

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5030229号
(P5030229)

(45) 発行日 平成24年9月19日 (2012. 9. 19)

(24) 登録日 平成24年7月6日 (2012. 7. 6)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 4 2

A 6 1 K 31/519 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 C S P

A 6 1 K 31/551 (2006. 01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/541 (2006. 01)

A 6 1 K 31/551

A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)

A 6 1 K 31/541

請求項の数 16 (全 447 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-540144 (P2007-540144)
 (86) (22) 出願日 平成17年11月4日 (2005. 11. 4)
 (65) 公表番号 特表2008-519059 (P2008-519059A)
 (43) 公表日 平成20年6月5日 (2008. 6. 5)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/040344
 (87) 国際公開番号 W02006/052913
 (87) 国際公開日 平成18年5月18日 (2006. 5. 18)
 審査請求日 平成20年10月29日 (2008. 10. 29)
 (31) 優先権主張番号 60/625, 446
 (32) 優先日 平成16年11月4日 (2004. 11. 4)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

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

最終頁に続く

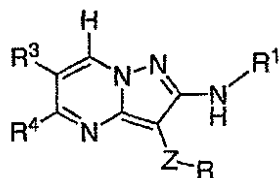
(54) 【発明の名称】 プロテインキナーゼのインヒビターとして有用なピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I' :

【化 5】



式 I'

で表される化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、

(式中、

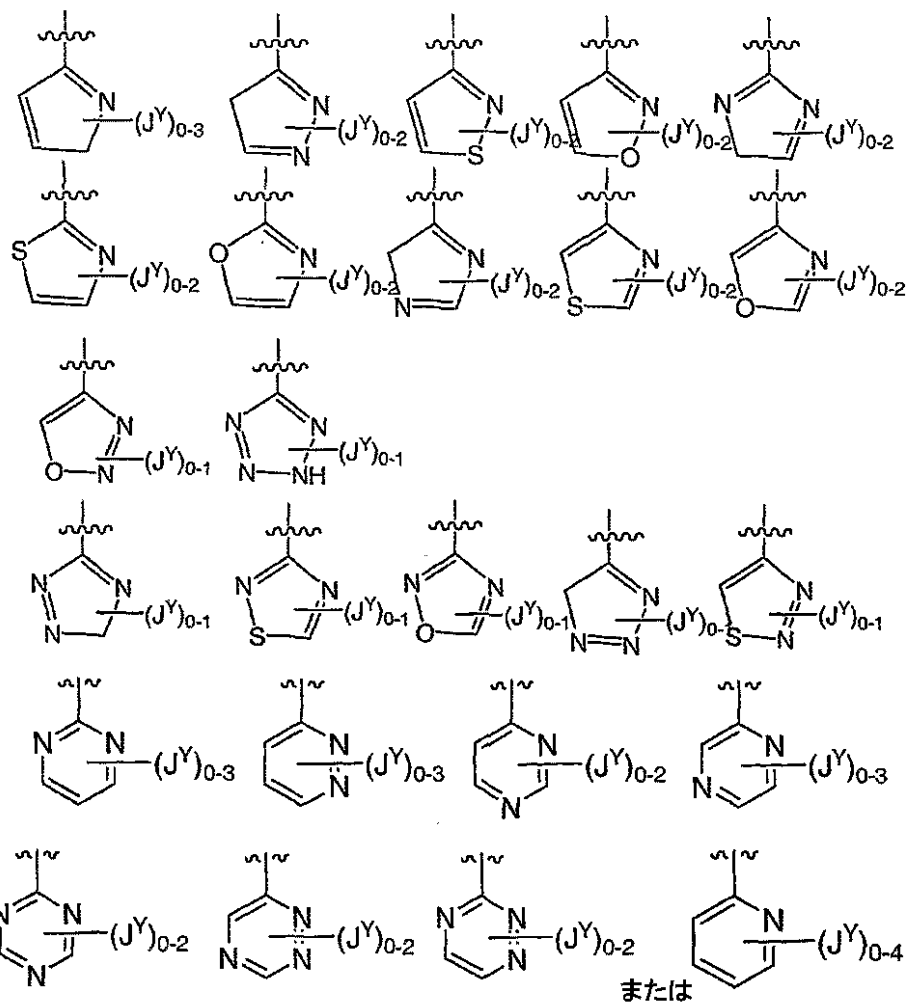
R は、- (C = Q) R^{2 a}、CN または Y であり；

(ここで

Y は、5 ~ 6 員環のアリールまたはヘテロアリール環であり；

該ヘテロアリール環は、

【化 13】



10

20

から選択され；Qは、O、NH、NR'またはSであり；

R'は、必要に応じて、0～4個のハロ、C₁～6アルキル、NO₂、NH₂、-N(C₁～6アルキル)、-N(C₁～6アルキル)₂、SH、-S(C₁～6アルキル)、OH、-O(C₁～6アルキル)、-C(O)(C₁～6アルキル)、-C(O)NH₂、-C(O)N(C₁～6アルキル)または-C(O)N(C₁～6アルキル)₂で置換されているC₁～6アルキルであり；

30

R^{2a}は、C₁～6アルキル、C₆～10アリール、5～10員環ヘテロアリール、5～10員環ヘテロシクリル、OR⁵またはN(R⁵)₂であり；各R^{2a}は、独立してそして必要に応じて、0～5個のJ^{2a}で置換されている；

R¹は、H、-C(O)(C₁～6アルキル)、-C(O)O(C₁～6アルキル)、-C(O)NH₂、-C(O)N(C₁～6アルキル)、-C(O)N(C₁～6アルキル)₂、またはC₁～6アルキルであり；各R¹は、必要に応じて、0～4個のハロ、C₁～6ハロアルキル、C₁～6アルキル、NO₂、NH₂、-N(C₁～6アルキル)、-N(C₁～6アルキル)₂、SH、-S(C₁～6アルキル)、OHまたは-O(C₁～6アルキル)で置換されている；

40

Zは、結合であり；

R³およびR⁴はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、C₁～6アルコキシ、N(R⁵)₂、CN、NO₂またはU_m-V（ここでmは0または1である）であり；

Vは、H、C₆～10アリール、5～10員環ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル、5～10員環ヘテロシクリルまたはC₁～12アルキルであり、該アルキルの2個までのメチレン単位が、必要に応じてそして独立して、化学的に安定な配置で、O、NまたはSから選択されるヘテロ原子で置き換えられており；Vは、必要に応じて0～4個のR

50

⁸ で置換されている；

Uは、C₁₋₁₂ アルキル鎖であり、該鎖の2個までのメチレン単位が、必要に応じてそして独立して、-NH-、-NR⁵-、-O-、-S-、-CO₂-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(O)NH-、-C(O)NR⁵-、-C(=N-CN)、-NHCO-、-NR⁵CO-、-NHC(O)O-、-NR⁵C(O)O-、-SO₂NH-、-SO₂NR⁵-、-NHCO₂-、-NR⁵SO₂-、-NHC(O)NH-、-NR⁵C(O)NH-、-NHC(O)NR⁵-、-NR⁵C(O)NR⁵-、-OC(O)NH-、-OC(O)NR⁵-、-NHNH-、-NHNHNR⁵-、-NR⁵NR⁵-、-NR⁵NH-、-NHCO₂NH-、-NR⁵SO₂NH-、-NHCO₂NR⁵-、-NR⁵SO₂NR⁵-、-SO-、-SO₂-、-PO-、-PO₂-または-POR⁵-で置き換えられており；Uは、必要に応じて0～6個のJ^uで置換されている；

R⁵は、C₁₋₄ ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール、シクロアルキル、-C(O)COR⁶、-C(O)R⁶、-C(O)OR⁶、-C(O)N(R⁶)₂、-SO₂R⁶、C₁₋₆ アルキル-ヘテロシクリル、C₁₋₆ アルキル-ヘテロアリール、C₁₋₆ アルキル-アリール、C₁₋₆ アルキル-C₃₋₁₀ シクロアルキルまたはC₁₋₆ アルキルであり、該アルキルの3個までのメチレン単位が、必要に応じてそして独立して、化学的に安定な配置で、-NR⁵-、-O-、-S-、-CO₂-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(O)NR⁵-、-NR⁵CO-、-NR⁵C(O)O-、-SO₂NR⁵-、-NR⁵SO₂-、-C(O)NR⁵NR⁵-、-NR⁵C(O)NR⁵-、-OC(O)NR⁵-、-NR⁵NR⁵-、-NR⁵SO₂NR⁵-、-SO-、-SO₂-、-PO-、-PO₂-または-POR⁵-で置き換えられており；各R⁵は、独立してそして必要に応じて、0～5個のJ^{R5}で置換されている；または2個のR⁵基は、必要に応じて、それらが結合する原子と一緒に、5～10員環の炭素環式または複素環式環を形成し；該環は、必要に応じて、0～4個のJ⁵で置換されている；

R⁶は、H、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール、シクロアルキル、C₁₋₆ アルキル-ヘテロシクリル、C₁₋₆ アルキル-ヘテロアリール、C₁₋₆ アルキル-アリール、C₁₋₆ アルキル-C₃₋₁₀ シクロアルキルまたはC₁₋₆ アルキルであり、該アルキルの2個までのメチレン単位が、必要に応じてそして独立して、化学的に安定な配置で、O、NまたはSから選択されるヘテロ原子で置き換えられており；各R⁶は、独立してそして必要に応じて、0～5個のJ^{R6}で置換されている；または2個のR⁶基は、必要に応じて、それらが結合する原子と一緒に、5～10員環の炭素環式または複素環式環を形成し；該環は、必要に応じて、0～4個のJ⁶で置換されている；

R⁸は、ハロゲン、C₁₋₄ ハロアルキル、フェニル、5～8員環ヘテロシクリル、5～6員環ヘテロアリール、-OR⁶、-N(R⁶)₂、-SR⁶、NO₂、CN、-COOR⁶、-C(O)N(R⁶)₂、-SO₂R⁶、-SO₂N(R⁶)₂、-NR⁶C(O)R⁶、-C(O)R⁶、-OC(O)R⁶、-NR⁶C(O)O-R⁶、-NR⁶SO₂-R⁶、-C(O)NR⁶N(R⁶)₂、-NR⁶C(O)N(R⁶)₂、-OC(O)N(R⁶)₂、-NR⁶N(R⁶)₂、-NR⁶SO₂N(R⁶)₂またはC₁₋₁₂ アルキルであり、該アルキル鎖の3個までのメチレン単位は、必要に応じて、-C(O)R⁶、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-、-C(O)N(R⁶)-、-NR⁶CO(R⁶)-、-O-、-NR⁶-または-S-で中断されうる；各R⁸は、独立してそして必要に応じて、0～5個のJ^{R8}で置換されている；

各J^y、J^{2a}、J^u、J^{R5}、J^{R6}、J^{R8}、J⁵およびJ⁶は、独立して、N(R⁹)₂、SR⁹、OR⁹、ハロ、CN、NO₂、COOR⁹、C(O)R⁹、SO₂R⁹、SOR⁹、-X-CF₃、-X-SH、-X-OH、C₁₋₄ ハロアルキル、C₆₋₁₀ アリール、-X-(C₆₋₁₀ アリール)、5～10員環ヘテロアリール、-X-(5～10員環ヘテロアリール)、C₃₋₁₀ シクロアルキル、-X-(C₃₋₁₀ シクロア

10

20

30

40

50

ルキル)、5～10員環ヘテロシクリル、-X-(5～10員環ヘテロシクリル)またはXから選択され;

Xは、 C_{1-12} アルキルであり、該アルキル鎖の2個までのメチレン単位が、必要に応じてそして独立して、化学的に安定な配置で、-NH-、-NR"-、-O-、-S-、-CO₂-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(O)NH-、-C(O)NR"-、-C(=N-CN)、-NHCO-、-NR"CO-、-NHC(O)O-、-NR"C(O)O-、-SO₂NH-、-SO₂NR"-、-NH₂SO₂-、-NR"SO₂-、-NHC(O)NH-、-NR"C(O)NH-、-NHC(O)NR"-、-NR"C(O)NR"-、-OC(O)NH-、-OC(O)NR"-、-NHNH-、-NHNR"-、-NR"NR"-、-NR"NH-、-NH₂SO₂NH-、-NR"SO₂NH-、-NH₂SO₂NR"-、-NR"SO₂NR"-、-SO-、-SO₂-、-PO-、-PO₂-または-PO₂R"-で置き換えられており;ここでR"はHまたは C_{1-6} アルキルであり;

各 J^Y 、 J^{2a} 、 J^u 、 J^{R5} 、 J^{R6} 、 J' および J'' は、必要に応じてそして独立して、0～4個のN(R⁹)₂、SR⁹、OR⁹、ハロ、CN、NO₂、COOR⁹、C(O)R⁹、SO₂R⁹、SOR⁹、-X-CF₃、-X-SH、-X-OH、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、-X-(C_{6-10} アリール)、5～10員環ヘテロアリール、-X-(5～10員環ヘテロアリール)、 C_{3-10} シクロアルキル、-X-(C_{3-10} シクロアルキル)、5～10員環ヘテロシクリル、-X-(5～10員環ヘテロシクリル)またはXで置換されている;

R⁹は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、-X-(C_{6-10} アリール)、5～10員環ヘテロアリール、-X-(5～10員環ヘテロアリール)、 C_{3-10} シクロアルキル、-X-(C_{3-10} シクロアルキル)、5～10員環ヘテロシクリル、-X-(5～10員環ヘテロシクリル)またはXであり、または2個のR⁹は、それらが結合する原子と一緒に、5～10員環ヘテロシクリルを形成し、該ヘテロシクリルは、必要に応じて、0～4個のハロ、CN、NO₂、-COOH、-COO(C_{1-6} アルキル)、-C(O)H、SO₂H、SO₂(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} ハロアルキル、NH₂、-NH(C_{1-6} アルキル)、-N(C_{1-6} アルキル)₂、SH、-S(C_{1-6} アルキル)、OH、-O(C_{1-6} アルキル)、-C(O)(C_{1-6} アルキル)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C_{1-6} アルキル)、-C(O)N(C_{1-6} アルキル)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C_{1-6} アルキル)または-C(O)N(C_{1-6} アルキル)₂、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、-X-(C_{6-10} アリール)、5～10員環ヘテロアリール、-X-(5～10員環ヘテロアリール)、 C_{3-10} シクロアルキル、-X-(C_{3-10} シクロアルキル)、5～10員環ヘテロシクリル、-X-(5～10員環ヘテロシクリル)またはXで置換されており、該ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたは複素環系のそれぞれは、窒素、酸素またはイオウから選択される1個以上のヘテロ原子を含む)、

化合物。

【請求項2】

R⁴がHであり、R³がH以外である、請求項1記載の化合物。

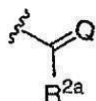
【請求項3】

R¹がHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

Rが

【化6】



である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 5】

R^{2a} が OR^5 、 $N(R^5)_2$ または 5～8 員環ヘテロシクリルである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R が Y である、請求項 1 記載の化合物。

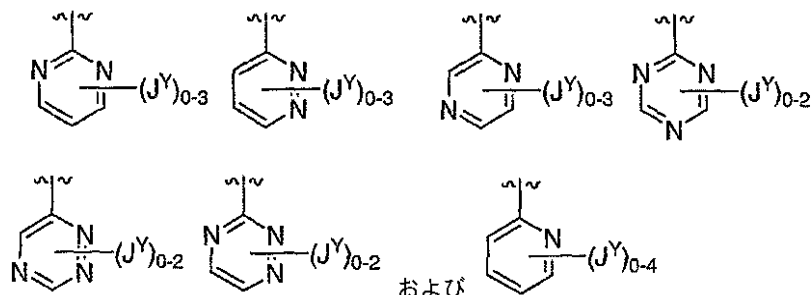
【請求項 7】

R^3 および R^4 が、それぞれ独立して、 $U_m - V$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

Z が結合であり、そして、R が、

【化 7】



10

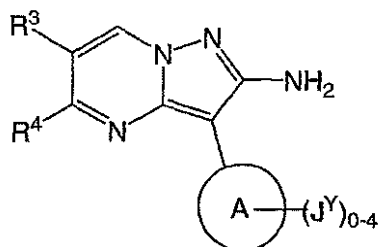
から選択される、請求項 1 記載の化合物。

20

【請求項 9】

前記化合物が、式 I I :

【化 1 0】



II

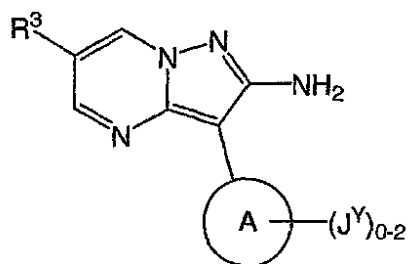
30

(式中、環 A は Y である) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 0】

前記化合物が、式 I I I :

【化 1 1】



III

40

(式中、
 R^3 は、ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、 $N(R^5)_2$ 、 CN 、 NO_2 または $U_m - V$ である)

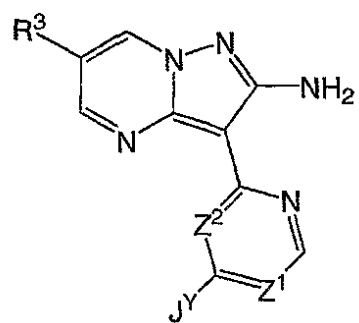
の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項 9 記載の化合物。

50

【請求項 11】

前記化合物が、式 I V :

【化 14】



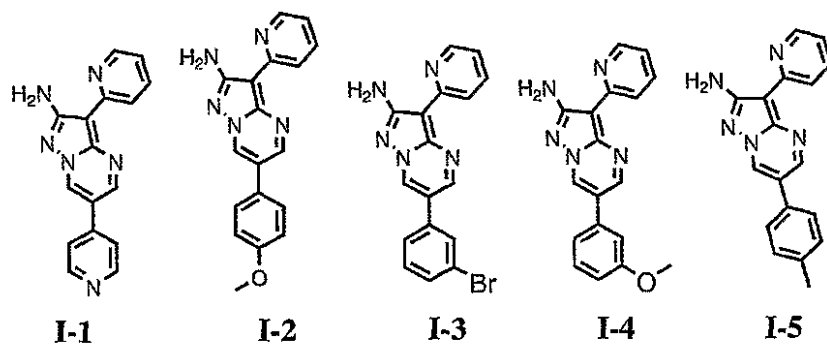
IV

(式中、各 Z¹ および Z² のそれぞれは、C H または N である) の化合物である、請求項 10 記載の化合物。

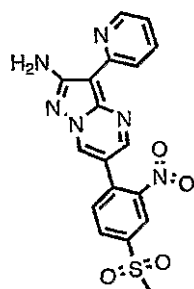
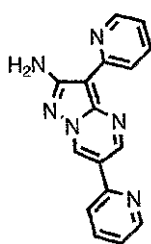
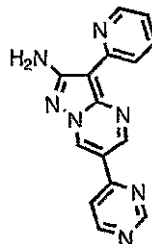
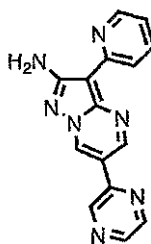
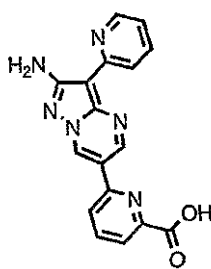
【請求項 12】

以下：

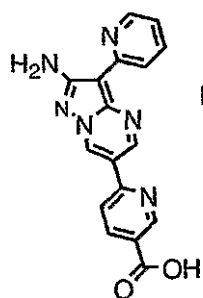
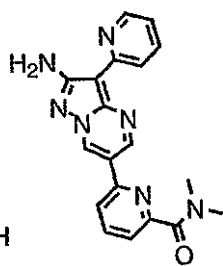
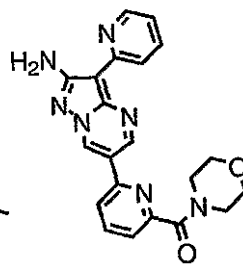
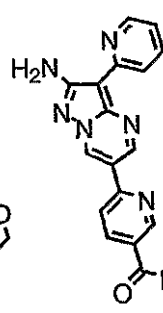
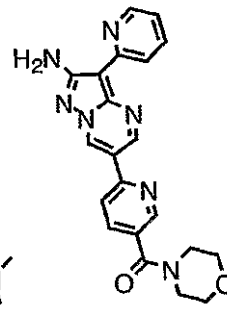
【化 19】



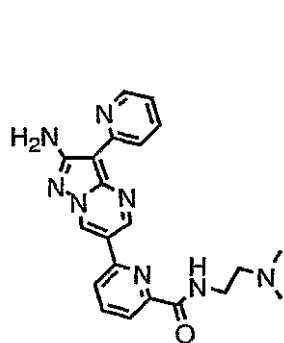
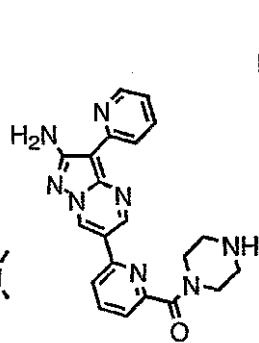
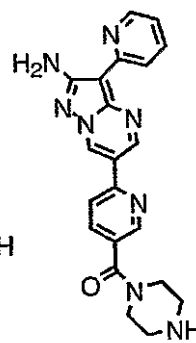
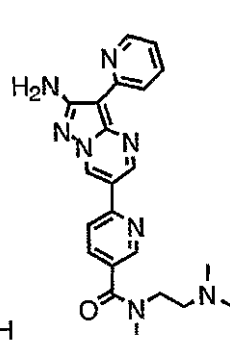
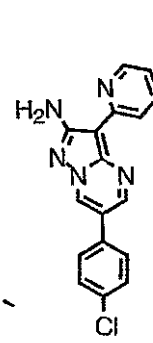
【化 2 8 6】

**I-6****I-7****I-8****I-9****I-10**

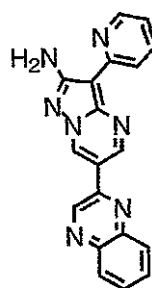
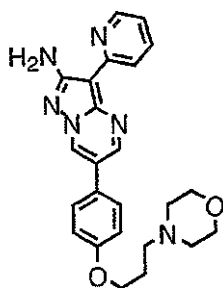
10

**I-11****I-12****I-13****I-14****I-15**

20

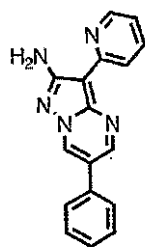
**I-16****I-17****I-18****I-19****I-20**

30

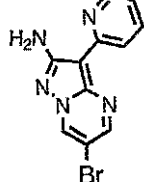
**I-21****I-22**

40

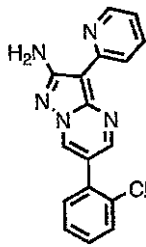
【化 2 1】



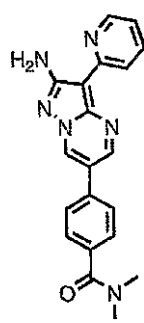
II-1



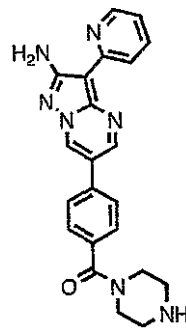
II-2



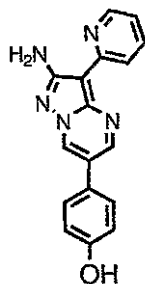
II-3



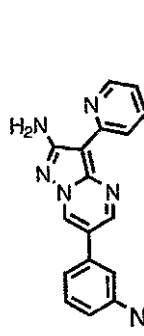
II-4



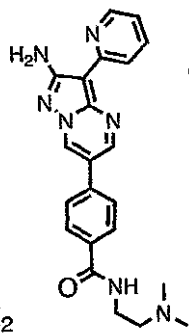
II-5



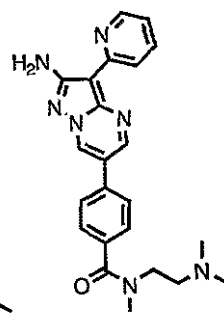
II-6



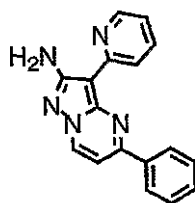
II-8



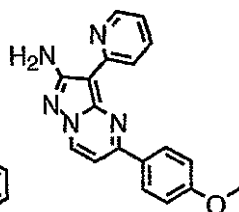
II-9



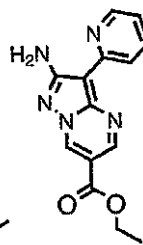
II-10



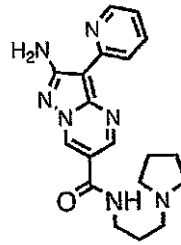
III-1



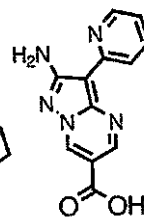
III-2



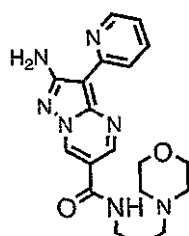
IV-1



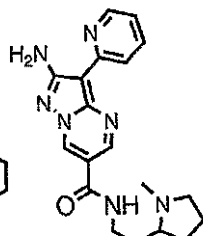
IV-2



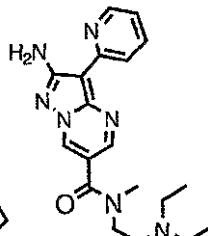
IV-3



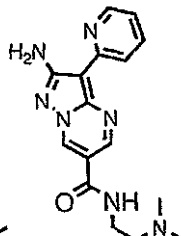
IV-4



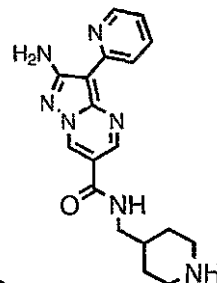
IV-5



IV-6



IV-7



IV-8

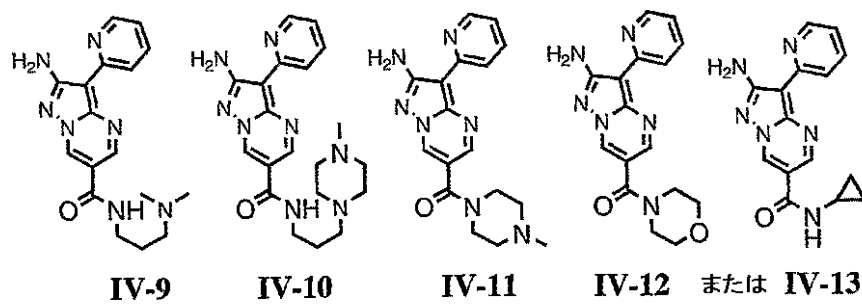
10

20

30

40

【化 2 8 7】

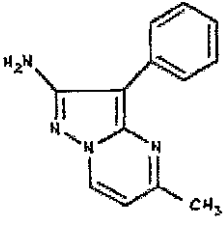
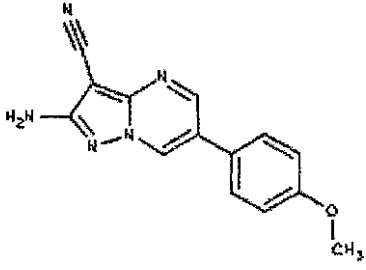


から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 3】

以下：

【化 2 8 8 】

化合物番号(V-)	化合物
1	
2	

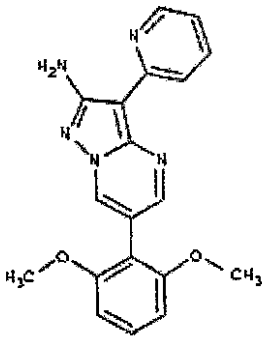
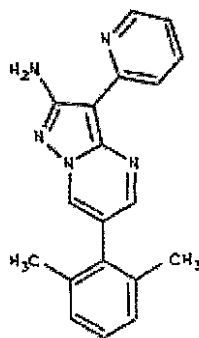
10

20

30

40

【化 5 1】

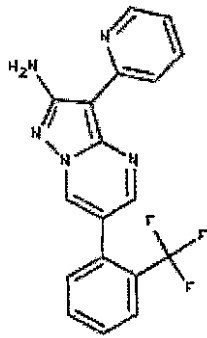
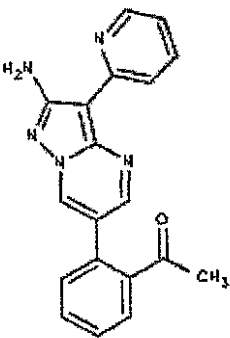
化合物番号(V-)	化合物
3	
4	

10

20

30

【化 5 2】

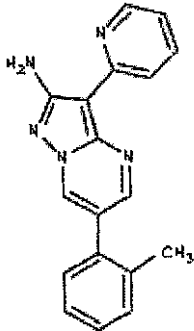
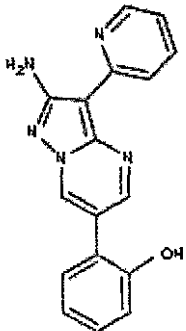
化合物番号(V-)	化合物
5	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2-c1ccccc1C(F)(F)F</chem>
6	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2-c1ccccc1C(=O)C</chem>

10

20

30

【化 5 3】

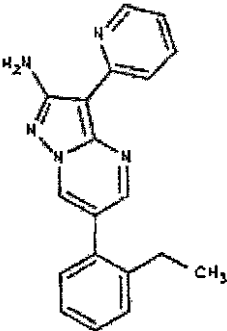
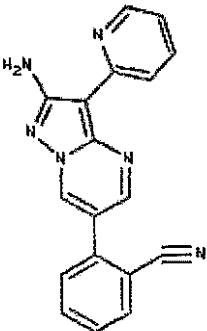
化合物番号(V-)	化合物
7	 <chem>Cc1cccc(c1)-c2cc3nc4c(ncn4)c(c3)nc5cccnc25</chem>
8	 <chem>Oc1cccc(c1)-c2cc3nc4c(ncn4)c(c3)nc5cccnc25</chem>

10

20

30

【化 5 4】

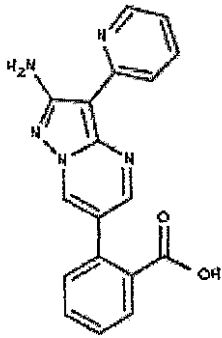
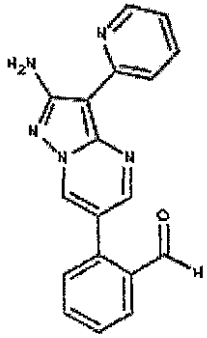
化合物番号(V-)	化合物
9	
10	

10

20

30

【化 5 5】

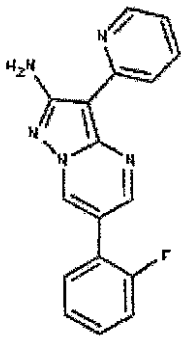
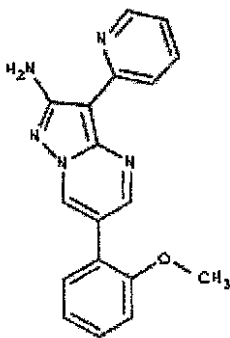
化合物番号(V-)	化合物
11	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2c1ccc(cc1C(=O)O)c3ccncc3</chem>
12	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2c1ccc(cc1C=O)c3ccncc3</chem>

10

20

30

【化 5 6】

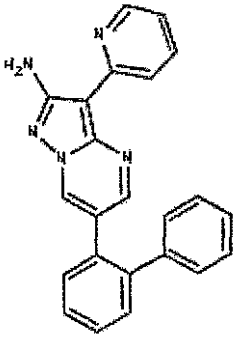
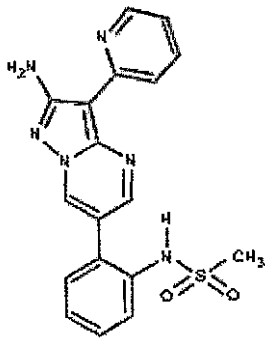
化合物番号(V-)	化合物
13	 <chem>Nc1ccc(cc1)-c2nc3cc(ccn3n2)-c4ccccc4F</chem>
14	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)-c2cc3cc(ccn3n2)-c4ccccc4N</chem>

10

20

30

【化 5 7】

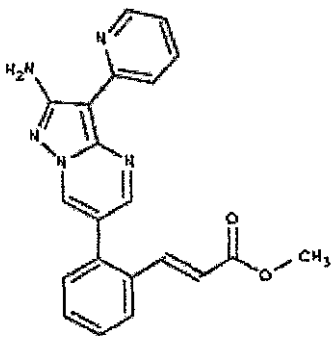
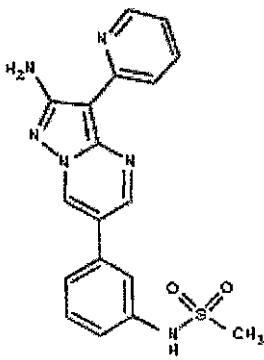
化合物番号(V-)	化合物
15	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1)-c1ccccc1-c2ccccc2</chem>
16	 <chem>CS(=O)(=O)Nc1cc2c(ncn2c1-c1ccccc1)-c1ccccc1</chem>

10

20

30

【化 5 8】

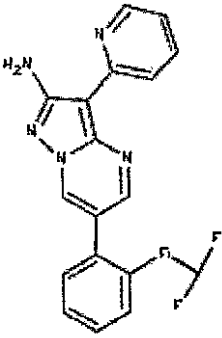
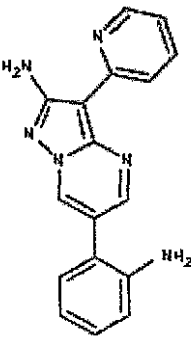
化合物番号(V-)	化合物
17	 <chem>COC(=O)/C=C/c1ccccc1-c2cc3nc4c(ncn3c2c4)c5ccccc5N</chem>
18	 <chem>CS(=O)(=O)c1cccc1-c2cc3nc4c(ncn3c2c4)c5ccccc5N</chem>

10

20

30

【化 5 9】

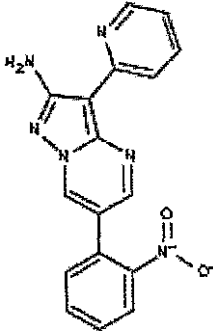
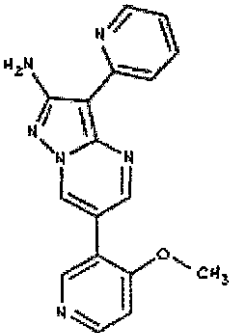
化合物番号(V-)	化合物
19	 <chem>Nc1cc2c(c1)nc3cc(Cc4ccccc4C(F)(F)F)nc3n2-c5ccncc5</chem>
20	 <chem>Nc1cc2c(c1)nc3cc(Cc4ccccc4N)nc3n2-c5ccncc5</chem>

10

20

30

【化 6 0】

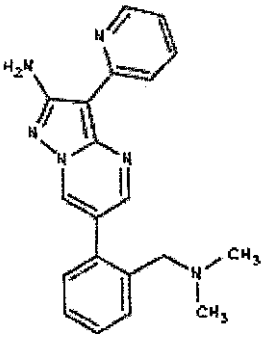
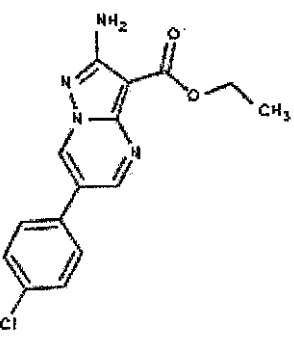
化合物番号(V-)	化合物
21	
22	

10

20

30

【化 6 1】

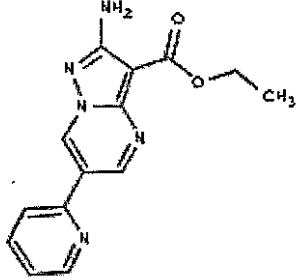
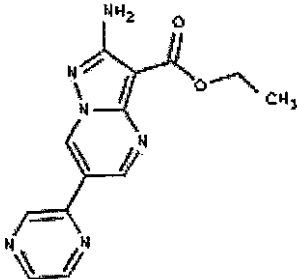
化合物番号(V-)	化合物
23	
24	

10

20

30

【化 6 2】

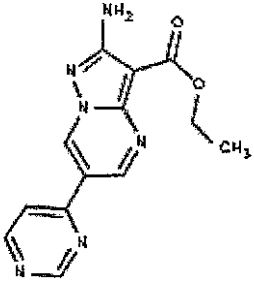
化合物番号(V-)	化合物
25	 <chem>CCOC(=O)c1nc2c(ncn2C=C1c1ccncc1)N</chem>
26	 <chem>CCOC(=O)c1nc2c(ncn2C=C1c1ccncc1)N</chem>

10

20

30

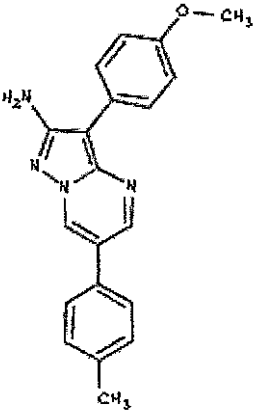
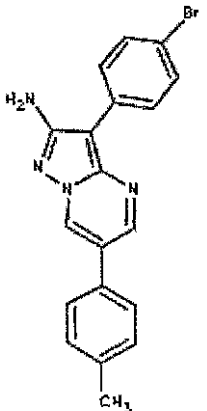
【化 2 8 9】

化合物番号(V-)	化合物
27	 <chem>CCOC(=O)c1nc(N)c2nc(C3=CC=CC=N3)nc2n1</chem>

10

20

【化 6 4】

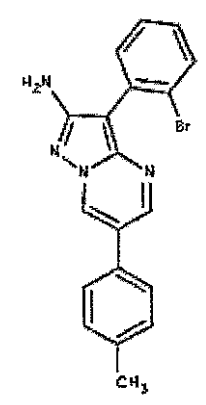
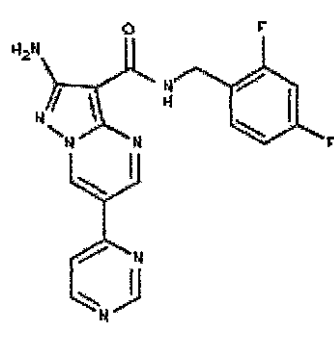
化合物番号(V-)	化合物
29	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2nc3cc(ccn3n2)C4=CC=C(C)C4</chem>
30	 <chem>BrC1=CC=C(C=C1)-c2nc3cc(ccn3n2)C4=CC=C(C)C4</chem>

10

20

30

【化 6 5】

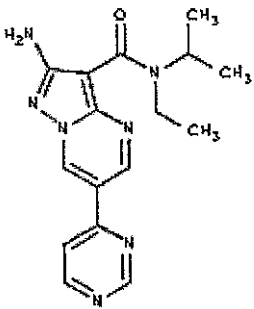
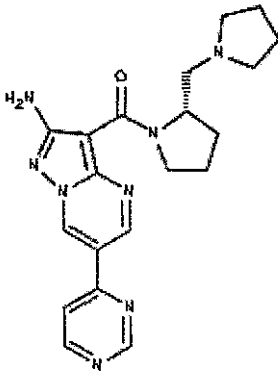
化合物番号(V-)	化合物
31	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc(Cc3ccccc3Br)cn2Cc4ccc(C)cc4</chem>
32	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc(C(=O)Nc3cc(F)cc(F)c3)cn2Cc4ccncc4</chem>

