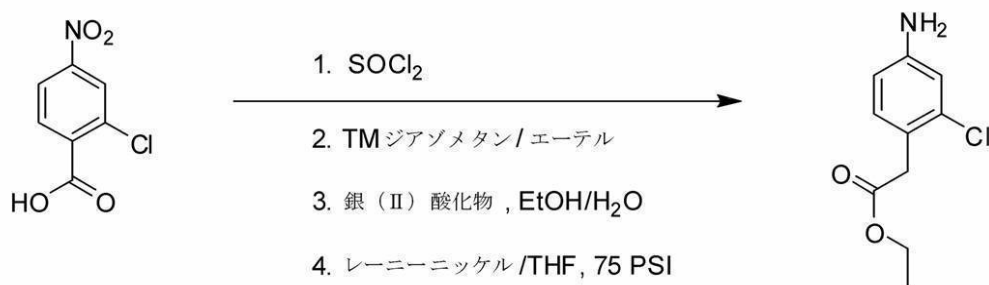
標 題 化 合 物 の 合 成 は 、 L a w r e n c e ら の 、 J . O r g . C h e m . , 2 0 0 2 , 6 7 , 4 5 7 - 4 6 4 に 記 載 さ れ て い る 手 順 に 従 い 実 施 し た 。 D M F 中 の 水 素 化 ナ ト リ ウ ム の 懸 濁 液 に 、 0 で 、 D M F 中 の エ チ ル - 2 - ク ロ ロ プ ロ ピ オ ネ ー ト 及 び ニ ト ロ ベ ン ゼ ン の プ レ ミ ッ ク ス 溶 液 を 滴 状 添 加 し た 。 こ れ を 0 で 3 0 分 間 攪 拌 し 、 次 に 2 5 に 加 温 し た 。 次 に こ の 溶 液 に ヨ ウ 化 メ チ ル を 添 加 し 、 混 合 物 を 更 に 2 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 溶 液 を 、 1 M の H C l で ク エ ン チ し 、 メ チ レ ン ク ロ リ ア イ ド で 希 釈 し た 。 有 機 層 を 、 飽 和 重 炭 酸 ナ ト リ ウ ム 水 溶 液 に よ り 洗 浄 し 、 硫 酸 ナ ト リ ウ ム を 通 じ て 乾 燥 さ せ た 。 濃 縮 有 機 層 は 精 製 の 必 要 が な く 、 粘 着 性 の 茶 色 の 油 状 物 と し て 標 題 化 合 物 を 得 た 。 R が 塩 素 で あ る と き 、 フ ラ ッ シ ュ ク ロ マ ト グ ラ フ ィ が 必 要 で あ る 。

40

【 0 1 7 8 】

< 一般手順 3 - 3 : エチル 2 - (4 - アミノ - 2 - クロロフェニル) アセテートの合成 >

【化 2 7】



10

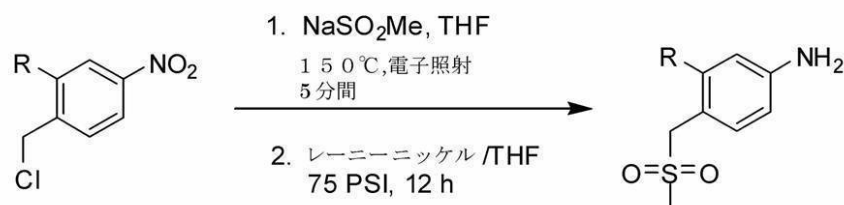
標題化合物の合成は、G. Nannini in *Arzneimittel-Forschung*, 1973, 23, 1090-1100に記載されている手順に従い実施した。具体的には、2-クロロ-4-ニトロ安息香酸を、無水のチオニルクロリドで抽出し、1時間還流した。溶媒を減圧下で除去し、黄色の油状物として2-クロロ-4-ニトロベンゾイルクロライドを得た。これを、室温で、ジエチルエーテル中のトリメチルシリルジアゾメタンで処理した。得られる琥珀色の油状物を、フラッシュクロマトグラフィにより精製し、結晶状の黄色の固体としてジアゾケトンを得た。これを湿ったエタノール溶液中に抽出し、酸化銀 (II) の水性スラリーで処理した。触媒を濾過して取り除いた後、母液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムで有機層を乾燥させ、続いて濃縮し、クロマトグラフィの必要のない、粘着性の黄色の油状物として、標題化合物を得た。

20

【0179】

< 一般手順 3 - 4 : 4 - (メチルスルホニルメチル) アニリン類縁体の合成 >

【化 2 8】



R=H, Cl

30

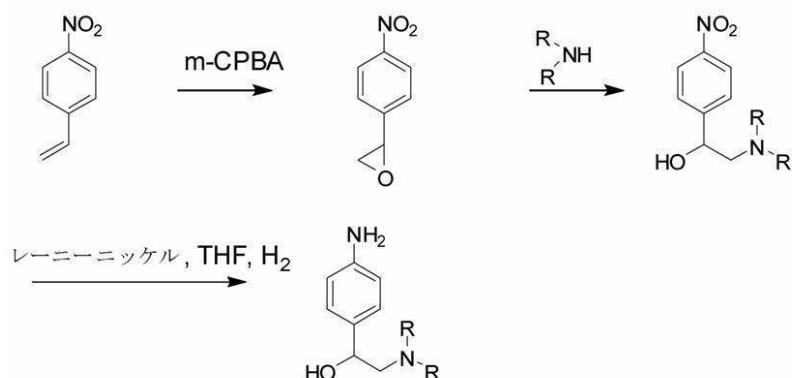
標題化合物の合成は、G. Huiping in *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2004, 14, 187-190に記載されている手順に従い実施した。具体的には、4-ニトロ-ベンジルクロライドをTHFで抽出し、それにナトリウムメチルスルフィネートを添加した。反応を、150で5分間、電子線で照射した。粗製の反応溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。乾燥させた有機層を濃縮し、黄褐色の固体として置換付加物を得た。この後者の材料を、75のPSIで12時間、THFのレーニーニッケルで処理し、黄褐色の固体として標題化合物を得た。

40

【0180】

< 1 - (4-アミノフェニル) - 2 - (ジアルキルアミノ) エタノール及び1 - (3-アミノフェニル) - 2 - (ジアルキルアミノ) エタノールの調製のための一般手順 >

【化 29】



10

< 段階 1 : 2 - (4 - ニトロフェニル) オキシランの合成 >

標題化合物の合成は、K. Takai in *Angewandte Chemie*, 1981, 93 (8), 707 に記載されている手順に従い実施した。クロロホルム (21.0 ml) 中の p - ニトロスチレン (1.40 g、9.4 mmol) 及びクロロ過安息香酸 (2.50 g、11.2 mmol) の溶液を、油浴において 4 時間還流し、TLC (ヘキサン溶液中の 40 % の酢酸エチル) でモニターした。反応混合物を、室温に冷却し、濾過した。白い沈殿物を廃棄し、残留する溶液を濃縮し、3.0 g のシリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィにより精製し、ヘキサン中の 25 % の酢酸エチル溶液によって溶出させ、43 % の収率 (2.20 g) で標題化合物 (2 - (4 - ニトロフェニル) - オキシラン) を得た。

20

【0181】

< 段階 2 : 1 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) エタノールの合成 >

標題化合物の合成は、U. M. Teotino の *Farmaco, Edizione Scientifica* 1962, 17, 252 - 65 に記載されている手順に従い実施した。無水エタノール (100.0 ml) 中の 2 - (4 - ニトロフェニル) - オキシラン (0.80 g、3.0 mmol) 及びピペリジン (1.00 ml、10.1 mmol) の溶液を油浴において 4 時間還流し、TLC (ジクロロメタン中の 5 % のメタノール溶液) でモニターした。反応溶液を室温に冷却し、1.50 g のシリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィにより精製し、ジクロロメタン中の 2 % 及び 4 % のメタノール溶液で溶出させ、86 % の収率 (0.65 g) で標題化合物 (1 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - ピペリジン - 1 - イル - エタノール) を得た。

30

【0182】

< 段階 3 : 1 - (4 - アミノフェニル) - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) エタノールの合成 >

テトラヒドロフラン (25.0 ml) 中の 1 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - ピペリジン - 1 - イル - エタノール (0.60 g、2.4 mmol) の溶液に、レーニー - ニッケルのスラリー水溶液 (2.5 ml) を添加し、75 psi で 12 時間、水素化処理を行った。残渣を慎重にセライトで濾過し、次に乾固するまでエバポレーションし、標題化合物 1 - (4 - アミノ - フェニル) - 2 - ピペリジン - 1 - イル - エタノールを 90 % の収率 (0.47 g) で得た。

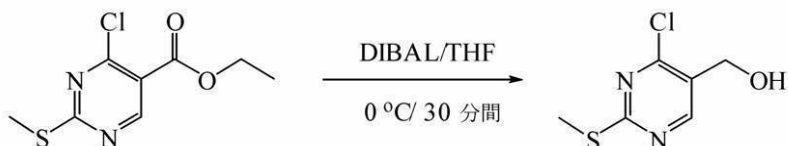
40

【0183】

< 他の中間体の調製のための一般手順 >

< 一般手順 5 - 1 : (4 - クロロ - 2 - (メチルチオ)ピリミジン - 5 - イル) メタノール >

【化 3 0】



無水THF (50 mL) 中の、エチル 4 - クロロ - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 5 - カルボキシレート (10.7 g、46 mmol) の溶液に、氷浴上で、窒素雰囲気下、30 分にわたり (圧力を平衡化させた滴下漏斗により) DIBAL (185 mL、THF 中、1 M、Aldrich Cat. No. 214981、185 mmol) を滴状添加した。得られる黄色の透明な溶液を更に 30 分間攪拌し、乾燥した 1 L のエルレンマイヤーフラスコへ移した。次に、氷浴上で、反応混合物をクエンチし、 Na_2SO_4 の飽和溶液を滴状添加し、黄色の暖かいゲル状の固体の混合物を得た。この固体の混合物に、EtOAc (200 mL) を添加し、続いて 6.0 N の HCl 水を滴状添加し、pH 3 ~ 4 の水溶液中に固体を溶解させた。EtOAc 層を回収した。水性層を再び EtOAc で二回 (二回、各 200 mL) 抽出した。複合 EtOAc 層を、水で洗浄 (二回、各回 200 mL) し、 MgSO_4 によって乾燥させ、濃縮しオフホワイトの固体を得、75 mL の石油エーテル中に懸濁し、10 分間還流した。混合物を周囲温度に冷却し、濾過し、次に標題化合物 (4.67 g、53%、HPLC: 97% 純度) を得た。HPLC Rt: 4.72 分。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8.54 (s, 1H), 4.74 (d, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.10 (t, 1H)。

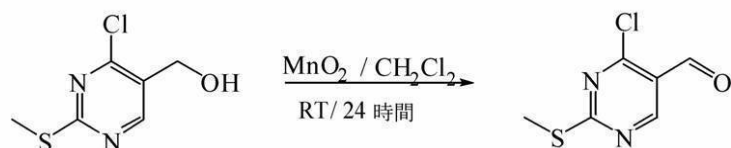
10

20

【0184】

< 一般手順 5 - 2 : 4 - クロロ - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 5 - カルバルデヒド >

【化 3 1】



30

120 mL の CH_2Cl_2 中の (4 - クロロ - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 5 - イル) メタノール (9.0 g、47 mmol) と、活性化 MnO_2 (70 g、800 mmol、Aldrich Cat. No. 217646) の混合物を、室温で 24 時間攪拌した。混合物を、セライト (Acros Celite 521、Cat. No. 206350010) で濾過した。UV - 活性物質が見られなくなるまで、濾過ケーキを CH_2Cl_2 で洗浄した。複合 CH_2Cl_2 溶液を濃縮し、25% の EtOAc / ヘキサンを用いて、薄いシリカゲルプラグを通過させた。濾過液を濃縮し、オフホワイトの固体 (6.37 g、71.6% の収率) を得た。HPLC Rt: 5.53 分。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 10.32 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 2.65 (s, 3H)。

40

【0185】

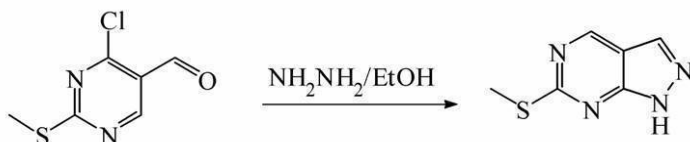
幾つかの中間体及び本発明の化合物の例を調製する方法を後述する。また、有糸分裂キナーゼを阻害し、これらのキナーゼが関与する障害を治療するための、本発明の化合物の試験及び使用方法を後述する。これらの実施例は、説明のみを目的とするものであり、いかなる形であれ本発明の範囲を限定することを目的としない。

【0186】

< 実施例 1 : 6 - (メチルチオ) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン >

50

【化 3 2】



160 mL の EtOH 及び DIEA (6.6 g、52 mmol) 中の 4-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルバルデヒド (6.3 g、33 mmol) の溶液を氷浴で冷却し、5 分間にわたりヒドラジン (1.8 g、56 mmol、Alpha Aesar P/N 32728) を添加した。反応液を更に 1 時間、0 で攪返し、更に 1 時間、50 の油浴に置いた。溶媒を除去し、残渣を水で洗浄し、次に高い真空下で乾燥させ、粗製の生成物 (5.05 g、91% の収率) を得た。メタノール及び水の混合物から化合物を再結晶させることができた。HPLC Rt: 3.91 分。¹H-NMR (CDCl₃): 10.95 (br, s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 2.66 (s, 3H)。

【0187】

<実施例 2: 1-(1,2-ジヒドロアセナフチレン-1-イル)-6-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン>

一般手順 1-1 に従って、1,2-ジヒドロアセナフチレン-1-オール及び 6-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンとの間の Mitsunobu カップリング法により標題化合物を合成した。HPLC Rt: 7.47 分。¹H-NMR (CDCl₃): 8.93 (s, 1H) 7.99 (s, 1H) 7.77 (m, 2H) 7.47 (m, 1H) 7.40 (m, 1H) 7.17 (d, 1H) 6.95 (m, 1H) 4.99 (m, 1H) 4.11 (m, 1H) 3.92、m、1H 2.3 (s、3H)。

【0188】

<実施例 3: 1-(1,2-ジヒドロアセナフチレン-1-イル)-6-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン>

一般手順 1-10 に従って、1-(1,2-ジヒドロアセナフチレン-1-イル)-6-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンの酸化により、標題化合物を合成した。HPLC Rt: 6.36 分。¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.35 (s, 1H) 8.30 (s, 1H) 7.78 (d, 1H) 7.75 (d, 1H) 7.61 (t, 1H) 7.44 (m, 2H) 7.09 (m, 2H) 4.18 (m, 1H) 3.86 (m, 1H) 3.24 (s, 3H)。

【0189】

<実施例 4: 6-(メチルチオ)-1-(2-ニトロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン>

一般手順 1-1 に従って、2-ニトロ-ベンジルアルコール及び 6-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンとの間に Mitsunobu カップリング法により標題化合物を合成した。HPLC Rt: 6.79 分 LC/MS: 302 (M+1)。

【0190】

<実施例 5: 6-(メチルスルホニル)-1-(2-ニトロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン>

一般手順 1-10 に従って、6-(メチルチオ)-1-(2-ニトロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンの酸化により標題化合物を合成した。HPLC Rt: 5.79 分。LC/MS: 334 (M+1)。

【0191】

<実施例 6: 6-(メチルチオ)-1-(4-ニトロベンジル)-1H-ピラゾロ[3

、4 - d] ピリミジン>

一般手順 1 - 1 に従って、4 - ニトロ - ベンジルアルコールと 6 - (メチルチオ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジンとの間の Mitsunobu カップリング法により標題化合物を合成した。HPLC Rt : 6 . 8 1 分。LC / MS : 3 0 2 (M + 1)
。

【 0 1 9 2 】

< 実施例 7 : 6 - (メチルスルホニル) - 1 - (4 - ニトロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン>

一般手順 1 - 1 0 に従って、6 - (メチルスルホニル) - 1 - (4 - ニトロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジンの酸化により標題化合物を合成した。HPLC Rt : 5 . 8 5 4 分。LC / MS : 3 3 4 (M + 1) 。

10

【 0 1 9 3 】

< 実施例 8 : (S) - 6 - (メチルチオ) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン>

一般手順 1 - 1 に従って、(S) - 1 - フェニルエタノールと 6 - (メチルチオ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジンとの間の Mitsunobu カップリング法により標題化合物を合成した。HPLC Rt : 6 . 9 8 分。¹H - NMR (CDCl₃) : 8 . 8 9 (s , 1 H) , 8 . 0 2 (s , 1 H) , 7 . 3 6 (m , 5 H) , 6 . 1 8 (q , 1 H) , 2 . 6 4 (s , 3 H) , 2 . 0 1 (d , 3 H) 。

20

【 0 1 9 4 】

< 実施例 9 : (S) - 6 - (メチルスルホニル) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン>

一般手順 1 - 1 0 に従って、(S) - 6 - (メチルチオ) - 1 - (1 - フェニルエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジンの酸化により標題化合物を合成した。HPLC Rt : 5 . 7 9 分¹H - NMR (CDCl₃) 9 . 3 0 (s , 1 H) , 8 . 3 4 (s , 1 H) , 7 . 3 5 (m , 5 H) , 6 . 3 5 (q , 1 H) , 3 . 4 3 (s , 3 H) , 2 . 0 6 (d , 3 H) 。

【 0 1 9 5 】

< 実施例 1 0 : 1 - (6 - (メチルチオ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イルベンゾアート>

30

一般手順 1 - 1 に従って、1 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イルベンゾアートと 6 - (メチルチオ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジンとの間の Mitsunobu カップリング法により標題化合物を合成した。HPLC Rt : 8 . 2 1 分。LC / MS、4 0 3 (M + 1) 。

【 0 1 9 6 】

< 実施例 1 1 : 1 - (6 - (メチルスルホニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イルベンゾアート>

一般手順 1 - 1 0 に従って、1 - (6 - (メチルチオ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イルベンゾアートの酸化により標題化合物を合成した。HPLC Rt : 7 . 2 0 分。LC / MS : 4 3 5 (M + 1) 。

40

【 0 1 9 7 】

< 実施例 1 2 : N - (1 - (6 - (メチルチオ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) アセトアミド>

一般手順 1 - 1 に従って、N - (1 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) アセトアミドと 6 - (メチルチオ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジンとの間の Mitsunobu カップリング法により標題化合物を合成した。HPLC Rt : 6 . 1 0 分。LC / MS : 3 4 0 (M + 1) 。

【 0 1 9 8 】

< 実施例 1 3 : N - (1 - (6 - (メチルスルホニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d

50

】ピリミジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) アセトアミド >

一般手順 1 - 10 に従って、N - (1 - (6 - (メチルチオ) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) アセトアミドの酸化により標題化合物を合成した。HPLC Rt: 5.22 分。LC/MS: 372 (M+1)。

【0199】

<実施例 14: 1 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - (メチルチオ) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン>

一般手順 1 - 1 に従って、4 - メトキシ - ベンジルアルコールと 6 - (メチルチオ) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジンとの間の Mitsunobu カップリング法により標題化合物を合成した。HPLC Rt: 6.55 分。¹H - NMR (CDCl₃): 8.90 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 6.84 (d, 2H), 5.53 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.66 (s, 3H)。

10

【0200】

<実施例 15: 1 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - (メチルスルホニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン>

一般手順 1 - 10 に従って、1 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - (メチルスルホニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジンの酸化により標題化合物を合成した。HPLC Rt: 5.54 分。¹H - NMR (CDCl₃): 9.32 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 6.88 (d, 2H), 5.70 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.48 (s, 3H)。

20

【0201】

<実施例 16: (S) - 1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 6 - (メチルチオ) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン>

一般手順 1 - 1 に従って、(R) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オールと 6 - (メチルチオ) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジンとの間の Mitsunobu カップリング法により標題化合物を合成した。HPLC Rt: 7.15 分。¹H - NMR (CDCl₃): 8.95 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.28 (q, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.55 (t, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.63 (s, 3H)。

30

【0202】

<実施例 17: (S) - 1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 6 - (メチルスルホニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン>

一般手順 1 - 10 に従って、(S) - 1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 6 - (メチルチオ) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジンの酸化により標題化合物を合成した。HPLC Rt: 5.99 分。¹H - NMR (CDCl₃): 9.34 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.31 (q, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.69 (t, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.43 (m, 3H), 3.13 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.66 (m, 1H)。

40

【0203】

<実施例 18: 6 - (メチルチオ) - 1 - (3 - ニトロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン>

一般手順 1 - 1 に従って、3 - ニトロ - ベンジルアルコールと 6 - (メチルチオ) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジンとの間の Mitsunobu カップリング法により標題化合物を合成した。HPLC Rt: 6.63 分。¹H - NMR (CDCl₃): 8.93 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 5.70 (s, 2H), 2.

50

6 5 (s , 3 H) 。

【 0 2 0 4 】

< 実施例 1 9 : 6 - (メチルスルホニル) - 1 - (3 - ニトロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン >

一般手順 1 - 1 0 に従って、6 - (メチルチオ) - 1 - (3 - ニトロベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジンの酸化により標題化合物を合成した。H P L C R t : 5 . 8 3 分 L C / M S : 3 3 4 (M + 1) 。

【 0 2 0 5 】

< 実施例 2 0 : 1 - (5 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 6 - (メチルチオ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン >

一般手順 1 - 1 に従って、5 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール及び 6 - (メチルチオ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジンとの間に M i t s u n o b u カップリング法により標題化合物を合成した。H P L C R t : 7 . 4 1 分。L C / M S : 3 1 3 (M + 1) 。

【 0 2 0 6 】

< 実施例 2 1 : 1 - (5 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 6 - (メチルスルホニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン >

一般手順 1 - 1 0 に従って、1 - (5 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 6 - (メチルチオ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジンの酸化により標題化合物を合成した。H P L C R t : 6 . 3 2 分。L C / M S : 3 4 5 . 0 (M + 1) 。

【 0 2 0 7 】

< 実施例 2 2 : エチル 5 - アミノ - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート >

一般手順 1 - 4 に従い、(Z) - エチル 2 - シアノ - 3 - エトキシアクリレートと (3 - メトキシフェニル) ヒドラジンとの縮合によって、標題化合物を得た。H P L C R t : 6 . 1 0 分。¹ H - N M R (D M S O - D ₆) : 7 . 7 1 (s , 1 H) , 7 . 4 5 (t , 1 H) , 7 . 1 5 (m , 2 H) , 6 . 9 5 (m , 1 H) , 6 . 3 5 (s , 2 H) , 4 . 2 2 (q , 2 H) , 3 . 8 2 (s , 3 H) , 1 . 2 8 (t , 3 H) 。

【 0 2 0 8 】

< 実施例 2 3 : エチル 5 - アミノ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート >

一般手順 1 - 4 に従い、(Z) - エチル 2 - シアノ - 3 - エトキシアクリレートと (4 - メトキシフェニル) ヒドラジンとの縮合によって、標題化合物を得た。H P L C R t : 5 . 9 6 分。¹ H - N M R (D M S O - D ₆) : 7 . 7 7 (s , 1 H) , 7 . 4 5 (d , 2 H) , 7 . 0 3 (d , 2 H) , 5 . 2 0 (s , 2 H) , 4 . 2 2 (q , 2 H) , 3 . 8 2 (s , 3 H) , 1 . 2 8 (t , 3 H) 。

【 0 2 0 9 】

< 実施例 2 4 : エチル 5 - アミノ - 1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート >

一般手順 1 - 4 に従い、(Z) - エチル 2 - シアノ - 3 - エトキシアクリレートとナフタレン - 1 - イルヒドラジンとの縮合によって、標題化合物を得た。H P L C R t : 6 . 5 3 分。¹ H - N M R (D M S O - D ₆) : 8 . 0 3 (d , 2 H) , 7 . 8 6 (s , 1 H) , 7 . 5 3 (d , 2 H) , 7 . 3 7 (d , 2 H) , 6 . 7 1 (s , 1 H) , 4 . 2 2 (q , 2 H) , 1 . 2 8 (t , 3 H) 。

【 0 2 1 0 】

< 実施例 2 5 : エチル 5 - (3 - ベンゾイルチオウレイド) - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート >

一般手順 1 - 5 に従って、エチル 5 - アミノ - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートから標題化合物を得た。H P L C R t : 7 . 1 4 分

10

20

30

40

50

。LC/MS：425.0 (M+1)。

【0211】

<実施例26：エチル 5 - (3 - ベンゾイルチオウレイド) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート>

一般手順1 - 5に従って、エチル 5 - アミノ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートから標題化合物を得た。

【0212】

HPLC Rt：7.02分。¹H-NMR (CDCl₃)：12.15 (s, 3H), 1.35 (t, 3H)。

【0213】

<実施例27：エチル 5 - (3 - ベンゾイルチオウレイド) - 1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート>

一般手順1 - 5に従って、エチル 5 - アミノ - 1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートから標題化合物を得た。HPLC Rt：7.51分。¹H-NMR (DMSO)：12.08 (s, 1H), 11.86 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.89 (m, 3H), 7.64 (m, 3H), 7.40 (m, 6H), 4.24 (q, 2H), 1.28 (t, 3H)。

【0214】

<実施例28：6 - メルカプト - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オール>

一般手順1 - 6に従って、塩基性条件下、エチル 5 - (3 - ベンゾイルチオウレイド) - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートの環化によって、標題化合物を得た。HPLC Rt：4.96分。LC/MS：275.0 (M+1)。

【0215】

<実施例29：6 - メルカプト - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オール>

一般手順1 - 6に従って、塩基性条件下、エチル 5 - (3 - ベンゾイルチオウレイド) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートの環化によって、標題化合物を得た。HPLC Rt：4.89分。¹H-NMR (DMSO)：10.25 (s, 1H), 8.11 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.06 (d, 2H), 3.80 (s, 3H)。

【0216】

<実施例30：6 - メルカプト - 1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オール>

一般手順1 - 6に従って、塩基性条件下、エチル 5 - (3 - ベンゾイルチオウレイド) - 1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートの環化によって、標題化合物を得た。HPLC Rt：5.59分。¹H-NMR (DMSO - D₆)：10.21 (s, 1H), 8.09 (t, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (t, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.39 (d, 1H)。

【0217】

<実施例31：1 - (3 - メトキシフェニル) - 6 - (メチルチオ) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オール>

一般手順1 - 7に従って、6 - メルカプト - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オールから標題化合物を得た。HPLC Rt：6.14分。¹H-NMR (DMSO - D₆)：8.23 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.46 (t, 1), 6.95 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)。

【0218】

10

20

30

40

50

<実施例 32: 1 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (メチルチオ) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オール>

一般手順 1 - 7 に従って、6 - メルカプト - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オールから標題化合物を得た。HPLC Rt: 6.00 分。¹H - NMR (DMSO - D₆): 8.10 (d, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.03 (d, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。

【0219】

<実施例 33: 1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 6 - (メチルチオ) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オール>

一般手順 1 - 7 に従って、6 - メルカプト - 1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オールから標題化合物を得た。HPLC Rt: 6.39 分。¹H - NMR (DMSO - D₆): 12.65 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.13 (dd, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 2.23 (s, 3H)。

【0220】

<実施例 34: 4 - クロロ - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 6 - (メチルチオ) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン>

一般手順 1 - 8 に従って、POCl₃ と 1 - (3 - メトキシフェニル) - 6 - (メチルチオ) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オールとから標題化合物を得た。HPLC Rt: 8.26 分。¹H - NMR (DMSO - D₆): 8.61 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)。

【0221】

<実施例 35: 4 - クロロ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (メチルチオ) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン>

一般手順 1 - 8 に従って、POCl₃ と 1 - (4 - メトキシフェニル) - 6 - (メチルチオ) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オールとから標題化合物を得た。HPLC Rt: 8.06 分。¹H - NMR (DMSO): 8.59 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)。