10

20

30

【化 6 6】

化合物番号(V-)	化合物
33	
34	

10

20

30

【化 6 7】

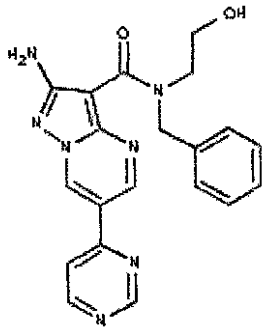
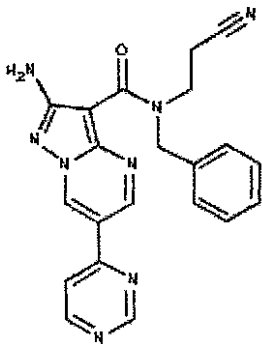
化合物番号(V-)	化合物
35	 <chem>CN(C)CCNC(=O)c1nc2c(ncn2c1-c1cccnc1)Cc3ccncc3</chem>
36	 <chem>CNCCNC(=O)c1nc2c(ncn2c1-c1cccnc1)Cc3ccncc3</chem>

10

20

30

【化 6 8】

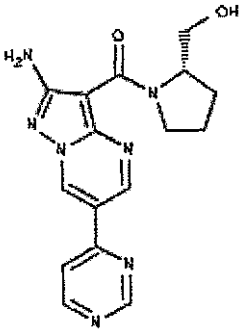
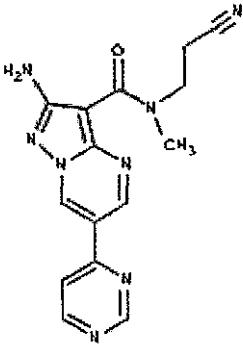
化合物番号(V-)	化合物
37	
38	

10

20

30

【化 6 9】

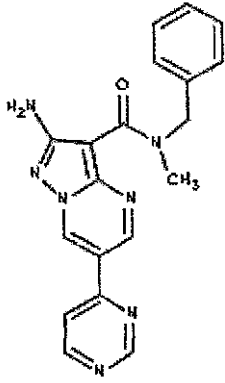
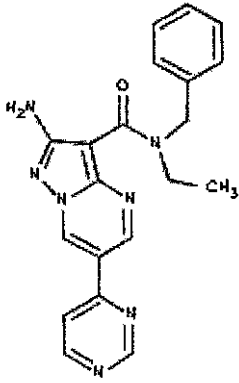
化合物番号(V-)	化合物
39	
40	

10

20

30

【化 7 0】

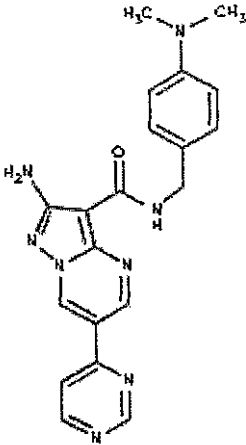
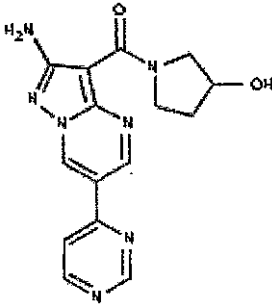
化合物番号(V-)	化合物
41	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccncc1)C(=O)N(C)Cc1ccccc1</chem>
42	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccncc1)C(=O)N(C)Cc1ccccc1</chem>

10

20

30

【化 7 1】

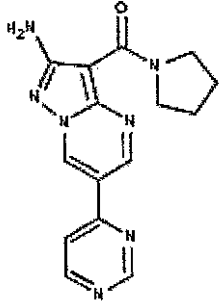
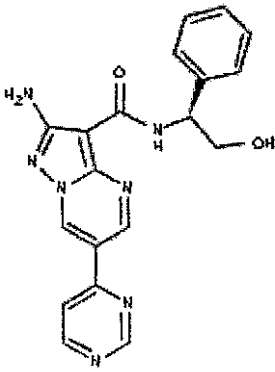
化合物番号(V-)	化合物
43	 <chem>CN(C)c1ccc(cc1)CN(C(=O)c2nc3c(ncn3c2C4=CC=CC=C4)N)C5=CC=CC=C5</chem>
44	 <chem>OCCN(C(=O)c1nc2c(ncn2c1C3=CC=CC=C3)N)C4=CC=CC=C4</chem>

10

20

30

【化 7 2】

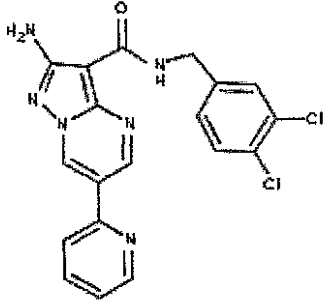
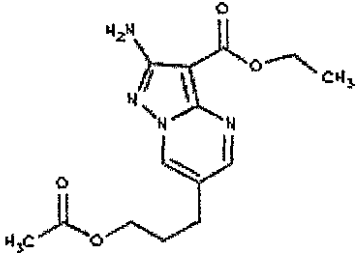
化合物番号(V-)	化合物
45	
46	

10

20

30

【化 7 3】

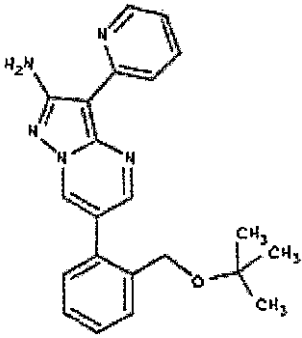
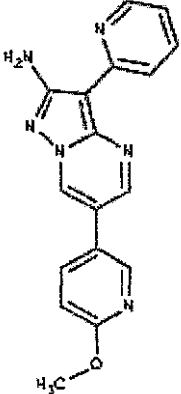
化合物番号(V-)	化合物
47	 <chem>Nc1nc2cc(ccc2n1)C3=CC=CC=C3C(=O)NCC4=CC=C(Cl)C(Cl)=C4</chem>
48	 <chem>CCOC(=O)c1nc2cc(ccc2n1)C(=O)OCCCC(=O)C</chem>

10

20

30

【化 7 4】

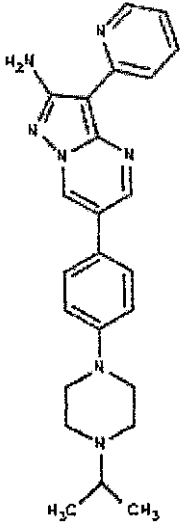
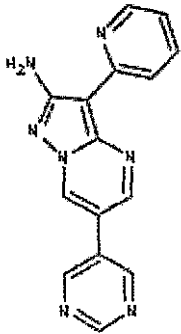
化合物番号(V-)	化合物
49	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc(C3=CC=C(C=C3)COC(C)(C)C)cc2-c4ccncc4</chem>
50	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc(C3=CC=C(C=C3)OC)cc2-c4ccncc4</chem>

10

20

30

【化 7 5】

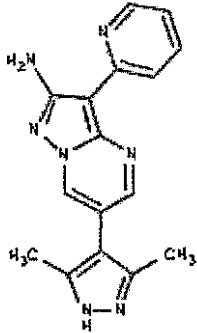
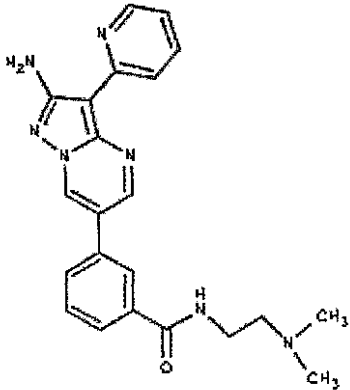
化合物番号(V-)	化合物
51	 <chem>Nc1nc2nc3cc(ccn3c2n1)C4=CC=C(C=C4)N5CCN(CC5C6)C(C)C</chem>
52	 <chem>Nc1nc2nc3cc(ccn3c2n1)C4=CC=C(C=C4)C5=CC=CC=N5</chem>

10

20

30

【化 7 6】

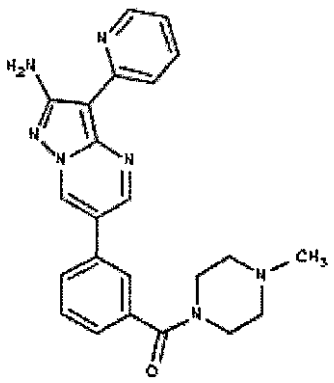
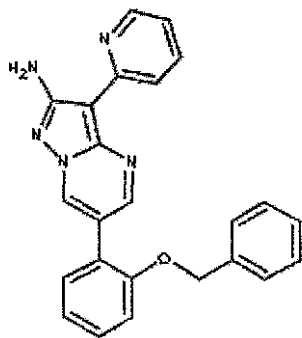
化合物番号(V-)	化合物
53	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c3cc4c(c1)nn(C)cn4C)c5ccccc5</chem>
54	 <chem>CN(C)CCNC(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3c(ncn3c4cc5c(c2)nn(C)c5c6ccccc64)N</chem>

10

20

30

【化 7 7】

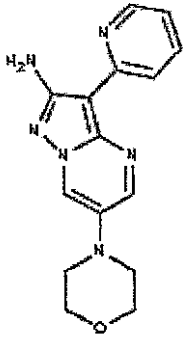
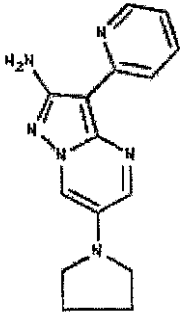
化合物番号(V-)	化合物
55	 <chem>CN1CCN(CC1)C(=O)c2ccc(cc2)-c3cc4nc5c(ncn45)c(N)c6ccccc63</chem>
56	 <chem>c1ccc(cc1)COc2ccc(cc2)-c3cc4nc5c(ncn45)c(N)c6ccccc63</chem>

10

20

30

【化 7 8】

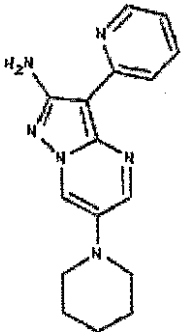
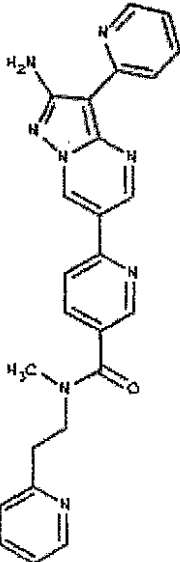
化合物番号(V-)	化合物
57	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc(C3=CC=CC=C3N)cn2C4CCOCC4</chem>
58	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc(C3=CC=CC=C3N)cn2C4CCCN4</chem>

10

20

30

【化 7 9】

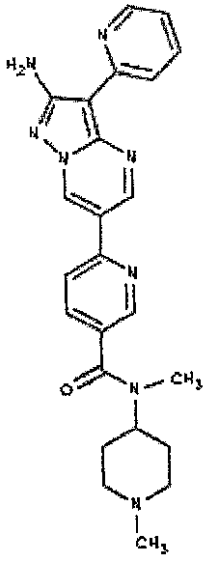
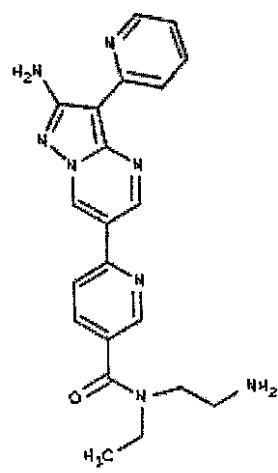
化合物番号(V-)	化合物
59	
60	

10

20

30

【化 8 0】

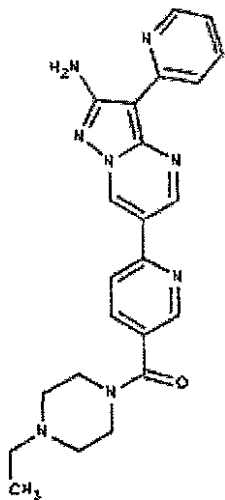
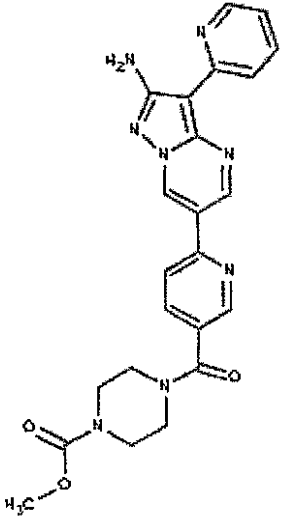
化合物番号(V-)	化合物
61	 <p>Chemical structure of compound 61: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4 and a 4-(4-(dimethylaminyl)phenyl)pyridin-2-yl group at position 7. The dimethylaminyl group consists of a nitrogen atom bonded to two methyl groups and a 4-piperidinyl group.</p>
62	 <p>Chemical structure of compound 62: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4 and a 4-(4-(2-aminoethyl)ethyl)pyridin-2-yl group at position 7. The side chain consists of a nitrogen atom bonded to an ethyl group and a 2-aminoethyl group.</p>

10

20

30

【化 8 1】

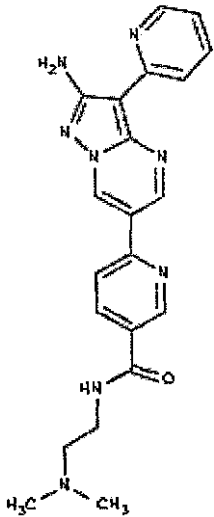
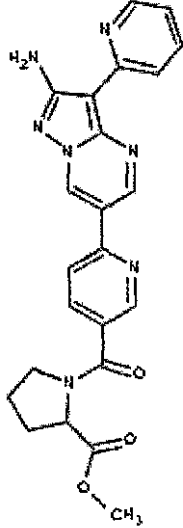
化合物番号(V-)	化合物
63	
64	

10

20

30

【化 8 2】

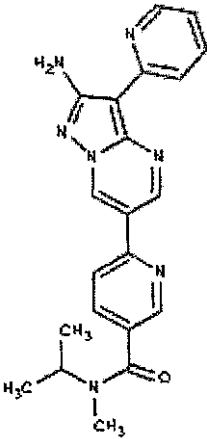
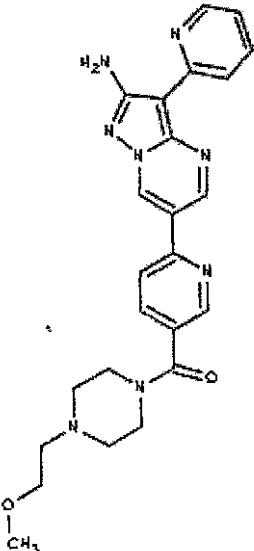
化合物番号(V-)	化合物
65	 <chem>CCN(C)CCNC(=O)c1ccc2nc3cc(C(=N)N)c4ccccc4n3cc2n1</chem>
66	 <chem>COC(=O)C1CCCN1C(=O)c2ccc3nc4cc(C(=N)N)c5ccccc5n4cc3n2</chem>

10

20

30

【化 8 3】

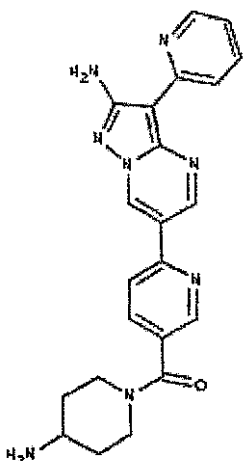
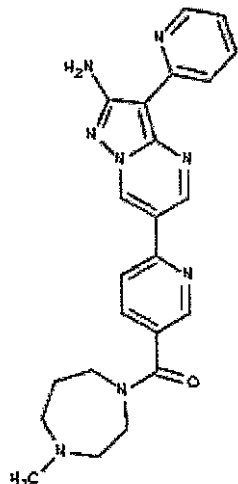
化合物番号(V-)	化合物
67	 <p>Chemical structure of compound 67: A triazole ring system substituted with a pyridine ring at position 4 and a 2-aminophenyl group at position 5. The triazole ring is also substituted with a 4-(2-methyl-2-propionylaminoethyl)phenyl group at position 2. The pyridine ring is substituted with a 4-(2-methyl-2-propionylaminoethyl)phenyl group at position 4. The 2-aminophenyl group is substituted with a 4-(2-methyl-2-propionylaminoethyl)phenyl group at position 2.</p>
68	 <p>Chemical structure of compound 68: A triazole ring system substituted with a pyridine ring at position 4 and a 2-aminophenyl group at position 5. The triazole ring is also substituted with a 4-(2-methyl-2-propionylaminoethyl)phenyl group at position 2. The pyridine ring is substituted with a 4-(2-methyl-2-propionylaminoethyl)phenyl group at position 4. The 2-aminophenyl group is substituted with a 4-(2-methyl-2-propionylaminoethyl)phenyl group at position 2.</p>

10

20

30

【化 8 4】

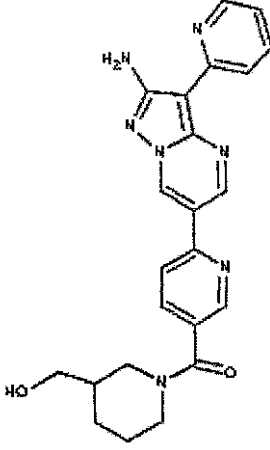
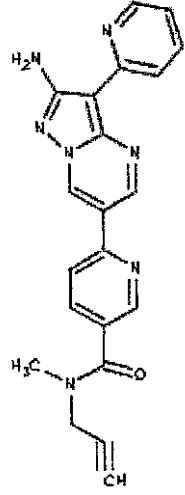
化合物番号(V-)	化合物
69	
70	

10

20

30

【化 8 5】

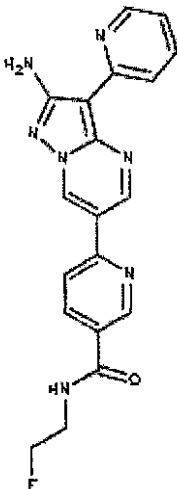
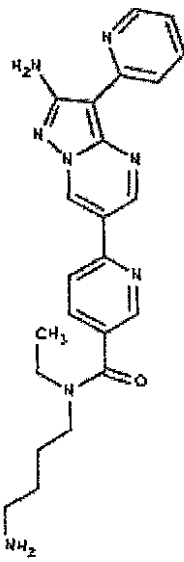
化合物番号(V-)	化合物
71	 <p>Chemical structure of compound 71: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4, a 4-pyridyl group at position 6, and a (4-hydroxymethylpiperidin-1-yl)carbamoyl group at position 2.</p>
72	 <p>Chemical structure of compound 72: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4, a 4-pyridyl group at position 6, and a (3-ethynylpropyl)(methyl)carbamoyl group at position 2.</p>

10

20

30

【化 8 6】

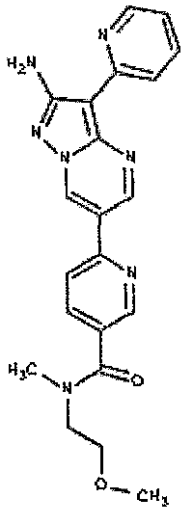
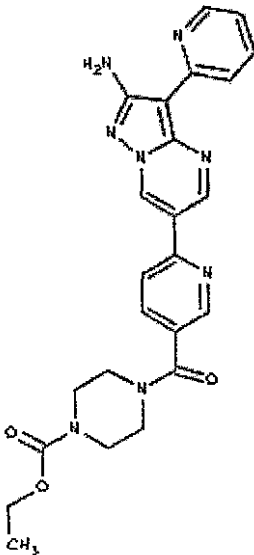
化合物番号(V-)	化合物
73	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3c2c4ccccc4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C(=O)NCCF</chem>
74	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3c2c4ccccc4C5=CC=CC=C5C(=O)N(C)CCCCN</chem>

10

20

30

【化 8 7】

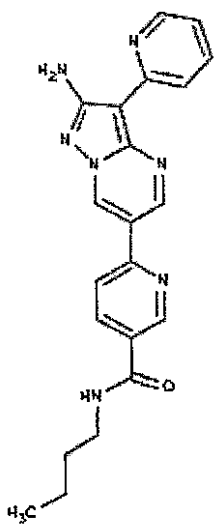
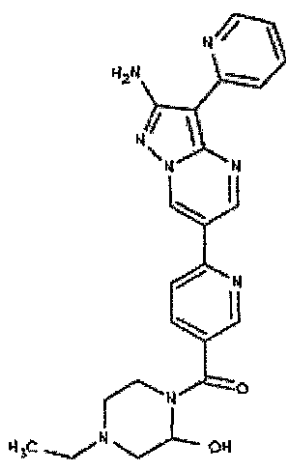
化合物番号(V-)	化合物
75	 <chem>COCCNC(=O)c1ccncc1-c2cc3nc4c(ncn3c2c5ccccc5n4)N</chem>
76	 <chem>COCC(=O)N1CCN(CC1)C(=O)c2ccncc2-c3cc4nc5c(ncn3c4c6ccccc6n5)N</chem>

10

20

30

【化 8 8】

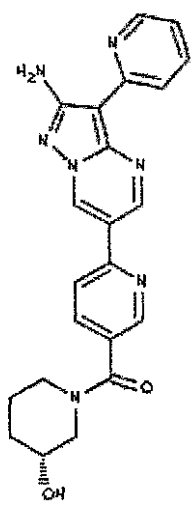
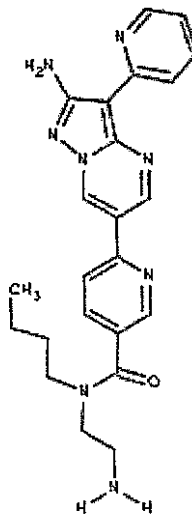
化合物番号(V-)	化合物
77	 <chem>Nc1ccc(cc1)C2=C(N)N=C3C(=N2)C=C(C=C3)C4=CC=CC(=C4)C(=O)NCCCC</chem>
78	 <chem>Nc1ccc(cc1)C2=C(N)N=C3C(=N2)C=C(C=C3)C4=CC=CC(=C4)C(=O)N5CCN(CC5)CO</chem>

10

20

30

【化 8 9】

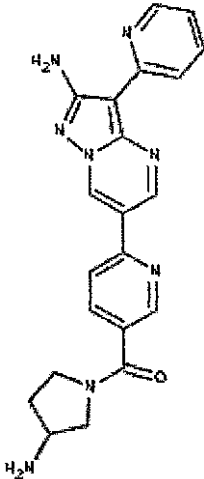
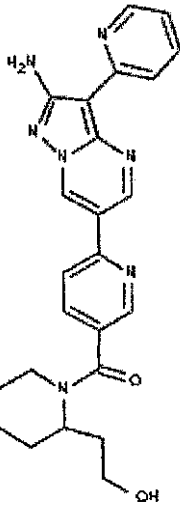
化合物番号(V-)	化合物
79	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2c1ccc(cc1)C(=O)N3CCCC[C@H]3O</chem>
80	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2c1ccc(cc1)C(=O)NCCCCN</chem>

10

20

30

【化 9 0】

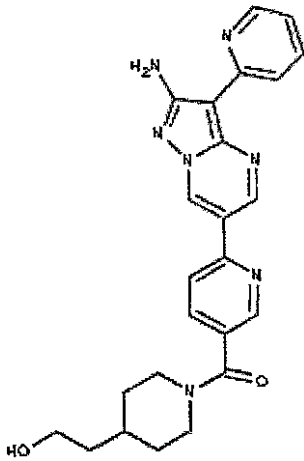
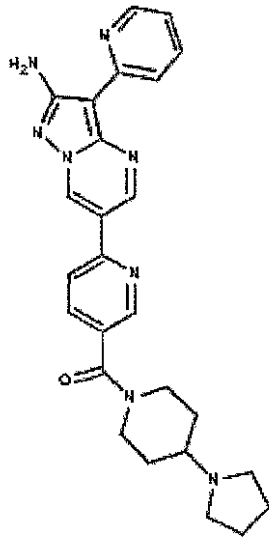
化合物番号(V-)	化合物
81	 <p>Chemical structure of compound 81: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4 and a 4-(4-aminopiperidin-1-yl)pyridin-2-yl group at position 6.</p> <chem>Nc1ccc2c(c1)n3c2nc4cc(ccn4)cc3c5ccc(cc5n3)C(=O)N6CCCC6N</chem>
82	 <p>Chemical structure of compound 82: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4 and a 4-(4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl group at position 6.</p> <chem>Nc1ccc2c(c1)n3c2nc4cc(ccn4)cc3c5ccc(cc5n3)C(=O)N6CCCCC6CCO</chem>

10

20

30

【化 9 1】

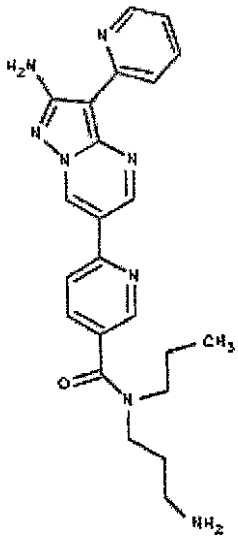
化合物番号(V-)	化合物
83	 <p>Chemical structure of compound 83: A 4-((4-(3-(4-aminophenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)phenyl)carbamoyl)piperidine-3-ylmethanol derivative. The structure features a piperidine ring with a hydroxymethyl group at position 3 and a carbonyl group at position 4. The carbonyl is linked to a 4-aminophenyl group, which is further connected to a 1H-imidazo[4,5-b]pyridine system at its 2-position. A 4-aminophenyl group is attached to the 4-position of the imidazopyridine system.</p>
84	 <p>Chemical structure of compound 84: A 4-((4-(3-(4-aminophenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)phenyl)carbamoyl)piperidine-3-ylmethanol derivative. The structure features a piperidine ring with a carbonyl group at position 4, which is linked to a 4-aminophenyl group. The 4-aminophenyl group is connected to a 1H-imidazo[4,5-b]pyridine system at its 2-position. A 4-aminophenyl group is attached to the 4-position of the imidazopyridine system. The piperidine ring is also substituted with a 3-(4-aminophenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl group at position 3.</p>

10

20

30

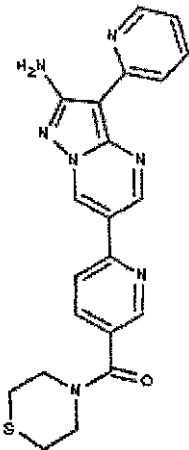
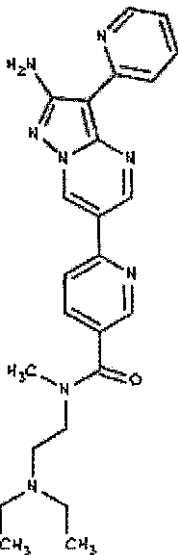
【化 2 9 0】

化合物番号(V-)	化合物
85	 <p>The chemical structure of compound 85 is a complex molecule featuring a central pyrimidine ring. This ring is substituted at the 2-position with a 4-aminophenyl group (a benzene ring with an amino group, -NH₂, at the para position). At the 6-position of the pyrimidine ring, there is a 4-((4-aminobutyl)amino)-2-methylphenyl group. This group consists of a benzene ring with a methyl group (-CH₃) at the 2-position and a 4-aminobutylamino group (-NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂) at the 4-position. The pyrimidine ring also has an amino group (-NH₂) at the 4-position and is fused to an imidazole ring at the 5-position.</p>

10

20

【化 9 3】

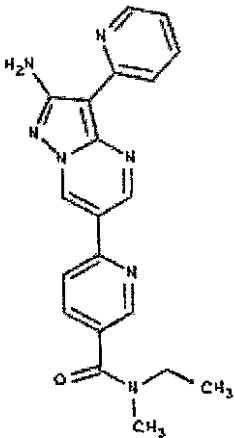
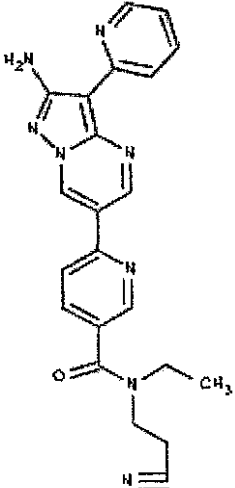
化合物番号(V-)	化合物
87	
88	

10

20

30

【化 9 4】

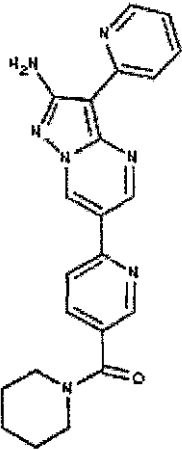
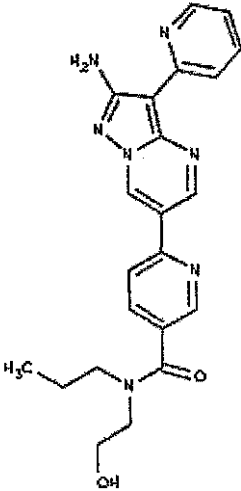
化合物番号(V-)	化合物
89	 <chem>CC(C)NC(=O)c1ccc(cc1-c2ccncc2-c3nc4c(ncn4)C(=N)N5C=CC=CC=C5)C6=CC=CC=C6N</chem>
90	 <chem>CC(C)N(CC#N)C(=O)c1ccc(cc1-c2ccncc2-c3nc4c(ncn4)C(=N)N5C=CC=CC=C5)C6=CC=CC=C6N</chem>

10

20

30

【化 9 5】

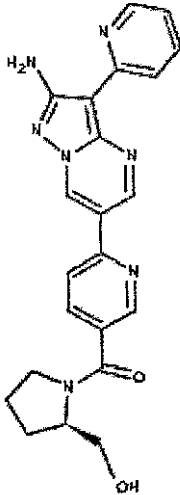
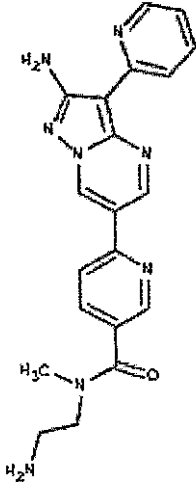
化合物番号(V-)	化合物
91	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc(C(=O)N3CCCCC3)c2-c1ccc(N)cc1</chem>
92	 <chem>CC(CO)N(C(=O)c1ccc(N)cc1-c1cc2c(c1)nc(N)c2-c1ccc(N)cc1)C</chem>

10

20

30

【化 9 6】

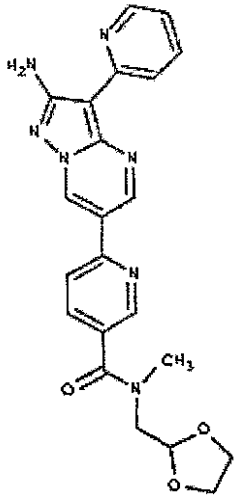
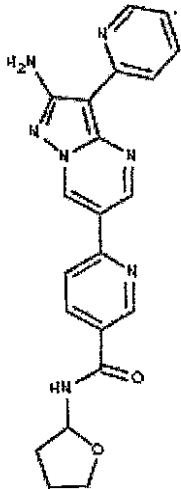
化合物番号(V-)	化合物
93	 <chem>Nc1nc2c(c1)ncn2c3ccccc3NC(=O)NCCO</chem>
94	 <chem>Nc1nc2c(c1)ncn2c3ccccc3NC(=O)NCCN</chem>

10

20

30

【化 9 7】

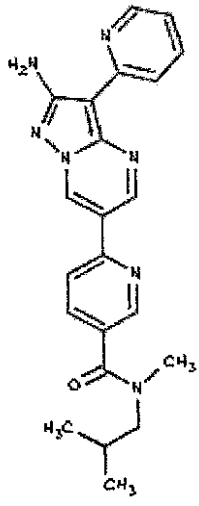
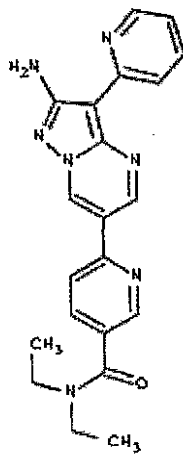
化合物番号(V-)	化合物
95	 <chem>CN(C)CC1OCCO1C(=O)c2ccc(cc2-c3cc4nc5c(c3n5)nc6ccccc6n4)nc7ccccc7</chem>
96	 <chem>O=C(NC1CCCC1)c2ccc(cc2-c3cc4nc5c(c3n5)nc6ccccc6n4)nc7ccccc7</chem>

10

20

30

【化 9 8】

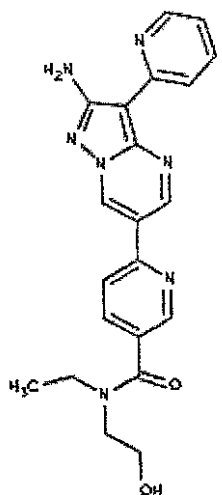
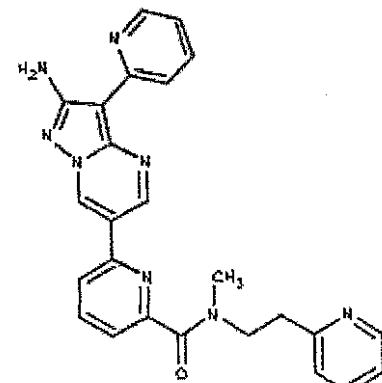
化合物番号(V-)	化合物
97	 <chem>CC(C)CN(C)C(=O)c1ccc(cc1-c2ccncc2-c3cc4c(c3)nn5c4c(c3)nc6ccccc6n5)nc6ccccc6n5</chem>
98	 <chem>CCN(CC)C(=O)c1ccc(cc1-c2ccncc2-c3cc4c(c3)nn5c4c(c3)nc6ccccc6n5)nc6ccccc6n5</chem>

10

20

30

【化 9 9】

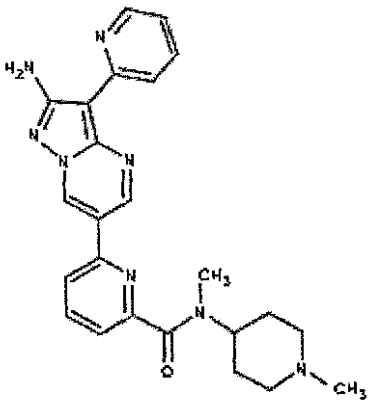
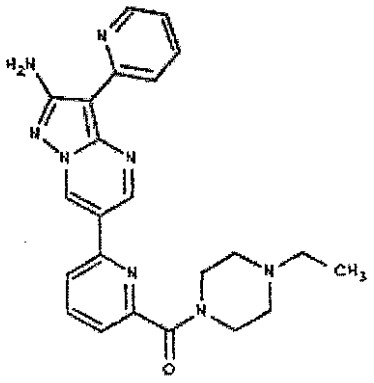
化合物番号(V-)	化合物
99	 <chem>CCN(CC(=O)c1cccnc1)c2cc3c(c2)c4c(c3)nc5ccccc5n4</chem>
100	 <chem>CCN(CC(=O)c1cccnc1)c2cc3c(c2)c4c(c3)nc5ccccc5n4</chem>

10

20

30

【化 1 0 0】

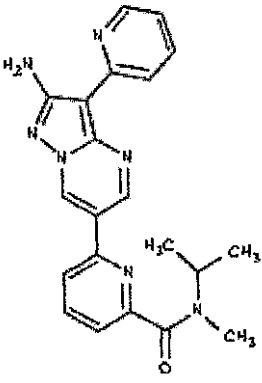
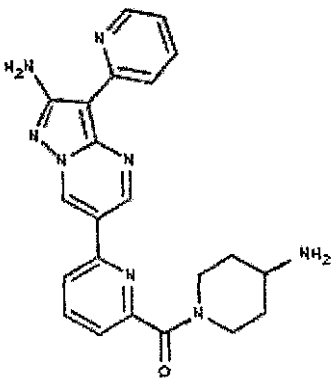
化合物番号(V-)	化合物
101	 <p>Chemical structure of compound 101: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a phenyl ring at position 7 and an amino group at position 8. The phenyl ring is further substituted at the para position with a pyridine ring, which is linked via its 3-position to a carbonyl group. This carbonyl group is part of an amide linkage to a 4-methylpiperidine ring.</p> <chem>CN1CCN(CC1)C(=O)c2ccc(cc2-c3cc4nc5c(c3)nc6c5c4n[nH]6)c7ccccc7</chem>
102	 <p>Chemical structure of compound 102: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a phenyl ring at position 7 and an amino group at position 8. The phenyl ring is further substituted at the para position with a pyridine ring, which is linked via its 3-position to a carbonyl group. This carbonyl group is part of an amide linkage to a 1-ethylpiperidine ring.</p> <chem>CCN1CCN(CC1)C(=O)c2ccc(cc2-c3cc4nc5c(c3)nc6c5c4n[nH]6)c7ccccc7</chem>

10

20

30

【化 1 0 1】

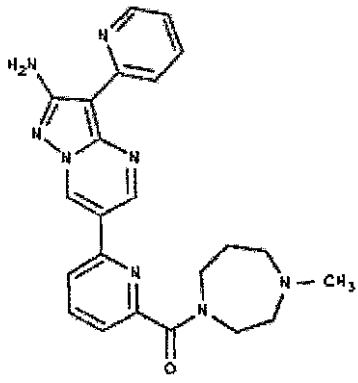
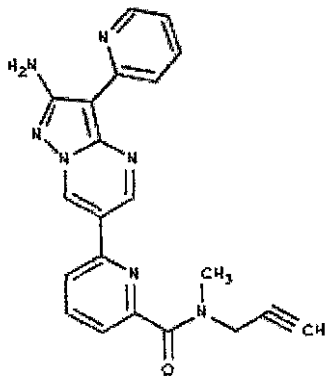
化合物番号(V-)	化合物
103	 <p>Chemical structure of compound 103: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. At position 4, there is a 4-aminophenyl group. At position 7, there is a 2-(dimethylamino)pyridin-5-yl group. At position 8, there is a 2-aminophenyl group.</p>
104	 <p>Chemical structure of compound 104: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. At position 4, there is a 4-aminophenyl group. At position 7, there is a 2-aminophenyl group. At position 8, there is a 2-(aminomethyl)pyridin-5-yl group.</p>

10

20

30

【化 1 0 2】

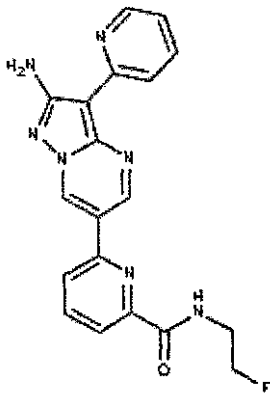
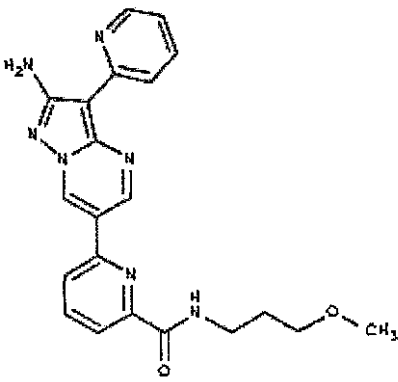
化合物番号(V-)	化合物
105	 <p>Chemical structure of compound 105: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 4-aminophenyl group at position 7 and a 4-(4-methylpiperidin-1-yl)-2-pyridyl group at position 4.</p> <chem>Nc1ccc(cc1)c2nc3cc(ccn3c2)c4ccc(cc4)C(=O)N5CCN(C)CC5</chem>
106	 <p>Chemical structure of compound 106: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 4-aminophenyl group at position 7 and a 4-(4-ethynyl-1-methylpiperidin-1-yl)-2-pyridyl group at position 4.</p> <chem>Nc1ccc(cc1)c2nc3cc(ccn3c2)c4ccc(cc4)C(=O)N(C)CC#C</chem>

10

20

30

【化 1 0 3】

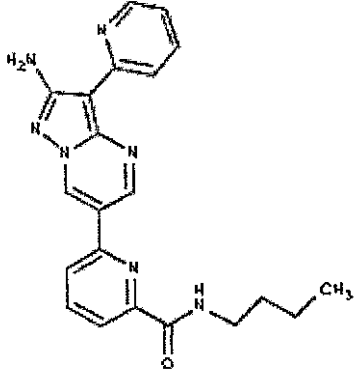
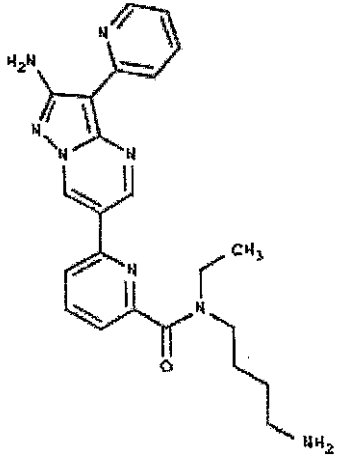
化合物番号(V-)	化合物
107	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3cc(NC(=O)c4cccnc4)cc3n2c5ccncc5</chem>
108	 <chem>COCNCCNC(=O)c1cccnc1-c2cc3c(c1)c4cc(N)cc4n2c5ccncc5</chem>

10

20

30

【化 1 0 4】

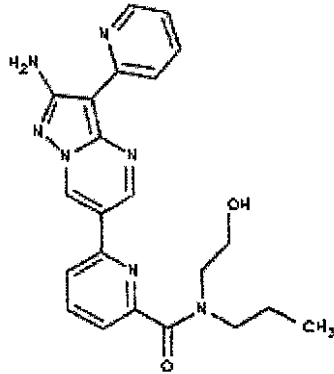
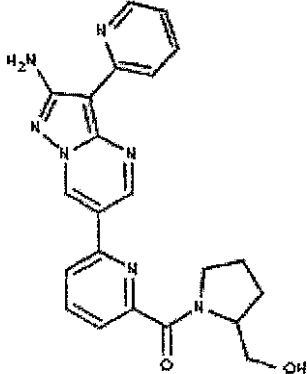
化合物番号(V-)	化合物
109	 <p>Chemical structure of compound 109: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. At position 3, there is an amino group (H_2N) and a pyridin-2-yl group. At position 7, there is a 4-(butylcarbamoyl)pyridin-2-yl group. The butyl chain is represented as $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.</p>
110	 <p>Chemical structure of compound 110: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. At position 3, there is an amino group (H_2N) and a pyridin-2-yl group. At position 7, there is a 4-(N-methyl-4-aminobutylcarbamoyl)pyridin-2-yl group. The side chain is represented as $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$.</p>

10

20

30

【化 1 0 5】

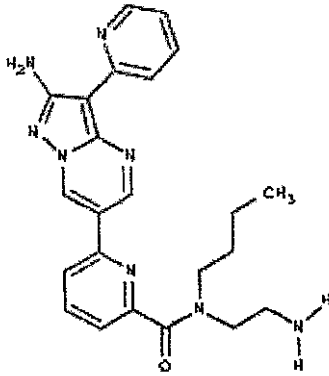
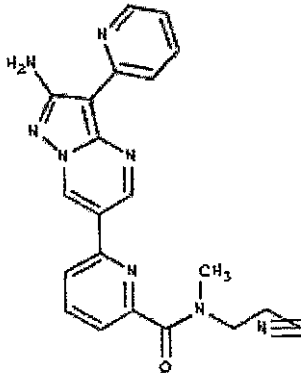
化合物番号(V-)	化合物
111	 <p>Chemical structure of compound 111: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 7 and a 4-(2-((3-hydroxypropyl)amino)carbonyl)phenyl group at position 4.</p> <chem>Nc1ccc2nc3cc(ccn3c2c1)C4=CC=C(C=C4)C(=O)NCCO</chem>
112	 <p>Chemical structure of compound 112: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 7 and a 4-(2-((cyclopentylmethyl)amino)carbonyl)phenyl group at position 4.</p> <chem>Nc1ccc2nc3cc(ccn3c2c1)C4=CC=C(C=C4)C(=O)NCC5CCCC5</chem>

10

20

30

【化 1 0 6】

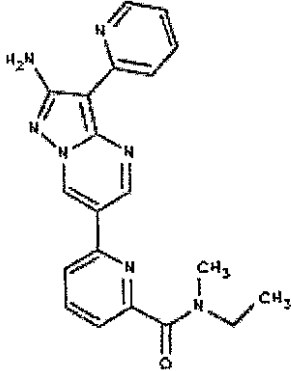
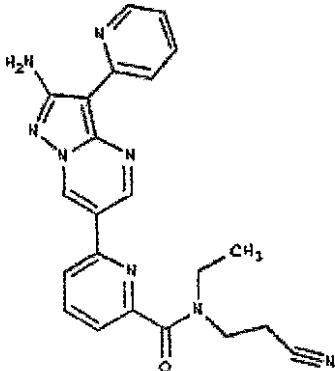
化合物番号(V-)	化合物
113	 <p>Chemical structure of compound 113: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a phenyl ring at position 7 and an amino group at position 8. The pyrimidine ring is further substituted at position 4 with a pyridine ring. The pyridine ring is substituted at position 2 with a carbonyl group, which is linked to a side chain: -N(CH₂CH₂CH₂CH₃)CH₂CH₂NH₂.</p>
114	 <p>Chemical structure of compound 114: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a phenyl ring at position 7 and an amino group at position 8. The pyrimidine ring is further substituted at position 4 with a pyridine ring. The pyridine ring is substituted at position 2 with a carbonyl group, which is linked to a side chain: -N(CH₃)CH₂CH₂NH₂.</p>

10

20

30

【化 1 0 7】

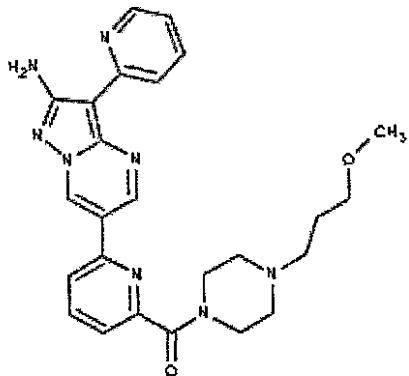
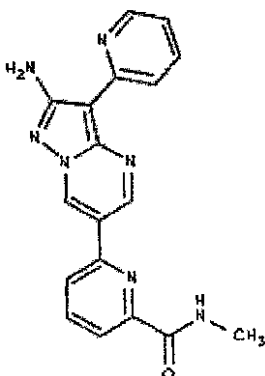
化合物番号(V-)	化合物
115	 <chem>CCN(CC)C(=O)c1ccc(cc1-c2cc3nc4c(c3n2)C(=N)Nc5ccccc54)nc6ccccc6</chem>
116	 <chem>N#CCCCN(C(=O)c1ccc(cc1-c2cc3nc4c(c3n2)C(=N)Nc5ccccc54)nc6ccccc6)c7ccccc7</chem>

10

20

30

【化 1 0 8】

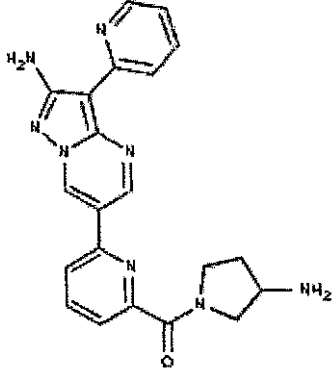
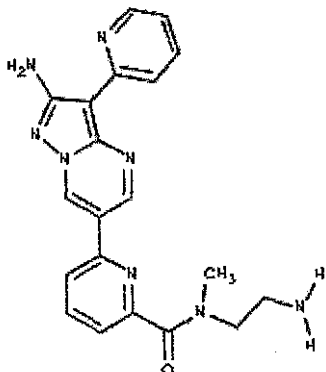
化合物番号(V-)	化合物
117	 <p>Chemical structure of compound 117: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4, a 4-(methoxymethyl)piperidin-1-yl group at position 6, and a 3-pyridyl group at position 7. The pyridine ring is connected to the pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core at its 3-position.</p>
118	 <p>Chemical structure of compound 118: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4, a 4-(methoxymethyl)piperidin-1-yl group at position 6, and a 3-pyridyl group at position 7. The pyridine ring is connected to the pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core at its 3-position.</p>

10

20

30

【化 1 0 9】

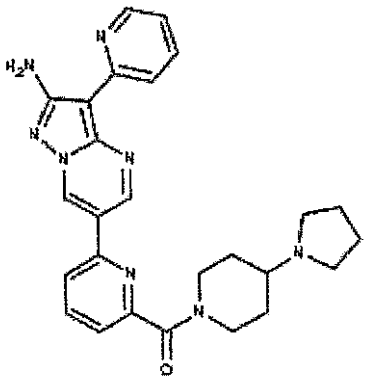
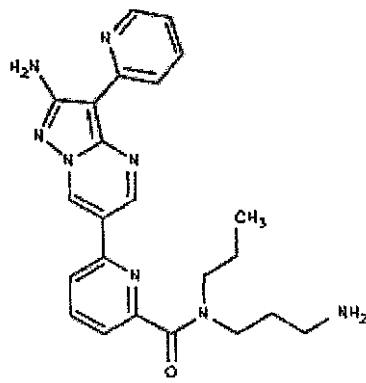
化合物番号(V-)	化合物
119	 <p>Chemical structure of compound 119: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4 and a 2-((4-aminopyrrolidin-1-yl)carbonyl)phenyl group at position 6.</p> <chem>Nc1ccc2nc3c(ncn3c2c1)C(=O)N4CCNC4</chem>
120	 <p>Chemical structure of compound 120: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4 and a 2-((2-aminoethyl)methylcarbamoyl)phenyl group at position 6.</p> <chem>CNCCNC(=O)c1ccc2nc3c(ncn3c2c1)C(=O)N4CCNC4</chem>

10

20

30

【化 1 1 0】

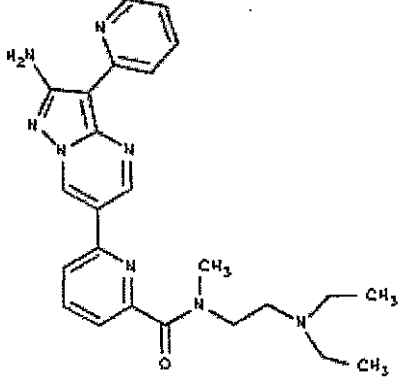
化合物番号(V-)	化合物
121	 <p>Chemical structure of compound 121: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4 and a 2-(cyclohexyl((cyclopentylamino)carbonyl))phenyl group at position 6.</p>
122	 <p>Chemical structure of compound 122: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4 and a 2-(4-aminobutyl((2-methylpropyl)amino)carbonyl)phenyl group at position 6.</p>

10

20

30

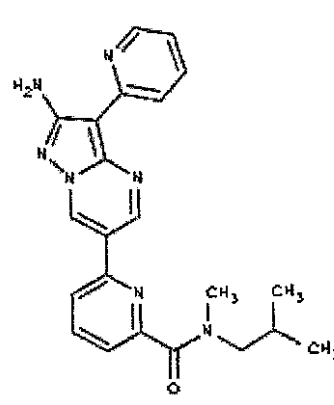
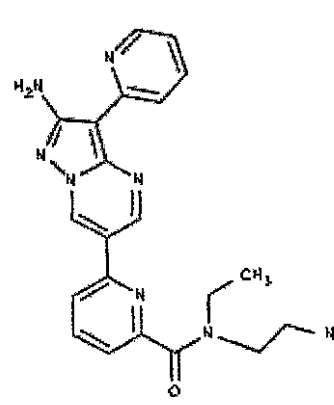
【化 2 9 1】

化合物番号(V-)	化合物
124	 <p>The chemical structure of compound 124 is a complex molecule. It features a central pyrimidine ring. At the 2-position of the pyrimidine, there is a phenyl ring. At the 4-position, there is a pyridine ring. At the 6-position, there is a pyrazole ring. The pyrazole ring has an amino group (-NH₂) at the 3-position and a phenyl ring at the 5-position. The pyridine ring has a carbonyl group (-C(=O)-) at the 3-position, which is part of a tertiary amine chain. The chain consists of a central nitrogen atom bonded to a methyl group (-CH₃) and two ethyl groups (-CH₂CH₃).</p>

10

20

【化 1 1 2】

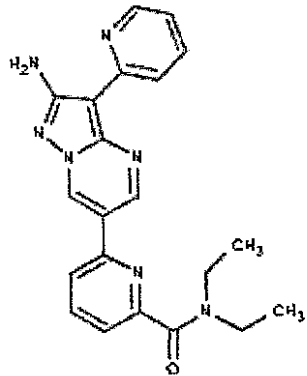
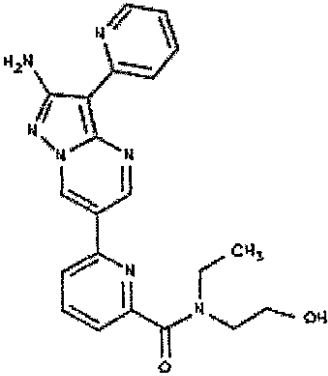
化合物番号(V-)	化合物
125	
126	

10

20

30

【化 1 1 3】

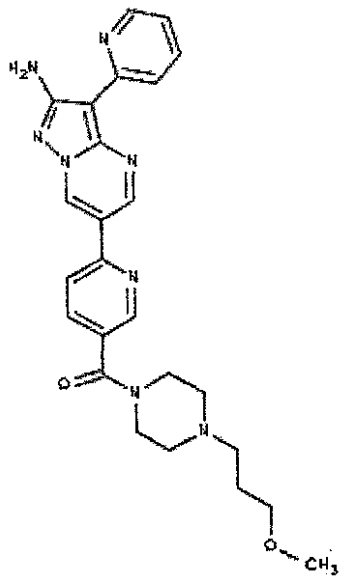
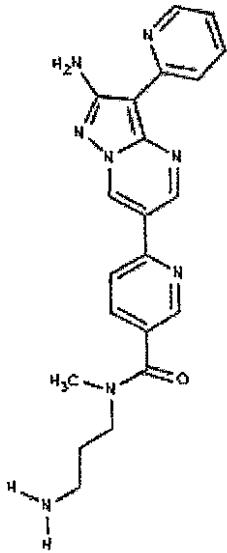
化合物番号(V-)	化合物
127	 <p>Chemical structure of compound 127: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 7 and a 4-(2-(diethylamino)acetyl)phenyl group at position 4.</p> <chem>CCN(CC)C(=O)c1ccc(cc1-c2cc3nc4c(ncn3c2)C(=N)Nc5ccccc5N)cc4</chem>
128	 <p>Chemical structure of compound 128: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 7 and a 4-(2-(2-hydroxyethyl)amino)acetyl)phenyl group at position 4.</p> <chem>CCN(CCO)C(=O)c1ccc(cc1-c2cc3nc4c(ncn3c2)C(=N)Nc5ccccc5N)cc4</chem>

10

20

30

【化 1 1 4】

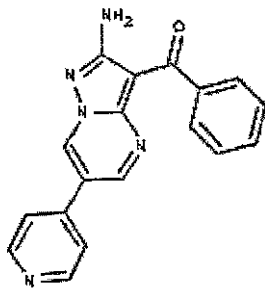
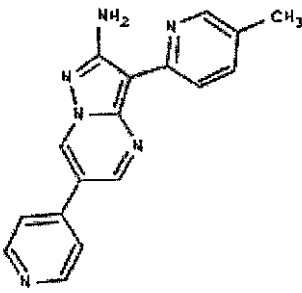
化合物番号(V-)	化合物
129	 <chem>COCCCN(C(=O)c1ccc2ncncc2c1)c1ccc3ncncc3c1c4cnc5c4cnc6c5cnc6N</chem>
130	 <chem>NCCCCN(C(=O)c1ccc2ncncc2c1)c1ccc3ncncc3c1c4cnc5c4cnc6c5cnc6N</chem>

10

20

30

【化 1 1 5】

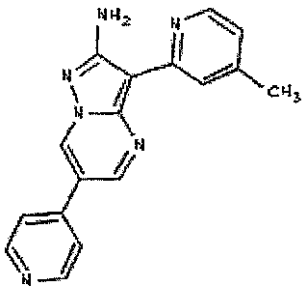
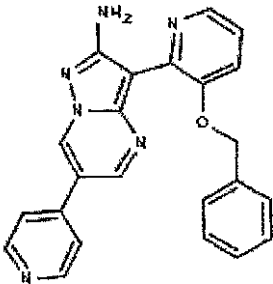
化合物番号(V-)	化合物
131	
132	

10

20

30

【化 1 1 6】

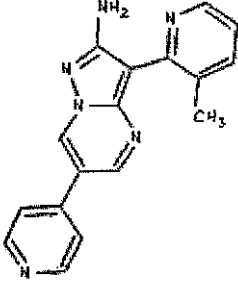
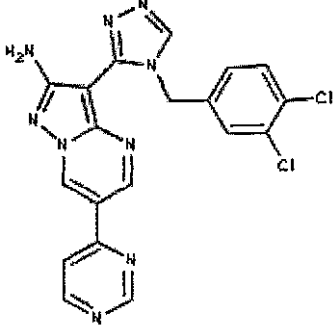
化合物番号(V-)	化合物
133	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccc(C)cc1)C3=CC=CC=N3</chem>
134	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccc(OCc2ccccc2)cc1)C3=CC=CC=N3</chem>

10

20

30

【化 1 1 7】

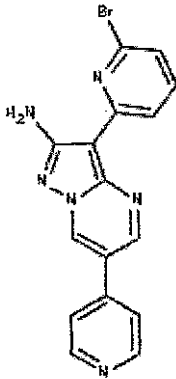
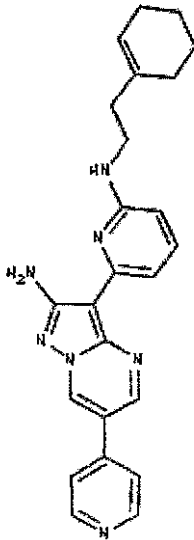
化合物番号(V-)	化合物
135	 <chem>Nc1nc2c(ncn2C3=CC=CC=C3)cc(C4=CC=CC=C4)cc1C5=CC=CC=C5C</chem>
136	 <chem>Nc1nc2c(ncn2C3=CC=CC=C3)cc(C4=CC=CC=C4)cc1C5=CC=CC=C5C6=NN=C(N6)CC7=CC=C(Cl)C(Cl)=C7</chem>

10

20

30

【化 1 1 8】

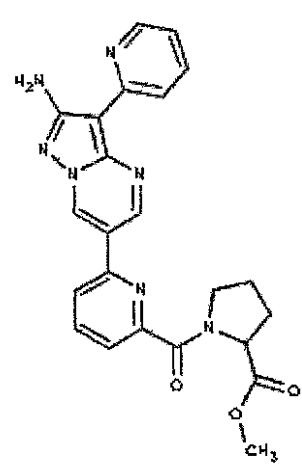
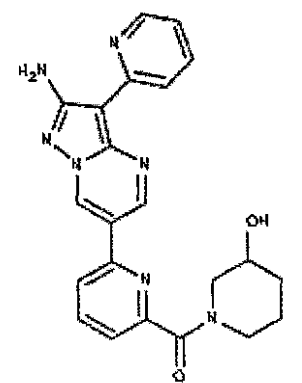
化合物番号(V-)	化合物
137	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1cccnc1)C3=CC=C(C=C3)Br</chem>
138	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1cccnc1)C(=C3C=CC=CC=C3)N</chem>

10

20

30

【化 1 1 9】

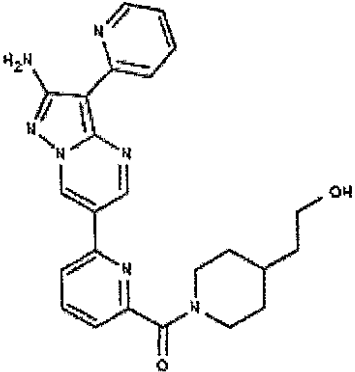
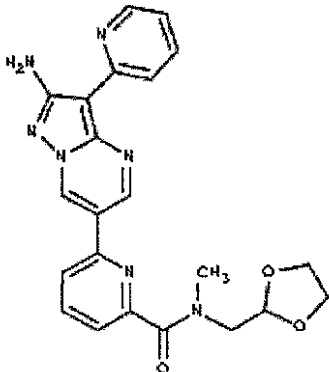
化合物番号(V-)	化合物
139	 <p>Chemical structure of compound 139: A pyrazolo[1,5-a]pyridine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4 and a 2-(1-methoxy-2-oxocyclopentyl)pyridin-5-yl group at position 7.</p> <chem>COC(=O)C1CCCN1C(=O)c2ccncc2-c3cc4nc5c(ncn5C6=CC=CC=C6N)cc3</chem>
140	 <p>Chemical structure of compound 140: A pyrazolo[1,5-a]pyridine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4 and a 2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-5-yl group at position 7.</p> <chem>Oc1ccncc1-c2cc3nc4c(ncn4C5=CC=CC=C5N)cc2C(=O)N3CCCCC3</chem>

10

20

30

【化 1 2 0】

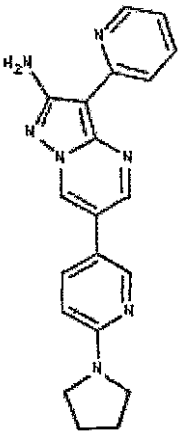
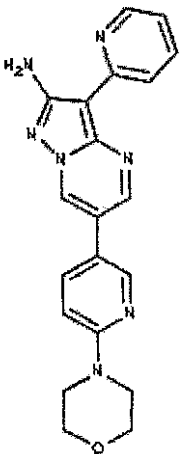
化合物番号(V-)	化合物
141	 <p>Chemical structure of compound 141: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 7 and a 4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl group at position 4 via a carbonyl linkage.</p> <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(ccn3c2-c4ccc(cc4)C(=O)N5CCCCC5CCO)</chem>
142	 <p>Chemical structure of compound 142: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 7 and a 4-(2-(1,3-dioxol-2-yl)ethyl)-N-methyl-N-(2-oxo-2H-chromen-6-yl)carbamoyl group at position 4 via a carbonyl linkage.</p> <chem>CN(C)C(=O)c1ccc2nc3cc(ccn3c2-c4ccc(cc4)C(=O)N5CCCCC5CCO)cc1</chem>

10

20

30

【化 1 2 1】

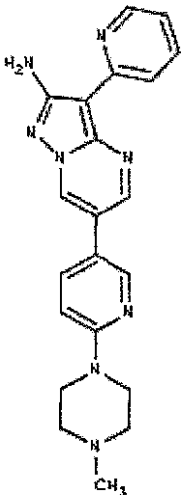
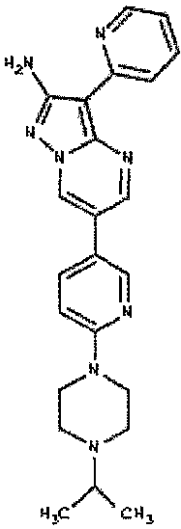
化合物番号(V-)	化合物
143	 <chem>Nc1nc2nc(cc2n1)-c3ccncc3N4CCCC4</chem>
144	 <chem>Nc1nc2nc(cc2n1)-c3ccncc3N4CCOCC4</chem>

10

20

30

【化 1 2 2】

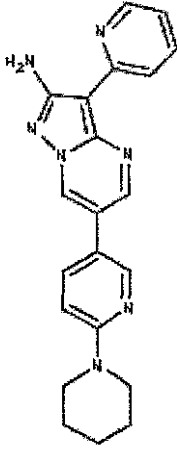
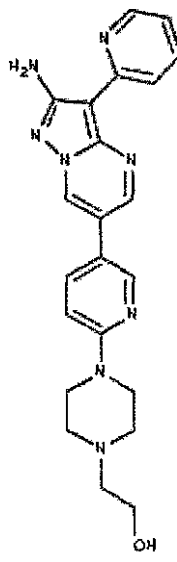
化合物番号(V-)	化合物
145	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc(C3=CC=CC=C3N)nc2C4=CC=CC(=C4)N5CCN(C)CC5</chem>
146	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc(C3=CC=CC=C3N)nc2C4=CC=CC(=C4)N5CCN(C(C)C)CC5</chem>

10

20

30

【化 1 2 3】

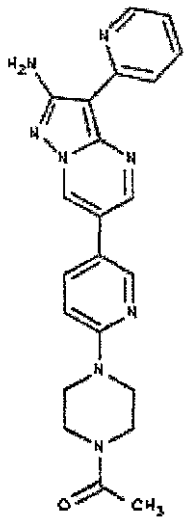
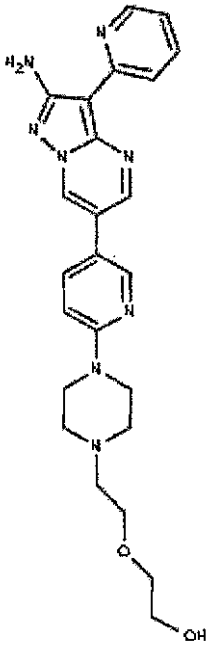
化合物番号(V-)	化合物
147	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2c1ccc(cc1)N3CCNCCC3c4cccnc4</chem>
148	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2c1ccc(cc1)N3CCN(CC3CO)Cc4cccnc4</chem>

10

20

30

【化 1 2 4】

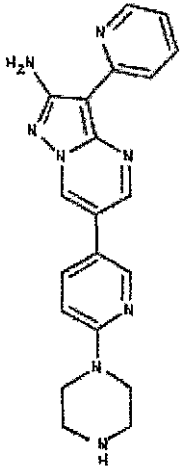
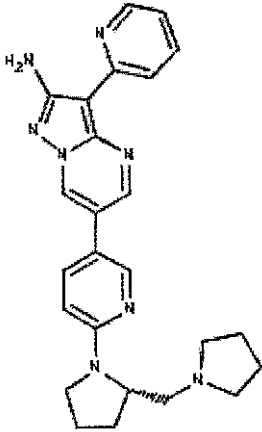
化合物番号(V-)	化合物
149	 <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)C2=CC=CC=C2N3C=CC=C(C=C3N4C=CC(=C5C=C(C(=N5)N)C6=CC=CC=C6N4)N3)N2</chem>
150	 <chem>OCCOCCN1CCN(CC1)C2=CC=CC=C2N3C=CC=C(C=C3N4C=CC(=C5C=C(C(=N5)N)C6=CC=CC=C6N4)N3)N2</chem>

10

20

30

【化 1 2 5】

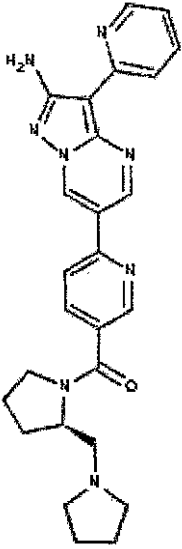
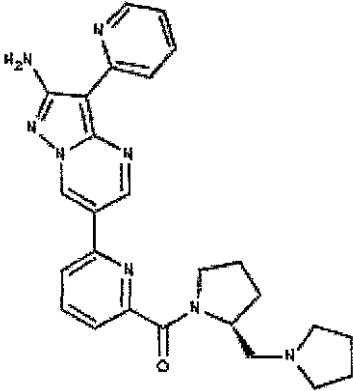
化合物番号(V-)	化合物
151	
152	

10

20

30

【化 1 2 6】

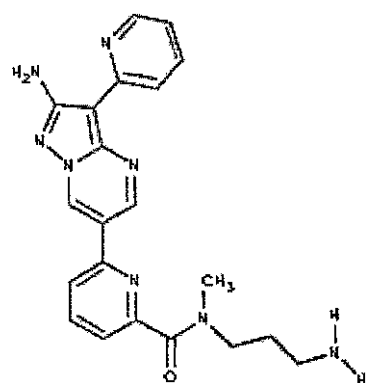
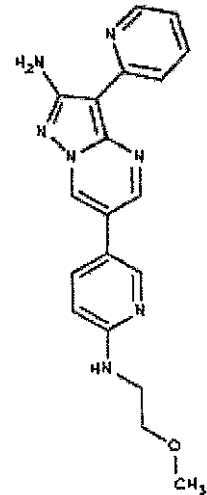
化合物番号(V-)	化合物
153	 <p>Chemical structure of compound 153: A 4-((4S,5S)-4-(cyclopentylmethyl)pyrrolidin-2-yl)-2-pyridyl group is attached to the 6-position of a 2-aminobenzimidazole ring, which is also substituted with a phenyl group at the 3-position.</p>
154	 <p>Chemical structure of compound 154: A 4-((4S,5S)-4-(cyclopentylmethyl)pyrrolidin-2-yl)-2-pyridyl group is attached to the 6-position of a 2-aminobenzimidazole ring, which is also substituted with a pyridin-2-yl group at the 3-position.</p>

10

20

30

【化 1 2 7】

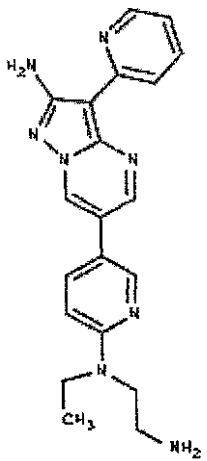
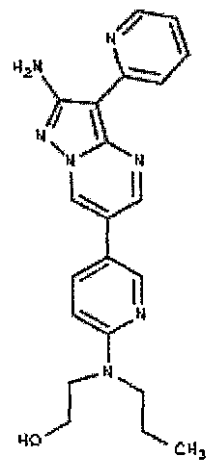
化合物番号(V-)	化合物
155	 <p>Chemical structure of compound 155: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. At position 4, there is a 4-aminophenyl group. At position 7, there is a 4-((4-aminophenyl)carbamoyl)phenyl group. At position 8, there is a 4-aminophenyl group. The amide group is N-methyl-4-aminobutanamide.</p> <chem>CN(CCCC(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn3c2)Nc5ccccc5N)N</chem>
156	 <p>Chemical structure of compound 156: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. At position 4, there is a 4-aminophenyl group. At position 7, there is a 4-((4-((4-aminophenyl)amino)ethoxy)methyl)phenyl group. At position 8, there is a 4-aminophenyl group. The amine group is 2-(4-aminophenyl)ethan-1-ol methyl ether.</p> <chem>CN(COCCNc1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn3c2)Nc5ccccc5N)OC</chem>

10

20

30

【化 1 2 8】

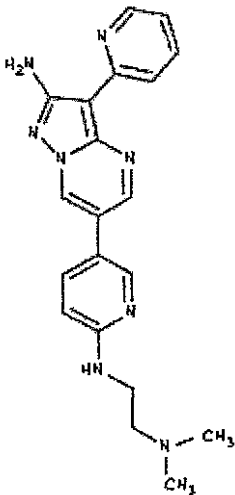
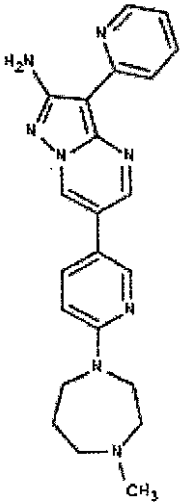
化合物番号(V-)	化合物
157	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3c2c4ccncc4NCCNCC</chem>
158	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3c2c4ccncc4NCCOCC</chem>

10

20

30

【化 1 2 9】

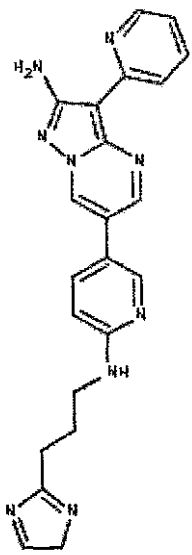
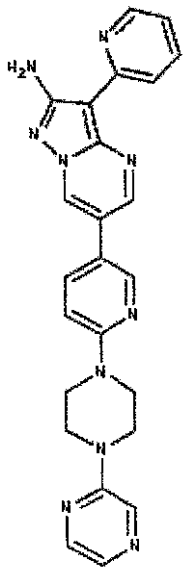
化合物番号(V-)	化合物
159	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc(C3=CC=CC=C3N)cc2C4=CC=CC(=C4)N5CCN(C)CC5</chem>
160	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc(C3=CC=CC=C3N)cc2C4=CC=CC(=C4)N5CCN(C)CC5</chem>

10

20

30

【化 1 3 0】

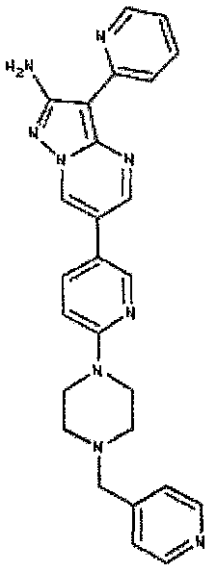
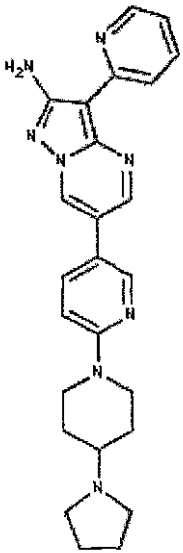
化合物番号(V-)	化合物
161	
162	

10

20

30

【化 1 3 1】

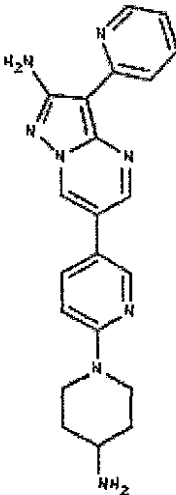
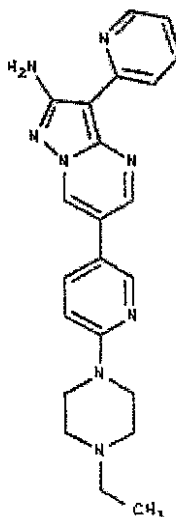
化合物番号(V-)	化合物
163	 <chem>Nc1nc2cc(ccn2c1-c1ccccc1)-c1ccc(cc1)-n1ccccc1CCN2CCN(C2)c1ccc(cc1)</chem>
164	 <chem>Nc1nc2cc(ccn2c1-c1ccccc1)-c1ccc(cc1)-n1ccccc1CCN2CCN(C2)N3CCCC3</chem>

10

20

30

【化 1 3 2】

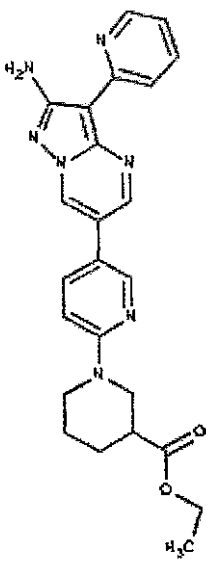
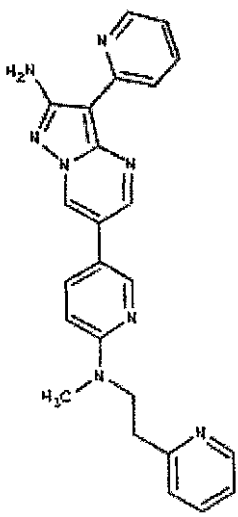
化合物番号(V-)	化合物
165	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3c2c4ccncc4N5CCNCC5</chem>
166	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3c2c4ccncc4N5CCN(CC)CC5</chem>

10

20

30

【化 1 3 3】

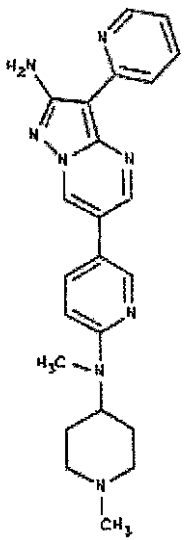
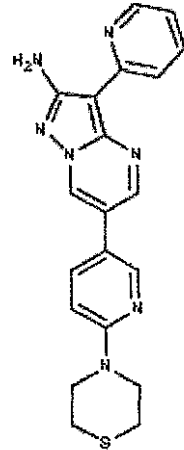
化合物番号(V-)	化合物
167	 <chem>CCOC(=O)C1CCN(C1)c2ccc(cc2)-c3cc4nc5c(ncn45)c6ccccc6N</chem>
168	 <chem>CN(CCC1=CC=CC=C1N=C1)c2ccc(cc2)-c3cc4nc5c(ncn45)c6ccccc6N</chem>

10

20

30

【化 1 3 4】

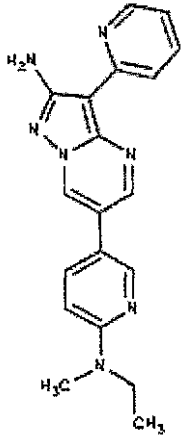
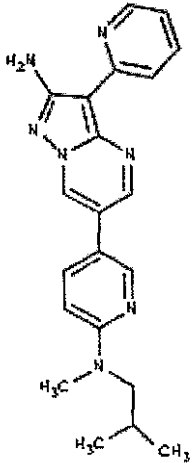
化合物番号(V-)	化合物
169	 <chem>CN1CCN(C)CC1Nc2cc(C3=CN=CN=C3c4cc(N)ccc4)cc(C5=CC=CC=C5N5)cc5ccncc55</chem>
170	 <chem>CN1CCNCC1Nc2cc(C3=CN=CN=C3c4cc(N)ccc4)cc(C5=CC=CC=C5N5)cc5ccncc55</chem>

10

20

30

【化 1 3 5】

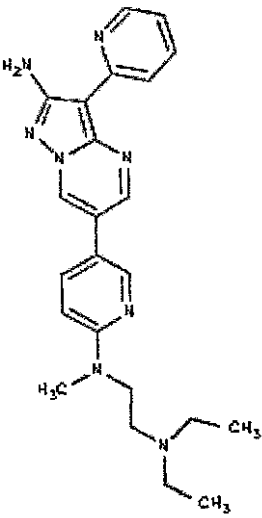
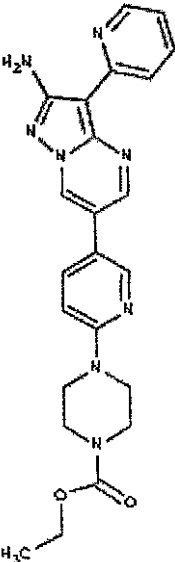
化合物番号(V-)	化合物
171	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccncc4N(C)CC</chem>
172	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccncc4N(C)C(C)C</chem>