【0222】

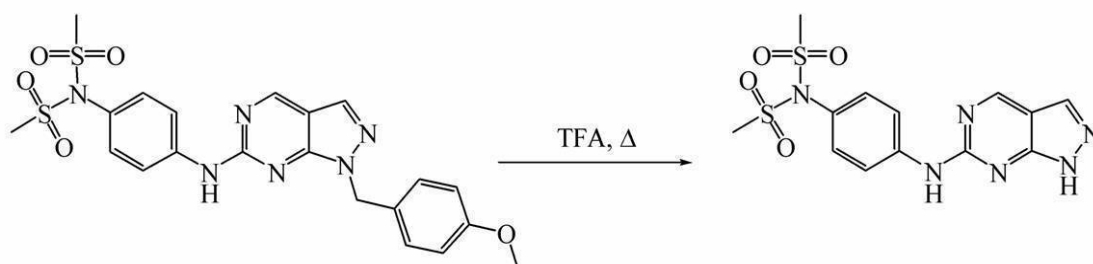
<実施例 36: 4 - クロロ - 1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 6 - (メチルチオ) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン>

一般手順 1 - 8 に従って、POCl₃ と 1 - (ナフタレン - 1 - イル) - 6 - (メチルチオ) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オールとから標題化合物を得た。HPLC Rt: 8.27 分。¹H - NMR (DMSO): 8.73 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.55 (m, 2H), 2.39 (s, 3H)。

【0223】

<実施例 37: N - (4 - (1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ)フェニル) - N - (メチルスルホニル)メタンスルホンアミド>

【化 33】



10

20

30

40

50

R . N . M i s r a i n B i o o r g . M e d . C h e m . L e t t . E N , 2 0 0 6 , 1 3 (6) , 1 1 3 3 - 1 1 3 6 に記載されている手順に従い、標題化合物の合成を実施した。具体的には、N - (4 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) フェニル) - N - (メチルスルホニル) メタンスルホンアミド (0 . 3 4 g 、 0 . 6 8 m m o l) を 5 m l の T F A 中に溶解させ、得られる溶液を 1 6 時間還流加熱した。T F A を減圧下で除去し、緑がかった油状の残渣を得、次に氷冷した水を添加し、固体状の生成物に変化させた。固体分を濾過し、十分量の D C M で洗浄した後、エーテルによって再び洗浄し、標記生成物 0 . 2 4 8 g (9 6 %) を得た。

10

【 0 2 2 4 】

上記の手順に従って調製した、更なる式 (I) の化合物の具体例を以下の表 1 から 7 に示し、以下に記載の方法で試験した。

【 0 2 2 5 】

< 表 1 : 式 (I) 中にフェニル基を R_2 として含む化合物 >

【表 1 - 1】

実施例番号	化合物名	HPLC データ (室温, 分)	LC/MS	¹ H-NMR (特に明記しない限り、 CDCl ₃ 中)
38	N-(4-(1-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラ ゾロ[3,4-d]-ピリミジン-6-イルアミノ) フェニル)-N-(メタンスルホニル)メタ ンスルホンアミド	6.94	487 (M-1)	
39	N-(4-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラ ゾロ[3,4-d]-ピリミジン-6-イルアミノ) フェニル)-N-(メタンスルホニル)メ タンスルホンアミド	6.82		(MDSO-d ₆) 3.53 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 7.18 (d, J=8.88 Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.88 Hz, 2H), 7.96 (d, J=8.88 Hz, 2H), 8.36 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 10.32 (s, 1H).
40	N-(4-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラ ゾロ[3,4-d]-ピリミジン-6-イルアミノ) フェニル)シクロプロパンスルホンア ミド	6.60	437 (M+1)	
41	1-(4-メトキシフェニル)-N-(3-(4-メチ ルピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピ ラゾロ[3,4-d]-ピリミジン-6-アミン	5.67	416 (M+1)	
42	2-ヒドロキシ-5-(1-(4-メトキシフェニ ル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]-ピリミジン-6- イルアミノ)ベンズアルデヒド	6.92		3.91 (s, 3H), 7.05 (m, 4H), 7.34 (d, J=8.84Hz, 1H), 8.05 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).
43	エチル 2-(4-(1-(4-メトキシフェニ ル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]-ピリミジン-6- イルアミノ)フェニルアミノ)-2-オキ ソアセテート	6.78	455 (M+23)	

10

20

30

40

【 0 2 2 6 】

【表 1 - 2】

44	N-(2,3,5,6,8,9,11,12,14,15-デカヒドロベンゾ[b][1,4,7,10,13,16]ヘキサオキサシクロオクタデシン-18-イル)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	6.47	552 (M+1)	
45	1-(4-メトキシフェニル)-N-(2,3,5,6,8,9,11,12-オクタヒドロベンゾ[b][1,4,7,10,13]ペンタオキサシクロペンタデシン-15-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	6.29	508 (M+1)	
46	N-(4-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-1-(メタンスルホニル)メタンスルホンアミド	6.45	487 (M-1)	
47	3,3,3-トリフルオロ-N-(4-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド	7.05	515 (M+23)	
48	1-(4-メトキシフェニル)-N-(4-ホルリノフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	5.82	401 (M-1)	
49	N-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	6.63	385 (M+1)	
50	2-メトキシ-4-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェノール	6.16	364 (M+1)	

10

20

30

40

【 0 2 2 7 】

【表 1 - 3】

51	N-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	6.76		(DMSO-d6) 3.71 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.95 (s, 1H), 7.12 (d, J=8.85Hz, 2H), 7.26 (d, J=8.84Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.84Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.85Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.86 (s, 1H).
52	1-(3-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)エタノール	6.45		(DMSO-d6) 1.36 (d, J=6.4 Hz, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.73 (m, 1H), 5.20 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.84Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.84Hz, 2H), 7.27 (t, J=8.84Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.84Hz, 1H), 8.10 (m, 3H), 8.12 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 10.03 (s, 1H).
53	N1-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)ベンゼン-1,4-ジアミン	5.18		(DMSO-d6) 3.83 (s, 3H), 4.88 (s, 2H), 6.58 (d, J=8.84Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.84Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.84Hz, 2H), 8.08 (d, J=8.84Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.58 (s, 1H).
54	N-(4-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)メタンスルホンアミド	6.34	411 (M+1)	
55	4-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェノール	6.03	334 (M+1)	
56	1-(4-メトキシフェニル)-N-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	6.91	430 (M+23)	
57	1-(4-メトキシフェニル)-N-(4-(4-(メタンスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	6.38	480 (M+1)	

10

20

30

40

【表 1 - 4】

58	メチル 3-(4-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニルアミノ)-3-オキソプロパノエート	6.27	431 (M-1))	
59	2-メトキシ-N-(4-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)アセタミド	6.35		3.55 (s,3H), 3.91 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 7.07 (d, J=8.85Hz, 2H), 7.28 (s,1H), 7.60 (d, J=8.84Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.84Hz, 2H), 8.09 (d, J=8.84Hz,2H), 8.10(s,1H), 8.26 (s,1H), 8.90 (s,1H).
60	N-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-7-イル)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	7.20	390 (M+1)	
61	2-エトキシ-5-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェノール	6.69		1.47 (t, 3H), 3.90 (s, 1H), 4.15 (dd, 2H), 5.70 (s, 1H), 6.84 (d, J=8.84Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.84Hz, 2H), 7.09 (d, J=8.84Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.07 *s, 1H), 8.13 (d, J=8.84Hz, 2H), 8.88 (s, 1H).
62	2-(4-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)エタノール	6.27	384 (M+23)	
63	N-(4-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)アセタミド	6.05	397 (M+23)	
64	2-(2-メトキシエトキシ)-N-(4-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)アセタミド	6.45	447 (M-1)	

10

20

30

40

【表 1 - 5】

65	ジエチル 4-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)ベンジルホスホネート	6.75		1.27 (m, 6H), 3.14 (s, 1H), 3.20 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.14 (m, 4H), 7.06 9d, J=8.85Hz, 2H), 7.26(d, J=8.85Hz, 2H), 7.28(s, 1H), 7.71 (d, J=8.85Hz, 2H), 8.09 (d, J=8.85Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.91 (s, 1H).
66	1-(3-メトキシフェニル)-N-(4-(4-(メタンスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	6.53	480 (M-1)	
67	ジメチル 4-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニルホスホロアミデート	5.98	463 (M+23)	
68	N ¹ -(1-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)ベンゼン-1,4-ジアミン	5.27		(DMSO-d ₆) 3.81 (s, 3H), 6.56 (d, J=8.85Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.85Hz, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.76 (d, J=8.84Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.61 (s, 1H).
69	1-(4-メトキシフェニル)-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	5.46	416 (M+1)	
70	N-(3-メトキシフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	7.32		3.82 (s, 3H), 3.90(s, 3H), 6.67 (d, J=8.85Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.84Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.85Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.85Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.85Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.91 (s, 1H).
71	3-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェノール	6.35	334 (M+1)	

10

20

30

40

【表 1 - 6】

72	1-(4-メトキシフェニル)-N-(4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	5.85	401 (M+1)	
73	N ¹ -ビス(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	7.08	347.9 (M+1)	3.85 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.93 9d, J=8.85Hz, 2H), 7.04 (d, J=8.85Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.85Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.85Hz, 2H), 8.87 (s, 1H).
74	メチル 4-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニルカルバメート	6.59	389 (M-1)	
75	2-(4-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニルアミノ)-2-オキシエチルアセテート	6.30	433 (M+1)	
76	N-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	7.04		3.83 (s, 3H), 4.25 (m, 4H), 6.90(d, J=8.84Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.84Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.84Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.84Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.89 (s, 1H).
77	2-メトキシ-5-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェノール	6.29	364 (M+1)	
78	1-(4-メトキシフェニル)-N-(4-(メチルチオ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	7.71	362 (M-1)	

10

20

30

40

【 0 2 3 1 】

【表 1 - 7】

79	4-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾ ロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)-2- メチルフェノール	6.36		(DMSO-d ₆) 2.08 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.72 (d, J=8.85Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.84Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.85Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.85Hz, 2H), 8.25(s, 1H), 9.00 (s, 2H), 9.77 (s, 1H).
80	2-メトキシ-4-(1-(3-メトキシフェニ ル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6- イルアミノ)フェノール	6.35	364 (M+1)	
81	N-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(3-メ トキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d] ピリミジン-6-アミン	6.91	378 (M+1)	
82	2-(2-メトキシエトキシ)-N-(4-(1-(4-メ トキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d] ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル) アセタミド	7.11		3.98(s, 3H), 6.13(s, 2H), 6.82(d, J=8.85Hz, 1H), 6.99(d, J=8.85Hz, 1H), 7.08(d, J=8.88Hz, 2H), 7.28(s, 1H), 7.45(s, 1H), 8.07(d, J=8.88Hz, 2H), 8.10(s, 1H), 8.89(s, 1H).
83	(E)-N'-(4-(1-(4-メトキシフェニ ル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6- イルアミノ)フェニル)-N,N-ジメチル ホルムイミダミド	5.64	388 (M+1)	
84	2-メトキシ-5-(1-(3-メトキシフェニ ル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6- イルアミノ)フェノール	6.48	362 (M-1)	
85	N-(2,2-ジメチルベンゾ[d][1,3]ジオキ ソール-5-イル)-1-(4-メトキシフェニ ル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6- アミン	7.54	390 (M+1)	

10

20

30

40

【 0 2 3 2 】

【表 1 - 8】

86	メチル 2-ヒドロキシ-5-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)ベンゾアート	7.33		(DMSO-d ₆) 3.83 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.02(d, J=8.52Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.56Hz, 2H), 7.81 (d, J=8.52Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.56Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.43(s, 1H), 9.07(s, 1H), 10.00 (s, 1H). 1029 (s, 1H).
87	1-(4-メトキシフェニル)-N-(4-(メタンスルホニル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	6.60	396 (M+1)	
88	3-(1-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェノール	6.55		3.98(s, 3H), 6.00(s, 1H), 6.64(d, J=8.65Hz, 1H), 6.71(d, J=8.65Hz, 1H), 6.90(d, J=8.52Hz, 1H), 7.21(m, 2H), 7.48(m, 2H), 7.70(d, J=8.52Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.89(s, 1H).
89	1-(3-メトキシフェニル)-N-(2,3,5,6,8,9,11,12-オクタヒドロベンゾ[b][1,4,7,10,13]ペンタオキサシクロペンタデシン-15-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	6.48	508 (M+1)	
90	N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-1-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	7.25	362 (M+1)	
91	N-(4-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-メチルメタンスルホンアミド	6.64		3.09(s, 3H), 3.67(s, 3H), 3.88(s, 3H), 6.49(s, 1H), 7.01(d, J=8.65Hz, 2H), 7.32(d, J=8.65Hz, 2H), 7.42(d, J=8.64Hz, 2H), 8.04(s, 1H), 8.13(d, J=8.64Hz, 2H), 8.82(s, 1H).
92	4-メトキシ-N-(4-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)ベンズアミド	7.14	465 (M-1)	

10

20

30

40

【表 1 - 9】

93	N-(2,4-ジメトキシフェニル)-1-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	7.49	378 (M+1)	
94	1-(4-メトキシフェニル)-N-(ナフタレン-1-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	7.51	368 (M+1)	
95	4-メトキシ-N1-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)ベンゼン-1,3-ジアミン	5.45	363 (M+1)	
96	4-(6-(4-(N-(メタンスルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニルアセテート	6.72	517 (M+1)	
97	1-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-N-(4-(メチルチオ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	7.395	378 (M+1)	
98	1-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-N-(4-(4-(メタンスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	6.192	495 (M+1)	
99	4-(6-(4-(N-(メタンスルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニルアセテート	6.73	517 (M+1)	
100	4-メトキシ-N1-(1-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-N3-メチルベンゼン-1,3-ジアミン	5.87	377 (M+1)	

10

20

30

【 0 2 3 4 】

【表 1 - 1 0】

101	2・メトキシ・5・(1・(3・メトキシフェニル)・1H・ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン・6・イルアミノ)フェニル アセテート	7.066	406 (M+1)	
102	N・(2・メトキシ・5・(1・(3・メトキシフェニル)・1H・ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン・6・イルアミノ)フェニル)アセタミド	6.447	405 (M+1)	
103	メチル 2・メトキシ・5・(1・(4・メトキシフェニル)・1H・ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン・6・イルアミノ)フェニルカルバメート	6.843	421 (M+1)	
104	N・(2・メトキシ・5・(1・(4・メトキシフェニル)・1H・ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン・6・イルアミノ)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド	6.737	431 (M+1)	
105	2・メトキシ・5・(1・(4・メトキシフェニル)・1H・ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン・6・イルアミノ)フェニル シクロプロパンカルボキシレート	7.293	432 (M+1)	
106	4・(6・(3・アミノ・4・メトキシフェニルアミノ)・1H・ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン・1・イル)フェノール	4.771	349 (M+1)	
107	メチル 2・メトキシ・5・(1・(3・メトキシフェニル)・1H・ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン・6・イルアミノ)フェニルカルバメート	7.010	421 (M+1)	
108	4・(6・(3・アミノ・4・メトキシフェニルアミノ)・1H・ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン・1・イル)フェニル アセテート	5.413	391 (M+1)	

【 0 2 3 5 】

10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

109	1-エチル-3-(2-メトキシ-5-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)ウレア	6.377	434 (M+1)	
110	4-(6-(4-アミノフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル ジエチル ホスフェート	5.471	455 (M+1)	
111	N1-(1-(4-アミノフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)ベンゼン-1,4-ジアミン	4.096	318 (M+1)	
112	4-メトキシ-N1-(1-(4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)ベンゼン-1,3-ジアミン	5.904	378 (M+1)	
113	N-(4-(1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタンスルホニル)メタンスルホニアミド	6.268	475 (M+1)	
114	2-メトキシ-5-(1-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル プロピオネート	7.411	420 (M+1)	
115	2-メトキシ-5-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル プロピオネート	7.269	420 (M+1)	
116	N-(4-(6-(3-アミノ-4-メトキシフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)アセタミド	4.790	390 (M+1)	
117	N1-(1-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)ベンゼン-1,3-ジアミン	5.309	347 (M+1)	

10

20

30

40

【 0 2 3 6 】

【表 1 - 1 2】

118	3-(6-(4-アミノフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル アセテート	5.280	361 (M+1)	
119	N1-(1-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)ベンゼン-1,4-ジアミン	4.401	390 (M+1)	
120	3-(6-(4-(N-(メタンズルホンル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル アセテート	6.796	517 (M+1)	
121	N-(4-(6-(4-(メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)アセタミド	5.549	438 (M+1)	
122	N-(4-(6-(4-(N-(メタンズルホンル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)アセタミド	6.012	516 (M+1)	
123	N-(4-(6-(4-アミノフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)アセタミド	4.694	360 (M+1)	
124	3-(6-(4-(メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル アセテート	6.367	439 (M+1)	
125	N-(3-(1-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタンズルホンル)メタンズルホンアミド	6.630	503 (M+1)	
126	N-(3-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)メタンズルホンアミド	6.449	409 (M-1)	

10

20

30

40

【表 1 - 1 3】

127	5-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾ ロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミ ノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール -2(3H)-オン	5.427	372 (M-1)	
128	1-(4-メトキシフェニル)-N-(4-(ピロリ ジン-1-イルスルホニル)フェニ ル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6- アミン	7.396	451 (M+1)	
129	3-プロモ-N1-(1-(4-メトキシ-2-メチル フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミ ジン-6-イル)ベンゼン-1,4-ジアミン	6.126	427 (M+2)	
130	N1-(1-(5-メトキシ-2,4-ジニトロフェ ニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン -6-イル)ベンゼン-1,4-ジアミン	5.412	423.0 (M+1)	
131	N1-(1-(3-メトキシ-2,4-ジニトロフェ ニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン -6-イル)ベンゼン-1,4-ジアミン	5.338	423.9 (M+1)	
132	2-アミノ-5-(1-(4-メトキシフェニ ル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6- イルアミノ)フェノール	5.146	349 (M+1)	
133	5-アミノ-2-(1-(4-メトキシフェニ ル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6- イルアミノ)フェノール	5.059	349 (M+1)	
134	N-(4-(6-(4-(メタンスルホニルメチル スルホンアミド)フェニルアミノ)-1H- ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フ ェニル)アセタミド	5.609	514 (M-1)	
135	3-メトキシ-N1-(1-(4-メトキシフェニ ル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6- イル)ベンゼン-1,4-ジアミン	5.232	363 (M+1)	

10

20

30

40

【表 1 - 1 4】

136	N-(4-(1-(5-メトキシ-2,4-ジニトロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)メタンスルホンアミド	6.441	501 (M+1)	
137	N-(4-(1-(3-メトキシ-2,4-ジニトロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタンスルホンニル)メタンスルホンアミド	6.668	579 (M+1)	
138	N-(4-(1-(3-メトキシ-2,4-ジニトロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)メタンスルホンアミド	6.28	500.9 (M+1)	
139	N-(4-(1-(4-ヨードフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタンスルホンニル)メタンスルホンアミド	7.656	585 (M+1)	
140	N-(4-(1-(4-ヨードフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)メタンスルホンアミド	7.275	507 (M+1)	
141	tert-ブチル 4-(6-(4-(N-(メタンスルホンニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニルカルバメート	7.287	596 (M+23)	
142	tert-ブチル 4-(6-(4-アミノフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニルカルバメート	5.779	418 (M+1)	
143	N-(4-(1-(4-アミノフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタンスルホンニル)メタンスルホンアミド	5.129	474 (M+1)	
144	N-(3-(6-(4-(N-(メタンスルホンニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)アセタミド	5.794	516 (M+1)	

10

20

30

40

【表 1 - 15】

145	エチル 4-(6-(4-(N-(メタンズルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ベンゾアート	7.378	531 (M+1)	
146	N-(メタンズルホニル)-N-(4-(1-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)メタンズルホンアミド	6.011	572 (M+1)	
147	N,N-ジメチル-4-(6-(4-(N-(メタンズルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ベンズアミド	6.059	530 (M+1)	
148	メチル 2-フルオロ-4-(6-(4-(N-(メタンズルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ベンゾアート	7.146	535 (M+1)	
149	N-(シクロプロパンカルボニル)-N-(4-(6-(4-(N-(メタンズルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド	6.628	610 (M+1)	
150	N-(メタンズルホニル)-N-(4-(1-(2-(メチルチオ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)メタンズルホンアミド	6.653	505 (M+1)	
151	N-(4-(1-(3-イソプロピルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタンズルホニル)メタンズルホンアミド	7.630	501 (M+1)	
152	2-メトキシ-N-(4-(6-(4-(N-(メタンズルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)アセタミド	6.210	546 (M+1)	

10

20

30

40

【表 1 - 16】

153	2-(ジメチルアミノ)-N-(4-(6-(4-(N-(メ タンスルホニル)メチルスルホンアミ ド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ [3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)ア セタミド	5.289	560 (M+2)	
154	N-(4-(1-(3-(2-ヒドロキシエチル)フェ ニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン -6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタン スルホニル)メタンスルホンアミド	6.187	503 (M+1)	
155	N-(4-(1-(4-イソプロポキシフェニ ル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6- イルアミノ)フェニル)-N-(メタン スルホニル)メタンスルホンアミド	7.376	517 (M+1)	
156	N-(4-(1-(4-メトキシ-3-(トリフルオロ メチル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d] ピリミジン-6-イルアミノ)フェニ ル)-N-(メタンスルホニル)メタン スルホンアミド	7.305	557 (M+1)	
157	N-(4-(6-(4-(N-(メタンスルホニル)メチ ルスルホンアミド)フェニルアミ ノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1- イル)フェニル)イソブチルアミド	6.574	544 (M+1)	
158	N-(4-(6-(4-(N-(メタンスルホニル)メチ ルスルホンアミド)フェニルアミ ノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1- イル)フェニル)アクリルアミド	6.278	550 (M+23)	
159	N-(フラン-2-カルボニ ル)-N-(4-(6-(4-(N-(メタンスルホニル) メチルスルホンアミド)フェニルアミ ノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1- イル)フェニル)フラン-2-カルボキサミ ド	6.744	662 (M+1)	
160	N-(4-(6-(4-(N-(メタンスルホニル)メチ ルスルホンアミド)フェニルアミ ノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1- イル)フェニル)フラン-2-カルボキサミ ド	6.565	590 (M+23)	

10

20

30

40

50

【 0 2 4 1 】

【 表 1 - 1 7 】

161	エチル 3-(4-(6-(4-(N-(メタンスルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニルアミノ)-3-オキソプロパノエート	6.420	610 (M+23)	
162	N-(4-(6-(4-(N-(メタンスルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド	6.460	542 (M+1)	
163	N-(メタンスルホニル)-N-(4-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)メタンスルホンアミド	7.597	543 (M+1)	
164	N-(メタンスルホニル)-N-(4-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)メタンスルホンアミド	7.192	543 (M+1)	
165	N-(4-(1-(4-アセチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタンスルホニル)メタンスルホンアミド	6.750	501 (M+1)	
166	N-(4-(6-(4-(N-(メタンスルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセタミド	5.567	599 (M+1)	
167	tert-ブチル メチル(2-(4-(6-(4-(N-(メタンスルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニルアミノ)-2-オキソエチル)カルバメート	6.768	645 (M+1)	

10

20

30

40

【 0 2 4 2 】

【表 1 - 18】

168	N-(4-(1-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタンスルホニル)メタンスルホンアミド	5.942	489 (M+1)	
169	N-(メタンスルホニル)-N-(4-(1-(2-ビニルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)メタンスルホンアミド	6.799	485 (M+1)	
170	N-(メタンスルホニル)-N-(4-(1-(2-(メタンスルホニル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)メタンスルホンアミド	6.144	537 (M+1)	
171	N-(4-(6-(4-(N-(メタンスルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)-2-モルホリノアセタミド	5.353	601 (M+1)	
172	2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(4-(6-(4-(N-(メタンスルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)アセタミド	5.431	596 (M+1)	
173	N-(4-(6-(4-(N-(メタンスルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセタミド	5.450	585 (M+1)	
174	2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(4-(6-(4-(N-(メタンスルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)アセタミド	5.187	614 (M+1)	

10

20

30

40

【表 1 - 19】

175	3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(4-(6-(4-(N-(メタンズルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)プロパンアミド	5.037	628 (M+1)	
176	3-(1H-イミダゾール-1-イル)-N-(4-(6-(4-(N-(メタンズルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)プロパンアミド	5.359	596 (M+1)	
177	2-(1H-イミダゾール-1-イル)-N-(4-(6-(4-(N-(メタンズルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)アセタミド	5.351	582 (M+1)	
178	メチル 5-(4-(6-(4-(N-(メタンズルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニルアミノ)-5-オキソペンタノエート	6.360	602 (M+1)	
179	ジメチル 5,5'-(4-(6-(4-(N-(メタンズルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニルアザネジイル)ビス(5-オキソペンタノエート)	6.514	730 (M+1)	
180	2-(ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ)-N-(4-(6-(4-(N-(メタンズルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)アセタミド	5.195	619 (M+1)	
181	N-(4-(6-(4-(N-(メタンズルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)シクロヘキサニカルボキサミド	7.216	584 (M+1)	

10

20

30

40

【表 1 - 20】

182	N-(シクロヘキサンカルボニル)-N-(4-(6-(4-(N-(メタンズルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミド	8.135	694 (M+1)	
183	N-(4-(6-(4-(N-(メタンズルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)モルホリン-4-カルボキサミド	5.955	587 (M+1)	
184	tert-ブチル 4-(6-(4-(メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニルカルバメート	6.829	496 (M+1)	
185	N-(4-(6-(4-(N-(メタンズルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)-2-(ピリジン-3-イル)アセタミド	5.368	593 (M+1)	
186	tert-ブチル 4-(6-(3-アミノ-4-メトキシフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニルカルバメート	5.973	448 (M+1)	
187	2-(メチル(ピリジン-3-イルメチル)アミノ)-N-(4-(6-(4-(N-(メタンズルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)アセタミド	5.096	636 (M+1)	
188	2-(メチル(テトラヒドロチオフェン1,1-ジオキシド-3-イル)アミノ)-N-(4-(6-(4-(N-(メタンズルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)アセタミド	5.500	663 (M+1)	

10

20

30

40

【表 1 - 2 1】

189	N-(4-(6-(4-(N-(メタンズルホニル)メチル スルホンアミド)フェニルアミ ノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1- イル)フェニル)-3-モルホリノプロパン アミド	5.363	615 (M+1)	
190	N-(4-(1-(4-(クロロメチル)フェニ ル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6- イルアミノ)フェニル)-N-(メタンズル ホニル)メタンズルホンアミド	7.198	507 (M+1)	
191	3-プロモ-N-(4-(6-(4-(メチルスルホン アミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ [3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)プ ロパンアミド	5.418	529 (M+1)	
192	N-(4-(6-(4-(N-(メタンズルホニル)メチ ルスルホンアミド)フェニルアミ ノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1- イル)フェニル)-3-(ピロリジン-1-イル) プロパンアミド	5.704	599 (M+1)	
193	N-(4-(6-(4-(N-(メタンズルホニル)メチ ルスルホンアミド)フェニルアミ ノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1- イル)フェニル)-2-(チオフエン-2-イル) アセタミド	6.841	597 (M+1)	
194	N-(4-(6-(4-(N-(メタンズルホニル)メチ ルスルホンアミド)フェニルアミ ノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1- イル)フェニル)-2-(2-オキソピロリジ ン-1-イル)アセタミド	5.770	599 (M+1)	
195	N-(4-(6-(4-(N-(メタンズルホニル)メチ ルスルホンアミド)フェニルアミ ノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1- イル)フェニル)-2-(2-オキソオキサゾ リジン-3-イル)アセタミド	5.812	601 (M+1)	

10

20

30

40

【表 1 - 2 2】

196	N-(4-(1-(2-(エチルチオ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタンスルホニル)メタンスルホンアミド	6.883	519 (M+1)	
197	N-(4-(1-(4-(ブロモメチル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタンスルホニル)メタンスルホンアミド	7.300	552 (M+1)	
198	tert-ブチル 4-(6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニルカルバメート		501 (M+1)	
199	N-(4-(1-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタンスルホニル)メタンスルホンアミド	7.154	503 (M+1)	
200	N-(4-(1-(4-((2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)メチル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタンスルホニル)メタンスルホンアミド	4.897	559 (M+1)	
201	メチル 3-(4-(6-(4-アミノフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)プロパノエート	5.442	389 (M+1)	
202	メチル 3-(4-(6-(4-(N-(メタンスルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)プロパノエート	6.976	545 (M+1)	