10

20

30

【化 1 3 6】

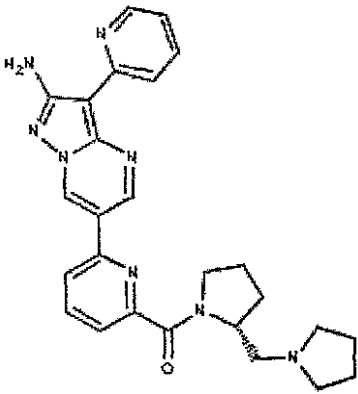
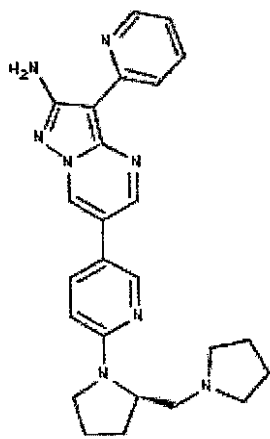
化合物番号(V-)	化合物
173	 <chem>CCN(CC)CN(C1=CN=C(C2=CC=CC=C2C3=NC4=CC=CC=C4N3)C5=CC=CC=C5)C6=CN=CN=C6</chem>
174	 <chem>CCOC(=O)N1CCN(CC1)C2=CC=CC=C2C3=NC4=CC=CC=C4N3</chem>

10

20

30

【化 1 3 7】

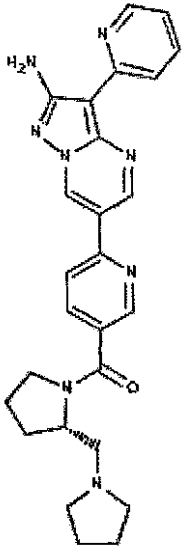
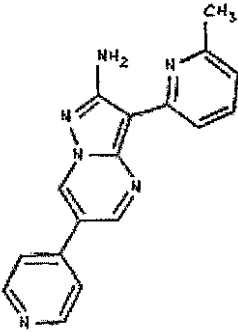
化合物番号(V-)	化合物
175	 <p>Chemical structure of compound 175: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4, a 4-pyridyl group at position 6, and a 1-((S)-1-(cyclopentylmethyl)pyrrolidin-2-yl)pyrrolidin-2-yl group at position 2.</p>
176	 <p>Chemical structure of compound 176: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4, a 4-pyridyl group at position 6, and a 1-((R)-1-(cyclopentylmethyl)pyrrolidin-2-yl)pyrrolidin-2-yl group at position 2.</p>

10

20

30

【化 1 3 8】

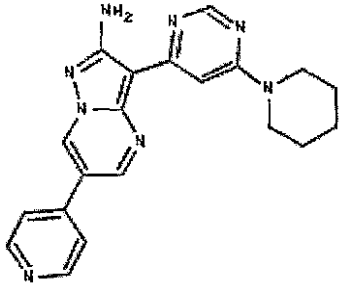
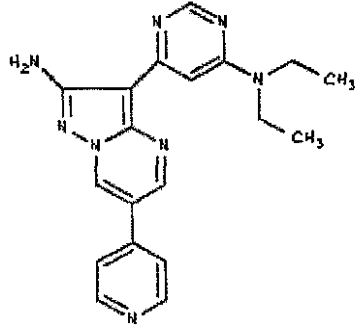
化合物番号(V-)	化合物
177	
178	

10

20

30

【化 1 3 9】

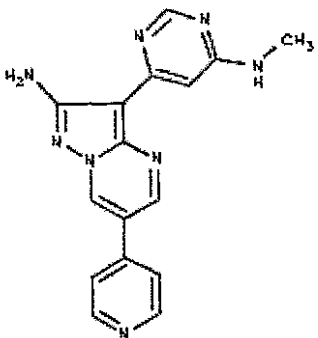
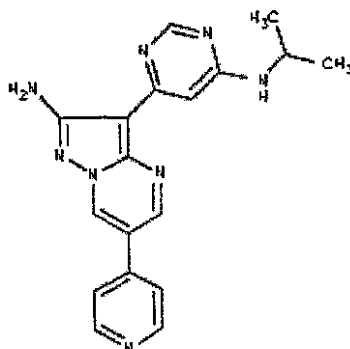
化合物番号(V-)	化合物
179	
180	

10

20

30

【化 1 4 0】

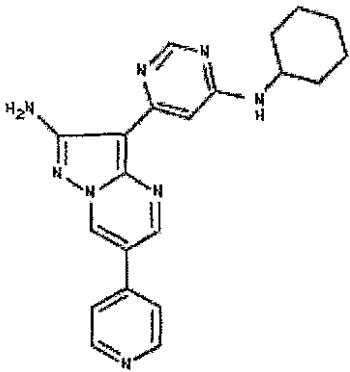
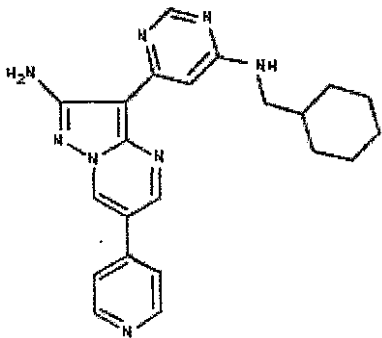
化合物番号(V-)	化合物
181	 <chem>CNc1ccnc2c1c3c(ncn3C)cc4cccnc42</chem>
182	 <chem>CC(C)Nc1ccnc2c1c3c(ncn3C)cc4cccnc42</chem>

10

20

30

【化 1 4 1】

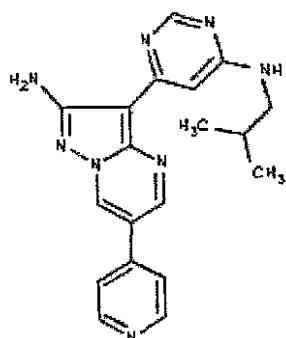
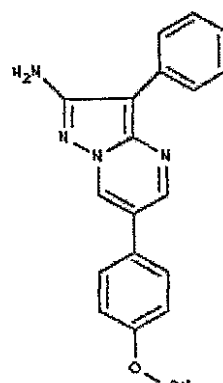
化合物番号(V-)	化合物
183	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3c2c4ccncc4Nc5ccncc5NC6CCCCC6</chem>
184	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3c2c4ccncc4CNc5ccncc5CC6CCCCC6</chem>

10

20

30

【化 1 4 2】

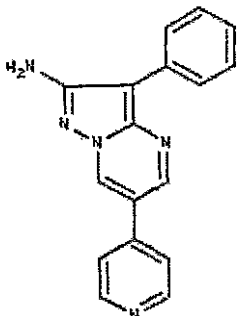
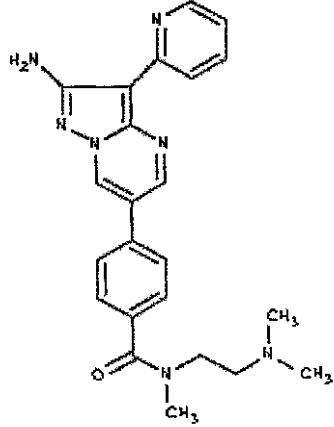
化合物番号(V-)	化合物
185	 <chem>CC(C)(Nc1ccc(N)cc1)c2nc3cc(N)nc3cc2c4ccc5ncccc54</chem>
186	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2cc3nc(N)c(c3cn2)c4ccccc4</chem>

10

20

30

【化 1 4 3】

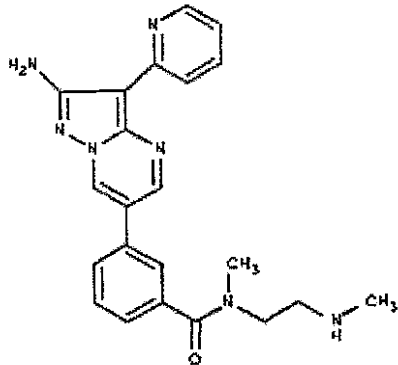
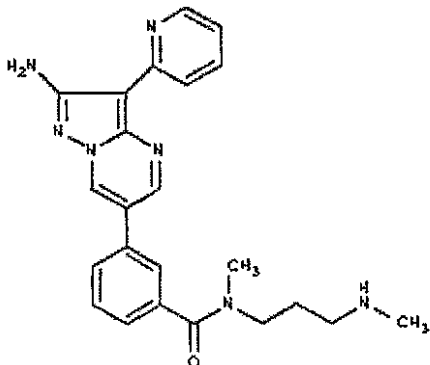
化合物番号(V-)	化合物
187	
188	

10

20

30

【化 1 4 4】

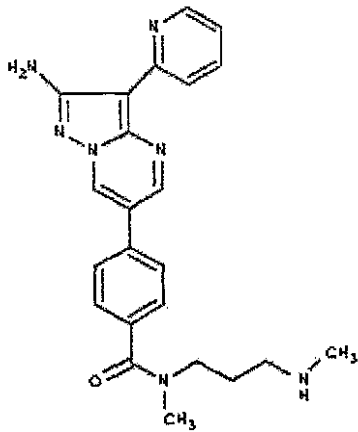
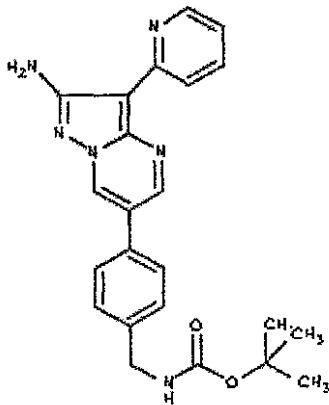
化合物番号(V-)	化合物
189	 <chem>CN(C)CCNC(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn4C(=N)N)c5ccccc5n3</chem>
190	 <chem>CN(C)CCCN(C(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn4C(=N)N)c5ccccc5n3)C</chem>

10

20

30

【化 1 4 5】

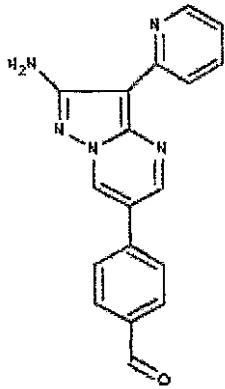
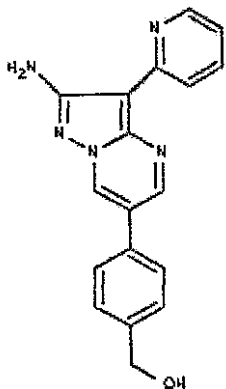
化合物番号(V-)	化合物
191	 <p>Chemical structure of compound 191: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4, a 4-(4-(N-methyl-N-(3-methylbutyl)carbamoyl)phenyl)phenyl group at position 6, and a 2-pyridyl group at position 7.</p>
192	 <p>Chemical structure of compound 192: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4, a 4-(4-(tert-butylcarbamoylmethyl)phenyl)phenyl group at position 6, and a 2-pyridyl group at position 7.</p>

10

20

30

【化 1 4 6】

化合物番号(V-)	化合物
193	
194	

10

20

30

【化 1 4 7】

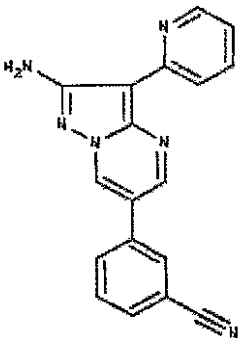
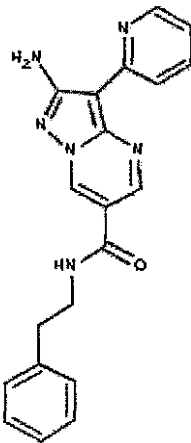
化合物番号(V-)	化合物
195	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1)Cc3ccc(CN)cc3</chem>
196	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1)Cc3ccc(C#N)cc3</chem>

10

20

30

【化 1 4 8】

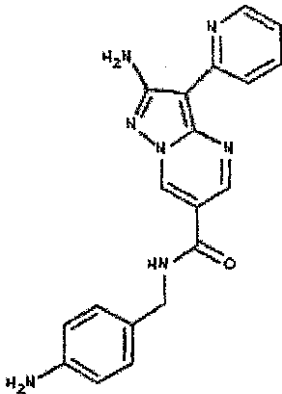
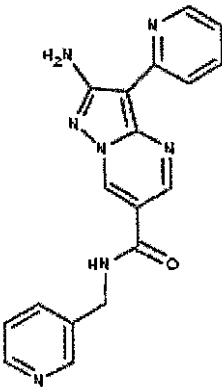
化合物番号(V-)	化合物
197	
198	

10

20

30

【化 1 4 9】

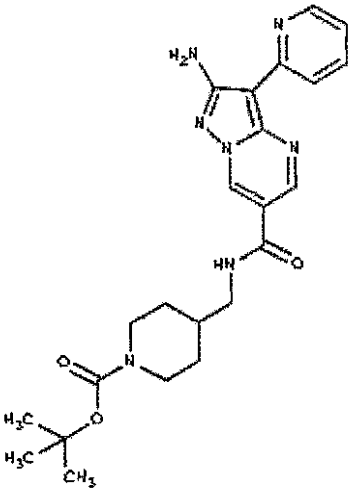
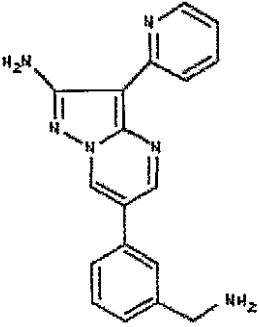
化合物番号(V-)	化合物
199	
200	

10

20

30

【化 1 5 0】

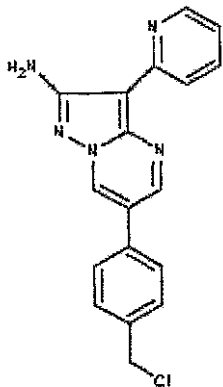
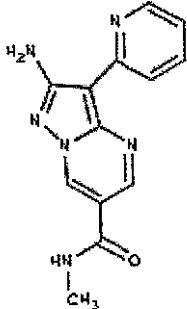
化合物番号(V-)	化合物
201	 <p>Chemical structure of compound 201: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4 and a 4-((4-tert-butoxyphenyl)amino)benzoyl group at position 6.</p>
202	 <p>Chemical structure of compound 202: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4 and a 4-((4-aminophenyl)methyl)benzoyl group at position 6.</p>

10

20

30

【化 1 5 1】

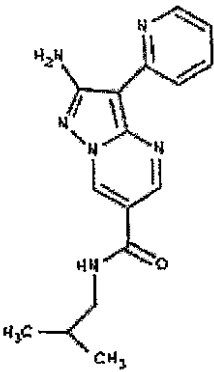
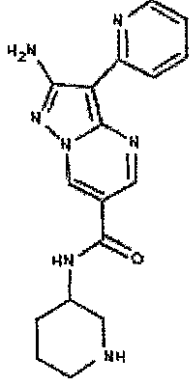
化合物番号(V-)	化合物
203	 <chem>Nc1ccc(cc1)c2nc3cc(ccn3c2)C4=CC=C(C=C4)CCl</chem>
204	 <chem>CC(N)C(=O)c1cc2nc3cc(ccn3c2n1)c4cc(N)ccc4</chem>

10

20

30

【化 1 5 2】

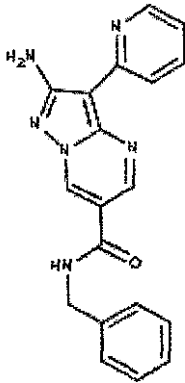
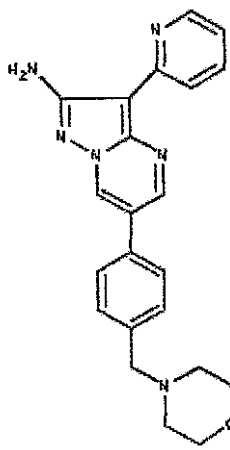
化合物番号(V-)	化合物
205	 <chem>CC(C)NC(=O)c1cc2nc3c(ncn3c2cc1C4=CC=CC=N4)N</chem>
206	 <chem>C1CCNCC1NC(=O)c2cc3nc4c(ncn4c3cc2C5=CC=CC=N5)N</chem>

10

20

30

【化 1 5 3】

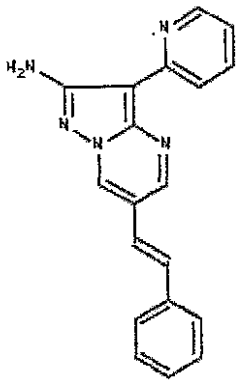
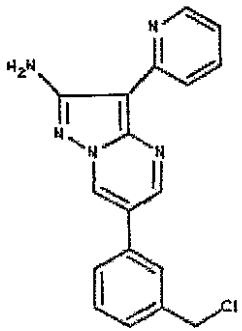
化合物番号(V-)	化合物
207	
208	

10

20

30

【化 1 5 4】

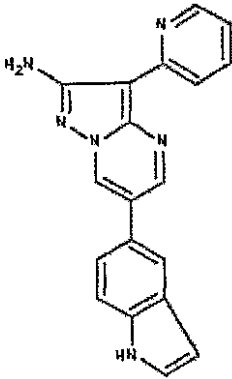
化合物番号(V-)	化合物
209	 <chem>Nc1nc2c(c1)c(cnc2/C=C/c3ccccc3)c4ccccc4</chem>
210	 <chem>Nc1nc2c(c1)c(cnc2-c3ccccc3C4=CC=CC=C4CCl)c4ccccc4</chem>

10

20

30

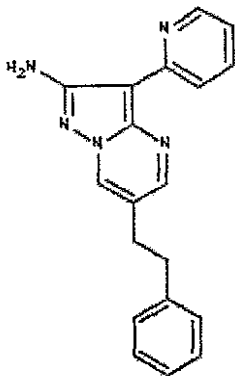
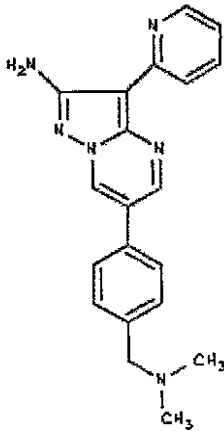
【化 2 9 2】

化合物番号(V-)	化合物
212	 <p>The chemical structure of compound 212 is a complex heterocyclic molecule. It features a central pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. At the 2-position of the pyrazole ring, there is an amino group (H₂N). At the 4-position, there is a phenyl ring. At the 6-position, there is a 1H-indole-3-yl group. The structure is drawn in a vertical orientation with the amino group at the top.</p>

10

20

【化 1 5 6】

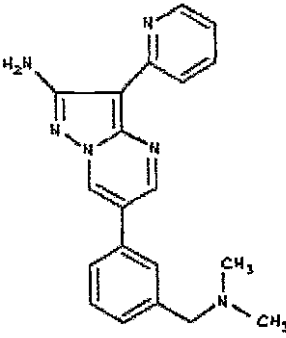
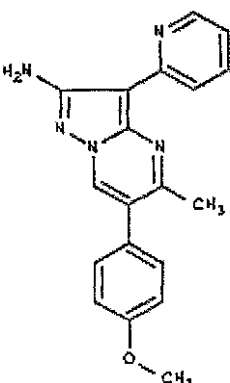
化合物番号(V-)	化合物
213	
214	

10

20

30

【化 1 5 7】

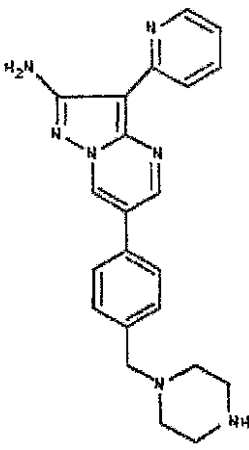
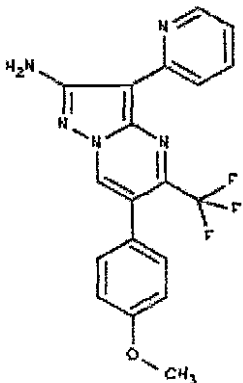
化合物番号(V-)	化合物
215	 <chem>CN(C)Cc1ccc(cc1)-c2cc3nc(N)c4c3nc(C5=CC=CC=C5)n4-c6ccncc6</chem>
216	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2cc3nc(N)c4c3nc(C)n4-c5ccncc5</chem>

10

20

30

【化 1 5 8】

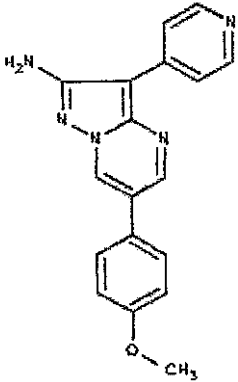
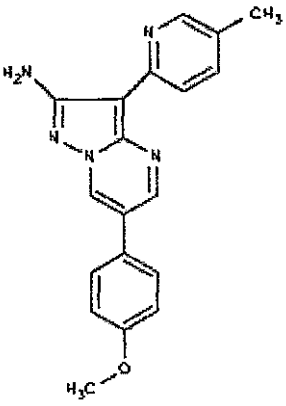
化合物番号(V-)	化合物
217	
218	

10

20

30

【化 1 5 9】

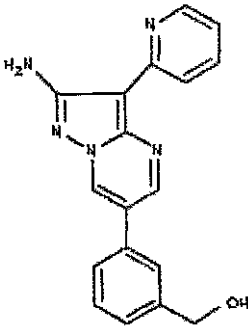
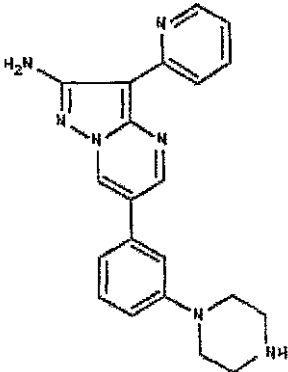
化合物番号(V-)	化合物
219	
220	

10

20

30

【化 1 6 0】

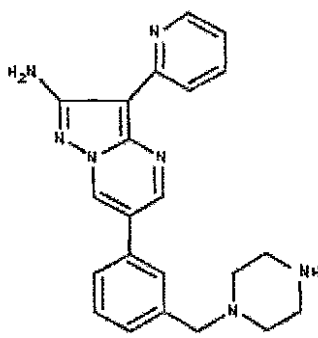
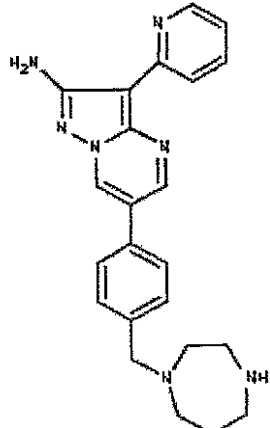
化合物番号(V-)	化合物
221	
222	

10

20

30

【化 1 6 1】

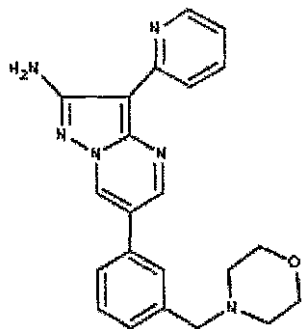
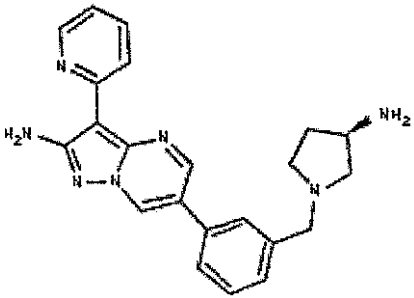
化合物番号(V-)	化合物
223	
224	

10

20

30

【化 1 6 2】

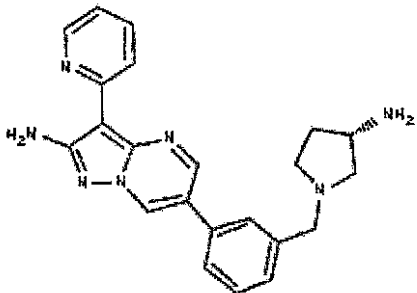
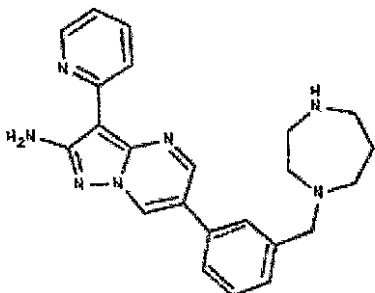
化合物番号(V-)	化合物
225	
226	

10

20

30

【化 1 6 3】

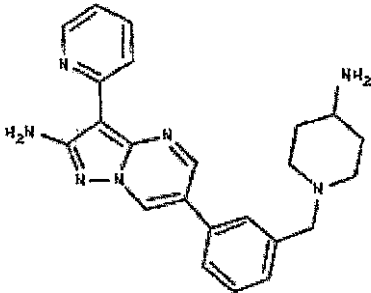
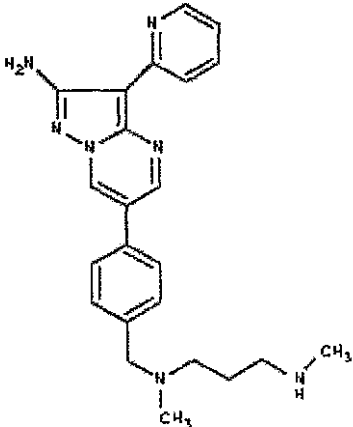
化合物番号(V-)	化合物
227	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccc(NCCN[C@@H](C)N)cc3)c4ccncc4</chem>
228	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccc(NCCN4CCCCC4)cc3)c4ccncc4</chem>

10

20

30

【化 1 6 4】

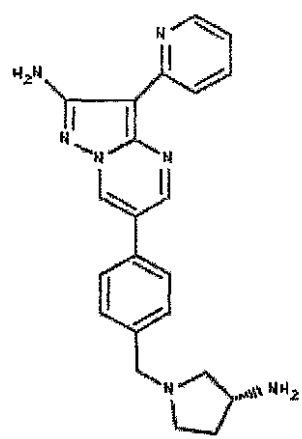
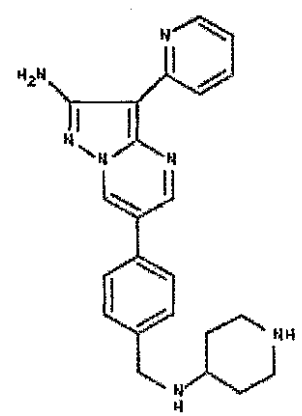
化合物番号(V-)	化合物
229	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccc(cc3)CN4CCN(CC4)N)C4=CC=CC=C4</chem>
230	 <chem>CNCCCCN(C)Cc1ccc(cc1)c2nc3c(ncn3c2C4=CC=CC=C4)N</chem>

10

20

30

【化 1 6 5】

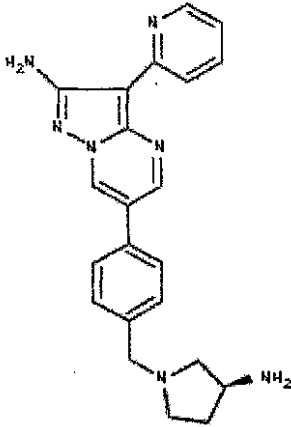
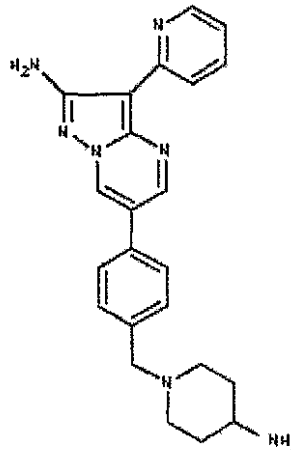
化合物番号(V-)	化合物
231	 <p>Chemical structure of compound 231: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. At position 4, there is an amino group (H₂N). At position 7, there is a phenyl ring. At position 5, there is a 4-((4-aminopyrrolidin-1-yl)methyl)phenyl group.</p>
232	 <p>Chemical structure of compound 232: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. At position 4, there is an amino group (H₂N). At position 7, there is a phenyl ring. At position 5, there is a 4-((4-aminopiperidin-1-yl)methyl)phenyl group.</p>

10

20

30

【化 1 6 6】

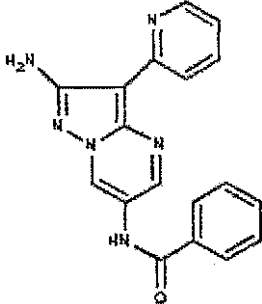
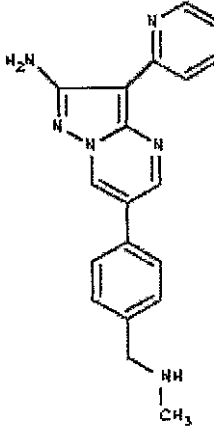
化合物番号(V-)	化合物
233	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccc(cc4)CN5CCCC5N</chem>
234	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccc(cc4)CN5CCCCC5N</chem>

10

20

30

【化 1 6 7】

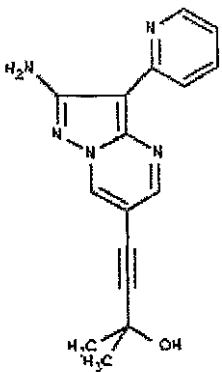
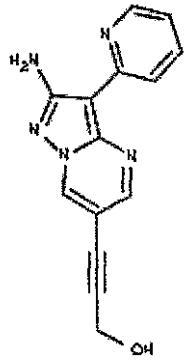
化合物番号(V-)	化合物
235	
236	

10

20

30

【化 1 6 8】

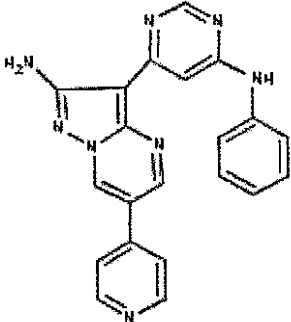
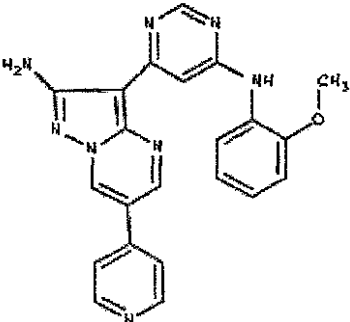
化合物番号(V-)	化合物
237	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2C#CC(C)(O)C</chem>
238	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2C#CCO</chem>

10

20

30

【化 1 7 0】

化合物番号(V-)	化合物
241	
242	

10

20

30

【化 1 7 1】

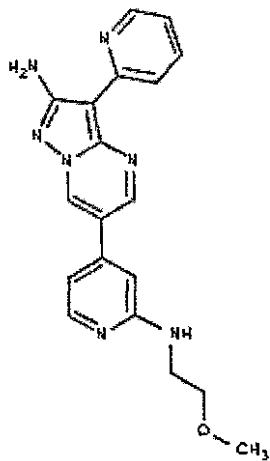
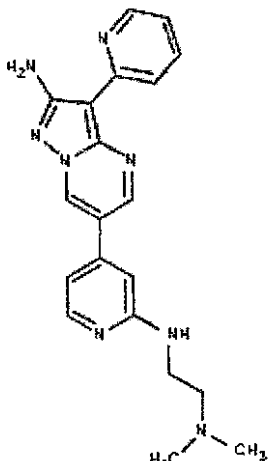
化合物番号(V-)	化合物
243	 <chem>CN1C=NC2=C1N=CN2C3=CC=CC=C3N(C)CC(C)C</chem>
244	 <chem>CN1C=NC2=C1N=CN2C3=CC=CC=C3N(C)CC(C)C</chem>

10

20

30

【化 1 7 2】

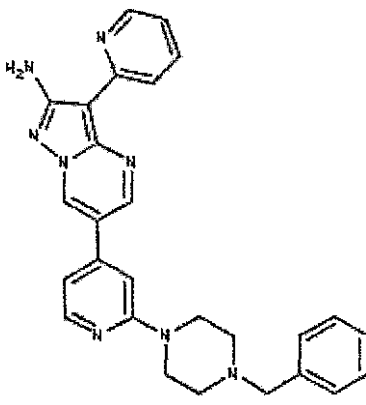
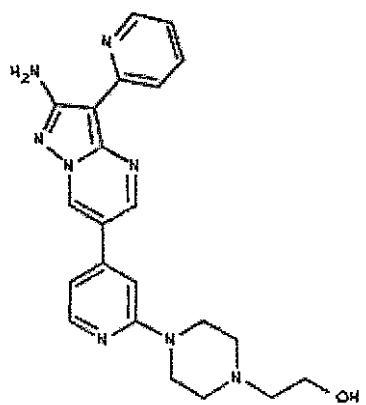
化合物番号(V-)	化合物
245	
246	

10

20

30

【化 1 7 3】

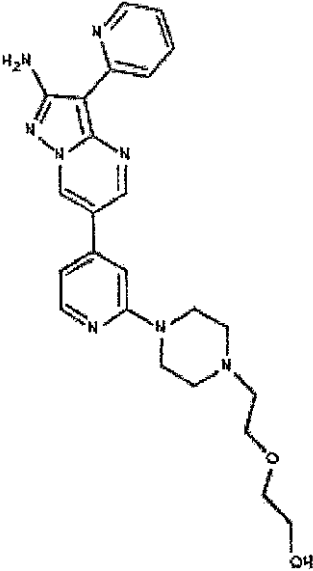
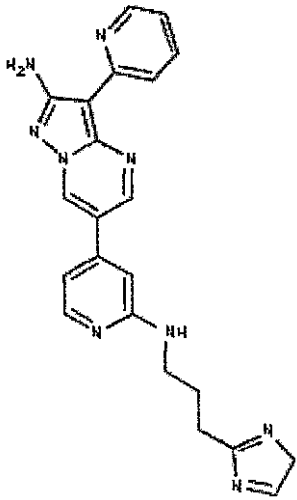
化合物番号(V-)	化合物
247	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccccc3N)cc4ccc(cc4N5CCN(CC5Cc6ccccc6)C7=CC=CC=C7)C8=CC=CC=C8</chem>
248	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccccc3N)cc4ccc(cc4N5CCN(CC5Cc6ccc(cc6)C7CCO7)C8=CC=CC=C8)C9=CC=CC=C9</chem>

10

20

30

【化 1 7 4】

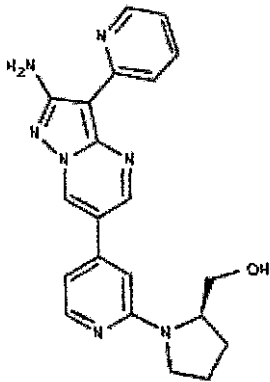
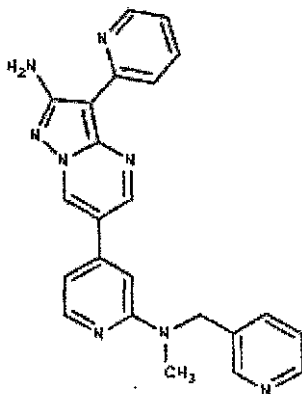
化合物番号(V-)	化合物
249	 <p>Chemical structure of compound 249: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4 and a 4-(2-(2-hydroxyethoxy)ethyl)pyrimidin-2-yl group at position 6.</p>
250	 <p>Chemical structure of compound 250: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4 and a 4-(3-(1H-imidazol-2-yl)propyl)pyrimidin-2-yl group at position 6.</p>

10

20

30

【化 1 7 5】

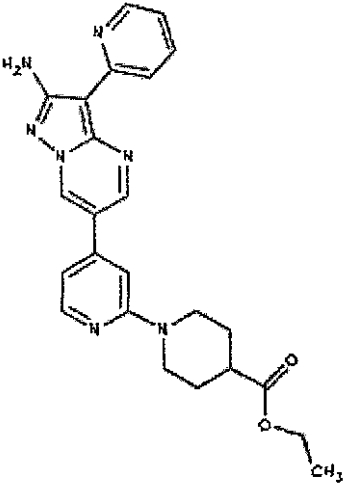
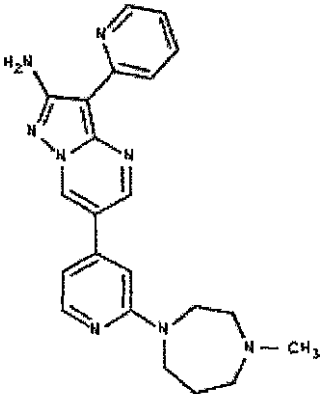
化合物番号(V-)	化合物
251	
252	

10

20

30

【化 1 7 6】

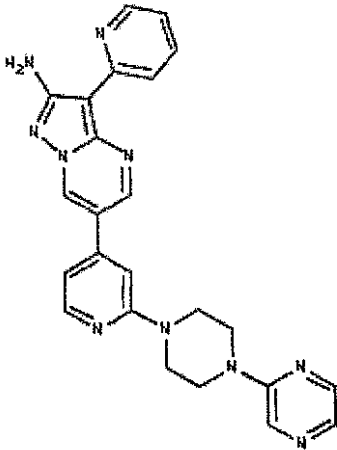
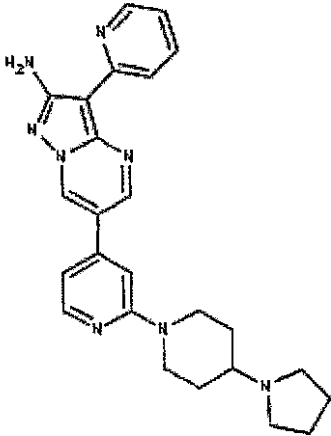
化合物番号(V-)	化合物
253	 <chem>CCOC(=O)C1CCN(C1)c2ccc(cc2)-c3cc4nc5c(ncn5)cc(C6=CC=CC=C6)c4n3</chem>
254	 <chem>CN1CCN(C1)c2ccc(cc2)-c3cc4nc5c(ncn5)cc(C6=CC=CC=C6)c4n3</chem>

10

20

30

【化 1 7 7】

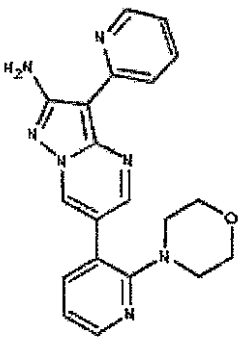
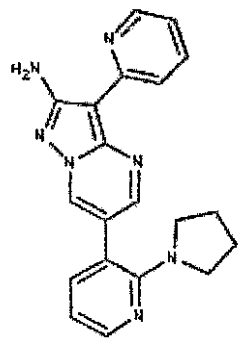
化合物番号(V-)	化合物
255	
256	

10

20

30

【化 1 7 8】

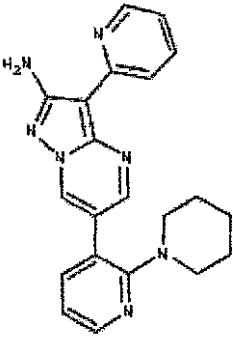
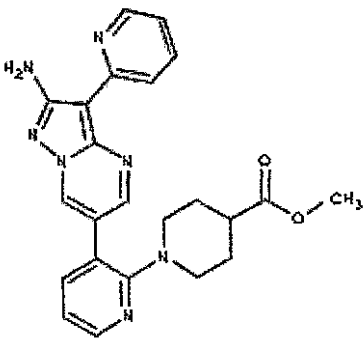
化合物番号(V-)	化合物
257	
258	

10

20

30

【化 1 7 9】

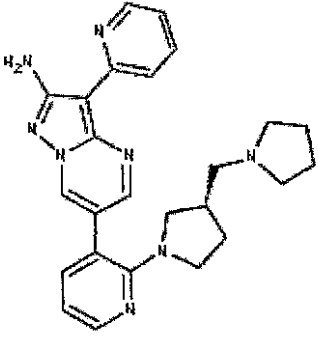
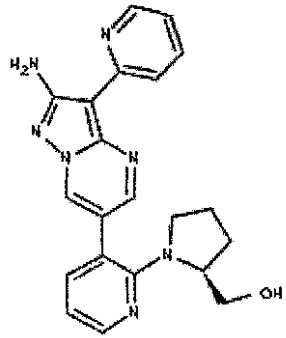
化合物番号(V-)	化合物
259	
260	

10

20

30

【化 1 8 0】

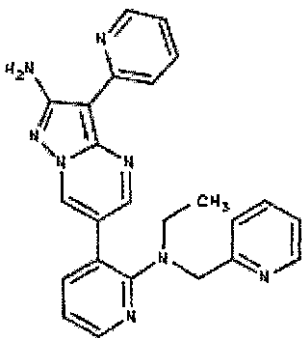
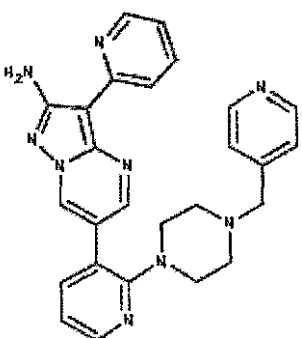
化合物番号(V-)	化合物
261	 <p>Chemical structure of compound 261: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. At position 4, there is a 4-aminophenyl group. At position 7, there is a 4-pyridyl group. At position 8, there is a 2-(cyclopentylmethyl)pyridin-4-yl group.</p>
262	 <p>Chemical structure of compound 262: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. At position 4, there is a 4-aminophenyl group. At position 7, there is a 4-pyridyl group. At position 8, there is a 2-(2-hydroxyethyl)cyclopentyl group.</p>

10

20

30

【化 1 8 1】

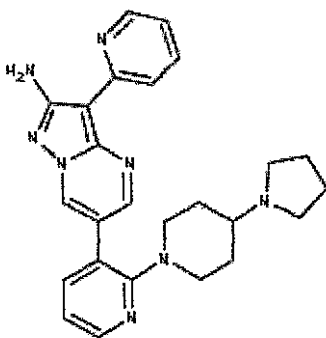
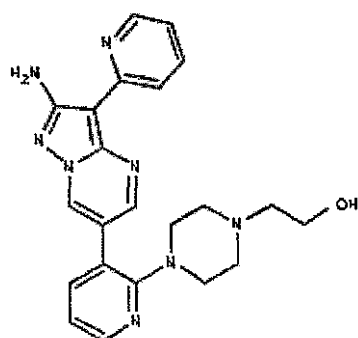
化合物番号(V-)	化合物
263	 <p>Chemical structure of compound 263: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. At position 4, there is a 4-aminophenyl group. At position 6, there is a 2-(4-(pyridin-2-yl)butyl)phenyl group. The pyridine ring in the side chain is attached at its 2-position to the 4-position of the butyl chain.</p>
264	 <p>Chemical structure of compound 264: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. At position 4, there is a 4-aminophenyl group. At position 6, there is a 2-(4-(pyridin-2-yl)methyl)phenyl group. The pyridine ring in the side chain is attached at its 2-position to the 4-position of the methyl group.</p>

10

20

30

【化 1 8 2】

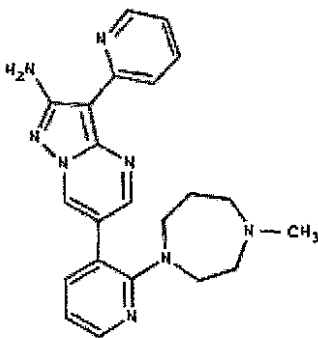
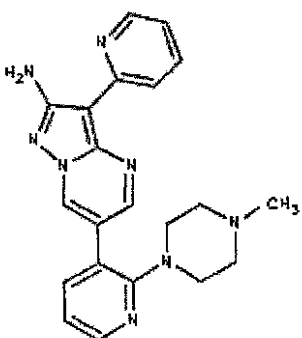
化合物番号(V-)	化合物
265	 <p>Chemical structure of compound 265: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 4-aminophenyl group at position 3, a 4-(4-(cyclopentylamino)phenyl)pyridin-2-yl group at position 6, and a 4-pyridinyl group at position 7.</p>
266	 <p>Chemical structure of compound 266: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 4-aminophenyl group at position 3, a 4-(4-(2-hydroxyethyl)phenyl)pyridin-2-yl group at position 6, and a 4-pyridinyl group at position 7.</p>

10

20

30

【化 1 8 3】

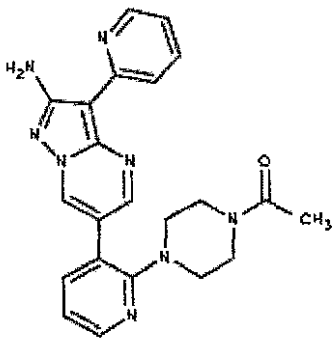
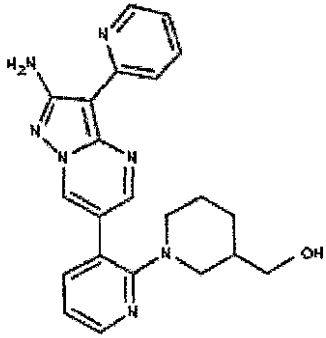
化合物番号(V-)	化合物
267	
268	

10

20

30

【化 1 8 4】

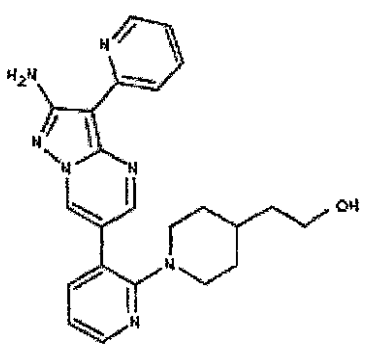
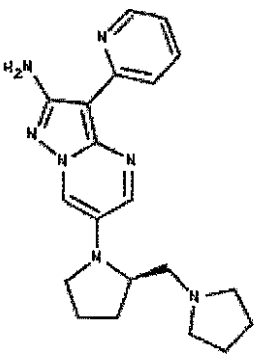
化合物番号(V-)	化合物
269	 <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)c2ccncc2-c3cc4nc(N)c(c4n3)c5cccnc5</chem>
270	 <chem>OC1CCN(CC1)c2ccncc2-c3cc4nc(N)c(c4n3)c5cccnc5</chem>

10

20

30

【化 1 8 5】

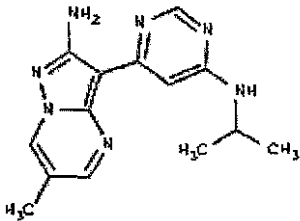
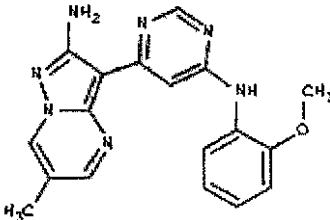
化合物番号(V-)	化合物
271	
272	

10

20

30

【化 1 8 6】

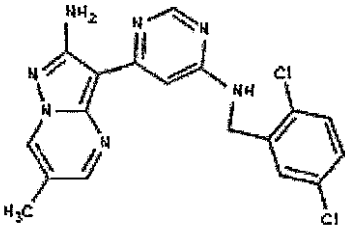
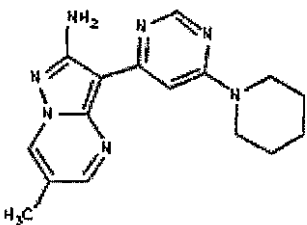
化合物番号(V-)	化合物
273	 <chem>CC(C)Nc1ccnc(C2=NC3=C(N)N=CN=C3C=C2)c1</chem>
274	 <chem>COc1ccccc1Nc2ccnc(C3=NC4=C(N)N=CN=C4C=C3)c2</chem>

10

20

30

【化 1 8 7】

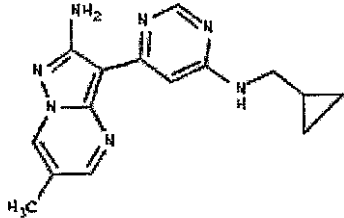
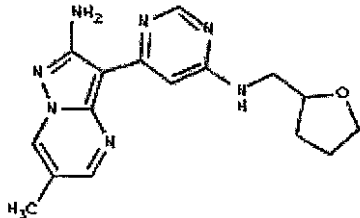
化合物番号(V-)	化合物
275	
276	

10

20

30

【化 1 8 8】

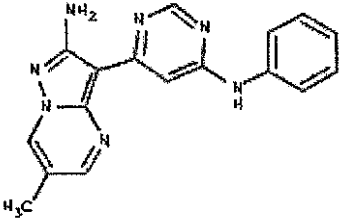
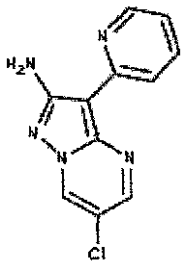
化合物番号(V-)	化合物
277	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2)C(=N1)C4=CC=CC(=C4)NC5=CC=CC(=C5)N5C6CC6N5</chem>
278	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2)C(=N1)C4=CC=CC(=C4)NC5=CC=CC(=C5)N6CCOC6</chem>

10

20

30

【化 1 8 9】

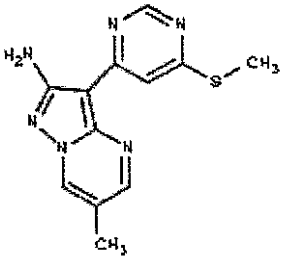
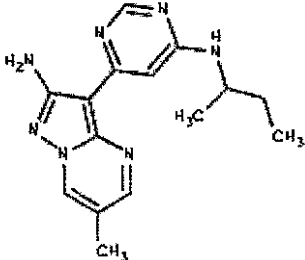
化合物番号(V-)	化合物
279	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2)C(=N1)C4=CC=CC=C4N=C5C=CC(=N5)N</chem>
280	 <chem>Nc1c2nc3c(ncn3c2)C(=N1)C4=CC=CC=C4N=C5C=CC(=N5)N</chem>

10

20

30

【化 1 9 0】

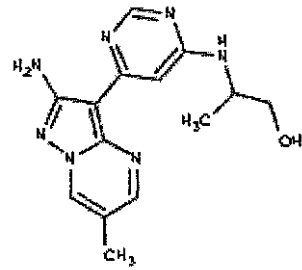
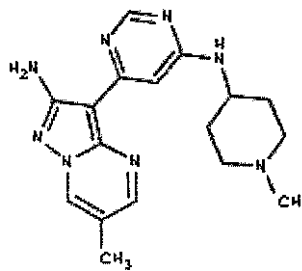
化合物番号(V-)	化合物
281	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2)C(=N1)C4=CC(=CC=C4)SC</chem>
282	 <chem>CC(C)Nc1cc2nc3c(ncn3c2)C(=N1)C4=CC(=CC=C4)C</chem>

10

20

30

【化 1 9 1】

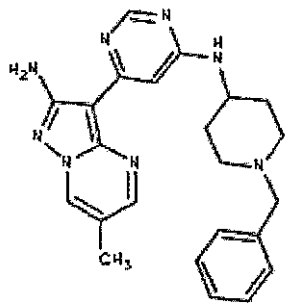
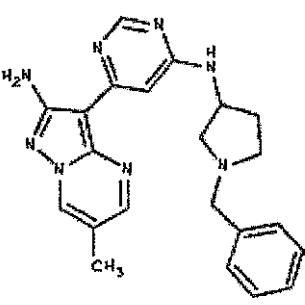
化合物番号(V-)	化合物
283	 <chem>CC1=CN2C(=N1)C(=CN2)C3=CC=CC=C3N3C=NC=C(NC3CCO)C4=CC=CC=C4N</chem>
284	 <chem>CC1=CN2C(=N1)C(=CN2)C3=CC=CC=C3N3C=NC=C(NC3C4CCN(C)CC4)C4=CC=CC=C4N</chem>

10

20

30

【化 1 9 2】

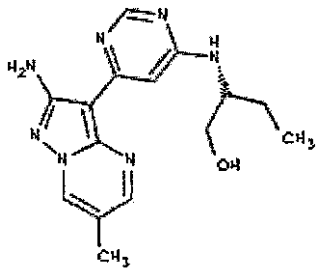
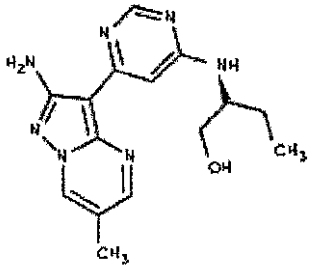
化合物番号(V-)	化合物
285	
286	

10

20

30

【化 1 9 3】

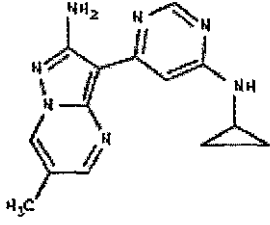
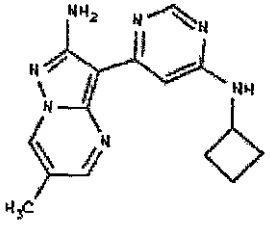
化合物番号(V-)	化合物
287	 <chem>CC1=CN2C(=N1)C(=CN2)C(=N3C=CC(=C3)C)N(C)C[C@H](O)C</chem>
288	 <chem>CC1=CN2C(=N1)C(=CN2)C(=N3C=CC(=C3)C)N(C)C[C@H](O)C</chem>

10

20

30

【化 1 9 4】

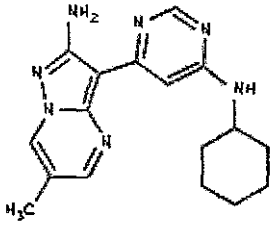
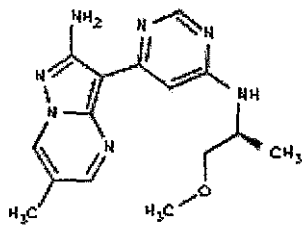
化合物番号(V-)	化合物
289	 <chem>Cc1nc2c(ncn2c1N)C3=CC=NC(=C3)NC4CC4</chem>
290	 <chem>Cc1nc2c(ncn2c1N)C3=CC=NC(=C3)NC4CC4</chem>

10

20

30

【化 1 9 5】

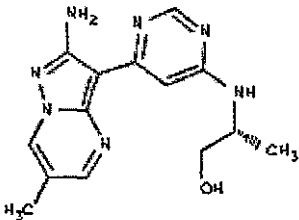
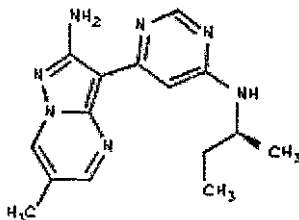
化合物番号(V-)	化合物
291	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2)C(=N1)c4cc(N)nc(NC5CCCCC5)n4</chem>
292	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2)C(=N1)c4cc(N)nc(NC(C)CO5)n4</chem>

10

20

30

【化 1 9 6】

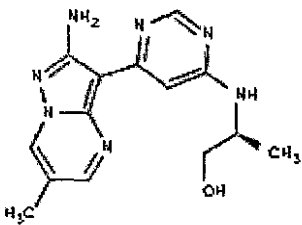
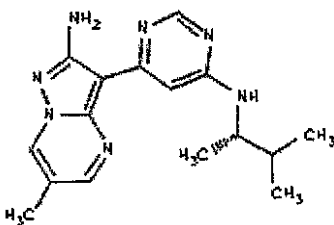
化合物番号(V-)	化合物
293	 <chem>Nc1nc2c(ncn2C)cc(C)cn1-c1ccn(CN[C@@H](C)O)c1</chem>
294	 <chem>Nc1nc2c(ncn2C)cc(C)cn1-c1ccn(CN[C@@H](C)C)c1</chem>

10

20

30

【化 1 9 7】

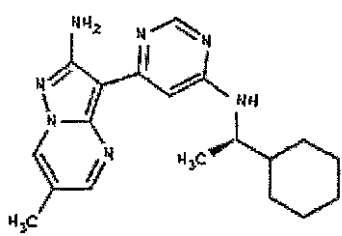
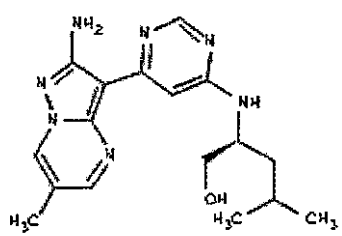
化合物番号(V-)	化合物
295	 <p>Chemical structure of compound 295: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-amine derivative. The pyrazolo ring is substituted at the 4-position with a 4-amino-2-((1S)-1-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl group. The pyrimidine ring has an amino group at position 4 and is connected at position 5 to the pyrazolo ring. The pyrazolo ring has a methyl group at position 7.</p>
296	 <p>Chemical structure of compound 296: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-amine derivative. The pyrazolo ring is substituted at the 4-position with a 4-amino-2-((1S)-1-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl group. The pyrimidine ring has an amino group at position 4 and is connected at position 5 to the pyrazolo ring. The pyrazolo ring has a methyl group at position 7.</p>

10

20

30

【化 1 9 8】

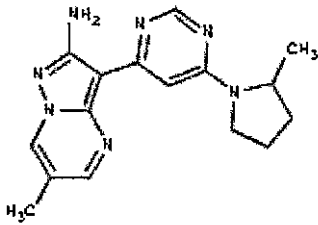
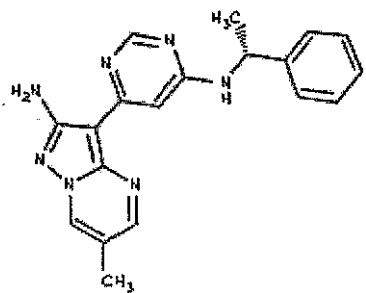
化合物番号(V-)	化合物
297	
298	

10

20

30

【化 1 9 9】

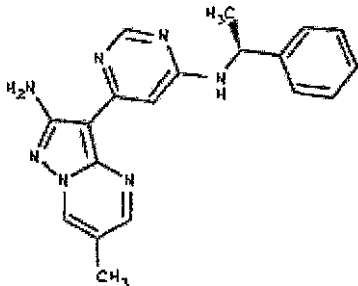
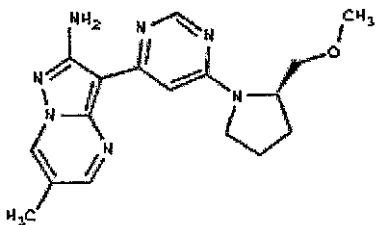
化合物番号(V-)	化合物
299	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2N)cc1C4=CN=CN(C5CCCN5C)C4</chem>
300	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2N)cc1C4=CN=CN(C5C(=N5)N(C6CC=CC=CC6)C)C4</chem>

10

20

30

【化 2 0 0】

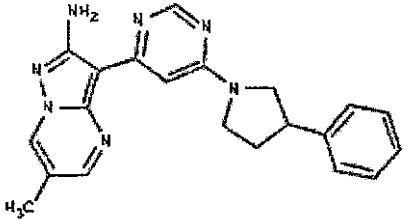
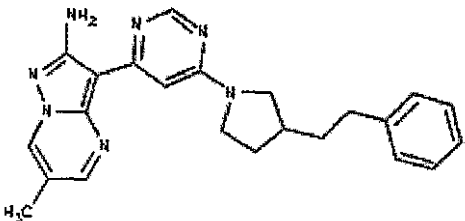
化合物番号(V-)	化合物
301	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2C3=CN=CN=C3C[C@H](C)Cc4ccccc4</chem>
302	 <chem>Cc1cnc2c(c1)cnc2C3=CN=CN=C3N4CCCC4COC</chem>

10

20

30

【化 2 0 1】

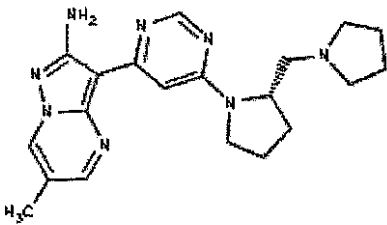
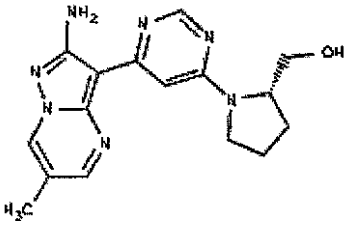
化合物番号(V-)	化合物
303	 <p>Chemical structure of compound 303: A 4-methyl-5-amino-1H-imidazo[4,5-b]pyridine ring is connected at the 2-position to a pyrimidine ring. The pyrimidine ring is further connected at its 4-position to a 1-phenylpyrrolidine ring.</p>
304	 <p>Chemical structure of compound 304: A 4-methyl-5-amino-1H-imidazo[4,5-b]pyridine ring is connected at the 2-position to a pyrimidine ring. The pyrimidine ring is further connected at its 4-position to a 1-(2-phenylethyl)pyrrolidine ring.</p>

10

20

30

【化 2 0 2】

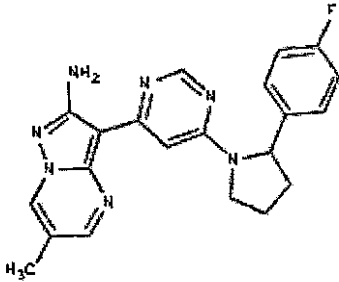
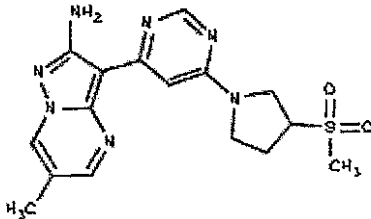
化合物番号(V-)	化合物
305	
306	

10

20

30

【化 2 0 3】

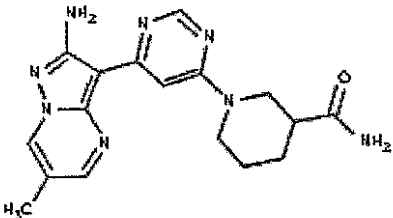
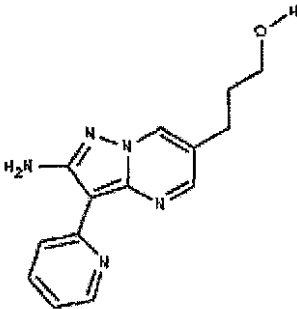
化合物番号(V-)	化合物
307	
308	

10

20

30

【化 2 0 4】

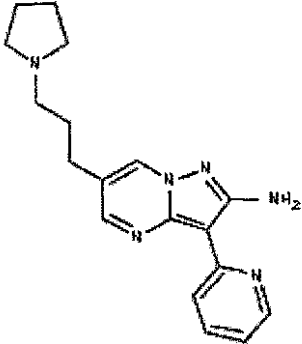
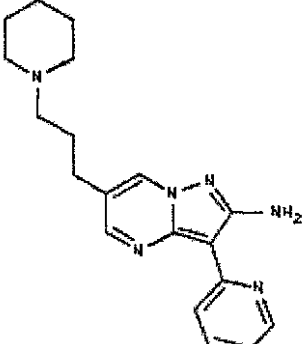
化合物番号(V-)	化合物
309	 <p>Chemical structure of compound 309: A pyrazolo[1,5-a]pyridine ring system with a methyl group at the 6-position and an amino group at the 3-position. This is connected at the 2-position to a pyrimidine ring, which is further connected at its 4-position to a piperidine ring. The piperidine ring has a carboxamide group (-CONH₂) at the 3-position.</p>
310	 <p>Chemical structure of compound 310: A pyrazolo[1,5-a]pyridine ring system with an amino group at the 3-position and a pyridin-2-yl group at the 2-position. This is connected at the 4-position to a propyl chain, which terminates in a hydroperoxide group (-O-O-H).</p>

10

20

30

【化 2 0 5】

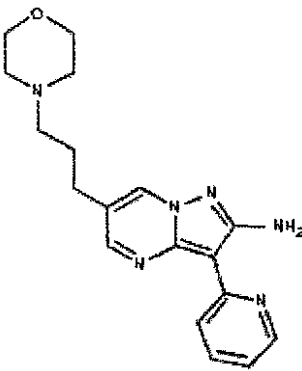
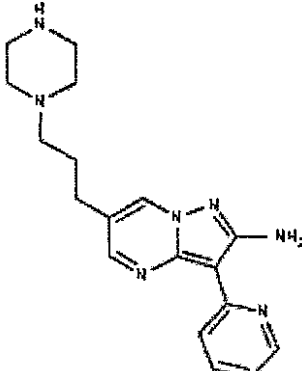
化合物番号(V-)	化合物
311	 <chem>Nc1nc2cc(CCN3CCCC3)ccn2c1-c4ccncc4</chem>
312	 <chem>Nc1nc2cc(CCN3CCCCC3)ccn2c1-c4ccncc4</chem>

10

20

30

【化 2 0 6】

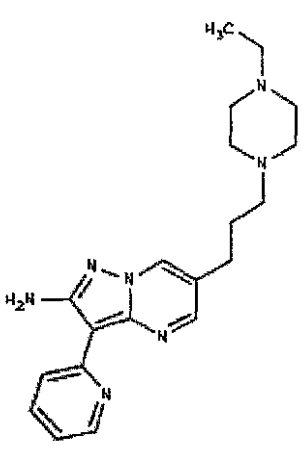
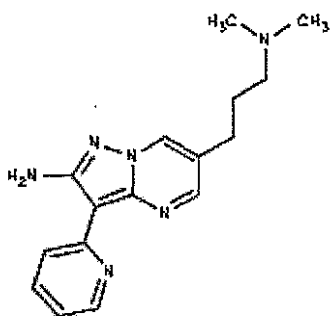
化合物番号(V-)	化合物
313	 <chem>Nc1nc(C2=CC=CC=C2)c3cc(CCCN4CCOCC4)ccn31</chem>
314	 <chem>Nc1nc(C2=CC=CC=C2)c3cc(CCCN4CCNCC4)ccn31</chem>

10

20

30

【化 2 0 7】

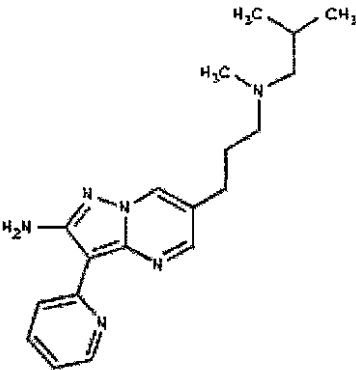
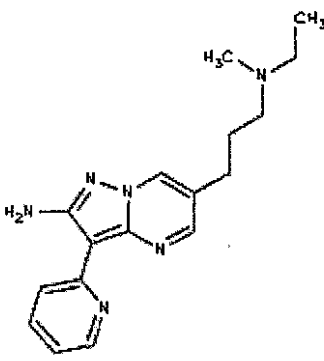
化合物番号(V-)	化合物
315	 <chem>CCN1CCN(CCC2=CN3C(=N2)C(=C3)C4=CC=CC=N4)CC1</chem>
316	 <chem>CN(C)CCC2=CN3C(=N2)C(=C3)C4=CC=CC=N4</chem>

10

20

30

【化 2 0 8】

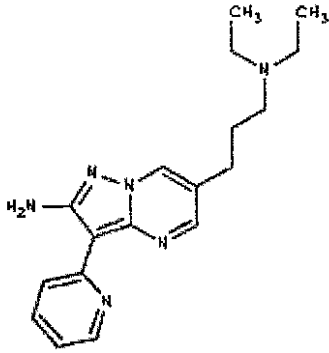
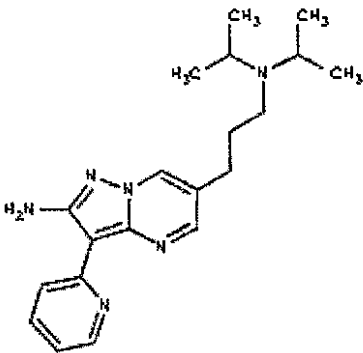
化合物番号(V-)	化合物
317	
318	

10

20

30

【化 2 0 9】

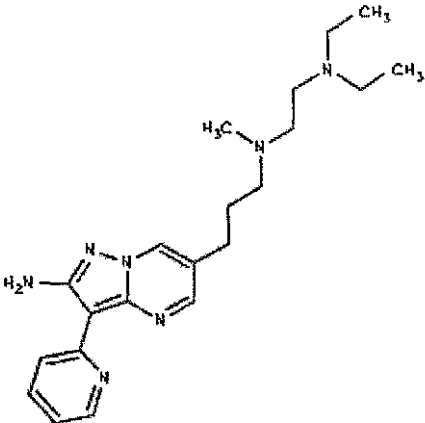
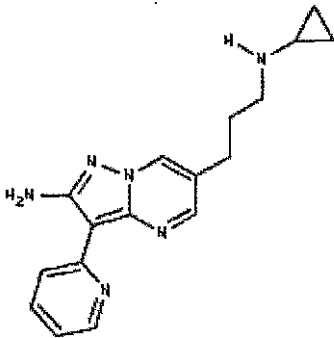
化合物番号(V-)	化合物
319	 <chem>CCN(CC)CCCC1=CN2C(=NC(=C1)c3ccncc32)N</chem>
320	 <chem>CC(C)N(CC(C)C)CCCC1=CN2C(=NC(=C1)c3ccncc32)N</chem>

10

20

30

【化 2 1 0】

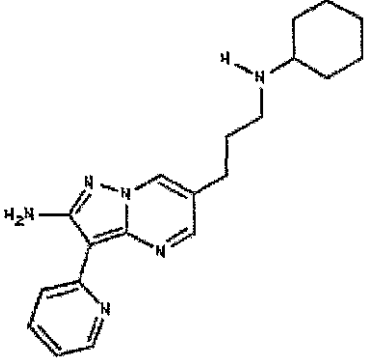
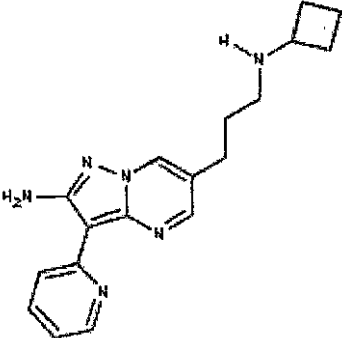
化合物番号(V-)	化合物
321	
322	

10

20

30

【化 2 1 1】

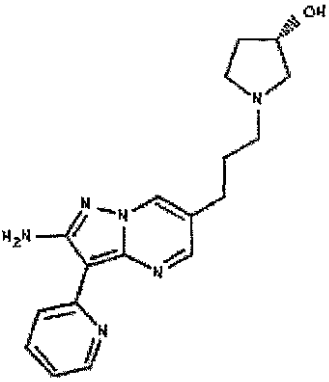
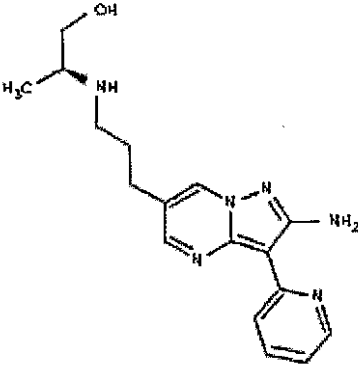
化合物番号(V-)	化合物
323	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1cccnc1)CCCNc3ccccc3</chem>
324	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1cccnc1)CCCNc3c1ccccc13</chem>

10

20

30

【化 2 1 2】

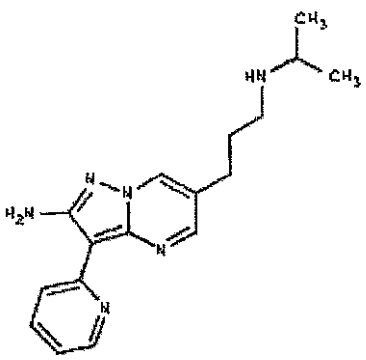
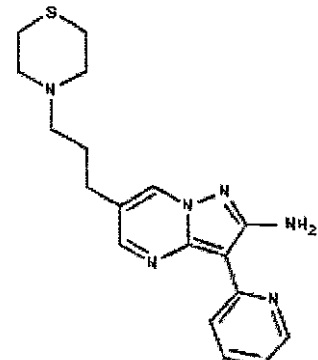
化合物番号(V-)	化合物
325	
326	

10

20

30

【化 2 1 3】

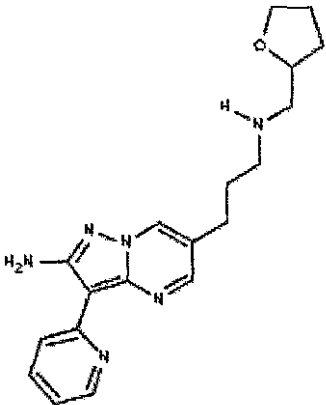
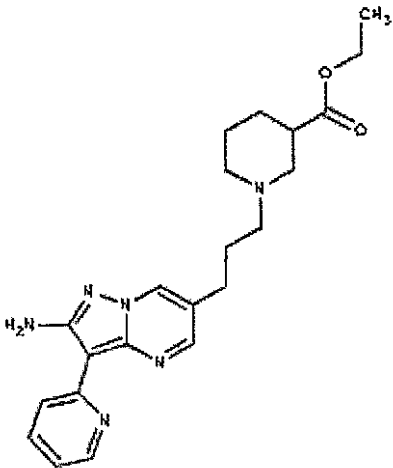
化合物番号(V-)	化合物
327	 <chem>CCN(C)CCCc1nc2nc(C3=CC=CC=N3)c(N)c2n1</chem>
328	 <chem>C1CN(CSC1)CCCc2nc3nc(C4=CC=CC=N4)c(N)c3n2</chem>

10

20

30

【化 2 1 4】

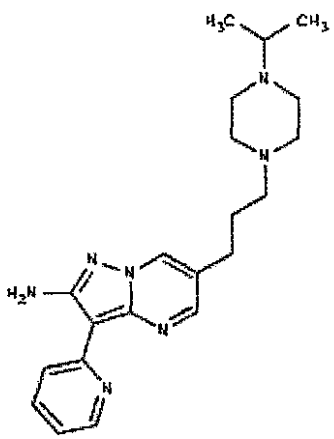
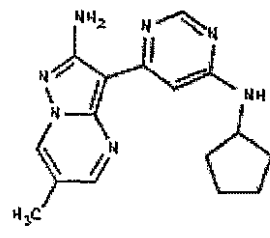
化合物番号(V-)	化合物
329	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1cccnc1)CCCCNCC1OCC1</chem>
330	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1cccnc1)CCCCN3CCCCC3C(=O)OCC</chem>

10

20

30

【化 2 1 5】

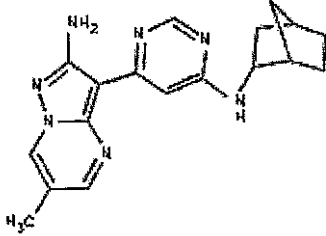
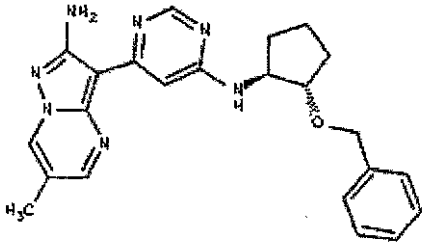
化合物番号(V-)	化合物
331	
332	

10

20

30

【化 2 1 6】

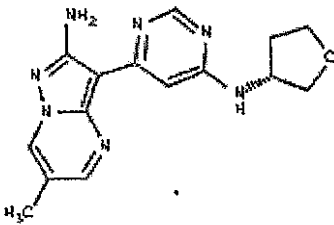
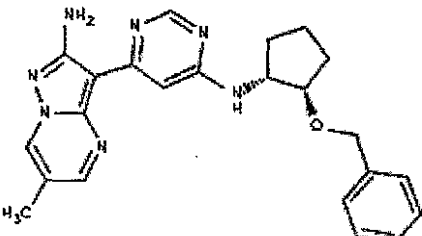
化合物番号(V-)	化合物
333	
334	

10

20

30

【化 2 1 7】

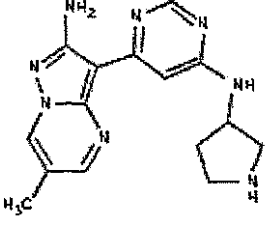
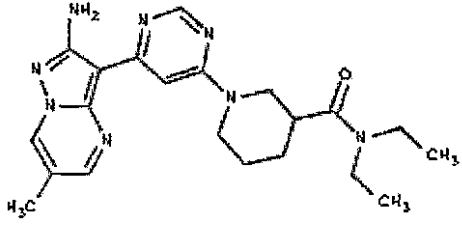
化合物番号(V-)	化合物
335	
336	

10

20

30

【化 2 1 8】

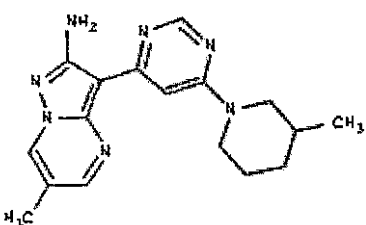
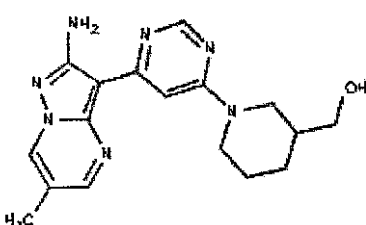
化合物番号(V-)	化合物
337	
338	

10

20

30

【化 2 1 9】

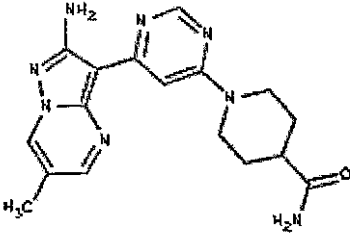
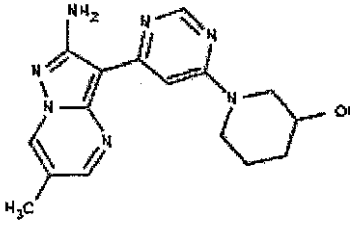
化合物番号(V-)	化合物
339	
340	

10

20

30

【化 2 2 0】

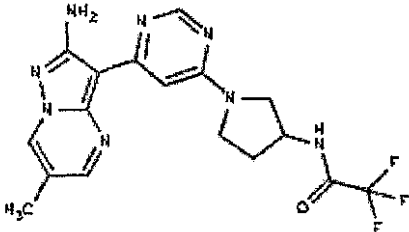
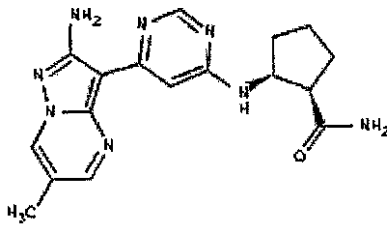
化合物番号(V-)	化合物
341	 <p>Chemical structure of compound 341: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine ring system with an amino group (NH₂) at position 3 and a methyl group (H₃C) at position 6. This is connected at position 4 to a pyrimidine ring, which is further connected at position 2 to a piperidine ring. The piperidine ring has a carbonyl group (C=O) and an amino group (H₂N) at position 4.</p>
342	 <p>Chemical structure of compound 342: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine ring system with an amino group (NH₂) at position 3 and a methyl group (H₃C) at position 6. This is connected at position 4 to a pyrimidine ring, which is further connected at position 2 to a piperidine ring. The piperidine ring has a hydroxyl group (OH) at position 4.</p>