10

20

30

40

【 0 2 4 7 】

【表 1 - 2 3】

203	メチル 3-(4-(6-(4-(メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)プロパノエート	6.539	467 (M+1)	
204	N-(4-(1-(4-((3-(ジエチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタンスルホニル)メタンスルホンアミド	5.513	613	
205	N-(4-(1-(2-(エトキシメチル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタンスルホニル)メタンスルホンアミド	6.811	517 (M+1)	
206	N-(4-(1-(4-アミノフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)メタンスルホンアミド	4.674	396 (M+1)	
207	tert-ブチル 4-(4-(6-(4-(N-(メタンスルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート	7.118	685 (M+1)	
208	N-(4-(6-(4-(メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセタミド	5.070	507 (M+1)	
209	tert-ブチル 4-(6-(4-(N-(メタンスルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ベンゾアート	7.970	559 (M+1)	

10

20

30

40

【 0 2 4 8 】

【表 1 - 2 4】

210	tert-ブチル 2-(6-(メタンスルホニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニルカルバメート	6.552	390 (M+1)	
211	tert-ブチル 2-(6-(4-アミノフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニルカルバメート	5.717	418 (M+1)	
212	1-(4-アミノフェニル)-N-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	3.703	310 (M+1)	
213	tert-ブチル 4-(1-(4-アセタミドフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート	6.025	452 (M+1)	
214	tert-ブチル 4-(1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート	7.072	425 (M+1)	
215	1-(4-メトキシフェニル)-N-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	4.791	325 (M+1)	
216	1-(4-メトキシフェニル)-N-(1-(メタンスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	5.903	403 (M+1)	
217	N-(4-(1-(2-アミノフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタンスルホニル)メタンスルホンアミド	6.019	474 (M+1)	

10

20

30

40

【 0 2 4 9 】

【表 1 - 2 5】

218	N-(2-(6-(4-(N-(メタンズルホニル)メチルズルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセタミド	5.506	585 (M+1)	
219	N-(2-(6-(4-(N-(メタンズルホニル)メチルズルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)アセタミド	6.012	516 (M+1)	
220	N-(4-(1-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタンズルホニル)メタンズルホンアミド	5.579	502 (M+1)	
221	N-(4-(1-(4-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エトキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタンズルホニル)メタンズルホンアミド	6.541	569 (M+1)	
222	N-(4-(1-(2-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタンズルホニル)メタンズルホンアミド	5.946	532 (M+1)	
223	N-(4-(1-(4-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタンズルホニル)メタンズルホンアミド	5.240	532 (M+1)	
224	2-アミノ-N-(4-(6-(4-(N-(メタンズルホニル)メチルズルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)アセタミド	5.194	531 (M+1)	

10

20

30

40

【表 1 - 26】

225	tert-ブチル 2-(4-(6-(4-(N-(メタンスルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニルアミノ)-2-オキソエチルカルバメート	6.616	631 (M+1)	
226	N-(4-(6-(4-(N-(メタンスルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)ピバルアミド	6.902	558 (M+1)	
227	1-メチル-N-(4-(6-(4-(N-(メタンスルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド	5.352	599 (M+1)	
228	2-ヒドロキシ-N-(4-(6-(4-(N-(メタンスルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)アセタミド	5.678	554 (M+23)	
229	N-(4-(1-(4-(ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタンスルホニル)メタンスルホンアミド	5.293	562 (M+1)	
230	N-(4-(1-(2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタンスルホニル)メタンスルホンアミド	5.939	540 (M+23)	
231	N-(4-(1-(2-(ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタンスルホニル)メタンスルホンアミド	5.321	562 (M+1)	

10

20

30

40

【表 1 - 27】

232	N-(4-(1-(4-(ビス(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタンスルホニル)メタンスルホンアミド	5.171	590 (M+1)	
233	N-(4-(1-(4-(2-ヒドロキシエチルアミノ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタンスルホニル)メタンスルホンアミド	5.302	540 (M+23)	
234	N1-(1-(4-ヨードフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)ベンゼン-1,4-ジアミン	5.89		4.70 (s, 2H), 6.75(d, J=8.46Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.46Hz, 2H), 7.82 (d, J=8.65Hz, 2H), 8.07 (d, J=8.65Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.85 (s, 1H).
235	4-(4-(6-(4-アミノフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)ブト-3-イン-1-オール	5.17	371 (M+1)	
236	4-(4-(6-(3,4-ジメトキシフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェニル)ブト-3-イン-1-オール	6.50	416 (M+1)	
237	N-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(4-ヨードフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	7.88		(DMSO-D6) 3.76(s, 3H), 3.94(s, 3H), 6.98(d, J=8.54Hz, 1H), 7.31(d, J=8.54Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 7.90(d, J=8.42Hz, 2H), 8.03(d, J=8.42Hz, 2H), 8.34(s, 1H), 9.06(s, 1H), 9.92(s, 1H).
238	5-(1-(4-ヨードフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)-2-メトキシフェノール	7.35	460 (M+1)	

10

20

30

40

【表 1 - 28】

239	1-(4-エチルフェニル)-N-(4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	6.48		1.32(t, J=4.56Hz, 3H), 1.76(m, 6H), 2.80(dd, J=4.56Hz, 2H), 3.16(m, 4H), 7.00(d, J=8.54Hz, 2H), 7.28(d, J=8.54Hz, 2H), 7.60(d, J=8.45Hz, 2H), 8.01(s, 1H), 8.10(d, J=8.45Hz, 2H), 8.90(s, 1H).
240	1-(4-ヨードフェニル)-N-(4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	6.67		(DMSO-D6) 1.62(m, 2H), 1.65(m, 4H), 3.10(m, 4H), 6.97(d, J=8.62Hz, 2H), 7.63(d, J=8.62Hz, 2H), 7.96(d, J=8.45Hz, 2H), 8.08(d, J=8.45Hz, 2H), 8.32(s, 1H), 9.00(s, 1H), 9.93(s, 1H).

10

20

【0253】

< 表 2 : 式 (I) 中に 4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル基を R_2 として含む化合物 >

【表 2 - 1】

実施例番号	化合物名	HPLC データ (室温, 分)	LC/MS	¹ H-NMR (特に明記しない限り、 CDCl ₃ 中)
241	N-(4-(1-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタンスルホニル)メタンスルホンアミド	6.69	503 (M+1)	
242	1-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-N-(4-(4-(メタンスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	6.19		2.20 (s, 3H, CH ₃), 2.85 (s, 3H, CH ₃), 3.24 (t, J=5.16Hz, 4H, 2CH ₂), 3.41 (t, J=5.16Hz, 4H, 2CH ₂), 3.91 (s, 3H, CH ₃), 6.92 (m, 5H, 4CH, NH), 7.37 (d, J=8.55Hz, 1H, CH), 7.55 (d, J=8.50Hz, 2H, 2CH), 8.14 (s, 1H, CH), 8.95 (s, 1H, CH).
243	1-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	5.37		2.19 (s, 3H, CH ₃), 2.39 (s, 3H, CH ₃), 2.63 (t, J=5.16Hz, 4H, 2CH ₂), 3.19 (t, J=5.16Hz, 4H, 2CH ₂), 3.90 (s, 3H, CH ₃), 6.92 (m, 4H, 4CH), 7.23 (s, 1H, NH), 7.37 (d, J=8.55Hz, 1H, CH), 7.51 (d, J=8.50Hz, 2H, 2CH), 8.14 (s, 1H, CH), 8.95 (s, 1H, CH).
244	N-(4-(1-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)メタンスルホンアミド	6.17	447 (M+23)	

10

20

30

40

【 0 2 5 4 】

【表 2 - 2】

245	1-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-N-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	6.77		2.21(s, 3H), 3.80(s, 3H), 3.88(s, 3H), 6.84~6.91(m, 3H), 7.34(d, J=8.46Hz, 2H), 7.36(s, 1H), 7.53(d, J=8.46Hz, 2H), 8.16(s, 1H), 8.89(s, 1H).
246	1-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	7.82		2.19 (s, 3H, CH ₃), 3.91(s, 3H, CH ₃), 6.90 (d, J=8.55Hz, 1H, CH), 6.94 (s, 1H, CH), 7.16 (d, J=8.50Hz, 2H, 2CH), 7.37 (d, J=8.55Hz, 1H, CH), 7.46 (s, 1H, NH), 7.67 (d, J=8.50Hz, 2H, 2CH), 8.14 (s, 1H, CH), 8.95 (s, 1H, CH).
247	1-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-N-(4-(メチルチオ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	7.39		2.19 (s, 3H, CH ₃), 2.48 (s, 3H, CH ₃), 3.93(s, 3H, CH ₃), 6.90 (d, J=8.55Hz, 1H, CH), 6.94 (s, 1H, CH), 7.16 (d, J=8.50Hz, 2H, CH), 7.37 (d, J=8.55Hz, 1H, CH), 7.39 (s, 1H, NH), 7.67 (d, J=8.50Hz, 2H, 2CH), 8.12 (s, 1H, CH), 8.92 (s, 1H, CH).
248	2-メトキシ-5-(1-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェノール	6.06		2.19 (s, 3H, CH ₃), 3.88 (s, 3H, CH ₃), 3.89 (s, 3H, CH ₃), 5.69 (s, 1H, OH), 6.78 (d, J=8.50Hz, 1H, CH), 6.92 (m, 2H, CH, NH), 7.10 (d, J=8.50Hz, 1H, CH), 7.25 (m, 2H, 2CH), 7.37 (d, J=8.55Hz, 1H, CH), 8.14 (s, 1H, CH), 8.89 (s, 1H, CH).

10

20

30

【 0 2 5 5 】

40

< 表 3 : 式 (I) 中にフェノール基を R₂ として含む化合物 >

【表 3】

実施例番号	化合物名	HPLC データ (室温: 分)	LC/MS	¹ H-NMR (特に明記しない限り、 CDCl ₃ 中)
249	3-(6-(4-アミノフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェノール	4.75		4.85 (s, 2H), 6.56 (d, J=8.46Hz, 2H), 6.74 (d, J=8.52Hz, 1H), 7.30 (t, J=8.52Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.46Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.52Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.74 (s, 1H).
250	4-(6-(4-アミノフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェノール	4.65	341 (M+23)	
251	4-(6-(4-モルホリノフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)フェノール	5.06	389 (M+1)	
252	5-(1-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)-2-メトキシフェノール	5.65		(CD ₃ OD) 3.87 (s, 3H), 6.76 (d, J=8.42Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.42Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.42Hz, 1H), 7.34 (t, J=8.46Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.46Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 8.91(s, 1H).
253	5-(1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)-2-メトキシフェノール	5.39	350 (M+1)	

10

20

30

【0256】

< 表 4 : 式 (I) 中にベンジル基を R₂ として含む化合物 >

40

【表 4 - 1】

実施例番号	化合物名	HPLC データ (室温: 分.)	LC/MS	¹ H-NMR (特に明記しない限り、 CDCl ₃ 中)
254	1-ベンジル-N-(4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	5.38		8.80 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.60(d, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.46(m, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.00 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 3.15 (t, 4H), 1.77(m, 4H), 1.61 (m, 2H).
255	1-(3-メトキシベンジル)-N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	4.98		8.78 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64(d, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.26(d, 1H), 6.99 (d, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.81 (dd, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.75(s, 3H) 3.16 (t, 4H), 3.07(t, 4H).
256	1-(3,4-ジメトキシベンジル)-N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	4.97		8.78 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64(d, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.02(d, 1H), 6.99 (d, 2H), 6.86 (dd, 1H), 6.81(dd, 1H), 5.60(s, 2H), 3.88(s, 3H) 3.83(s, 3H), 3.16(t, 4H), 3.07(t, 4H).
257	<i>tert</i> -ブチル 4-(4-(1-(3,5-ジメトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート	6.52		8.78 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.69(d, 2H), 7.32(s, 1H), 7.13(d, 1H), 6.99 (d, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.48(d, 1H), 5.51(s, 2H), 3.81 (s, 3H) 3.79 (s, 3H), 3.63(t, 4H), 3.10(t, 4H), 1.50 (s, 9H).
258	1-(3,5-ジメトキシベンジル)-N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	5.02		8.78 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.69(d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.13(d, 1H), 6.99 (d, 2H), 6.48(s, 1H), 6.48 (d, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.20(t, 4H), 3.10(t, 4H).

10

20

30

40

【 0 2 5 7 】

【表 4 - 2】

259	<i>tert</i> -ブチル 4-(4-(3-ブromo-1-(3,4-ジメトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート	7.25		8.64 (s, 1H), 7.57(d, 2H), 7.28(s, 1H), 6.99 (d, 2H), 6.55(d, 2H), 6.39 (d, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.74 (s, 6H) 3.60 (t, 4H), 3.13(t, 4H), 1.48 (s, 9H).
290	<i>tert</i> -ブチル 4-(4-(1-(3,4-ジメトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート	7.27		8.80 (s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.61(d, 2H), 7.28(d, 2H), 6.99 (d, 2H), 6.55(d, 2H), 6.39 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.74 (s, 6H) 3.63 (t, 4H), 3.13(t, 4H), 1.50 (s, 9H).
291	1-(4-メトキシベンジル)-N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	4.93		8.78 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.63(d, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.36(d, 2H), 6.99 (d, 2H), 6.85(d, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.77 (s, 3H) 3.15(t, 4H), 3.10(t, 4H), 1.50 (s, 9H).
292	<i>tert</i> -ブチル 4-(4-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート	6.43		8.75 (s, 1H), 8.68(s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72(d, 2H), 7.36(d, 2H), 6.99 (d, 2H), 6.85(d, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.77 (s, 3H) 3.63 (t, 4H), 3.13(t, 4H), 1.50 (s, 9H).
293	4-((6-(4-(N-(メタンスルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル アセテート	6.462	531 (M+1)	
294	N-(4-(1-(4-ヒドロキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタンスルホニル)メタンスルホンアミド	5.935	489 (M+1)	

10

20

30

40

【表 4 - 3】

295	N-(4-(1-(3-ヒドロキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタンズルホンル)メタンズルホンアミド	6.000	489 (M+1)	
296	2-(1H-イミダゾール-1-イル)-N-(2-((6-(4-(N-(メタンズルホンル)メチルズルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)アセタミド	5.360	596 (M+1)	
297	N-(2-((6-(4-(N-(メタンズルホンル)メチルズルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)アセタミド	5.858	530 (M+1)	
298	N-(4-(1-(2-アミノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタンズルホンル)メタンズルホンアミド	5.668	488 (M+1)	
299	N-(メタンズルホンル)-N-(4-(1-(2-ニトロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)メタンズルホンアミド	6.561	518 (M+1)	
300	2-(1H-イミダゾール-1-イル)-N-(4-((6-(4-(N-(メタンズルホンル)メチルズルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)アセタミド	5.324	596 (M+1)	

10

20

30

40

【 0 2 5 9 】

【表 4 - 4】

301	2-ブロモ-N-(4-((6-(4-(N-(メタンスルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)アセタミド	6.203	609 (M+1)	
302	N-(4-(1-(4-アミノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタンスルホニル)メタンスルホンアミド	5.134	488 (M+1)	
303	N-(3-((6-(4-(N-(メタンスルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセタミド	5.481	599 (M+1)	
304	N-(3-((6-(4-(N-(メタンスルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)-2-モルホリノアセタミド	5.377	615 (M+1)	
305	2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(3-((6-(4-(N-(メタンスルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)アセタミド	5.228	628 (M+1)	
306	2-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)-N-(3-((6-(4-(N-(メタンスルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)アセタミド	5.250	603 (M+1)	

10

20

30

40

【 0 2 6 0 】

【表 4 - 5】

307	2-(1H-イミダゾール-1-イル)-N-(3-((6-(4-(N-(メタンスルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)アセタミド	5.186	596 (M+1)	
308	2-ブromo-N-(3-((6-(4-(N-(メタンスルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)アセタミド	6.236	609 (M+1)	
309	2-(ジメチルアミノ)-N-(3-((6-(4-(N-(メタンスルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)アセタミド	5.332	573 (M+1)	
310	N-(3-((6-(4-(N-(メタンスルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)アセタミド	5.627	530 (M+1)	
311	N-(4-(1-(3-アミノベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタンスルホニル)メタンスルホンアミド	5.128	488 (M+1)	
312	N-(メタンスルホニル)-N-(4-(1-(3-ニトロベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)メタンスルホンアミド	6.582	518 (M+1)	

10

20

30

40

【 0 2 6 1 】

【表 4 - 6】

313	4-((6-(4-(N-(メタンズルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル メタンズルホネート	6.348	566	
314	N-(メタンズルホニル)-N-(4-(1-(4-アミノメチルカルボニルオキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)メタンズルホンアミド	5.296	546 (M+1)	
315	N-(4-((6-(4-(N-(メタンズルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)フェニル)アセタミド 5.	5.555		8.86 (s, 1H); 7.98 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.51(m, 3H), 7.33 (m, 4H), 7.16 (s, 1H), 5.53 (s,2H), 3.44 (s, 6H), 2.16 (s,3H).
316	N-(4-(1-(3-(クロロメチル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタンズルホニル)メタンズルホンアミド	6.812	520 (M-1)	
317	N-(4-(1-(3-(ヒドロキシメチル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタンズルホニル)メタンズルホンアミド	5.841	503 (M+1)	
318	3-((6-(4-(N-(メタンズルホニル)メチルスルホンアミド)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)ベンジル アセテート	6.508	545 (M+1)	

10

20

30

40

【 0 2 6 2 】

< 表 5 : 式 (I) 中にシクロヘブチル基を R₂ として含む化合物 >

【表 5 - 1】

実施例番号	化合物名	HPLC データ (室温: 分.)	LC/MS	¹ H-NMR (特に明記しない限り、 CDCl ₃ 中)
319	N-(4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾ ロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ) フェニル)-N-(メタンズルホニル)メ タンズルホンアミド	6.86	478.8 (M+1)	
320	N-(4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾ ロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ) フェニル)-N-(プロピルスルホニル) プロパン-1-スルホンアミド	7.81		8.83(s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.50(s, 1H), 7.38(d, 2H), 4.89(m, 1H), 3.54(m, 4H), 2.25 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (m, 6H), 1.65 (m, 6H), 1.10 (t, 6H).
321	N-(4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾ ロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ) フェニル)-1,1,1-トリフルオロメタ ンズルホンアミド	7.31	455.3 (M+1)	
322	N-(4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾ ロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ) フェニル)-1,1,1-トリフルオロ -N-(トリフルオロメタンズルホニ ル)メタンズルホンアミド	8.54	587 (M+1)	
323	N-(4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾ ロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ) フェニル)-1-(メタンズルホニル)メ タンズルホンアミド	6.41	479 (M+1)	
324	N-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェ ニル)-1-シクロヘプチル-1H-ピラゾ ロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	6.44		(d ₆ -DMSO) 10.28 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.11(d, 2H), 8.01 (d, 2H), 4.85 (m, 1H), 3.10(s, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.58 (m, 6H).

10

20

30

40

【表 5 - 2】

325	N-(4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-ジメチルアミノスルファミド	6.66		8.82 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78(d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.27d, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.86 (m, 1H), 2.90 (s, 6H), 2.77 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.61 (m, 6H).
326	N1-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)ベンゼン-1,4-ジアミン	5.27		8.77 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 4.86(m, 1H), 3.61(s, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.71 (m, 6H).
327	3-クロロ-N-(4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド	6.94		8.92(s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 6.38 (s, 1H), 3.67(t, 2H), 3.32(t, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.20(m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.93(m, 2H), 1.69(m, 6H).
328	3-クロロ-N-(4(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-プロピル-1,3-スルタム	6.63		8.81 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.41(s, 1H), 7.34 (d, 2H), 4.86 (s, 1H), 3.86(t, 2H), 3.41(t, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.09(m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.65(m, 6H).
329	1-シクロヘプチル-N-(4-(4-(メタンスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	6.49		8.79 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.01(d, 2H), 4.86 (s, 1H), 3.44 (t, 4H), 3.27 (t, 4H), 2.86 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.65 (m, 6H).
330	4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)安息香酸	7.81	352 (M+1)	

10

20

30

【表 5 - 3】

331	1-シクロヘプチル-N-(4-モルホリノフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	6.08		8.77 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.52 (s, 1H), 6.97 (d, 2H), 4.82 (m, 1H), 3.90 (t, 4H), 3.16 (t, 4H), 2.22 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.61 (m, 6H).
332	3-クロロ-N-(3-クロロプロピルスルホニル)-N-(4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド	7.84		8.84 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84(d, 2H), 7.57(s, 1H), 7.39(d, 2H), 4.90 (m, 1H), 3.79(t, 4H), 3.67 (t, 4H), 2.45 (m, 4H), 2.22 (m, 2H), 1.95(m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.64(m, 6H).
333	(4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)(モルホリノ)メタノン	6.97		8.81 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.45 (dd, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.70 (b, 1H), 2.22 (m, 2H), 1.95(m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.64 (m, 6H).
334	N ¹ -(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)ベンゼン-1,3-ジアミン	5.34		(DMSO-d ₆) 10.1 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.41(d, 2H), 4.86 (m, 1H), 3.61(m, 4H), 3.52(m, 4H), 2.12 (m, 2H), 1.95(m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.64(m, 6H).
335	1-(4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)グアニジン	5.68		(DMSO-d ₆) 9.68 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 5.77 (s, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.15 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.6 (m, 6H).
336	N-(4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)メタンスルホンアミド	6.38	401.9 (M+1)	

10

20

30

40

【 0 2 6 5 】

【表 5 - 4】

337	ジメチル 4-(4-(1-シクロヘプチル -1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6- イルアミノ)フェニル)ピペラジン -1-イルホスホネート	6.06		8.77 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.65(d, 2H), 7.20(s, 1H), 6.97(d, 2H), 4.87 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 3H) 3.37(t, 4H), 3.31 (t, 4H), 2.27 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.64 (m, 6H).
338	(4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾロ [3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フ ェニル)(4-エチルピペラジン-1-イ ル)メタノン	5.92	448 (M+1)	
339	1-シクロヘプチル-N-(4-チオモルホ リノフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d] ピリミジン-6-アミン	6.08		8.77 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.65(d, 2H), 7.20(s, 1H), 6.97(d, 2H), 4.87 (m, 1H), 3.51(t, 4H), 2.81 (t, 4H), 2.27 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.64 (m, 6H).
340	ジメチル 4-(1-シクロヘプチル-1H- ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル アミノ)フェニルホスホロアミデー ト	6.11	431 (M+1)	
341	1-シクロヘプチル-N-(4-(ピペラジ ン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾロ [3,4-d]ピリミジン-6-アミン	5.37	392 (M+1)	8.78 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.99 (d, 2H), 4.86 (m, 1H), 3.16 (m, 4H), 3.10 (m, 4H), 2.25 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.61 (m, 2H).
342	1-シクロヘプチル-N-(4-(1-メチル -1H-テトラゾール-5-イル)フェニ ル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン -6-アミン	6.91		8.88 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 7.54 (s, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.61 (m, 2H).

10

20

30

40

【表 5 - 5】

343	2-(4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾ ロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ) フェニル)エタノール	6.45		8.80(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 4.86 (m, 1H), 3.88(t, 2H), 2.91(t, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.74 (m, 6H),
344	1-アリル-3-(4-(1-シクロヘプチル -1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6- イルアミノ)フェニル)ウレア	6.41		(d6-DMSO) 9.68 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 6.17 (t, 1H), 5.92 (m, 1H), 5.19 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 3.73 (t, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.6 (m, 6H).
345	N-(4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾ ロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ) フェニル)アセタミド	6.18		8.81 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.88 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.6 (m, 6H).
346	1-(4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾ ロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ) フェニル)-3-エチルウレア	6.23		(DMSO-d6) 9.68 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 6.02 (t, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.6(m, 6H), 1.03 (t, 3H).
347	1-(4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾ ロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ) フェニル)-3-プロピルウレア	6.52		(d6-DMSO) 9.68 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 6.07 (t, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.6 (m, 6H), 0.8 (t, 3H).

10

20

30

【表 5 - 6】

348	1-シクロヘプチル-N-(4-(4-メチル ピペラジン-1-イル)フェニル)-1H- ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミ ン	5.14	406 (M+1)	8.78 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64(d, 2H), 7.34(s, 1H), 6.99 (d, 2H), 4.85 (m, 1H), 3.23 (m, 4H), 2.63 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.09(m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.72 (m, 6H).
345	1-シクロヘプチル-N-(4-(2-メチル -2H-テトラゾール-5-イル)フェニ ル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン -6-アミン	7.34		8.85(s, 1H), 8.18 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 7.62 (s, 1H), 4.900 (m, 1H), 4.42 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.61 (m, 2H).
346	N-(4-(2-(2-クロロエチル)-2H-テト ラゾール-5-イル)フェニル)-1-シク ロヘプチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピ リミジン-6-アミン	7.67		8.85 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 7.93 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 5.00 (t, 2H), 4.85 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.92m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.69 (m, 6H).
347	N-(4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾ ロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ) フェニル)チオフェン-2-スルホンア ミド	5.18		8.84 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.33 (d, 2H), 6.96 (t, 1H), 4.90(m, 1H), 2.27(m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.72 (m, 6H)
348	4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾロ [3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)ベ ンゾニトリル	7.57	333.4 (M+1)	

10

20

30

【 0 2 6 8 】

【表 5 - 7】

349	N-(3-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾ ロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ) フェニル)-N-(メタンスルホニル)メ タンスルホンアミド	6.82		8.84 (s, 1H), 8.32 (t, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.56(dd, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.09 (dd, 1H), 4.92(m, 1H), 4.48 (s, 6H), 2.25 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.72 (m, 6H).
350	1-シクロヘプチル-N-(4-(ピペリジ ン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾ ロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	5.98		8.75 (s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.98 (d, 2H), 4.88 (m, 1H), 3.11(t, 4H), 2.25 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.57 (m, 10H).
351	N-(4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾ ロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ) フェニル)-1-(メタンスルホニ ル)-N-(メタンスルホニルメタン スルホニル)メタンスルホンアミド	5.61	657.5 M+Na	
352	1-シクロヘプチル-N-(4-(2-モルホ リノエトキシ)フェニル)-1H-ピラ ゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン			8.80 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71(d, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.98 (d, 2H), 4.88(m, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.79(t, 4H), 2.85 (t, 2H), 2.63 (t, 4H), 2.25 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.65 (m, 6H).
353	N-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェ ニル)-1-シクロヘプチル-1H-ピラゾ ロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	7.38		8.84 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 6.49 (t, 1H), 4.88 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.65 (m, 6H).