10

20

30

【化 2 2 1】

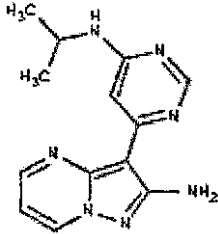
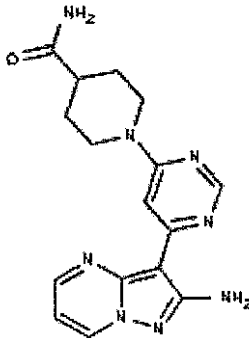
化合物番号(V-)	化合物
343	 <p>Chemical structure of compound 343: A 4-methyl-7-amino-1H-benzotriazole ring is connected at the 2-position to a pyrimidine ring. The pyrimidine ring is further connected at its 4-position to a 4-(trifluoroacetyl)pyrrolidine ring. The trifluoroacetyl group is represented as a carbonyl group attached to a carbon atom bonded to three fluorine atoms.</p>
344	 <p>Chemical structure of compound 344: A 4-methyl-7-amino-1H-benzotriazole ring is connected at the 2-position to a pyrimidine ring. The pyrimidine ring is further connected at its 4-position to a 2-aminocyclopentanone ring. The 2-aminocyclopentanone group is represented as a five-membered ring with a carbonyl group and an amino group attached to adjacent carbons.</p>

10

20

30

【化 2 2 2】

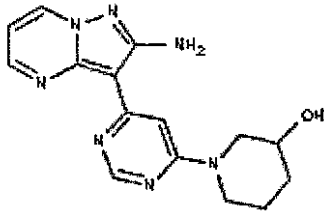
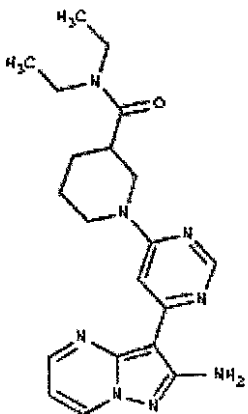
化合物番号(V-)	化合物
345	 <chem>CC(C)Nc1ncn(c1-c2c[nH]c3ccncc23)N</chem>
346	 <chem>NC(=O)Nc1ccn(c1-c2c[nH]c3ccncc23)N</chem>

10

20

30

【化 2 2 3】

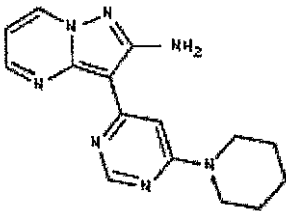
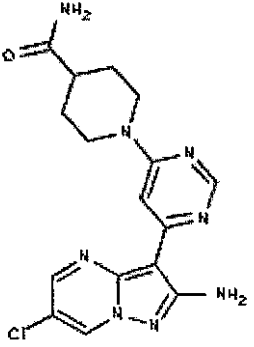
化合物番号(V-)	化合物
347	
348	

10

20

30

【化 2 2 4】

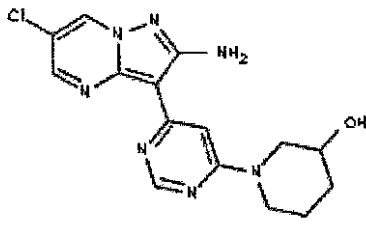
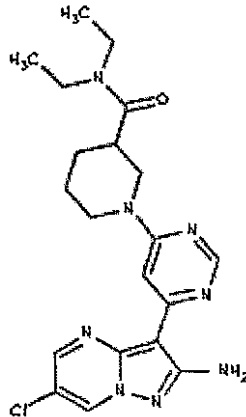
化合物番号(V-)	化合物
349	
350	

10

20

30

【化 2 2 5】

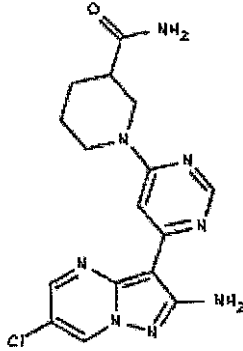
化合物番号(V-)	化合物
351	 <chem>Nc1nc2cc(Cl)ncn2c1-c1ccncc1N1CCCCC1O</chem>
352	 <chem>Nc1nc2cc(Cl)ncn2c1-c1ccncc1N2CCCCC2C(=O)NCC</chem>

10

20

30

【化 2 2 6】

化合物番号(V-)	化合物
353	

10

20

から選択される化合物。

【請求項 1 4】

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩と、薬学的に受容可能な担体または希釈剤とを含む、薬学的組成物。

【請求項 1 5】

生物学的サンプル中の T e c ファミリーキナーゼ活性を抑制する方法であって、該生物学的サンプルは、細胞培養物、哺乳類から得られた生検物質、血液、唾液、尿、便、精液、もしくは涙またはこれらの抽出物から選択され、該方法は、請求項 1 に記載の化合物または該化合物を含む組成物を、該生物学的サンプルに接触させる工程を含む、方法。

30

【請求項 1 6】

治療を必要とする患者のメラノーマ、骨髄腫、白血病、リンパ腫、神経芽細胞腫、あるいは結腸癌、乳癌、胃癌、卵巣癌、前立腺癌、または膵臓癌から選択される癌を治療する際に使用するための、請求項 1 3 に記載の化合物を含む組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

発明の技術分野

本発明は、プロテインキナーゼ、特に、T e c ファミリーキナーゼ、A u r o r a - キナーゼおよび c - M e t のインヒビターとして有用な化合物に関する。また、本発明は、本発明の化合物を含む薬学的に受容可能な組成物、および種々の障害の治療において該組成物を使用する方法も提供する。さらに本発明は、本発明の化合物を製造する方法も提供する。

40

【背景技術】

【0 0 0 2】

発明の背景

非レセプターチロシンキナーゼの T e c ファミリーは、T C R、B C R および F c レセプターのような抗原レセプターによる情報伝達においてある役割を果し、T 細胞活性に関して必要不可欠である。マウスにおける I t k の欠損により、サイトカイン I L - 2、

50

IL - 4、IL - 5、IL - 10 および IFN - の T 細胞レセプター (TCR) 誘発性増殖および分泌が減少する。 I t k は、アレルギー性喘息およびアトピー性皮膚炎に関連している。

【 0003 】

また、T e c ファミリーキナーゼは、B 細胞発達および活性に必要不可欠である。B t k での突然変異を持つ患者は、B 細胞発達が顕著にブロックされ、B リンパ球およびプラズマ細胞がほとんど存在しない結果となり、I g レベルが大幅に減少し、抗原を再生する体液性応答の抑制が激しい。マウスにおける B t k 欠損は、抗 I g M によって誘発される B 細胞増殖での影響が大幅で、胸腺非依存性 I I 型抗原への免疫応答を抑制する。

【 0004 】

また、T e c キナーゼは、高親和性 I g E レセプター (F c R I) によるマスト細胞活性においても、ある役割を果たす。I t k および B t k は、マスト細胞中で発現し、F c R I 架橋によって、活性化される。B t k が欠損するマウスのマスト細胞は、脱顆粒が減少し、F c R I 架橋に続く炎症誘発性サイトカインの産生が減少している。また B t k の不足は、マクロファージのエフェクター機能の減少という結果にもなる。

【 0005 】

A u r o r a タンパク質は、細胞サイクルの有糸分裂期を介する細胞の進行に必要不可欠である、3 種の高度に関連するセリン / スレオニンキナーゼ (A u r o r a - A、B および C と呼ばれる) のファミリーである。具体的には、A u r o r a - A は、中心体熟成および分離、紡錘体の形成および染色体の忠実な分離において、重大な役割を果たす。A u r o r a - B は、中期板上の染色体の配列の調整、紡錘体集合チェックポイント、および細胞質分裂の正確な完成において中心的役割を果たす、染色体のパスセンジャータンパク質である。

【 0006 】

A u r o r a - A (A u r o r a - 2)、A u r o r a - B (A u r o r a - 1) または A u r o r a - C の過剰発現は、結腸直腸がん、卵巣癌、胃癌および侵襲性管腺癌を始めとする様々なヒトの癌において観察されてきた。

【 0007 】

今や、s i R N A、優性ネガティブまたは中性抗体による、ヒトの癌細胞株における A u r o r a - A または B の除去または抑制によって、4 N D N A を持つ細胞の累積による有糸分裂を介する進行が分離されるという数多くの研究がなされてきている。あるケースでは、これが核内倍加および細胞死に続く。

【 0008 】

c - M e t レセプターチロシンキナーゼは、ヒト癌の大きな割合で過剰発現し、原発腫瘍と腫瘍転移との間の移行の間、増幅する。c - M e t が関与する種々の癌として、胃腺癌、腎臓癌、小細胞肺癌、結腸直腸癌、結腸癌、前立腺癌、脳腫瘍、肝臓癌、膵臓癌および乳癌が挙げられるが、これらに限定されない。また、c - M e t は、腺癌、肺線維化、アレルギー障害、自己免疫性障害および器官移植に関連する状態にも関与する。

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0009 】

したがって、プロテインキナーゼインヒビターとして有用な化合物を開発することは大きな必要性がある。特に、これらの活性に関与する障害の多数に現在利用されている不適切な処置を考慮する場合、特に、T e c ファミリー (たとえば、T e c、B t k、I t k / E m t / T s k、B m x、T x k / R l k) および A u r o r a ファミリープロテインキナーゼのインヒビター、ならびに c - M e t のインヒビターとして有用な化合物を開発することが望まれている。

【 課題を解決するための手段 】

【 0010 】

発明の要旨

10

20

30

40

50

今や、本発明の化合物およびその薬学的に受容可能な組成物が、プロテインキナーゼインヒビターとして効果的であることが発見された。いくつかの実施形態では、これらの化合物は、T e cファミリー（たとえば、T e c、B t k、I t k / E m t / T s k、B m x、T x k / R l k）プロテインキナーゼ、A u r o r aファミリーキナーゼおよび/またはc - M e tのインヒビターとして効果的である。これらの化合物は、本明細書で規定される式I、I'、II、IIIまたはIVで表される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0011】

これらの化合物およびその薬学的に受容可能な組成物は、種々の疾患、障害または状態を治療し、予防するために有用である。また、本発明によって提供される化合物は、生体現象および病理学的現象におけるキナーゼの研究、そのようなキナーゼによって媒介される細胞内情報伝達経路、および新規のキナーゼインヒビターの比較評価に有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

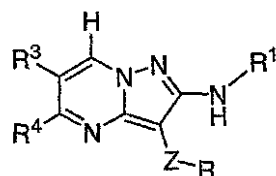
【0012】

発明の詳細な説明

本発明は、式I：

【0013】

【化15】



式 I

の化合物または薬学的に受容可能な塩に関する。

（式中、

Rは、必要に応じて置換されている - (C = Q) R^{2a} または必要に応じて置換されている Y であり；

Yは、5 ~ 10 員環の単環式または二環式ヘテロシクリル、アリアルまたはヘテロアリアル環であり；

Qは、O、NまたはSから選択されるヘテロ原子であり；

R^{2a}はC₁₋₆脂肪族、アリアル、ヘテロアリアル、OR⁵またはN(R⁵)₂であり；

R¹は、HまたはC₁₋₆脂肪族であり；

Zは、結合、またはC₁₋₆脂肪族であり、該脂肪族鎖の2個までのメチレン単位が、必要に応じてそして独立して、化学的に安定な配置で、O、NまたはSから選択されるヘテロ原子で置き換えられており；

R₃およびR₄はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、C₁₋₆脂肪族、C₁₋₆アルコキシ、N(R⁵)₂、CN、NO₂またはU_m-V（ここでmは0または1である）であり；

Vは、H、アリアル、ヘテロアリアル、脂環式、ヘテロシクリル、またはC₁₋₁₂脂肪族であり、該アルキリデン鎖の少なくとも2個のメチレン単位が、必要に応じてそして独立して、化学的に安定な配置で、O、NまたはSから選択されるヘテロ原子で置き換えられており；Vは、必要に応じて、R⁸で置換されている；

Uは、C₁₋₁₂アルキリデンであり、該鎖の2個までのメチレン単位が、必要に応じてそして独立して、化学的に安定な配置で、-NR⁵-、-O-、-S-、-CO₂-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(O)NR⁵-、-NR⁵CO-、-NR⁵C(O)O-、-SO₂NR⁵-、-NR⁵SO₂-、-C(O)NR⁵NR

5 -、-NR⁵C(O)NR⁵-、-OC(O)NR⁵-、-NR⁵NR⁵-、-NR⁵SO₂NR⁵-、-SO-、-SO₂-、-PO-、-PO₂-または-POR⁵-で置き換えられており；

R⁵は、H、C₁₋₄ハロアルキル、-C(O)COR⁶、-C(O)R⁶、-C(O)OR⁶、-C(O)N(R⁶)₂、-SO₂R⁶、C₀₋₆アルキル-ヘテロシクリル、C₀₋₆アルキル-ヘテロアリール、C₀₋₆アルキル-アリール、C₀₋₆アルキル-脂環式またはC₁₋₆脂肪族であり、該脂肪族鎖の2個までのメチレン単位が、必要に応じてそして独立して、化学的に安定な配置で、O、NまたはSから選択されるヘテロ原子で置き換えられており；

R⁶は、H、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル、C₀₋₆アルキル-ヘテロシクリル、C₀₋₆アルキル-ヘテロアリール、C₀₋₆アルキル-アリール、C₀₋₆アルキル-脂環式またはC₁₋₆脂肪族であり、該脂肪族鎖の2個までのメチレン単位が、必要に応じてそして独立して、化学的に安定な配置で、O、NまたはSから選択されるヘテロ原子で置き換えられており；あるいは2個のR⁶基は、必要に応じて、それらが結合する原子と一緒にあって、5~10員炭素環またはヘテロ環を形成し；

R⁸は、ハロゲン、-OR⁶、-N(R⁶)₂、-SR⁶、NO₂、CN、-COOR⁶、-C(O)N(R⁶)₂、-SO₂R⁶、-SO₂N(R⁶)₂、-NR⁶C(O)R⁶、-C(O)R⁶、-OC(O)R⁶、-NR⁶C(O)O-R⁶、-NR⁶SO₂-R⁶、-C(O)NR⁶N(R⁶)₂、-NR⁶C(O)N(R⁶)₂、-OC(O)N(R⁶)₂、-NR⁶N(R⁶)₂、-NR⁶SO₂N(R⁶)₂またはC₁₋₁₂脂肪族であり、該脂肪族鎖の3個までのメチレン単位が、必要に応じて、-C(O)N(R⁶)₂、-NR⁶CO(R⁶)₂、-O-、-NR⁶-または-S-で中断されうる；

ただし、

Zが結合である場合、Rは、フェニルが必要に応じて置換されている2-(フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イルではなく；

Zが結合である場合、Rは、-(C=O)N(R^a)₂でも、-(C=O)R^bでも-(C=O)OR^bでもなく；(ここでR^aは、H、C₁₋₆脂肪族、C₃₋₁₀脂環式、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、C₀₋₆アルキル-(C=O)N(R^a)₂、C₀₋₆アルキル-SOR^b、C₀₋₆アルキル-SO₂R^b、C₀₋₆アルキル-CO₂R^b、C₀₋₆アルキル-CO₂H、C₀₋₆アルキル-OR^b、C₀₋₆アルキル-OH、C₀₋₆アルキル-N(R^a)₂、C₀₋₆アルキル-(C=O)-C₀₋₆アルキル-OR^bまたはC₀₋₆アルキル-(C=O)-C₀₋₆アルキル-OHであり；そしてR^bは、C₁₋₆脂肪族、C₃₋₁₀環状脂肪族、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである)；

Zが結合である場合、Rは、C₀₋₆アルキル-(C=O)N(R^a)₂、C₀₋₆アルキル-SO_nR^b、C₀₋₆アルキル-SO_nH、C₀₋₆アルキル-CO₂R^b、C₀₋₆アルキル-CO₂H、C₁₋₆アルキル-OR^b、C₁₋₆アルキル-OH、C₁₋₆アルキル-N(R^a)₂、C₀₋₆アルキル-(C=O)-C₀₋₆アルキル-OR^b、C₀₋₆アルキル-(C=O)-C₀₋₆アルキル-OHで置換されず；(ここで、nは0、1または2であり；R^aおよびR^bは先に規定した通りである)；

Zが結合である場合、R³は、必要に応じて置換されているジヒドロピリミジノンでもジヒドロピリジノン環でもなく；

Zが結合である場合、Rは、必要に応じて置換されているフェニルではない)。

【0014】

いくつかの実施形態では、Zは結合である。いくつかの実施形態では、R¹はHである。

【0015】

いくつかの実施形態では、Yは以下で示される式によって表される。

【0016】

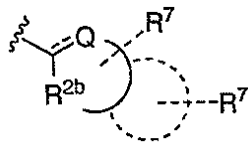
10

20

30

40

【化 1 6】



(式中、

Qは、O、NまたはSから選択されるヘテロ原子であり；

R⁷は、ハロゲン、-OR⁶、-N(R⁶)₂、-SR⁶、NO₂、CN、-COOR⁶、
-C(O)N(R⁶)₂、-SO₂R⁶、-SO₂N(R⁶)₂、-NR⁶C(O)R⁶、
-C(O)R⁶、-OC(O)R⁶またはC₁₋₁₂脂肪族であり、該脂肪族鎖の3
個までのメチレン単位が、必要に応じて、-C(O)N(R⁶)-、-NR⁶CO(R⁶)
)-、-O-、-NR⁶-または-S-で中断されうる；

【0017】

【化 1 7】



は、単結合または二重結合であり；

R^{2b}は、炭素、またはO、NもしくはSから選択されるヘテロ原子であり；

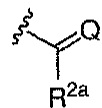
R^{2b}およびQは、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、O、NまたはSから選択
される0～4個のヘテロ原子を有する飽和または不飽和の3～7員環の単環式環；または
O、NまたはSから選択される0～6個のヘテロ原子を有する飽和または不飽和の8～1
0員環の二環式環を形成する)。さらなる実施形態では、R^{2b}は炭素である。

【0018】

他の実施形態では、Rは

【0019】

【化 1 8】



である。さらなる実施形態では、QはNまたはOである。

【0020】

さらに他の実施形態では、RはYである。さらなる実施形態では、Yは、5～10員環
ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである。さらなる実施形態では、Yは、必要に応じ
て置換されている5～6員環ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである。さらなる実施
形態では、Yは、必要に応じてR⁷で置換されているピリジン環である。さらに他の実施
形態では、Yは、必要に応じてR⁷で置換されている2-ピリジン環である。いくつかの
実施形態では、R⁷は、ハロゲン、OR⁶、-N(R⁶)₂、-SR⁶、NO₂、CN、
-OC(O)R⁶、-NR⁶C(O)R⁶、-SO₂N(R⁶)₂または-NR⁶SO₂
-である。

【0021】

他の実施形態では、R³およびR⁴は、それぞれ独立して、U_m-Vである。さらなる
実施形態では、Vは、アリール、ヘテロアリール、脂環式、または必要に応じてR⁸で置
換されているヘテロシクリルである。さらなる実施形態では、R³はHであり、R⁴はU
_m-V(Uは-C(O)NR⁵であり、mは1である)である。R³および/またはR⁴
の他の実施形態では、mは0であり、Vは、アリールまたはヘテロアリールである。さら

10

20

30

40

50

なる実施形態では、Vは、非置換フェニルである。他の実施形態では、Vは、R⁸で置換されているフェニルである。他の実施形態では、Vは、R⁸で置換されているヘテロアリールである。さらなる実施形態では、Vは、R⁸で置換されているヘテロアリールである。さらなる実施形態では、VはR⁸で置換されているピリジルである。さらなる実施形態では、R⁸は、ハロゲン、OH、CN、NH₂、OR⁶、またはC₁-₁₂脂肪族である。さらなる実施形態では、R⁸は、脂肪族鎖の3個までのメチレン単位が、必要に応じて、-C(O)NR⁶-、-NR⁶CO-、またはO、NおよびSから選択されるヘテロ原子で置き換えられうるC₁-₁₂脂肪族である。さらなる実施形態では、R⁸は、-C(O)OR⁶または-C(O)N(R⁶)₂である。さらなる実施形態では、R⁶は、H、C₁-₆アルキル-ヘテロシクリル、C₁-₆アルキル-ヘテロアリール、C₁-₆アルキル-アリール、C₁-₆アルキル-脂環式である。

10

【0022】

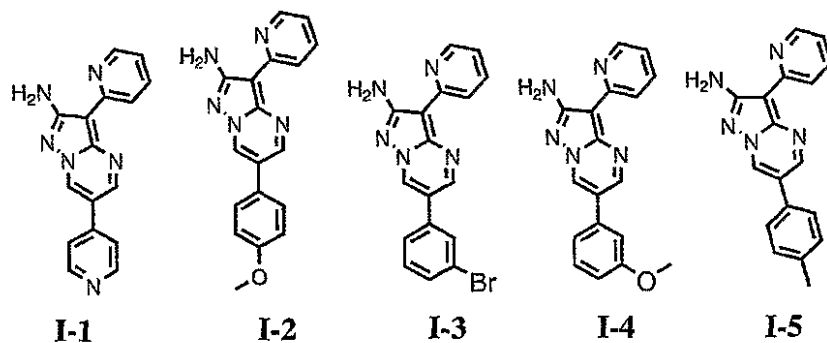
いくつかの実施形態では、Zは、0個のメチレン単位がO、NまたはSから選択されるヘテロ原子で置き換えられているC₁-₆アルキルであり；Vは、アリールまたはヘテロアリールである。さらなる実施形態では、Zは-CH₂-である。

【0023】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の1つから選択される化合物を提供する。

【0024】

【化19】

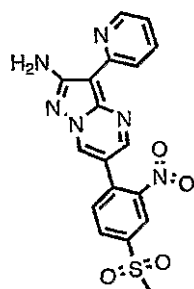
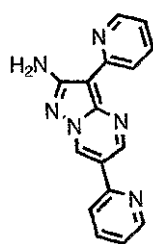
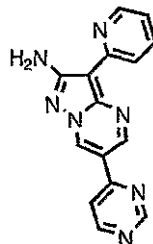
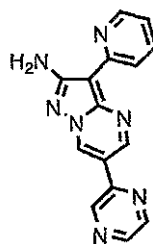
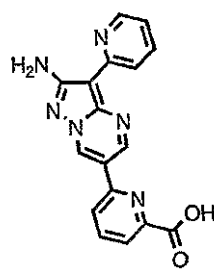


20

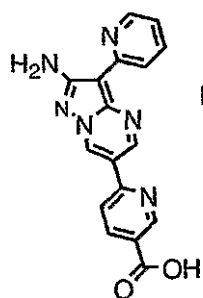
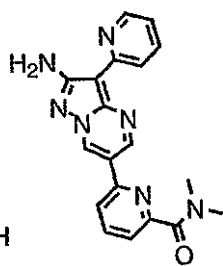
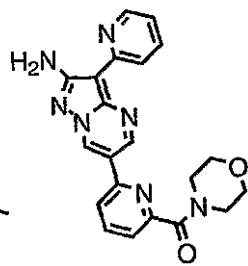
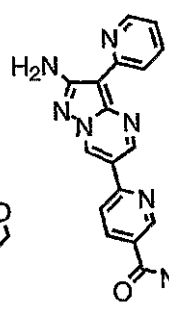
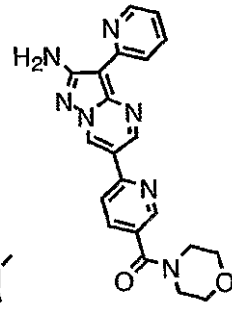
【0025】

30

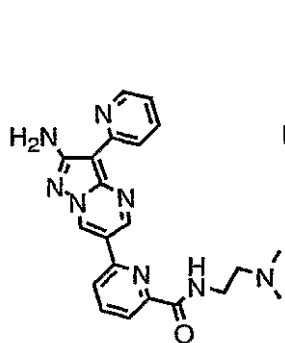
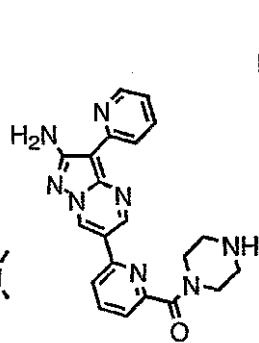
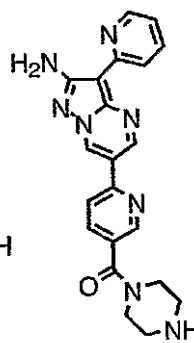
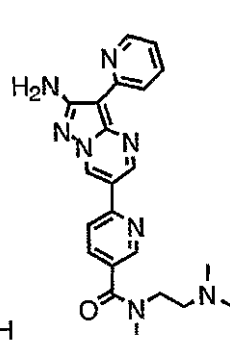
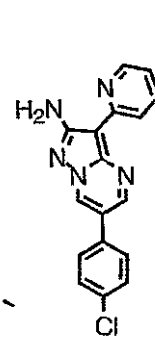
【化 20】

**I-6****I-7****I-8****I-9****I-10**

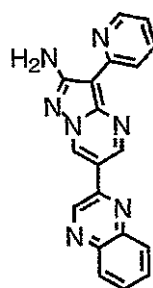
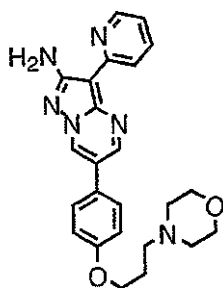
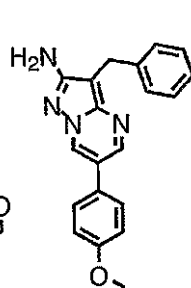
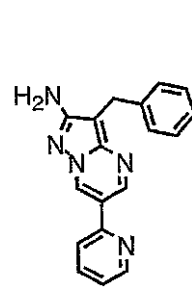
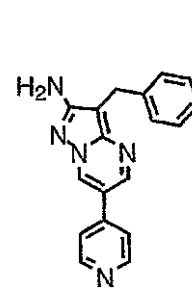
10

**I-11****I-12****I-13****I-14****I-15**

20

**I-16****I-17****I-18****I-19****I-20**

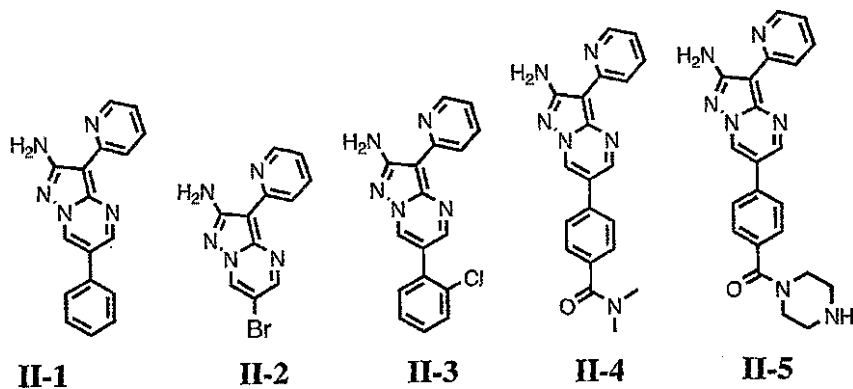
30

**I-21****I-22****I-23****I-24****I-25**

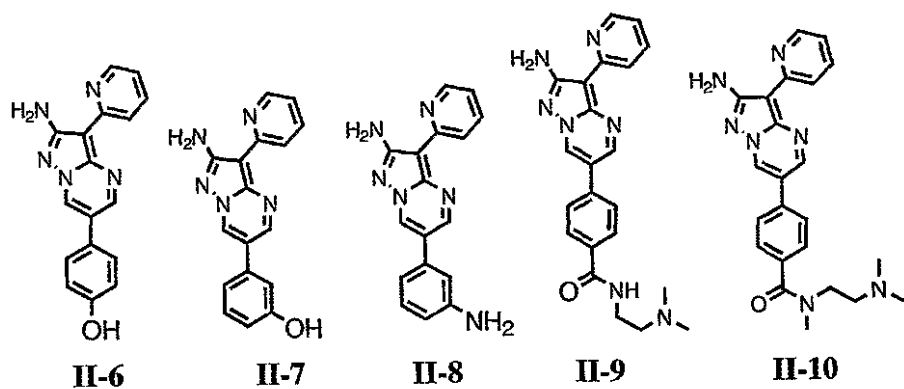
40

【 0 0 2 6 】

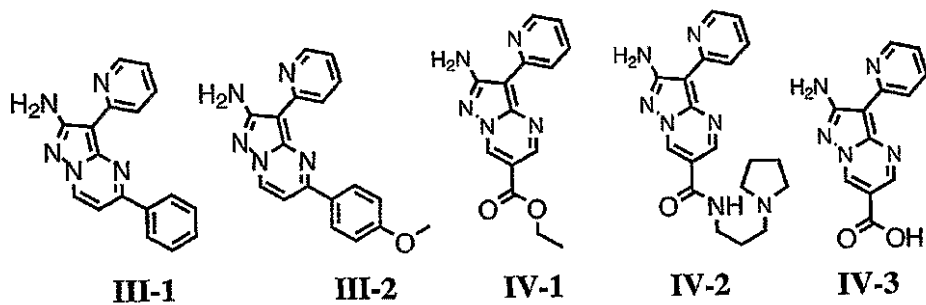
【化 2 1】



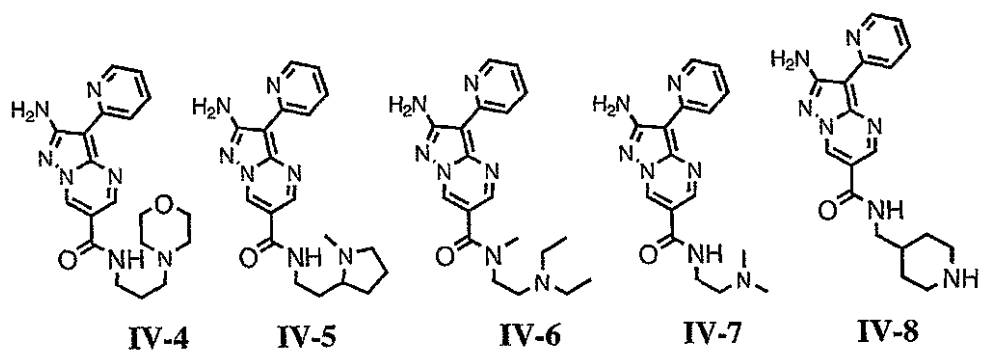
10



20



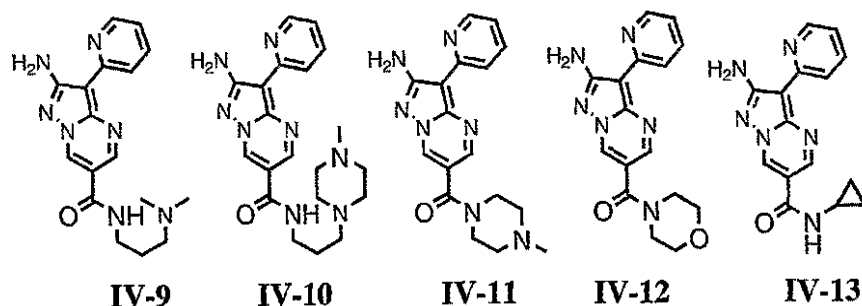
30



40

【 0 0 2 7 】

【化 2 2】



10

【 0 0 2 8 】

いくつかの実施形態では、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩と、薬学的に受容可能な担体または希釈剤とを含む組成物を提供する。さらなる実施形態では、該組成物は、さらに、自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性疾患、高増殖性疾患または移植臓器または組織の拒絶反応を含む免疫媒介性疾患および後天性免疫不全症候群（AIDS）の治療のための薬剤を含む。

【 0 0 2 9 】

また、本発明は、患者または生物学的サンプルのT e cファミリーキナーゼ活性を抑制する方法であって、本発明の化合物または該化合物を含む組成物を、該患者に投与する、または生物学的サンプルと接触させる工程を含む方法を提供する。さらなる実施形態では、方法はI t k活性を抑制する工程を含む。また本発明は、自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性疾患または高増殖性疾患、または免疫媒介性疾患から選択される状態の疾患を治療するまたは重篤度を軽減する方法であって、それを必要とする患者に、本発明の化合物または該化合物を含む組成物を投与する工程を含む方法を提供する。さらなる実施形態では、該方法は、さらに、患者に、自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性疾患、高増殖性疾患または移植臓器または組織の拒絶および後天性免疫不全症候群（AIDS）を含む免疫媒介性疾患の治療用の薬剤から選択される追加治療剤を投与する工程を含む方法であって、該追加治療剤が治療される疾患に適しており；該追加治療剤が、単一の投与形態として前記組成物とともに、または複数の投与形態の一部として前記組成物とは別に投与する工程を含む。

20

30

【 0 0 3 0 】

さらなる実施形態では、疾患または障害は、喘息、急性鼻炎、アレルギー性、萎縮性鼻炎、慢性鼻炎、膜性鼻炎、季節性鼻炎、サルコイドーシス、農夫肺、肺線維症、特発性間質性肺炎、関節リウマチ、血清反応清陰性脊椎関節症（強直性脊椎炎、乾癬性関節炎およびライター病を含む）、ベーチェット病、シェーグレン症候群、全身性硬化症（systemic sclerosis）、乾癬、全身性硬化症（systemic sclerosis）、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎および他の湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱性天疱瘡、表皮水疱症、じんま疹、皮膚脈管炎（angiodermatitis）、血管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、ブドウ膜炎、脱毛症、限局性春季結膜炎、セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、脾臓炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、食品関連アレルギー、多発性硬化症、アテローム性動脈硬化症、後天性免疫不全症候群（AIDS）、紅斑性狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、I型糖尿病、ネフローゼ症候群、好酸球増加性筋膜炎、高IgE症候群、らい腫らい、セザリ-症候群および特発性血小板減少性紫斑病；血管形成、腫瘍、アテローム性動脈硬化症、全身性紅斑性狼瘡、同種移植拒絶（たとえば、腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚および角膜の移植の後の急性および慢性同種移植拒絶（これに限定されない）を含む）後の再狭窄；ならびに慢性対宿主性移植片病である。

40

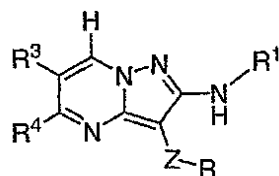
【 0 0 3 1 】

50

他の実施形態では、本発明は、式 I' :

【0032】

【化23】



式 I'

10

で表される化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。

(式中、

Rは、 $-(C=Q)R^{2a}$ 、CNまたはYであり；

(ここで

Yは、5～10員環の単環式または二環式ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール環であり；各Yは、独立してそして必要に応じて0～5個の J^Y で置換されている；

Qは、O、NH、NR'またはSであり；

R'は、必要に応じて、0～4個のハロ、 C_{1-6} 脂肪族、 NO_2 、 NH_2 、 $-N(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、SH、 $-S(C_{1-6}$ アルキル)、OH、 $-O(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(C_{1-6}$ アルキル)または $-C(O)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ で置換されている C_{1-6} アルキルであり；

20

R^{2a} は、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5～10員環ヘテロアリール、5～10員環ヘテロシクリル、 OR^5 または $N(R^5)_2$ であり；各 R^{2a} は、独立してそして必要に応じて、0～5個の J^{2a} で置換されている)；

R¹は、H、 $-C(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(O)O(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(O)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、または C_{1-6} 脂肪族であり；各R¹は、必要に応じて、0～4個のハロ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} 脂肪族、 NO_2 、 NH_2 、 $-N(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、SH、 $-S(C_{1-6}$ アルキル)、OHまたは $-O(C_{1-6}$ アルキル)で置換されている；

30

Zは、結合、または C_{1-6} 脂肪族であり、該脂肪族鎖の2個までのメチレン単位が、必要に応じてそして独立して、化学的に安定な配置で、O、NまたはSから選択されるヘテロ原子で置き換えられており；

R₃およびR₄はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、 $N(R^5)_2$ 、CN、 NO_2 または U_m-V (ここでmは0または1である)であり；

Vは、H、 C_{6-10} アリール、5～10員環ヘテロアリール、 C_{3-10} 脂環式、5～10員環ヘテロシクリルまたは C_{1-12} 脂肪族であり、該アルキリデン鎖の2個までのメチレン単位が、必要に応じてそして独立して、化学的に安定な配置で、O、NまたはSから選択されるヘテロ原子で置き換えられており；Vは、必要に応じて0～4個のR⁸で置換されている；

40

Uは、 C_{1-12} アルキリデン鎖であり、該鎖の2個までのメチレン単位が、必要に応じてそして独立して、 $-NH-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NR^5-$ 、 $-C(=N-CN)$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NR^5CO-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NR^5C(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2NR^5-$ 、 $-NH SO_2-$ 、 $-NR^5SO_2-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NR^5C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NR^5-$ 、 $-NR^5C(O)NR^5-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-OC(O)NR^5-$ 、 $-NHNH-$ 、 $-NHNHNR^5-$ 、 $-NR^5NR^5-$ 、 $-NR^5NH-$ 、 $-NH SO_2NH-$ 、 $-NR^5SO_2NH-$ 、 $-N$

50

HSO_2NR^5 -、- $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{NR}^5$ -、- SO -、- SO_2 -、- PO -、- PO_2 - または - POR^5 - で置き換えられており；Uは、必要に応じて0～6個のJ^Uで置換されている；

R⁵は、C₁₋₄ハロアルキル、-C(O)COR⁶、-C(O)R⁶、-C(O)OR⁶、-C(O)N(R⁶)₂、-SO₂R⁶、C₀₋₆アルキル-ヘテロシクリル、C₀₋₆アルキル-ヘテロアリール、C₀₋₆アルキル-アリール、C₀₋₆アルキル-脂環式またはC₁₋₆脂肪族であり、該脂肪族鎖の3個までのメチレン単位が、必要に応じてそして独立して、化学的に安定な配置で、-NR⁵-、-O-、-S-、-CO₂-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(O)NR⁵-、-NR⁵CO-、-NR⁵C(O)O-、-SO₂NR⁵-、-NR⁵SO₂-、-C(O)NR⁵NR⁵-、-NR⁵C(O)NR⁵-、-OC(O)NR⁵-、-NR⁵NR⁵-、-NR⁵SO₂NR⁵-、-SO-、-SO₂-、-PO-、-PO₂-または-POR⁵-で置き換えられており；各R⁵は、独立してそして必要に応じて、0～5個のJ^{R⁵}で置換されている；または2個のR⁵基は、必要に応じて、それらが結合する原子と一緒に、5～10員環の炭素環式または複素環式環を形成し；該環は、必要に応じて、0～4個のJ⁵で置換されている；

R⁶は、H、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル、C₀₋₆アルキル-ヘテロシクリル、C₀₋₆アルキル-ヘテロアリール、C₀₋₆アルキル-アリール、C₀₋₆アルキル-脂環式またはC₁₋₆脂肪族であり、該脂肪族鎖の2個までのメチレン単位が、必要に応じてそして独立して、化学的に安定な配置で、O、NまたはSから選択されるヘテロ原子で置き換えられており；各R⁶は、独立してそして必要に応じて、0～5個のJ^{R⁶}で置換されている；または2個のR⁶基は、必要に応じて、それらが結合する原子と一緒に、5～10員環の炭素環式または複素環式環を形成し；該環は、必要に応じて、0～4個のJ⁶で置換されている；

R⁸は、ハロゲン、C₁₋₄ハロアルキル、フェニル、5～8員環ヘテロシクリル、5～6員環ヘテロアリール、-OR⁶、-N(R⁶)₂、-SR⁶、NO₂、CN、-COOR⁶、-C(O)N(R⁶)₂、-SO₂R⁶、-SO₂N(R⁶)₂、-NR⁶C(O)R⁶、-C(O)R⁶、-OC(O)R⁶、-NR⁶C(O)O-R⁶、-NR⁶SO₂-R⁶、-C(O)NR⁶N(R⁶)₂、-NR⁶C(O)N(R⁶)₂、-OC(O)N(R⁶)₂、-NR⁶N(R⁶)₂、-NR⁶SO₂N(R⁶)₂またはC₁₋₁₂脂肪族であり、該脂肪族鎖の3個までのメチレン単位は、必要に応じて、-C(O)R⁶、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-、-C(O)N(R⁶)-、-NR⁶CO(R⁶)-、-O-、-NR⁶-または-S-で中断されうる；各R⁸は、独立してそして必要に応じて、0～5個のJ^{R⁸}で置換されている；

各J^Y、J^{2a}、J^U、J^{R⁵}、J^{R⁶}、J^{R⁸}、J⁵およびJ⁶は、独立して、N(R⁹)₂、SR⁹、OR⁹、ハロ、CN、NO₂、COOR⁹、C(O)R⁹、SO₂R⁹、SOR⁹、-X-CF₃、-X-SH、-X-OH、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、-X-(C₆₋₁₀アリール)、5～10員環ヘテロアリール、-X-(5～10員環ヘテロアリール)、C₃₋₁₀脂環式、-X-(C₃₋₁₀脂環式)、5～10員環ヘテロシクリル、-X-(5～10員環ヘテロシクリル)またはXから選択され；Xは、C₁₋₁₂脂肪族であり、該アルキリデン鎖の2個までのメチレン単位が、必要に応じてそして独立して、化学的に安定な配置で、-NH-、-NR⁵-、-O-、-S-、-CO₂-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(O)NH-、-C(O)NR⁵-、-C(=N-CN)、-NHCO-、-NR⁵CO-、-NHC(O)O-、-NR⁵C(O)O-、-SO₂NH-、-SO₂NR⁵-、-NH₂SO₂-、-NR⁵SO₂-、-NHC(O)NH-、-NR⁵C(O)NH-、-NHC(O)NR⁵-、-NR⁵C(O)NR⁵-、-OC(O)NH-、-OC(O)NR⁵-、-NHNH-、-NHNH⁵-、-NR⁵NR⁵-、-NR⁵NH-、-NH₂SO₂NH-、-NR⁵SO₂NH-、-NH₂SO₂NR⁵-、-NR⁵SO₂NR⁵-、-SO-、-SO₂-、-PO-、-PO₂-または-POR⁵で置き換えられており；ここでR⁵は

HまたはC₁₋₆脂肪族であり；

各J^Y、J^{2a}、J^u、J^{R5}、J^{R6}、J'およびJ''は、必要に応じてそして独立して、0～4個のN(R⁹)₂、SR⁹、OR⁹、ハロ、CN、NO₂、COOR⁹、C(O)R⁹、SO₂R⁹、SOR⁹、-X-CF₃、-X-SH、-X-OH、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、-X-(C₆₋₁₀アリール)、5～10員環ヘテロアリール、-X-(5～10員環ヘテロアリール)、C₃₋₁₀脂環式、-X-(C₃₋₁₀脂環式)、5～10員環ヘテロシクリル、-X-(5～10員環ヘテロシクリル)またはXで置換されている；

R⁹は、H、C₁₋₆脂肪族、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、-X-(C₆₋₁₀アリール)、5～10員環ヘテロアリール、-X-(5～10員環ヘテロアリール)、C₃₋₁₀脂環式、-X-(C₃₋₁₀脂環式)、5～10員環ヘテロシクリル、-X-(5～10員環ヘテロシクリル)またはXであり、または2個のR⁹は、それらが結合する原子と一緒にあって、5～10員環ヘテロシクリルを形成し、該ヘテロシクリルは、必要に応じて、0～4個のハロ、CN、NO₂、-COOH、-COO(C₁₋₆アルキル)、-C(O)H、SO₂H、SO₂(C₁₋₆アルキル)、C₁₋₆ハロ脂肪族、NH₂、-NH(C₁₋₆アルキル)、-N(C₁₋₆アルキル)₂、SH、-S(C₁₋₆アルキル)、OH、-O(C₁₋₆アルキル)、-C(O)(C₁₋₆アルキル)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₆アルキル)、-C(O)N(C₁₋₆アルキル)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₆アルキル)または-C(O)N(C₁₋₆アルキル)₂、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、-X-(C₆₋₁₀アリール)、5～10員環ヘテロアリール、-X-(5～10員環ヘテロアリール)、C₃₋₁₀脂環式、-X-(C₃₋₁₀脂環式)、5～10員環ヘテロシクリル、-X-(5～10員環ヘテロシクリル)またはXで置換されている)。

【0033】

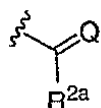
式I'のいくつかの実施形態では、R⁴がHの場合、R³はH以外である。さらなる実施形態では、R⁴はHでありR³はH以外である。他の実施形態では、Zは結合である。他の実施形態では、R¹はHである。

【0034】

式I'のいくつかの実施形態では、Rは

【0035】

【化24】



である。さらなる実施形態では、QはNまたはOである。さらなる実施形態では、R^{2a}は、OR⁵、N(R⁵)₂または5～8員環ヘテロシクリルである。さらなる実施形態では、5～8員環ヘテロシクリルは、1、2個の窒素原子を含む。さらに他の実施形態では、5～8員環ヘテロシクリルは、必要に応じて、0～4個のC₁₋₆脂肪族、C₁₋₄ハロアルキル、CN、ハロ、OH、O-(C₁₋₆脂肪族)、NH₂、NH(C₁₋₆脂肪族)、N(C₁₋₆脂肪族)₂、ベンジル、-CH₂-(ピリジル)または-CH₂-ピロリジニルで置換されている。

【0036】

式I'のいくつかの実施形態では、R^{2a}はN(R⁵)₂である。さらなる実施形態では、R⁵は、H、または5～8員環ヘテロシクリル、-(C₁₋₆アルキル)-(5～8員環ヘテロシクリル)、5～6員環ヘテロアリール-(C₁₋₆アルキル)-(5～6員環ヘテロアリール)、フェニル、-(C₁₋₆アルキル)-(フェニル)、C₃₋₁₀脂環式、-(C₁₋₆アルキル)-(C₃₋₁₀脂環式)および脂肪族鎖の3個までのメチレン単位が、必要に応じてそして独立して、化学的に安定な配置で、-NR''、-O-

または - S - で置き換えられている $C_1 - 6$ 脂肪族から選択される、必要に応じて置換されている基である。さらに別の実施形態では、 R^5 は、H、または ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、 $-CH_2-$ (5 ~ 6 員環ヘテロアリール)、フェニル、ベンジル、および脂肪族鎖の 1 個までのメチレン単位が、必要に応じてそして独立して、化学的に安定な配置で、 $-NR''-$ 、 $-O-$ または $-S-$ で置き換えられている $C_1 - 6$ 脂肪族から選択される、必要に応じて置換されている基である。

【0037】

式 I' のいくつかの実施形態では、 J^{R^5} は、ハロ、CN、 $C_1 - 4$ ハロアルキル、またはフェニル、ベンジル、5 ~ 8 員環ヘテロシクリル、5 ~ 6 員環ヘテロアリール、 $CH_2 - (5 \sim 6 \text{ 員環ヘテロアリール})$ 、 $CH_2 - (5 \sim 8 \text{ 員環ヘテロシクリル})$ およびアルキリデン鎖の 2 個までのメチレン単位が、必要に応じてそして独立して、化学的に安定な配置で、 $-NR''-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2$ で置き換えられている $C_1 - 6$ 脂肪族から選択される、必要に応じて置換されている基である。さらなる実施形態では、 J^{R^5} は、ハロ、CN、フェニル、ベンジル、 $CH_2 - (ピリジル)$ 、 $CH_2 - (ピロリジニル)$ 、またはアルキリデン鎖の 2 個までのメチレン単位が、必要に応じてそして独立して、 $-NR''-$ 、 $-O-$ または $-S-$ で置き換えられている $C_1 - 6$ 脂肪族である。

10

【0038】

式 I' のいくつかの実施形態では、R は Y である。さらなる実施形態では、Y は、必要に応じて置換されている 5 ~ 10 員環ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである。さらに別の実施形態では、Y は、必要に応じて置換されている 5 ~ 6 員環ヘテロアリールまたは 5 ~ 8 員環ヘテロシクリルである。さらに別の実施形態では、Y は、必要に応じて 0 ~ 4 個の J^Y で置換されているピリジン環である。さらなる実施形態では、Y は、必要に応じて 0 ~ 4 個の J^Y で置換されている 2 - ピリジン環である。

20

【0039】

式 I' のいくつかの実施形態では、 J^Y は、ハロ、CN、 NO_2 、 $C_1 - 6$ ハロ脂肪族、フェニル、ベンジル、5 ~ 6 員環ヘテロアリール、 $C_1 - 6$ アルキル - (5 ~ 6 員環ヘテロアリール)、 $C_3 - 10$ 脂環式、($C_1 - 6$ アルキル) - ($C_3 - 10$ 脂環式)、5 ~ 8 員環ヘテロシクリル、 $C_1 - 6$ アルキル - (5 ~ 8 員環ヘテロシクリル) またはアルキリデン鎖の 2 個までのメチレン単位が、必要に応じてそして独立して、化学的に安定な配置で、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ で置き換えられている $C_1 - 12$ 脂肪族である。さらなる実施形態では、 J^Y は、ハロ、CN、 NO_2 、 CF_3 、 $C_1 - 6$ 脂肪族、フェニル、ベンジル、 $-O-$ ベンジル、ピペリジニル、ピロリジニル、 $-NR(C_1 - 6 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 - 6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 - 6 \text{ アルキル})$ 、OH、SH、または NH_2 である。

30

【0040】

式 I' のいくつかの実施形態では、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して $U_m - V$ である。さらなる実施形態では、V は、H、 $C_6 - 10$ アリール、5 ~ 10 員環ヘテロアリール、 $C_3 - 10$ 脂環式または必要に応じて 0 ~ 4 個の R^8 で置換されている 5 ~ 10 員環ヘテロシクリルである。さらなる実施形態では、V は、フェニル、5 ~ 6 員環ヘテロアリールまたは 5 ~ 8 員環ヘテロシクリルから選択される、必要に応じて置換されている基である。さらに別の実施形態では、V は、フェニル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリジニル、ピペリジニルまたはモルホリニルから選択される、必要に応じて置換されている基である。さらに別の実施形態では、V は、必要に応じて置換されているフェニルである。

40

【0041】

式 I' のいくつかの実施形態では、 R^3 は、 $U_m - V$ であり、m は 1 であり、U は、 $C_1 - 6$ 脂肪族であり、その脂肪族鎖の 2 個までのメチレン単位が、必要に応じてそして独立して、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^5-$ または $-C(O)O-$ で置き換えられている。さらなる実施形態では、U は $-C(O)NR^5-$ である。さらに別の実施形態では、V

50

は、必要に応じて置換されているフェニルまたは必要に応じて置換されているピリジルである。

【0042】

式 I' のいくつかの実施形態では、 R^3 は $U_m - V$ であり、 m は 0 であり、 V はアリールまたはヘテロアリールである。

【0043】

式 I' のいくつかの実施形態では、 R^8 は、ハロゲン、 C_{1-4} ハロアルキル、フェニル、5～8員環ヘテロシクリル、5～6員環ヘテロアリール、 $-OR^6$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-SR^6$ 、 NO_2 、 CN 、 $-COOR^6$ 、 $-C(O)N(R^6)_2$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^6)_2$ 、 $-NR^6C(O)R^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-NR^6SO_2-R^6$ 、 $-C(O)NR^6N(R^6)_2$ 、または脂肪族鎖の3個までのメチレン単位が、必要に応じて、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-NR^6CO(R^6)-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^6-$ または $-S-$ で中断されうる C_{1-12} 脂肪族である。さらなる実施形態では、 R^8 は、 $-OR^6$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $C(O)R^6$ 、 $-C(O)N(R^6)_2$ または 5～7員環ヘテロシクリルである。さらに別の実施形態では、 R^8 は $-C(O)N(R^6)_2$ または $C(O)R^6$ である。

【0044】

式 I' の特定の実施形態では、 R^6 は、 H 、または 5～8員環ヘテロシクリル、 $-(C_{1-6} \text{ アルキル})-(5\sim8 \text{ 員環ヘテロシクリル})$ 、ベンジル、 $-(C_{1-6} \text{ アルキル})-(5\sim8 \text{ 員環ヘテロアリール})$ および脂肪族鎖の2個までのメチレン単位が、必要に応じてそして独立して、化学的に安定な配置で、 O 、 N または S から選択されるヘテロ原子で置き換えられている、 C_{1-6} 脂肪族から選択される、必要に応じて置換されている基である。さらなる実施形態では、 R^6 は、 H 、または 5～8員環ヘテロシクリルおよび脂肪族鎖の2個までのメチレン単位が、必要に応じてそして独立して、化学的に安定な配置で、 O 、 N または S から選択されるヘテロ原子で置き換えられている C_{1-6} 脂肪族から選択される、または必要に応じて置換されている基である。

【0045】

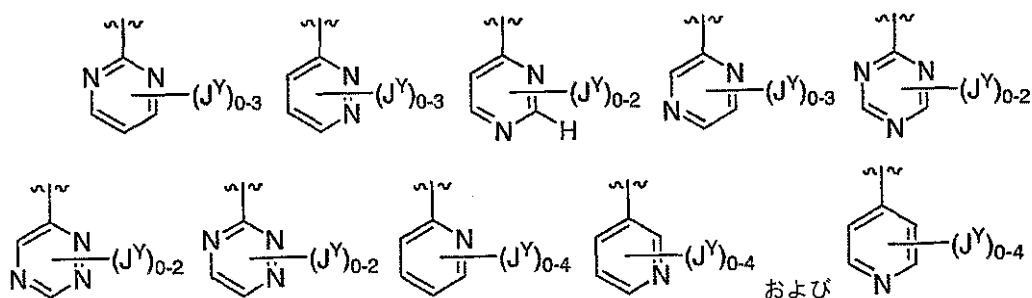
式 I' のいくつかの実施形態では、 J^{R^6} は、 C_{1-6} アルキル、ハロ、 CN 、 OH 、 $-O(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 NH_2 、 $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})$ および $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ から選択される。式 I' のいくつかの実施形態では、 J'' は、 C_{1-6} 脂肪族、ハロ、 CN 、 OH 、 $-O(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 NH_2 、 $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、5～6員環ヘテロアリール、 $-CH_2-(5\sim6 \text{ 員環ヘテロアリール})$ 、5～6員環ヘテロシクリル、 $-CH_2-(5\sim6 \text{ 員環ヘテロシクリル})$ 、および脂肪族鎖の2個までのメチレン単位が、必要に応じてそして独立して、化学的に安定な配置で、 O 、 N または S から選択されるヘテロ原子で置き換えられている C_{1-6} 脂肪族から選択される。

【0046】

式 I' のいくつかの実施形態では、 Z は結合であり、 R は

【0047】

【化25】



10

20

30

40

50

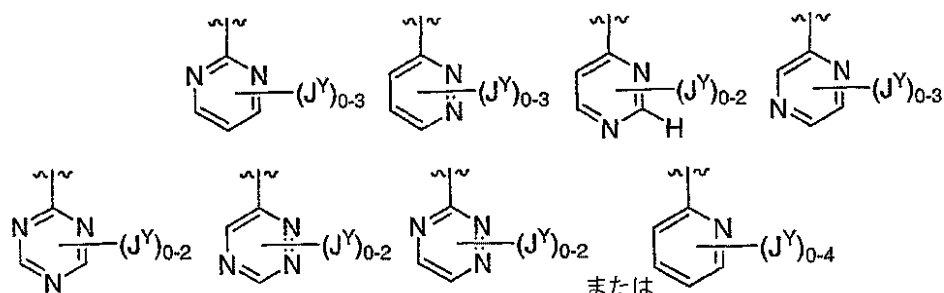
から選択される。

【0048】

特定の実施形態では、Rは

【0049】

【化26】



10

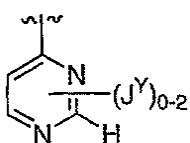
から選択される。

【0050】

さらなる実施形態では、Rは

【0051】

【化27】



20

である。

【0052】

式I'のいくつかの実施形態では、 J^Y は、 $-X-(C_{6-10}$ アリール)、 $-X-(5\sim 10$ 員環ヘテロアリール)、 $-X-(C_{3-10}$ 脂環式)、 $-X-(5\sim 10$ 員環ヘテロシクリル)またはXから選択される。いくつかの実施形態では、Xは、アルキリデン鎖の2個までのメチレン単位が、必要に応じてそして独立して、 $-NR''$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ で置き換えられている C_{1-12} 脂肪族である。さらなる実施形態では、Xは、1個までのメチレン単位が、必要に応じてそして独立して、 $-NR''$ で置き換えられている C_{1-12} 脂肪族である。さらに別の実施形態では、少なくとも1個の $-NR''$ が、Rに直接結合する。

30

【0053】

式I'の他の実施形態では、 J^Y は、 C_{6-10} アリール、 $5\sim 10$ 員環ヘテロアリール、 C_{3-10} 脂環式および $5\sim 10$ 員環ヘテロシクリルから選択される、必要に応じて置換されている基である。他の実施形態では、 J^Y は、ハロ、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OR'' 、 SR'' 、または $N(R'')_2$ である。

40

【0054】

式I'のいくつかの実施形態では、Rは、1個の J^Y が、 $-X-(C_{6-10}$ アリール)、 $-X-(5\sim 10$ 員環ヘテロアリール)、 $-X-(C_{3-10}$ 脂環式)、 $-X-(5\sim 10$ 員環ヘテロシクリル)またはXから選択され、もう1個の J^Y が、H、ハロ、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OR'' 、 SR'' 、 $N(R'')_2$ 、 C_{6-10} アリール、 $5\sim 10$ 員環ヘテロアリール、 C_{3-10} 脂環式または $5\sim 10$ 員環ヘテロシクリルから選択される2個の J^Y で置換されている。さらなる実施形態では、Rは、1個の J^Y がXから選択され、もう1個の J^Y が、H、ハロ、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OR'' 、 SR'' または $N(R'')_2$ から選択される2個の J^Y で置換されている。

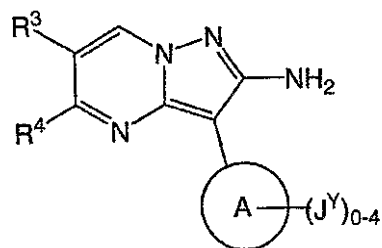
【0055】

50

いくつかの実施形態では、本発明は、式 I I :

【 0 0 5 6 】

【 化 2 8 】



II

10

(式中、環 A は Y である) の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。

【 0 0 5 7 】

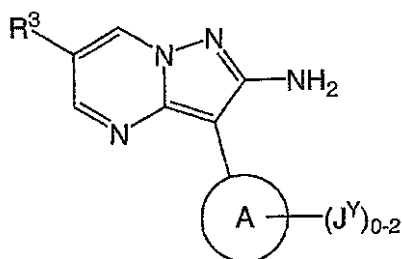
式 I I のさらなる実施形態では、R⁴ が H の場合、R³ は H 以外である。さらなる実施形態では、R⁴ は H であり、R³ は H 以外である。

【 0 0 5 8 】

いくつかの実施形態では、本発明は式 I I I :

【 0 0 5 9 】

【 化 2 9 】



III

20

30

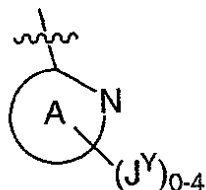
(R³ は、ハロゲン、C₁ - 6 脂肪族、C₁ - 6 アルコキシ、N (R⁵)₂、CN、NO₂ または U_m - V であり ; 環 A は、5 ~ 8 員環の単環式ヘテロアリアル環である) の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。

【 0 0 6 0 】

式 I I I のいくつかの実施形態では、環 A は、式

【 0 0 6 1 】

【 化 3 0 】



40

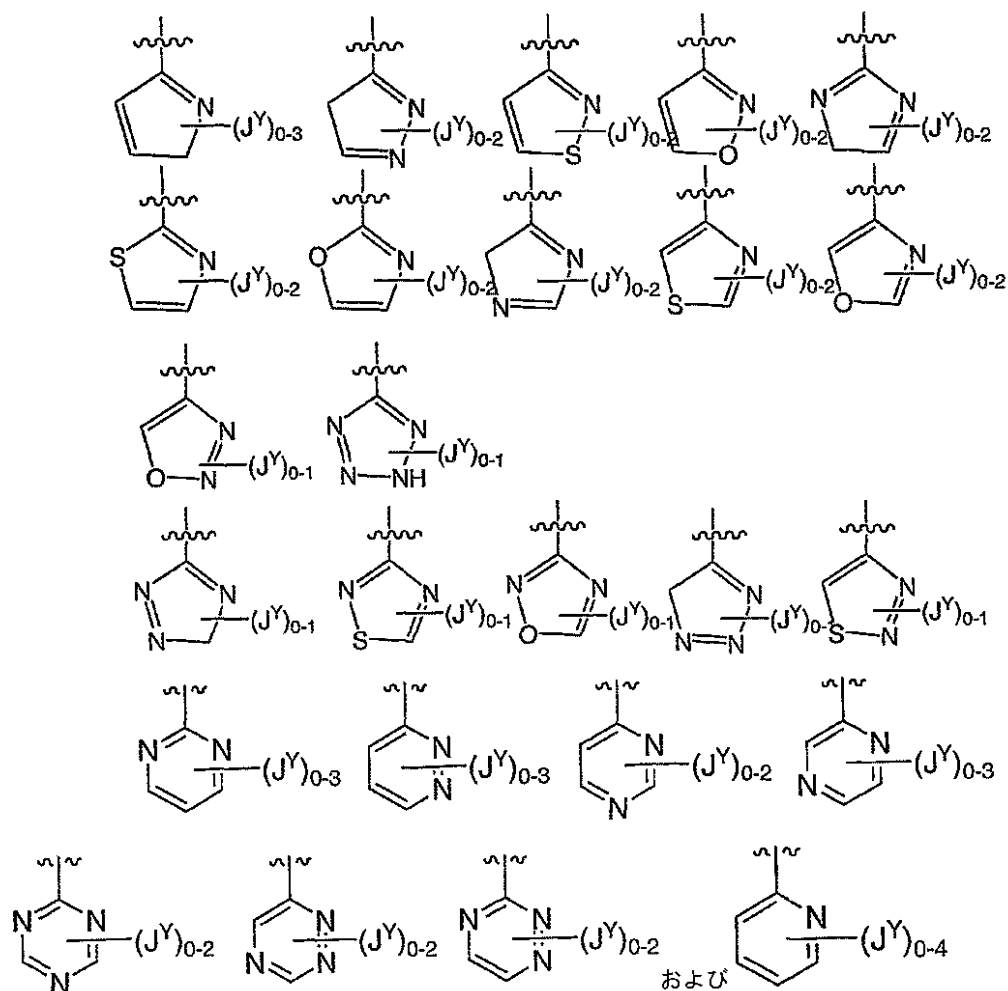
で表される。

【 0 0 6 2 】

さらなる実施形態では、環 A は

【 0 0 6 3 】

【化 3 1】



10

20

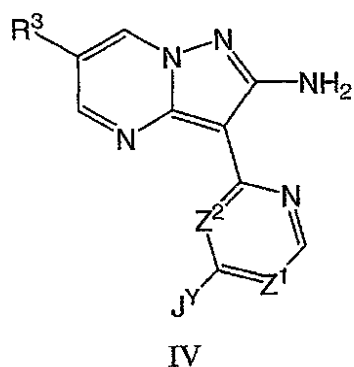
からなる群から選択される式で表される。

【 0 0 6 4】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 I V :

【 0 0 6 5】

【化 3 2】



40

(式中、 Z^1 および Z^2 は、それぞれ、CH または N であり、 R^3 は式 I I I で規定した通りである) の化合物を提供する。

【 0 0 6 6】

式 I V のいくつかの実施形態では、 Z^2 は CH である。いくつかの実施形態では、 Z^1 は N または CH である。さらなる実施形態では、 Z^1 は N であり、 Z^2 は CH である。さ

50

らなる実施形態では、 Z^1 および Z^2 は両方 CH である。

【0067】

式 I V のいくつかの実施形態では、 R^3 は C_{1-6} 脂肪族である。さらなる実施形態では、 R^3 は C_{1-3} アルキルである。

【0068】

式 I V のいくつかの実施形態では、 J^Y は、必要に応じて置換されている $-N(R^9)_2$ である。さらなる実施形態では、 J^Y は、必要に応じて置換されている $-NHR^9$ である。さらなる実施形態では、 J^Y は、必要に応じて置換されている $-N(R^9)_2$ (式中 2 個の R^9 は、必要に応じて置換されている 5 ~ 8 員環ヘテロシクリルを形成する) である。

10

【0069】

いくつかの実施形態では、本発明は、表 5 から選択される化合物を提供する。

【0070】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 I'、II、III または IV の化合物またはその薬学的に受容可能な塩と、薬学的に受容可能な担体または希釈剤とを含む組成物を提供する。さらなる実施形態では、該組成物は、自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性疾患、高増殖性疾患、または移植臓器または組織の拒絶反応および後天性免疫不全症候群 (AIDS) を含む免疫媒介性疾患の治療用の薬剤から選択される追加治療剤を含む

いくつかの実施形態では、本発明は、患者または生物学的サンプル中の Tec ファミリーキナーゼ活性を抑制する方法であって、式 I'、II、III または IV、あるいはその薬学的に受容可能な塩、または該化合物を含む組成物を、該患者に投与する、または該生物学的サンプルに接触させる工程を含む方法を提供する。さらなる実施形態では、該方法は、 Itk 活性を抑制する工程を含む。

20

【0071】

いくつかの実施形態では、本発明は、治療または軽減を必要とする患者の状態の疾患を治療するまたは重篤度を軽減する方法であって、疾患または状態は、自己免疫性、炎症性、増殖性あるいは高増殖性疾患または免疫媒介性疾患から選択され、該方法は、式 I'、II、III あるいは IV、またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは該化合物を含む組成物を、前記患者に投与する工程を含む方法を提供する。さらなる実施形態では、方法は、自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性疾患、高増殖性疾患または移植臓器あるいは組織の拒絶反応および後天性免疫不全症候群 (AIDS) を含む免疫媒介性疾患の治療用の薬剤から選択される追加治療剤を、前記患者に投与する工程を含む方法であって、該追加治療剤は治療される疾患に適しており、かつ該追加治療剤は、単一の投与形態として前記組成物とともに、または複数の投与形態の一部として前記組成物とは別に投与される。

30

【0072】

いくつかの実施形態では、治療すべき疾患または障害は、喘息、急性鼻炎、アレルギー性、萎縮性鼻炎、慢性鼻炎、膜性鼻炎、季節性鼻炎、サルコイドーシス、農夫肺、肺線維症、特発性間質性肺炎、関節リウマチ、血清反応清陰性脊椎関節症 (強直性脊椎炎、乾癬性関節炎およびライター病を含む)、ベーチェット病、シェーグレン症候群、全身性硬化症、乾癬、全身性硬化症、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎および他の湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、偏平苔癬、天疱瘡、水疱性天疱瘡、表皮水疱症、じんま疹、皮膚脈管炎、血管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、ブドウ膜炎、脱毛症、限局性春季結膜炎、セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、脾臓炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、食品関連アレルギー、多発性硬化症、アテローム性動脈硬化症、後天性免疫不全症候群 (AIDS)、紅斑性狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、I 型糖尿病、ネフローゼ症候群、好酸球増加性筋膜炎、高 IgE 症候群、らい腫らい、セザリール症候群および特発性血小板減少性紫斑病；血管形成、腫瘍、アテローム性動脈硬化症、全身性紅斑性狼瘡、同種移植拒絶 (たとえば、腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚および角膜の移植の後の急性および慢性同種移植拒絶 (これに限定されない) を含む) 後の再狭窄；ならびに慢性対宿主性移植片病である。

40

50

【0073】

いくつかの実施形態では、本発明は、患者または生物学的サンプルの c - M e t キナーゼ活性を抑制する方法であって、式 I、I'、II、III あるいは IV の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいは該化合物を含む組成物を、患者に投与するまたは生物学的サンプルと接触させる工程を含む方法を提供する。

【0074】

いくつかの実施形態では、本発明は、治療または軽減を必要とする患者の癌を治療するまたは重篤度を軽減する方法であって、式 I、I'、II、III あるいは IV の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいは該化合物を含む組成物を患者に投与する工程を含む方法を提供する。さらなる実施形態では、該方法は、さらに、化学療法剤を前記患者に投与する工程を含む方法であって、該化学療法剤を、単一の投与形態で前記組成物と一緒に、または複数の投与形態の一部として前記組成物とは分離して投与する。

10

【0075】

さらなる実施形態では、癌は、腎臓癌である。他の実施形態では、癌は、多形グリア芽腫、胃癌、または結腸癌、乳癌、前立腺癌、脳腫瘍、肝臓癌、膵臓癌または肺癌から選択される癌である。さらなる実施形態では、癌は胃癌である。他の実施形態では、癌は、多形グリア芽腫または乳癌、結腸癌あるいは肝臓癌から選択される癌である。

【0076】

他の実施形態では、本発明は、抑制または低減を必要とする患者の腫瘍転移を抑制または重篤度を低減する方法であって、患者に投与する工程を含む方法であって、該方法は、式 I、I'、II、III あるいは IV の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいは該化合物を含む組成物を該患者に投与する工程を含む方法を提供する。

20

【0077】

いくつかの実施形態では、本発明は、患者または生物学的サンプルの Aurora - キナーゼ活性を抑制する方法であって、該方法は、式 I、I'、II、III あるいは IV の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいは該化合物を含む組成物を、該患者に投与する、または該生物学的サンプルと接触させる工程を含む方法を提供する。

【0078】

いくつかの実施形態では、本発明は、治療または軽減を必要とする患者のメラノーマ、骨髄腫、白血病、リンパ腫、神経芽細胞腫または結腸癌、乳癌、胃癌、卵巣癌、子宮頸部癌、肺癌、中枢神経系 (CNS) 癌、腎臓癌、前立腺癌、膀胱癌あるいは膵臓癌から選択される癌を治療するまたは重篤度を軽減する方法であって、該患者に投与する工程を含み、式 I、I'、II、III あるいは IV の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、もしくは該化合物を含む組成物を投与する工程を含む方法を提供する。

30

【0079】

本発明の化合物は、先に一般的に記載した化合物を含み、さらに本明細書に開示するクラス、サブクラスおよび種によって説明する。本明細書での使用では、別段の特記がない限り、以下の規定が適用される。本発明の目的上、化学元素は、元素周期表、CAS バージョン、Handbook of Chemistry and Physics、第 75 編に基づいて識別される。さらに、有機化学の一般的原理は、「Organic Chemistry」、Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 および「March's Advanced Organic Chemistry」、第 5 編: Smith, M. B. and March, J, John Wiley & Sons, New York: 2001 に記載され、これらの中身は参照によって本明細書に組み入れられる。

40

【0080】

本明細書に記載する、本発明の化合物は、たとえば、先に一般的に説明したように、あるいは本発明の特定のクラス、サブクラスおよび種によって例示されるように、必要に応じて、1 個以上の置換基によって置換されてもよい。語句「必要に応じて置換されている」は、語句「置換されまたは非置換である」と互換的に使用されることは理解されるであ

50

ろう。一般的に、用語「置換された」は、用語「必要に応じて」に先行されようとされまいと、所定の構造中の水素ラジカルの特定の置換基のラジカルによる置換えを言う。別段の特記がない限り、必要に応じて置換されている基は、該基の各置換しうる位置に置換基を持ってよく、任意の所定の構造において複数の位置が特定の基から選択される複数の置換基で置換されている場合、該置換基は、全位置で、同じであってもよく、異なっているもよい。本発明で想定する置換基の組合せは、安定なまたは化学的に実施可能な化合物の形成となるものが好ましい。本明細書で使用する用語「安定な」は、化合物を、製造、検出および好ましくは、回収、精製、および本明細書で開示する1以上の目的のために使用を可能にする条件に供した時に、本質的に変化しない化合物を言う。いくつかの実施形態では、安定な化合物または化学的に実施可能な化合物は、湿気のないおよび他の化学的に反応する条件でない状態で、少なくとも1週間、40 またはそれ以下の温度に保った時、実質的に変化しないものである。

10

【0081】

用語「必要に応じて中断された」は、アルキリデン鎖内の1個の原子が他の原子で置き換わっていることを言う。別段の特記がない限り、第2の原子は、末端原子を含めて、任意の位置での第1原子と置き換わることができる。たとえば、 C_{1-3} アルキル鎖は、必要に応じて $-O-$ で中断され、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2-OCH_3$ または CH_2CH_2OH を形成することが可能である。別段の特記がない限り、末端基は、末端部位で水素と結合する。

【0082】

20

本明細書で使用する用語「脂肪族」または「脂肪族基」は、完全に飽和または1以上の不飽和単位を含む、直鎖状（すなわち非分岐状）または分岐状の、置換または非置換の炭化水素鎖、あるいは完全に飽和のあるいは1以上の不飽和単位を含む単環式炭化水素または二環式炭化水素であるが、芳香族ではなく（本明細書では「炭素環」、「脂環式」または「シクロアルキル」ともいう）、分子の残りとは一箇所で結合しているものを意味する。別段の特記がない限り、脂肪族基は、1~20個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、脂肪族基は、1~10個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態では、脂肪族基は、1~8個の脂肪族炭素原子を含む。さらに別の実施形態では、脂肪族基は、1~6個の脂肪族炭素原子を含み、さらに他の実施形態では、脂肪族基は、1~4個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、「脂環式」（あるいは「炭素環」または「シクロアルキル」）は、完全に飽和のあるいは1以上の不飽和単位を含む単環式 C_3-C_8 炭化水素、または二環式 C_8-C_{12} 炭化水素であるが、芳香族ではなく、該二環式環中の任意の独立した環が3~7員環である、分子の残りとは一箇所で結合しているものを言う。適切な脂肪族基として、直鎖状または分岐状の、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル基およびそのハイブリット、たとえば、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキルまたは（シクロアルキル）アルケニルが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0083】

本明細書で使用する用語「ヘテロ脂肪族」は、1個または2個の炭素原子が、独立して、1個以上の酸素、イオウ、窒素、リン、またはシリコンによって置き換えられている脂肪族基を意味する。ヘテロ脂肪族基は、置換または非置換の、分岐状または非分岐状の環式または非環式の基であり、「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ脂環式」または「複素環式」基を含む。

40

【0084】

本明細書で使用する用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ脂環式」または「複素環式」は、1個以上の環を構成する原子が、独立して、ヘテロ原子から選択される非芳香族、単環式、二環式または三環式の環構造を意味する。いくつかの実施形態では、「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ脂環式」または「複素環式」基は、3~14個の環を構成する原子を含み、1個以上の環を構成する原子が、独立して酸素、イオウ、窒素またはリンから選択されるヘテロ原子であり、該構造中の各環は3~7個の環を構

50

成する原子を含む。

【0085】

用語「ヘテロ原子」は、酸素、イオウ、窒素、リンまたはシリコン（窒素、イオウ、リンまたはシリコンの任意の酸化形態；任意の塩基性窒素の四級化形態；または複素環式の置換可能な窒素、たとえば、N（3，4-ジヒドロ-2H-ピロリル中にあるような）、NH（ピロリジニル中にあるような）あるいはNR⁺（N-置換ピロリジニル中にあるような）を含む）の1個以上を意味する。

【0086】

本明細書で使用する用語「不飽和」は、ある部分が、1以上の不飽和単位を持つことを意味する。

10

【0087】

本明細書で使用する用語「アルコキシ」または「チオアルキル」は、酸素（「アルコキシ」）またはイオウ（「チオアルキル」）原子を介して基本の炭素鎖に結合する、先に規定したアルキル基を言う。

【0088】

用語「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」および「ハロアルコキシ」は、必要に応じて、1個以上のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル、アルケニルまたはアルコキシを意味する。用語「ハロゲン」は、F、Cl、Br、またはIを意味する。

【0089】

単独であるいは「アラルキル」、「アラルコキシ」または「アリーロキシアルキル」のようなより大きな部分の一部として使用される用語「アリール」は、合計で5～14個の環を構成する原子を有する単環式、二環式および三環式環構造であって、該構造中の少なくとも1つの環は芳香族であり、該構造中の各環は3～7個の環を構成する原子を含む構造を言う。用語「アリール」は、用語「アリール環」と互換的に使用してもよい。

20

【0090】

単独であるいは「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアリーロキシアルキル」のようなより大きな部分の一部として使用される用語「ヘテロアリール」は、合計で5～14個の環を構成する原子を有する単環式、二環式および三環式環構造であって、該構造中の少なくとも1つの環は芳香族であり、該構造中の少なくとも1個の環は、1個以上のヘテロ原子を有し、該構造中の各環は3～7個の環を構成する原子を有する構造を言う。用語「ヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール環」または用語「ヘテロ芳香族」と互換的に使用してもよい。

30

【0091】

アリール（アラルキル、アラルコキシ、アリーロキシアルキルなどを含む）またはヘテロアリール（ヘテロアラルキルおよびヘテロアリーロキシアルキルなどを含む）基は、1個以上の置換基を含んでもよい。アリールまたはヘテロアリール基の不飽和炭素原子上の適切な置換基は、ハロゲン；-R^o；-OR^o；-SR^o；1，2-メチレンジオキシ；1，2-エチレンジオキシ；必要に応じてR^oで置換されているフェニル（Ph）；必要に応じてR^oで置換されている-O（Ph）；必要に応じてR^oで置換されている-（CH₂）₁₋₂（Ph）；必要に応じてR^oで置換されている-CH=CH（Ph）；-N₂；-CN；-N（R^o）₂；-NR^oC（O）R^o；-NR^oC（S）R^o；-NR^oC（O）N（R^o）₂；-NR^oC（S）N（R^o）₂；-NR^oCO₂R^o；-NR^oNR^oC（O）R^o；-NR^oNR^oC（O）N（R^o）₂；-NR^oNR^oCO₂R^o；-C（O）C（O）R^o；-C（O）CH₂C（O）R^o；-CO₂R^o；-C（O）R^o；-C（S）R^o；-C（O）N（R^o）₂；-C（S）N（R^o）₂；-OC（O）N（R^o）₂；-OC（O）R^o；-C（O）N（OR^o）R^o；-C（NOR^o）R^o；-S（O）₂R^o；-S（O）₃R^o；-SO₂N（R^o）₂；-S（O）R^o；-NR^oSO₂N（R^o）₂；-NR^oSO₂R^o；-N（OR^o）R^o；-C（=NH）-N（R^o）₂；または-（CH₂）₀₋₂NHC（O）R^o（式中、各R^oは、水素、必要に応じて置換されているC₁₋₆脂肪族、非置換5～6員環ヘテロアリールまたは