10

20

30

40

【表 5 - 8】

354	N-(4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(フェニルスルホニル)ベンゼンスルホンアミド	8.15		8.80 (s, 1H), 8.00 (d, 4H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.69 (t, 2H), 7.57 (t, 3H), 7.038 (d, 2H), 4.88 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.65 (m, 6H).
355	N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-1-シクロヘプチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	7.16		8.79 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.55(d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 5.50 (broad s, 1H), 4.85 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.64 (m, 6H).
356	2-(4-(4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)ピペラジン-1-イル)エタノール	5.36	436.0 (M+1)	8.79 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.65(d, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.00(d, 2H), 5.50 (broad s, 1H), 4.85(m, 1H), 3.70 (t, 2H), 3.22 (t, 4H), 2.74 (t, 3H), 2.65 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74 (m, 6H).
357	1-シクロヘプチル-N-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	7.48		8.82 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.07 (t, 1H), 4.85 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.74 (m, 6H).
358	1-シクロヘプチル-N-(4-(2-ビニル-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	8.05	402.3 (M+1)	11.68 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.27(d, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.04(d, 2H), 7.6 (q, 1H), 6.33 (d, 1H), 5.45 (d, 1H), 4.85(m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.85 (m, 2H) 1.74 (m, 6H).
359	エチル 4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)ベンゾアート	5.39	380.3 (M+1)	

10

20

30

40

【表 5 - 9】

360	<i>tert</i> -ブチル 4-(4-(1-シクロヘプチル-1 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート	7.13		9.52 (b, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 4.85 (m, 1H), 3.62 (t, 4H), 3.13 (t, 4H), 2.25 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.74 (m, 6H), 1.48 (s, 9H).
361	エチル 2-(4-(1-シクロヘプチル-1 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)アセテート	7.78	394.4 (M+1)	
362	1-シクロヘプチル- <i>N</i> -(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-1 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>d</i>]ピリミジン-6-アミン	5.49	420.5 (M+1)	
363	2-(4-(1-シクロヘプチル-1 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)酢酸	6.40	366.4 (M+1)	
364	2-(4-(1-シクロヘプチル-1 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)エタノン	5.63	462.6 (M+1)	
365	2-(4-(1-シクロヘプチル-1 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)- <i>N</i> -メチルアセタミド	6.18	379.4 (M+1)	
366	2-(4-(1-シクロヘプチル-1 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)- <i>N</i> -イソプロピルアセタミド	8.30	422.5 (M+1)	

10

20

30

40

【表 5 - 1 0】

367	エチル 2-(4-(1-シクロヘプチル-1 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-2-メチルプロパノエート	6.70	407.5 (M+1)	
368	2-(4-(1-シクロヘプチル-1 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-2-メチルプロパン酸	7.00	394.4 (M+1)	
369	エチル 2-(2-クロロ-4-(1-シクロヘプチル-1 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)アセテート	8.39	428.9 (M+1)	
370	2-(2-クロロ-4-(1-シクロヘプチル-1 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)酢酸	6.98	400.8 (M+1)	
371	2-(4-(1-シクロヘプチル-1 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-2-メチル-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン	6.77	490.6 (M+1)	
372	1-シクロヘプチル-N-(4-(メタンスルホニルメチル)フェニル)-1 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>d</i>]ピリミジン-6-アミン	6.50	400.5 (M+1)	
273	N-(3-クロロ-4-(メタンスルホニルメチル)フェニル)-1-シクロヘプチル-1 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>d</i>]ピリミジン-6-アミン	7.22	434.9 (M+1)	

10

20

30

【 0 2 7 2 】

【表 5 - 1 1】

374	N-(4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾ ロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ) フェニル)-N-(2-モルホリノエチル) メタンスルホンアミド	5.971	514 (M+1)	
375	N-(4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾ ロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ) フェニル)-N-(2-(ピペリジン-1-イル) エチル)メタンスルホンアミド	6.291	512 (M+1)	10
376	N-(4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾ ロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ) フェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル) メタンスルホンアミド	6.402	445 (M+1)	
377	N-(4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾ ロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ) フェニル)-N-イソプロピルメタンス ルホンアミド	7.734	443 (M+1)	20
378	N-(4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾ ロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ) フェニル)-N-(2-ヒドロキシ-3-(ピペ リジン-1-イル)プロピル)メタンスル ホンアミド	6.066	542 (M+1)	
379	N-(4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾ ロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ) フェニル)-N-(2-(ピロリジン-1-イル) エチル)メタンスルホンアミド	6.096	498 (M+1)	30
380	4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾロ [3,4-d]ピリミジン-6-イルアミ ノ)-N-(プロピルスルホニル)ベンズ アミド	7.40	457 (M+1)	
381	N-(tert-ブチルスルホニル)-4-(1-シ クロヘプチル-1H-ピラゾロ[3,4-d] ピリミジン-6-イルアミノ)ベンズア ミド	7.48	471 (M+1)	40

【表 5 - 1 2】

382	4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾロ [3,4-d]ピリミジン-6-イルアミ ノ)-N-(メタンスルホニル)ベンズア ミド	6.87	429 (M+1)	
383	4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾロ [3,4-d]ピリミジン-6-イルアミ ノ)-N-(エチルスルホニル)ベンズア ミド	7.10	443 (M+1)	
384	2-(2-クロロ-4-(1-シクロヘプチル -1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6- イルアミノ)フェニル)-1-(4-エチル ピペラジン-1-イル)エタノン	6.05	497.0 (M+1)	
385	2-(2-クロロ-4-(1-シクロヘプチル -1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6- イルアミノ)フェニル)-N-(2-メトキ シエチル)アセタミド	6.92	457.9 (M+1)	
386	2-(4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾ ロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ) フェニル)-N-(2-メトキシエチル)ア セタミド	6.31	423.5 (M+1)	
387	N-((1s,4s)-4-(1-シクロヘプチル-1H- ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル アミノ)シクロヘキシル)メタンスル ホンアミド	6.3	407 (M+1)	
388	4-(1-シクロヘプチル-1H-ピラゾロ [3,4-d]ピリミジン-6-イルアミ ノ)-N-(2-スルファモイルエチル)ベ ンズアミド	6.18	458.0 (M+1)	

10

20

30

40

【 0 2 7 4】

【表 5 - 1 3】

389	1-[3-(1-シクロヘプト-1H-ピラゾロ [3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)-フ ェニル]-2-モルホリン-1-イル-エタ ノール	5.92	437.2 (M+1)	
390	1-[4-(1-シクロヘプト-1H-ピラゾロ [3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)-フ ェニル]-2-モルホリン-1-イル-エタ ノール	5.66	437.2 (M+1)	
391	1-[4-(1-シクロヘプト-1H-ピラゾロ [3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)-フ ェニル]-2-ピペリジン-1-イル-エタ ノール	5.91	435.2 (M+1)	

10

【 0 2 7 5】

< 表 6 : 置換シクロヘキシル基を R₂ として含む化合物 >

20

【表 6】

実施例番 号	化合物名	HPLC データ (室温, 分)	LC/ MS	¹ H-NMR (特に明記しない限り、 CDCl ₃ 中)
392	エチル 4-(6-(4-(4-メチルピペラジ ン-1-イル)フェニルアミノ)-1H-ピラ ゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シク ロヘキサノカルボキシレート	5.51	464.1 (M+1)	
393	(4-(6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イ ル)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ [3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘ キシル)メタノール	4.46	422.2 (M+1)	
394	4-(6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イ ル)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ [3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘ キサンカルボン酸	4.55	436.2 (M+1)	
395	tert-ブチル (1r,4r)-4-(6-(4-(4-メチ ルピペラジン-1-イル)フェニルアミ ノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン -1-イル)シクロヘキシルカルバメー ト	5.63	507.2 (M+1)	

30

40

50

【 0 2 7 6 】

< 表 7 : 式 (I) 中に他の基を R₂ として含む化合物 >

【 表 7 - 1 】

実施例番号	化合物名	HPLC データ (室温: 分.)	LC/MS	¹ H-NMR (特に明記しない限り、 CDCl ₃ 中)
396	1-(シクロペンチルメチル)-N-(4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	5.69		8.76 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.60(d, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.97 (d, 2H), 4.25 (d, 2H), 3.13(t, 4H), 2.61 (m, 1H), 1.68 (m, 8H), 1.58 (m, 4H), 1.37(m, 2H).
397	(S)-N-(4-モルホリノフェニル)-1-(1-フェニルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	5.87		8.80 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.60(d, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 6.96(d, 2H), 6.09(q, 1H), 3.95 (t, 3H), 3.19 (t, 4H), 2.03 (d, 3H).
398	1-(フラン-2-イルメチル)-N-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	4.57		8.80 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.66(d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.96(d, 2H), 6.43(d, 1H), 6.36 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.17 (t, 3H), 3.09 (t, 4H).
399	エチル 2-(6-(4-(ピペリジン-1-イル)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)アセテート	4.78		8.80 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.55(d, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.96(d, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.27 (m, 2H), 3.15 (t, 4H), 1.76 (t, 4H), 1.60 (m, 2H), 1.31 (m, 5H).
400	N-(4-モルホリノフェニル)-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	2.86		8.84 (s, 1H), 8.63 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.66(dd, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.96(d, 1H), 6.94(d, 2H), 5.71 (s, 2H), 3.90 (t, 3H), 3.15 (t, 4H).

10

20

30

40

【 0 2 7 7 】

【表 7 - 2】

401	1-メチル-N-(4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	4.62		1.30 (t, J=7.12Hz, 2H, CH ₂), 1.75 (m, 4H, 2CH ₂), 3.15 (t, J=5.30Hz, 4H, 2CH ₂), 4.00 (s, 3H, CH ₃), 6.99 (d, J=8.50Hz, 2H, CH), 7.20 (s, 1H, NH), 7.17 (d, J=8.50Hz, 2H, 2CH), 7.89 (s, 1H, CH), 8.79 (s, 1H, CH).
402	N-(4-モルホリノフェニル)-1-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	5.96		8.80 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.52(d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.00 (t, 1H), 6.91(d, 2H), 6.69(d, 1H), 6.09 (m, 1H), 3.89 (t, 3H), 3.13 (t, 4H), 3.01 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.96 (m, 1H).
403	1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N-(4-モルホリノフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	4.58		8.80 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.66(d, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.34 (t, 2H), 7.28(m, 2H), 7.00(d, 2H), 4.66 (m, 1H), 3.92 (t, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.18 (t, 4H), 3.07 (d, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.26(m, 2H), 2.01 (m, 2H).
404	1-((4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル)-N-(4-モルホリノフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン	4.17		8.94 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.66(d, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.20(s, 1H), 6.94 (d, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.92 (t, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.14 (t, 4H), 2.37(s, 3H), 2.27 (s, 3H).
405	N-(4-(1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタンスルホニル)メタンスルホンアミド	6.72	503 (M+1)	

10

20

30

40

【表 7 - 3】

406	N-(メタンスルホニル)-N-(4-(1-(2- モルホリノエチル)-1H-ピラゾロ [3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フ ェニル)メタンスルホンアミド	4.93	496 (M+1)	
407	N-(4-(1-(6-ブロモピリジン-3-イ ル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン -6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタン スルホニル)メタンスルホンアミド	6.964	539 (M+1)	
408	N-(4-(1-(6-メトキシピリジン-3-イ ル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン -6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタン スルホニル)メタンスルホンアミド	6.636	490 (M+1)	
409	N-(4-(1-(6-フルオロピリジン-3-イ ル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン -6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタン スルホニル)メタンスルホンアミド	6.611	478 (M+1)	
410	N-(メタンスルホニル)-N-(4-(1-(チ オフエン-3-イル)-1H-ピラゾロ [3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フ ェニル)メタンスルホンアミド	6.811	464	
411	N-(メタンスルホニル)-N-(4-(1-(ピ リジン-4-イルメチル)-1H-ピラゾロ [3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フ ェニル)メタンスルホンアミド	4.862	474 (M+1)	

10

20

30

【 0 2 7 9 】

【表 7 - 4】

412	N-(4-(1-((6-クロロピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタンスルホニル)メタンスルホンアミド	6.292	507	
413	N-(4-(1-((5,6-di クロロピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)フェニル)-N-(メタンスルホニル)メタンスルホンアミド	6.786	541 (M-1)	

10

< 実施例 4 1 4 : オーロラキナーゼ A (A K A) キナーゼアッセイ >

【 0 2 8 0 】

Touji、S. その他、Genes to Cells (9) : 3 8 3 - 3 9 7 (2 0 0 4) (全開示内容を本願明細書に援用する) に記載のように、アッセイはを実施した。

20

【 0 2 8 1 】

6 × His タグを有する L a t s 2 基質 (P B S の 5 u g / m L) を、事前に 5 % の B S A 及び 1 % のスキムミルクを含んでなる T B S T でブロックした 9 6 ウェル His G r a b プレート (カタログ No . 1 5 1 4 2 、 P i e r c e C h e m i c a l 、 ロックフォード、イリノイ、米国) 上へコーティングした。オーロラキナーゼ A (M B L I n t e r n a t i o n a l , W o b u r n , M a s s a c h u s e t t s , U S A , # C Y - E 1 1 6 5 - 1) を、キナーゼ反応バッファ (2 0 m M の H E P E S 、 1 m M の D T T 、 5 0 m M の M g C l ₂ 、 5 0 u M の A T P 、 p H 7 . 5) で希釈 (1 : 2 0 0) し、3 0 で 6 0 分間自己活性化させた。次に本発明の化合物を添加し、混合物を 3 0 で 6 0 分間インキュベートした。培養の後、オーロラキナーゼ A を、L a t s 2 コートした His G r a b プレートに添加し、3 0 で 1 時間インキュベートし、0 . 0 5 % の T w e e n - 2 0 (P B S T) を含んでなる P B S で二度洗浄した。抗 - P h o s p h o - L a t s 2 - S e r 8 3 モノクローナル抗体 (M B L I n t e r n a t i o n a l , # S T - 3 B 1 1) を抗体希釈剤バッファ (5 % の B S A 及び 1 % のスキムミルクを有する T B S T) で希釈 (1 : 5 0 0) し、ウェルに添加し、次に室温で 3 0 分間インキュベートした。各ウェルを P B S T で二回洗浄した。西洋ワサビペルオキシダーゼ (H R P) をコンジュゲートしたヤギ抗マウス I g G (J a c k s o n I m m u n o r e s e a r c h , W e s t G r o v e , P e n n s y l v a n i a , U S A , # 1 1 5 - 0 3 5 - 0 0 3) を、B S A 及びミルクを含有する T B S T 中に希釈 (1 : 4 0 0 0) し、各ウェルに添加し、次に室温で 3 0 分間インキュベートした。各ウェルを P B S T で 5 回洗浄し、次にそれに T M B U l t r a H R P 基質 (P i e r c e C h e m i c a l 、 # 3 4 0 2 8) を 1 0 0 u L 添加し、混合液を室温で 5 分間インキュベートした。次に 1 0 0 u L の 1 N H ₂ S O ₄ を各ウェルに添加し、分光測光プレートリーダーを使用して 4 5 0 n m の波長で吸収度を測定した。阻害剤 (コントロール) としての D M S O とインキュベートしたオーロラキナーゼを、1 0 0 % 活性として定義した。E C ₅₀ を、オーロラキナーゼ A の 5 0 % 阻害を与える化合物の濃度として定義した。

30

40

【 0 2 8 2 】

試験された大部分の化合物は 2 μ M 未満の I C ₅₀ 値を示し、幾つかは 0 . 2 μ M 未満、幾つかは 0 . 0 8 μ M 未満及び更に幾つかでは 0 . 0 1 μ M 未満であった。

50

【0283】

結果は、試験された式(I)の化合物が、オーロラキナーゼAに対する高い抑制的効果を示すことを示す。

【0284】

<実施例415: オーロラキナーゼA(AKA)キナーゼアッセイ>

本アッセイは、上記の実施例77に記載されているアッセイと同様である。具体的には、Z-LyteキナーゼアッセイSer/Thr1ペプチドキット(Invitrogen社、#PV3174)、及びドナーフルオロフォア(クマリン)(Invitrogen社、#PV3196)で標識された合成ペプチド基質Ser-Thr1ペプチド、及びアクセプタフルオロフォア(フルオレセイン)(FRETペアを形成する)を用いた。全
10

【0285】

最初の10uLの反応液では、オーロラキナーゼB(Invitrogen社、#PV3970)、64uM ATP(PV3227)、2uM Ser-Thr1ペプチドを及び本発明(DMSOの1%)の化合物を含有させた。反応液を、室温で1時間インキュベートした。

【0286】

また、オーロラキナーゼBを含有しない、64uM ATP、2uM Ser-Thr1ペプチドを含有する0%のコントロール、並びに、オーロラキナーゼBを含有しない、64uM ATP、2uM リン酸化Ser-Thr1ペプチド(Invitrogen社#PV3211)を含有する100%のコントロールを使用した。
20

【0287】

第2の反応液では、部位特異的プロテアーゼ(Development Reagent A、Invitrogen社、#PV3295)5uLに、検出バッファ(Invotrigen、#P3127)を添加し、室温で1時間にわたり、1:2048に希釈した。プロテアーゼは、非リン酸化ペプチドを切断し、2つのフルオロフォアのFRET相互作用を崩壊させたが、一方、リン酸化ペプチドでは切断されず、FRET相互作用が維持された。400nmの励起、並びに445nm及び520nmの放出により、M5分光
30

【0288】

放出率(E_m) = クマリン(C)放出シグナル(445nm) / フルオレセイン(F)放出シグナル(520nm)。

【0289】

リン酸化する率(%) = [1 - ((E_m率 × F 100%) - C 100%) / ((C 0% - C 100%) + (E_m率 × (F 100% - F 0%)))]

【0290】

試験化合物はまた、効果的にオーロラキナーゼBの阻害を示した。試験された大部分の化合物は2.0μM未満のIC₅₀値を示し、幾つかは0.6μM未満、幾つかは0.2
40

【0291】

Z-LyteキナーゼアッセイSer/Thr18ペプチドキット(Invitrogen社、カールズバッド、カリフォルニア、米国、#PV4319)をこのアッセイに用い、アッセイは製造業者の指示に従い実施した。アッセイでは、FRETペアを形成するドナーフルオロフォア(クマリン)及びアクセプタフルオロフォア(フルオレセイン)で標識した合成ペプチド基質(Ser-Thr18ペプチド、Invitrogen社#PV4320)を使用した。全ての希釈は、1×反応バッファ(50mMのHEPES-pH7.5、10mMのMgCl₂、1mMのEGTA、0.01%のBrj-35で調
50

製)で実施した。

【0292】

最初の10 μ l反応では、0.62 μ g/mlのCDK1/サイクリンB (Invitrogen社、#PV3292) 34 μ M ATP、2 μ Mセリン-Thr18ペプチドを含有させた。本発明の化合物を、1%となるまでDMSO中に溶解させた。また、酵素を含有しない、34 μ M ATP、2 μ M Ser-Thr18ペプチドを含有する0%のコントロール、並びに、酵素を含有しない、34 μ M ATP、2 μ M リン酸化Ser-Thr18ペプチド (Invitrogen社#PV4321) を含有する100%のコントロールを使用した。反応液を、室温で1時間インキュベートした。

【0293】

第2の反応液では、部位特異的プロテアーゼ (Development Reagent A、Invitrogen社、#PV3295) 5 μ Lに、検出バッファ (#P3127) を添加し、室温で1時間にわたり希釈 (1:2048) した。プロテアーゼは、非リン酸化ペプチドを切断し、2つのフルオロフォアのFRET相互作用を崩壊させたが、一方、リン酸化ペプチドでは切断されず、FRET相互作用が維持された。400nmの励起、並びに445nm及び520nmの放出により、M5分光光度計を用いて反応混合液を測定した。

【0294】

放出率 (Em) = クマリン (C) 放出シグナル (445nm) / フルオレセイン (F) 放出シグナル (520nm)。

【0295】

リン酸化率 (%) = [1 - ((Em率 × F 100%) - C 100%) / ((C 0% - C 100%) + (Em率 × (F 100% - F 0%)))]

【0296】

IC₅₀ は、CDK1キナーゼ活性の50%の障害を与える化合物の濃度として定義した。試験された大部分の化合物は2 μ M未満のIC₅₀値を示し、幾つかは0.4 μ M未満、幾つかは0.1 μ M未満及び更に幾つかでは0.01 μ M未満であった。

【0297】

結果は、試験された化合物が、CDK1キナーゼ活性に対する高い抑制的効果を示したことを示す。

【0298】

<実施例417: G2M細胞周期停止アッセイ>

100,000個のK562白血病細胞を、96ウェルプレートを用いて、200 μ Lの培養液量で、10%のCO₂条件下、37℃で24時間、10%のFBSを含有するDulbeccoの修飾イーグル培地中で、本発明の化合物の濃度を増加 (0~0.001~0.003~0.01~0.03 μ M又は0.1~0.3~1~3~30~100 μ M) させてインキュベートした。細胞をDPBS中で一度洗浄し、次に4℃で30分間、氷冷70%エタノールで固定した。DPBSで一度洗浄した後、0.2%のTween-20を含んでなるDPBS中に細胞を30分間再懸濁した。細胞をDPBSにおいてもう一度洗浄し、25 μ g/mLのヨウ化プロピジウム、0.002%のNP-40及び12.5 μ g/mLのRNase Aを含む溶液中に再懸濁した。細胞内のDNA含量は、DNAとインターカレートするヨウ化プロピジウム蛍光色素の励起の場合に、15mWの488nmの光を発するアルゴン-イオンレーザを備えた、FACSCALIBURフローサイトメーターで測定した。最小の有効濃度を、G2M期の細胞のパーセンテージが、G1期の細胞のパーセンテージを上回る際の阻害剤の濃度として定義した。

【0299】

結果を表中のG2Mとして示し、それは、K562白血病細胞のG2M細胞周期停止を生じさせる際の、最小の有効濃度が、0.03nM~100 μ Mであることを示している。

【0300】

10

20

30

40

50

大部分の試験された化合物は $10 \mu\text{M}$ 未満の IC_{50} 値を示し、幾つかは $3 \mu\text{M}$ 未満、更に幾つかは $0.3 \mu\text{M}$ 未満を示した。

【0301】

<実施例 418: HCT116 増殖阻害アッセイ>

HCT116 (結腸) 癌細胞を、96 ウェルプレート (1 ウェルあたり $100 \mu\text{L}$ 、 20000 細胞 / 1 mL) 中に分散させ、標準的な細胞培養条件を使用して一晩かけて附着させた。培養液を次に、5 日間にわたり、標準的な培養組織条件で、本発明の化合物とインキュベートした。3 - (4, 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) - 5 - (3 - カルボキシメトキシフェニル) - 2 - (4 - スルホフェニル) - 2 H - テトラゾリウム分子内塩 (MTS)、新規なテトラゾリウム化合物 (Promega 社、マディソン、ウィスコンシン、米国、G1111)、硫酸メチルを 2 mg/mL の濃度で添加し、 $50 \mu\text{g/mL}$ の濃度のフェナジンを $20:1$ で添加し、 $20 \mu\text{L}$ の混合物を培養液に添加し、数時間発色させた。96 ウェルプレート分光測光用のプレートリーダーを用いて、 $OD_{490 \text{ nm}}$ の色の变化を測定し、生存率を測定した。

【0302】

IC_{50} は、HCT116 腫瘍細胞系の増殖を 50% 阻害する、化合物の濃度として定義した。

【0303】

試験された化合物は、典型的に $6.0 \mu\text{M}$ 未満の IC_{50} 値を示し、幾つかでは $0.8 \mu\text{M}$ 未満、幾つかでは $0.2 \mu\text{M}$ 未満、更に幾つかでは $0.08 \mu\text{M}$ 未満を示した。

【0304】

<実施例 13: In Vivo プロトコル>

6 ~ 8 週齢の Balb/C 及び nu/nu 胸腺欠損マウス (メス) を、Charles River Laboratories 社から購入した。マウスを 12 時間の明 / 暗サイクルの部屋のケージで通気しながら飼育した。食餌及び水を自由に摂取させた。バーコードチップを用いて、動物を識別した。Biogen Idec IACUC プロトコル SD34-07、及び Institute for Animal Research (ILAR) により確立された、実験における動物及びヒトの適切な使用のためのガイドラインに従い、実験を実施した。

【0305】

<実施例 419: マウス腫瘍試験>

腫瘍断片 (約 2 mm^3) 又は 5×10^6 個の腫瘍細胞を、動物の左右の脇腹の皮下に接種した。確立した腫瘍 ($50 \sim 200 \text{ mm}^3$) を有するマウスを、研究用に選抜した ($n = 7$ から 10 / 処理群)。カリパス副木を使用して腫瘍サイズを測定し、腫瘍体積を、楕円球体のための方程式 ($1 \times w^2$) / $2 = \text{mm}^3$ を使用して算出した (式中、 1 及び w は各測定で得られる、大きい及び小さい寸法を指す)。

【0306】

試験化合物を調製し、 10 mL/kg の投与量で、経口投与 (p.o.) か、又は腹膜内投与 (IP) により投与した。ビヒクル単独を、対照群に投与した。動物に、4 ~ 6 週間にわたり、1 週あたり 5 日 (月曜日から金曜日) で投与を行った。動物を秤量し、週あたり 2 回、腫瘍を測定した。

【0307】

対照群の腫瘍体積が約 1000 mm^3 となるまでマウスを飼育し、 CO_2 安楽死させた。各群の平均腫瘍体積を算出した。処理された腫瘍の平均の体積変化を、コントロールの腫瘍の平均の体積変化で除算し、 100 を乗算し、 100% から減算し、各群の腫瘍成長阻害として得た。統計分析は、標準的な T 検定により、GraphPad Prism (コピーライト) ソフトウェアを使用して実施した。結果は、試験された化合物が、効果的に腫瘍体積を減少させることを示した。

【0308】

<他の実施形態>

本発明を、その詳細な説明と組み合わせて記載したが、以上の説明は飽くまで例示であり、本発明の範囲を限定することを目的とするものではないことを理解すべきであり、それはむしろ添付の特許請求の範囲により規定される。他の態様、効果及び変形は、以下の特許請求の範囲内である。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/001230

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D487/04 A61K31/505 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/074985 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; FREYNE EDDY JEAN EDGARD [BE]; LACRAMPE) 20 July 2006 (2006-07-20) page 1, line 5 - page 2, line 15 page 43, Intermediates 16-17 Pages 47-54, Table F-1 Compounds: 1-3, 5, 8-10, 12, 17-22, 24-26, 28-35, 37-38, 43, 45, 47, 49, 56, 58-59, claim 1 ----- -/--	1-4, 9, 10, 17-25, 29, 33, 41-55
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *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 24 June 2008		Date of mailing of the international search report 02/10/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bissmire, Stewart

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/001230

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 2006/074984 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; FREYNE EDDY JEAN EDGARD [BE]; LACRAMPE) 20 July 2006 (2006-07-20)</p> <p>page 1, line 5 - page 2, line 16 Page 42, Table F-1 Compounds: 1, 3, 5-7, 14, 17, 21 -----</p>	<p>1-4, 9, 10, 17-25, 29, 33, 41-55</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
PCT/US2008/001230

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 50–55 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1–4, 9–10, 17–25, 29, 33, 41–42 (all in part), 43–45 and 46–55 (in part)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2008 /001230

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-4, 9-10, 17-25, 29, 33, 41-42 (all in part), 43-45 and 46-55 (in part)

Directed to compounds of formula 1 where Ra/R2 is cyclohexyl and their use as aurora kinase and cycline-dependant kinase inhibitors for the treatment of cancer and other related disorders.

2. claims: 1-4, 9-10, 17-26, 29-30, 33-35, 41-42 and 46-55 (all in part), 5 and 27-28

Directed to compounds of formula 1 where Ra/R2 is cycloheptyl and their use as aurora kinase and cycline-dependant kinase inhibitors for the treatment of cancer and other related disorders.

3. claims: 1-4, 9-10, 17-26, 29, 33, 41-42 and 46-55 (all in part)

Directed to compounds of formula 1 where Ra/R2 is heterocyclyl and their use as aurora kinase and cycline-dependant kinase inhibitors for the treatment of cancer and other related disorders.

4. claims: 1-4, 9-10, 17-26, 29-30, 33-35, 41-42 and 46-55 (all in part), 6-8 and 11-16, 31-32, 36-40

Directed to compounds of formula 1 where Ra/R2 is phenyl and their use as aurora kinase and cycline-dependant kinase inhibitors for the treatment of cancer and other related disorders.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/001230

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006074985 A	20-07-2006	AU 2006205851 A1	20-07-2006
		CA 2594425 A1	20-07-2006
		EP 1846408 A1	24-10-2007
		JP 2008526920 T	24-07-2008
		US 2008070914 A1	20-03-2008
WO 2006074984 A	20-07-2006	AU 2006205850 A1	20-07-2006
		CA 2594422 A1	20-07-2006
		EP 1844048 A1	17-10-2007
		JP 2008526919 T	24-07-2008
		US 2008039477 A1	14-02-2008

フロントページの続き

(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 カシバトラ, スリニバス ラオ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 0, サン ディエゴ, ドレサージ レーン 1 3 0 7 3

(72)発明者 ホン, ケビン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 9, サン ディエゴ, レッドウッド ストリート 5 7 3 4

(72)発明者 チャン, リン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 0 4, サン ディエゴ, ブリッケリア ストリート 1 2 4 5 5

(72)発明者 ベーム, マーカス エフ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 0 4, サン ディエゴ, メープル ストリート 2 8 1 1

(72)発明者 ファン, チュンホア
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 0, サン ディエゴ, カミニト ミラ デル マー 1 2 2 1 7

(72)発明者 ル ブラジデック, ジャン - イブ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1, サン ディエゴ, ウォーターリッジ サークル 1 0 1 7 0, ユニット 1 4 2

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE04 FF01 FF05 GG04 GG05 HH04
4C086 AA01 AA03 CB06 GA07 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZC20

【要約の続き】

ンキナーゼを阻害する効果を発揮する。

【選択図】なし