40

50

複素環式環、フェニル、 $-\text{O}(\text{Ph})$ または $-\text{CH}_2(\text{Ph})$ から選択され、あるいは先の規定とは別に、2個の R° が同じ置換基または異なる置換基上に存在する場合、各 R° 基が結合する原子(複数を含む)と一緒に、5～8員環ヘテロシクリル、アリアルまたはヘテロアリアル環、または独立して窒素、酸素またはイオウから選択される0～3個のヘテロ原子を有する3～8員環シクロアルキル環を形成する)から選択される。 R° の脂肪族基上の任意の置換基は、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})_2$ 、ハロゲン、 $\text{C}_{1-4}\text{脂肪族}$ 、 OH 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $\text{O}(\text{ハロC}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、またはハロ $\text{C}_{1-4}\text{脂肪族}$ (ここで、 R° の前記 $\text{C}_{1-4}\text{脂肪族基}$ のそれぞれは、置換されていない)から選択される。

10

【0092】

脂肪族あるいはヘテロ脂肪族基、または非芳香族複素環式環は、1個以上の置換基を含んでもよい。脂肪族あるいはヘテロ脂肪族基、または非芳香族複素環式環の飽和炭素上の適切な置換基は、アリアルまたはヘテロアリアル基の非飽和炭素に関して、先に挙げたものの中から選択され、さらに、以下、すなわち、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NNHR}^*$ 、 $=\text{NN}(\text{R}^*)_2$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $=\text{NNHCO}_2(\text{アルキル})$ 、 $=\text{NNHSO}_2(\text{アルキル})$ または $=\text{NR}^*$ (ここで、各 R^* は、独立して、水素または必要に応じて置換されている $\text{C}_{1-6}\text{脂肪族}$ から選択される)も含まれる。 R^* の脂肪族基上の任意の置換基は、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})_2$ 、ハロゲン、 $\text{C}_{1-4}\text{脂肪族}$ 、 OH 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $\text{O}(\text{ハロC}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、またはハロ $(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ (ここで、 R^* の各 $\text{C}_{1-4}\text{脂肪族基}$ は置換されていない)から選択される。

20

【0093】

非芳香族複素環式環の窒素上の任意の置換基は、 $-\text{R}^+$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^+$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^+)_2$ または $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^+$ (ここで、 R^+ は、水素、必要に応じて置換されている $\text{C}_{1-6}\text{脂肪族}$ 、必要に応じて置換されているフェニル、必要に応じて置換されている $-\text{O}(\text{Ph})$ 、必要に応じて置換されている $-\text{CH}_2(\text{Ph})$ 、必要に応じて置換されている $-(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{Ph})$ 、必要に応じて置換されている $-\text{CH}=\text{CH}(\text{Ph})$ 、または独立して、酸素、窒素またはイオウから選択される1～4個のヘテロ原子を有する非置換5～6員環ヘテロアリアルあるいは複素環式環から選択され、あるいは先の規定とは別に、同じ置換基または異なる置換基上の独立した2個の R^+ が、各 R^+ が結合する原子(複数を含む)と一緒に、5～8員環ヘテロシクリル、アリアルあるいはヘテロアリアル環、または独立して、窒素、酸素またはイオウから選択される0～3個のヘテロ原子を有する3～8員環シクロアルキル環を形成する)から選択される。 R^+ の脂肪族基またはフェニル基上の任意の置換基は、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})_2$ 、ハロゲン、 $\text{C}_{1-4}\text{脂肪族}$ 、 OH 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $\text{O}(\text{ハロC}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、またはハロ $(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ から選択され、 R^+ の先に記載した $\text{C}_{1-4}\text{脂肪族基}$ のそれぞれは、非置換である。

30

40

【0094】

用語「アルキリデン鎖」は、完全に飽和されたまたは不飽和単位を1以上有し、残りの分子と2点で結合する直鎖状または分岐状の炭素鎖であって、1個以上のメチレン単位が、必要に応じて独立して、 CO 、 CO_2 、 COCO 、 CONR 、 OCONR 、 NRNR 、 NRNRCO 、 NRCO 、 NRCO_2 、 NRCONR 、 SO 、 SO_2 、 NRSO_2 、 SO_2NR 、 NRSO_2NR 、 O 、 S ；または NR を含む基(これらの限定されない)で置き換えられていてもよい炭素鎖を言う。

【0095】

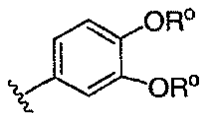
先に詳細に記載したように、いくつかの実施形態では、2個の独立した R° (あるいは

50

R^+ 、またはここで規定する任意の類似の他の可変部)は、各可変部が結合する原子(複数を含む)と一緒に、5～8員環ヘテロシクリル、アリールあるいはヘテロアリール環、または独立して窒素、酸素またはイオウから選択される0～3個のヘテロ原子を有する3～8員環シクロアルキル環を形成する。2個の独立した R^0 (あるいは R^+ 、またはここで規定する任意の類似の他の可変部)が、各可変部が結合する原子(複数を含む)と一緒に形成する環の例示として、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない。a) 2個の独立した R^0 (あるいは R^+ 、またはここで規定する任意の類似の他の可変部)が、同じ原子に結合し、該原子と一緒に、環、たとえば、 $N(R^0)_2$ (式中の2個の R^0 が窒素原子と一緒に、ピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、またはモルホリン-4-イル基を形成)を形成する。およびb) 2個の独立した R^0 (あるいは R^+ 、またはここで規定する任意の類似の他の可変部)が、異なる原子に結合し、これらの原子と一緒に、環を形成する。たとえば、フェニル基が2個の OR^0 で置換されている場合、

【0096】

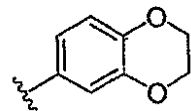
【化33】



これらの2個の R^0 は、 R^0 が結合する酸素と一緒に、酸素含有縮合6員環

【0097】

【化34】



を形成する。2個の独立した R^0 (あるいは R^+ 、またはここで規定する任意の類似の他の可変部)が、各可変部が結合する原子(複数を含む)と一緒に、種々の他の環も形成することができ、前記の例示は限定するものではないことは理解されるであろう。

【0098】

本明細書に記載するように、置換基から多環構造内の1つの環の中央に伸びる結合(以下に示す)は、多環構造内の任意の環の任意の置換可能な位置に置換基が置換することを表す。たとえば、図aは、図bで示す位置の任意の位置で可能な置換を表す。

【0099】

【化35】

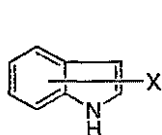


図 a

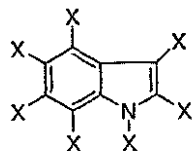


図 b

これはまた、任意の環構造(点線で示される)に縮合する多環構造にもあてはまる。たとえば、図cにおいて、Xは、環Aおよび環Bの両方の任意の置換基である。

【0100】

10

20

30

40

【化 3 6】

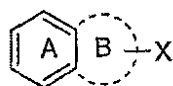


図 c

しかし、複数の環構造の 2 個の環がそれぞれ、各環の中央から伸びる異なる置換基を持つ場合、別段の特記がない限り、各置換基は、それが結合する環の上のみの置換基を表す。たとえば、図 d において、Y は、環 A に関してのみ必要に応じて置換基になるもので、X は環 B に関してのみ、任意の置換基である。

【 0 1 0 1】

【化 3 7】

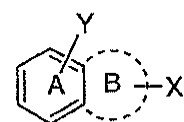


図 d

。

【 0 1 0 2】

また、他に記載がない限り、本明細書で示す構造は、該構造の全ての異性体（たとえば、エナンチオマー、ジアステレオマーおよび幾何異性体（または配座異性体））、たとえば、各不斉中心に関する R および S 配置、（Z）および（E）二重結合異性体、および（Z）および（E）配座異性体を含むことを意味する。したがって、本発明の化合物の単一立体化学異性体も、エナンチオマー、ジアステレオマーおよび幾何異性体（または配座異性体）混合物も本発明の範囲内である。他に記載がない限り、本発明の化合物の全ての互変異性体も本発明の範囲内である。さらに、他に記載がない限り、本明細書に示される構造は、1 個以上の同位体的に豊富な原子の存在によってのみ異なる化合物を含むことを意味する。たとえば、水素が重水素または三重水素によって置き換えられたことを除いては、あるいは炭素が ^{13}C または ^{14}C が豊富な炭素によって置き換えられたことを除いては、本発明の構造を持つ化合物は、本発明の範囲内である。そのような化合物は、たとえば、分析ツールまたはプローブとしてバイオアッセイにおいて有用である。

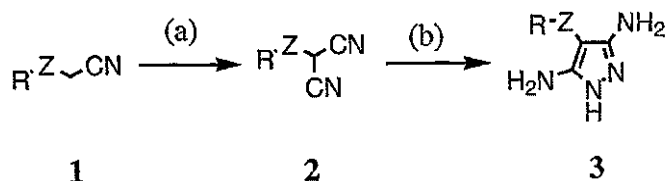
【 0 1 0 3】

本発明の化合物は、以下の一般的なスキームに示すように、一般的に、類似の化合物に関して当業者に公知の方法によって製造してもよい。以下に製造例を示す。

【 0 1 0 4】

【化 3 8】

スキーム I



試薬および条件：（a）i）LDA、トルエン、ii）o-ClC₄H₆CH₂SCN、トルエン、2 時間；（b）N₂H₄・H₂O、EtOH、還流、16 時間。

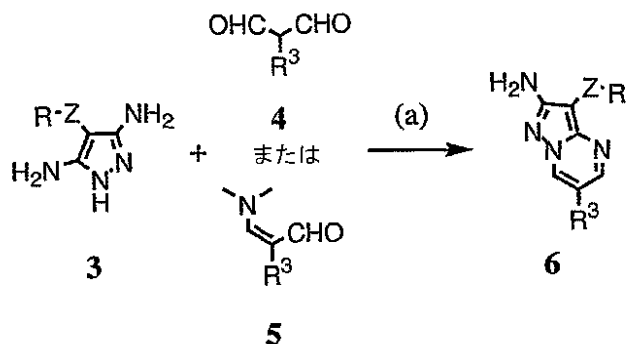
【 0 1 0 5】

上記のスキーム I は、本発明の化合物 3 であって、R および Z が本明細書に記載した通りの化合物の製造に使用される一般的合成経路を示す。中間体 2 は、Davis および Cava J. Org. Chem. 1983, 48, 2774 による文献に記載された方法と実質的に類似の方法によって製造してよい。ヒドラジン水和物によってマロノニトリル 2 を環化し、目的のジアミノ - ピラゾール 3 を得る。

【0106】

【化39】

スキーム II



10

試薬および条件：(a) EtOH (4 の場合)、ⁱPrOH (5 の場合)、AcOH, 20
at., マイクロ波照射、180 °C、15 分。

【0107】

上記のスキーム II は、本発明の化合物 6 であって、Z、R および R³ が本明細書に記載の通りの化合物の製造に使用される一般的合成経路を示す。ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン 6 は、ジアミノ - ピラゾール 3 を、市販のマロナルデヒド 4 またはそれと同等物 5 でマイクロ波補助環化することによって製造される。誘導体 5 は、Coppola ら、J. Het. Chem. 1974, 44, 51 によって記載された方法によって製造してもよい。

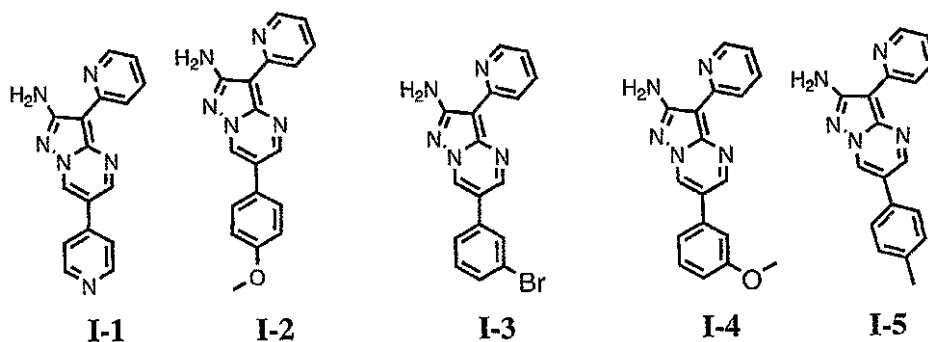
【0108】

以下の表 1 に、スキーム I および II に記載された一般的方法に従って製造した例示的な化合物を示す。

【0109】

【化40】

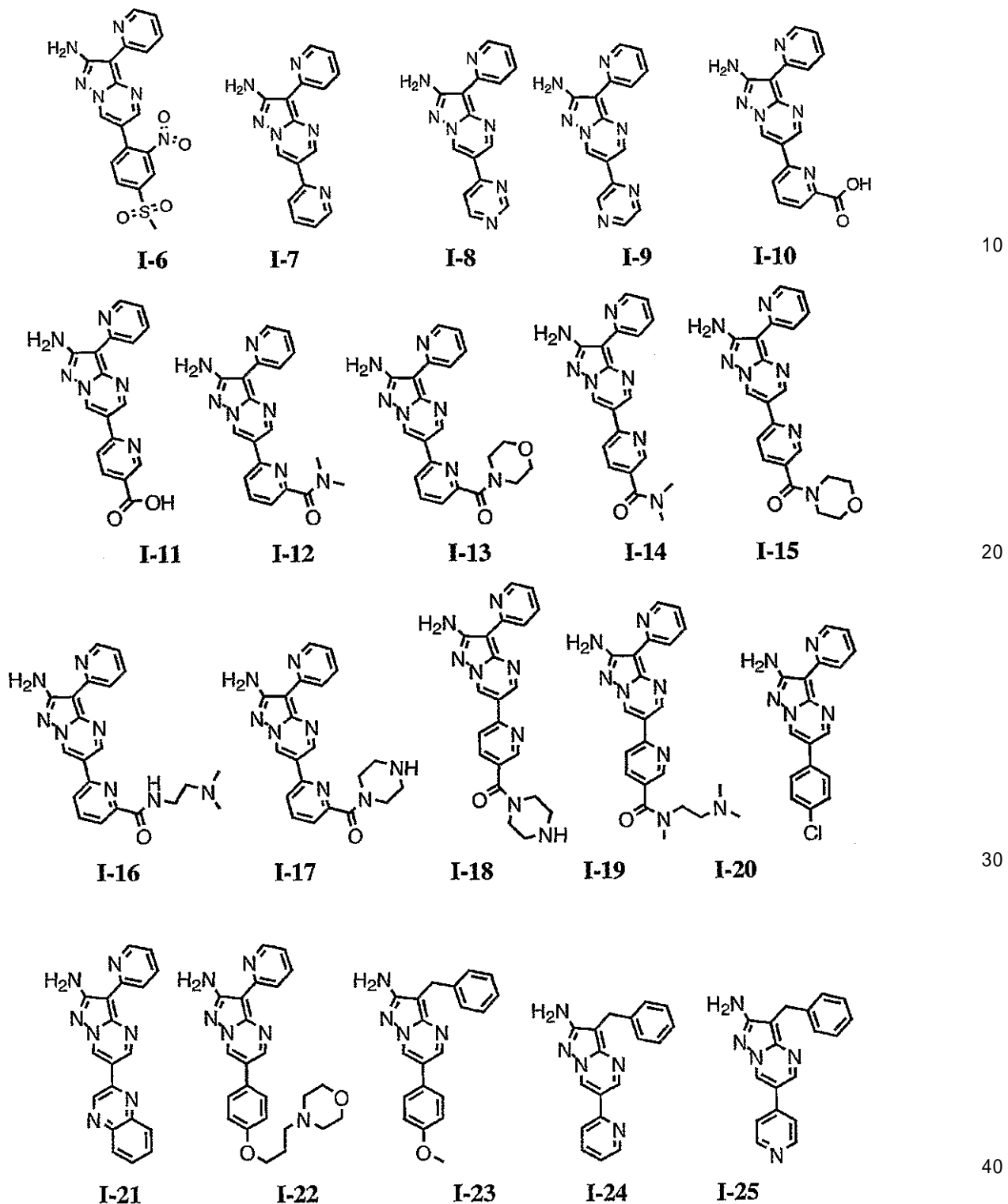
表 1



40

【0110】

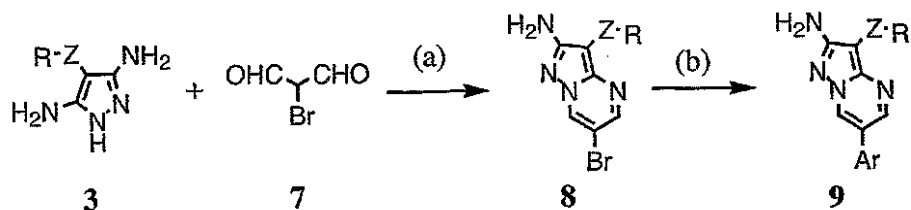
【化 4 1】



【 0 1 1 1 】

【化 4 2】

スキームⅢ



10

試薬および条件：(a) EtOH、AcOH、還流、3時間；(b) ArB(OH)₂、Pd(dppf)₂Cl₂、2MのNa₂CO₃、マイクロ波照射、120、20分。

【0112】

上記のスキームⅢは、本発明の化合物9であって、Z、RおよびArが本明細書に記載の通りの化合物の製造に使用される一般的合成経路を示す。ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン8は、ジアミノ-ピラゾール3を、市販の2-プロモ-マロンアルデヒド7で環化することによって製造する。最後に、ピアリールリンク誘導体9の形成は、プロミド8を、所望のボロン酸誘導体で、触媒としてパラジウム(0)の存在下、当業者によく知られた、マイクロ波補助スズカップリング方法を使用して、処理することによって達成する。反応は、種々の置換アリールまたはヘテロアリールボロン酸で行うことができる。

20

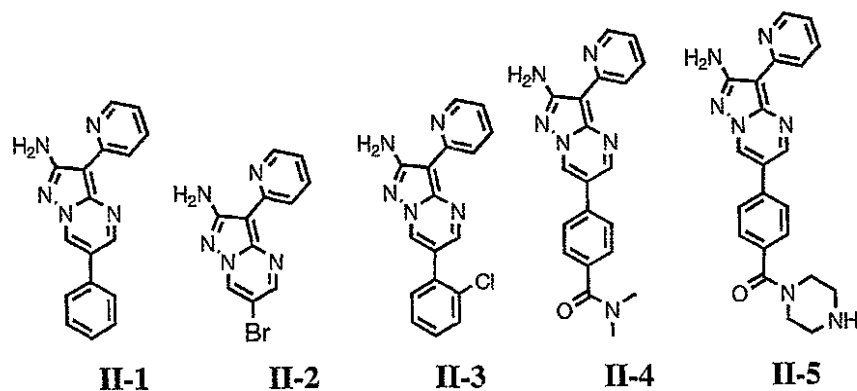
【0113】

以下の表2に、スキームⅢに記載した一般的方法に従って製造した例示的な化合物を示す。

【0114】

【化 4 3】

表 2

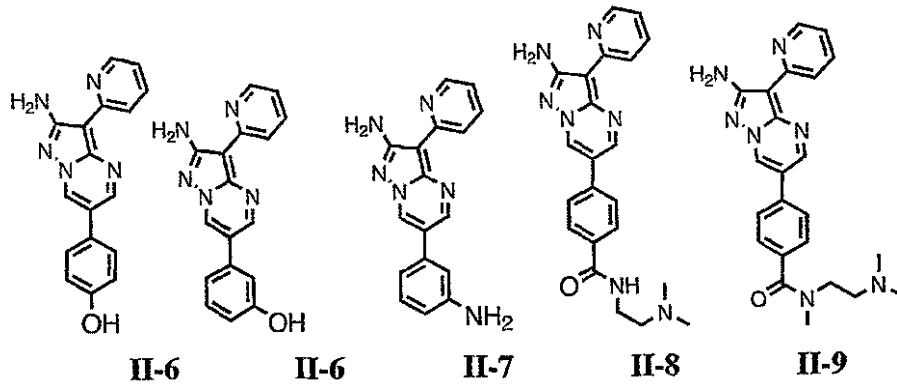


30

【0115】

40

【化 4 4】

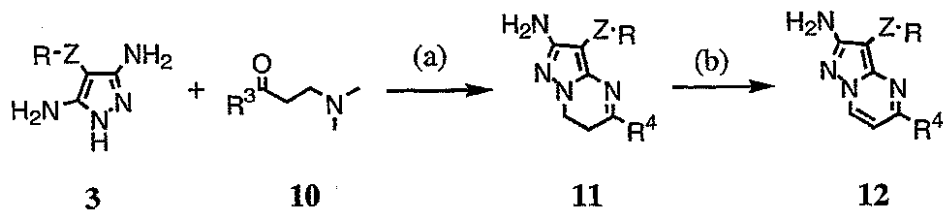


10

【 0 1 1 6 】

【化 4 5】

スキームIV



20

試薬および条件：(a) DMF、160℃、10時間；(b) DDQ、1,4-ジオキサン、還流、2～3時間。

【 0 1 1 7 】

上記のスキームIVは、本発明の化合物12であって、Z、RおよびR⁴が本明細書に記載の通りの化合物の製造に使用される一般的合成経路を示す。 - ジエチルアミノケトン10の存在下でジアミノ - ピラゾール3の環化を、ElmagdiおよびErian Bull. Chem. Soc. Jpn. 1990, 63, 1854による文献に記載の方法と実質的に類似の方法によって達成する。反応は、種々のジアミノ - ピラゾール3および - ジエチルアミノケトン10で行うことができる。中間体11をDDQでスキームIV工程(b)に従って酸化する。

30

【 0 1 1 8 】

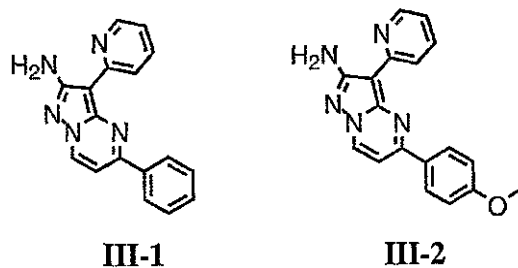
以下の表3に、スキームIVに記載された一般的方法に従って製造した例示的な化合物を示す。

【 0 1 1 9 】

【化 4 6】

表3

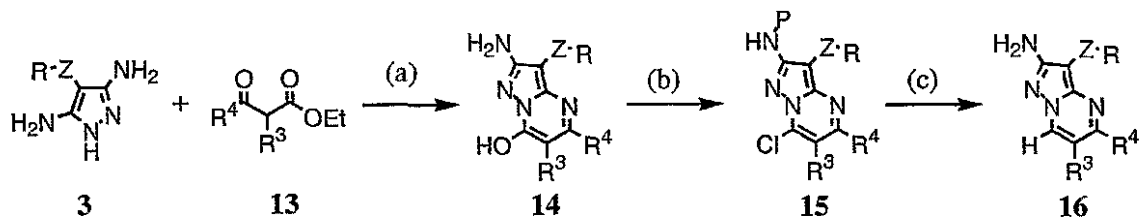
40



【 0 1 2 0 】

【化 4 7】

スキーム V



10

試薬および条件：(a) AcOH、還流；(b) i) 保護条件 ii) POCl₃、90；(c) i) H₂、Pd/C、NaOAc、EtOH、ii) 脱保護条件。

【0121】

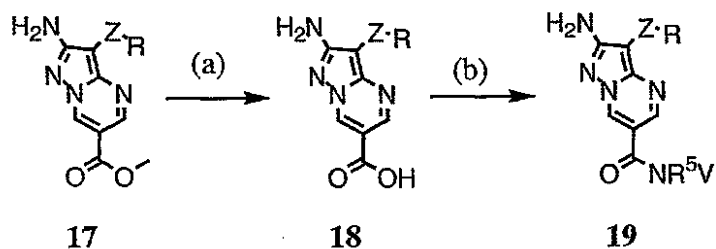
上記のスキーム V は、本発明の化合物 16 であって、Z、R、R³ および R⁴ が本明細書に記載の通りの化合物の製造に使用される一般的合成経路を示す。中間体 14 は、Sofonra, Pharmazie 1994, 49, 482 および Ram, Indian J. Chem. Sect. B 1995, 34, 514 によって記載された方法によって製造してもよい。式 14 のアミン類の保護後、誘導体 15 を当業者によく知られた方法によって得る。最後に、クロロ誘導体 15 を、スキーム V、工程 (c) i) に従って還元し、アミンを脱保護し、構造 16 の化合物を得る。

20

【0122】

【化 4 8】

スキーム VI



30

試薬および条件：(a) 1N の NaOH、MeOH；(b) EDC、HOBT、DCM / DMF、HNR⁵V。

【0123】

上記のスキーム VI は、本発明の式 19 の化合物であって、Z、R、R⁵ および V が本明細書に記載の通りの化合物を製造する一般的方法を示す。上記の各工程は当業者によく知られているものである。

【0124】

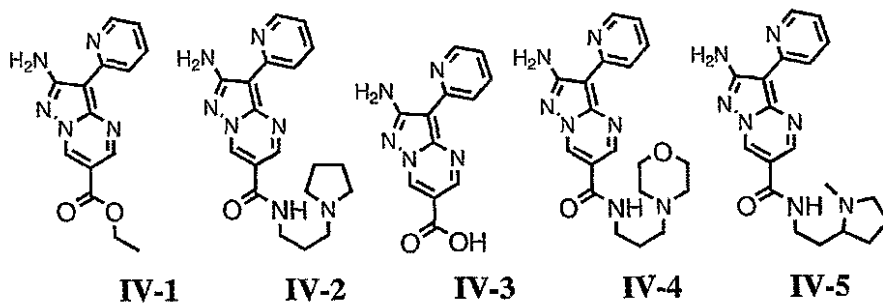
以下の表 4 に、スキーム VI に記載された一般的方法に従って製造された例示的な化合物を示す。

40

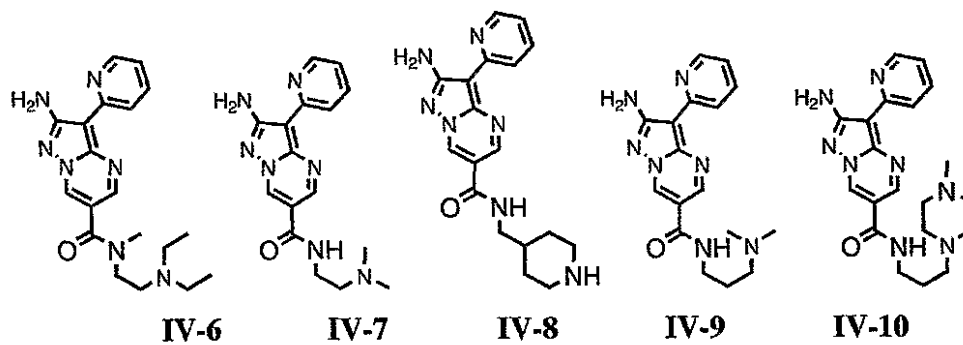
【0125】

【化 4 9】

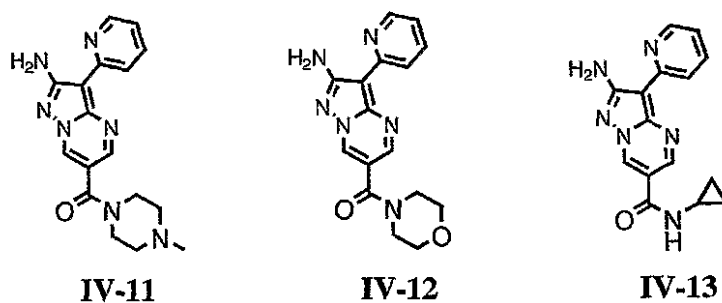
表 4



10



20



30

。

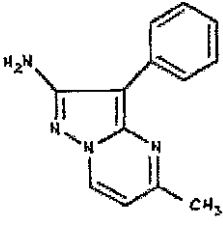
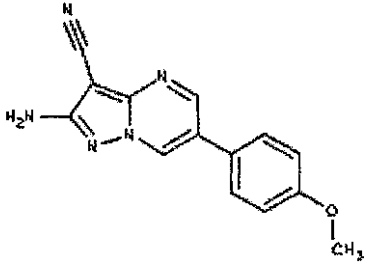
【 0 1 2 6 】

本明細書に記載したスキームおよび実施例に従って調製した他の化合物を表 5 に示す。

【 0 1 2 7 】

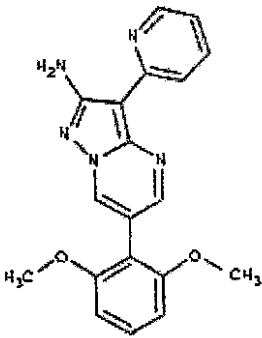
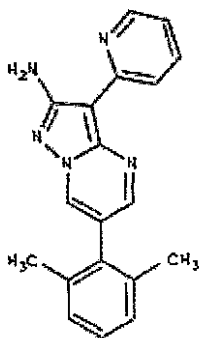
【化 5 0】

表 5

化合物番号(V-)	化合物
1	
2	

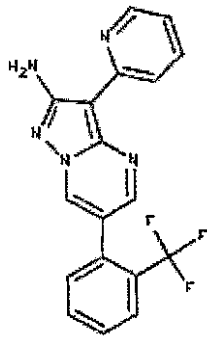
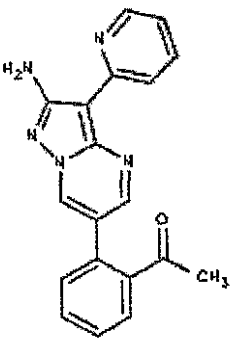
【 0 1 2 8】

【化 5 1】

化合物番号(V-)	化合物
3	
4	

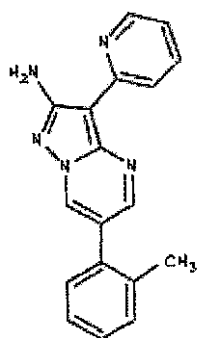
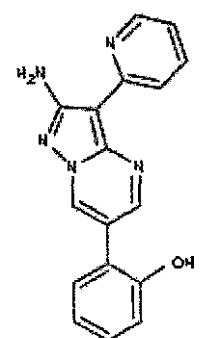
【 0 1 2 9 】

【化 5 2】

化合物番号(V-)	化合物
5	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2c1ccc(cc1C1=CC=CC=C1C(F)(F)F)C2=CC=CC=N2</chem>
6	 <chem>CC(=O)c1ccccc1c2cnc3c2c(c1)cnc3C2=CC=CC=N2</chem>

【 0 1 3 0 】

【化 5 3】

化合物番号(V-)	化合物
7	
8	

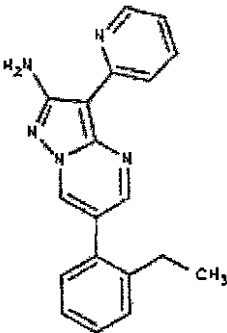
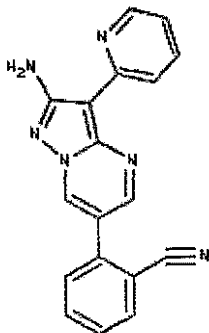
【 0 1 3 1 】

10

20

30

【化 5 4】

化合物番号(V-)	化合物
9	
10	

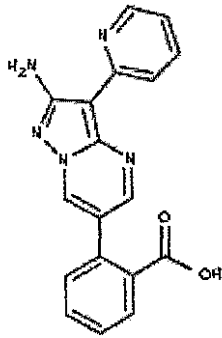
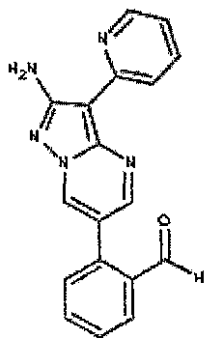
【 0 1 3 2 】

10

20

30

【化 5 5】

化合物番号(V-)	化合物
11	
12	

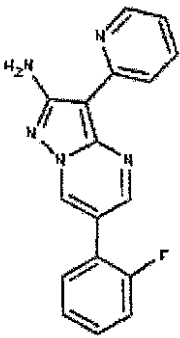
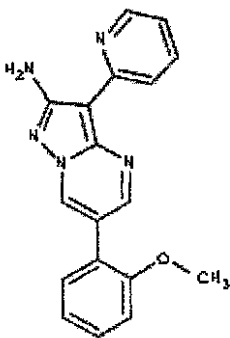
【 0 1 3 3 】

10

20

30

【化 5 6】

化合物番号(V-)	化合物
13	
14	

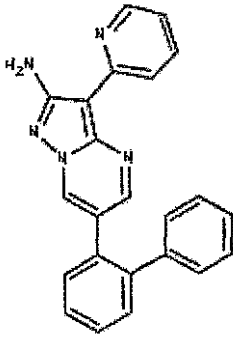
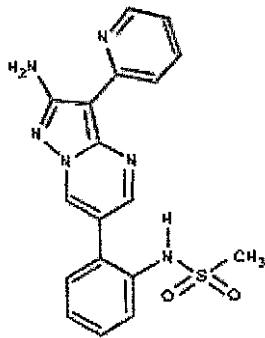
【 0 1 3 4 】

10

20

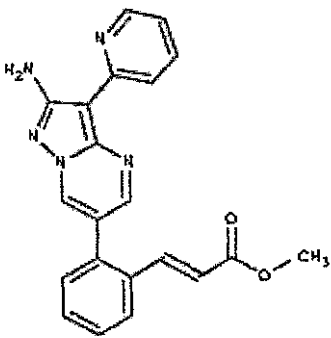
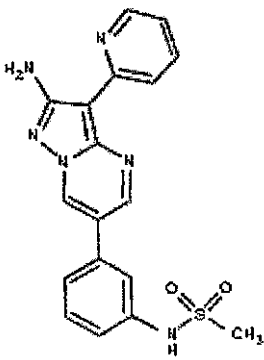
30

【化 5 7】

化合物番号(V-)	化合物
15	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc(C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4)c2c5ccncc5</chem>
16	 <chem>CS(=O)(=O)Nc1c2c(c1)nc(C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4)c2c5ccncc5</chem>

【 0 1 3 5 】

【化 5 8】

化合物番号(V-)	化合物
17	
18	

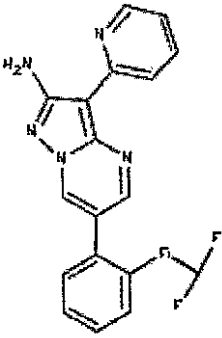
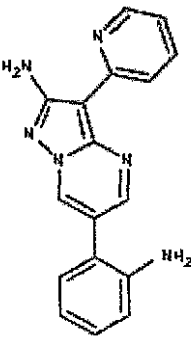
10

20

30

【 0 1 3 6 】

【化 5 9】

化合物番号(V-)	化合物
19	
20	

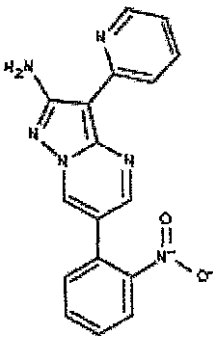
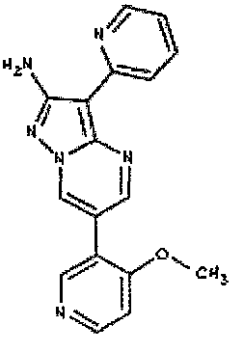
【 0 1 3 7 】

10

20

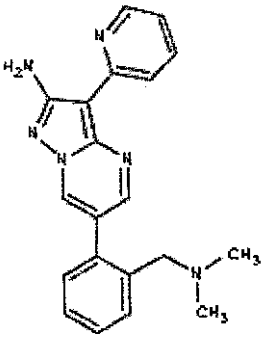
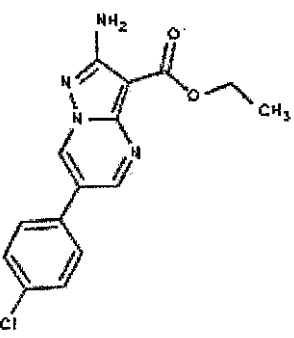
30

【化 6 0】

化合物番号(V-)	化合物
21	
22	

【 0 1 3 8】

【化 6 1】

化合物番号(V-)	化合物
23	
24	

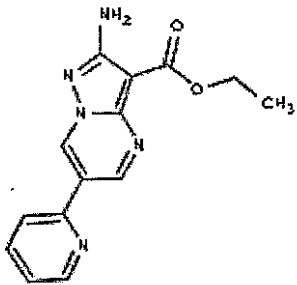
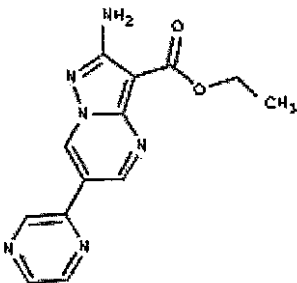
10

20

30

【 0 1 3 9 】

【化 6 2】

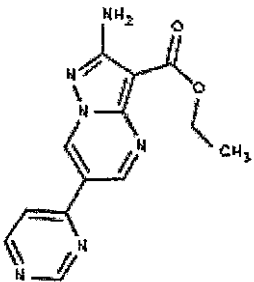
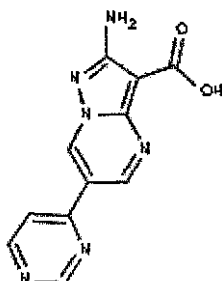
化合物番号(V-)	化合物
25	
26	

10

20

30

【化 6 3】

化合物番号(V-)	化合物
27	 <chem>CCOC(=O)c1nc(N)c2nc(C3=CC=CC=N3)nc2n1</chem>
28	 <chem>OC(=O)c1nc(N)c2nc(C3=CC=CC=N3)nc2n1</chem>

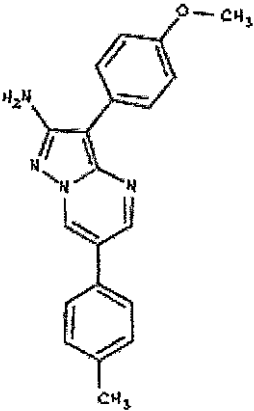
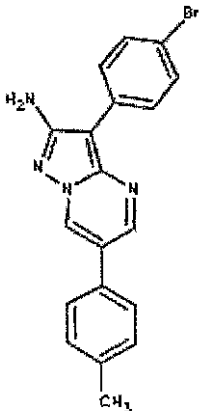
10

20

30

【 0 1 4 1】

【化 6 4】

化合物番号(V-)	化合物
29	
30	

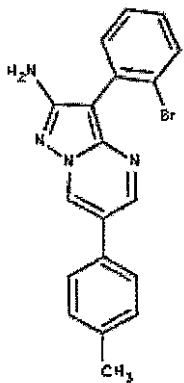
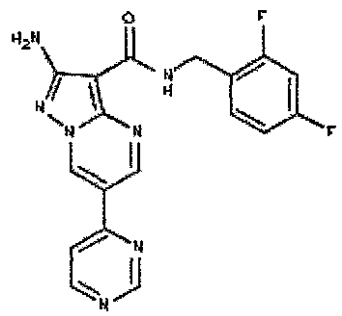
【 0 1 4 2 】

10

20

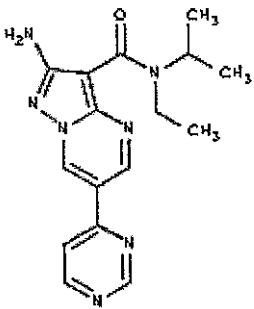
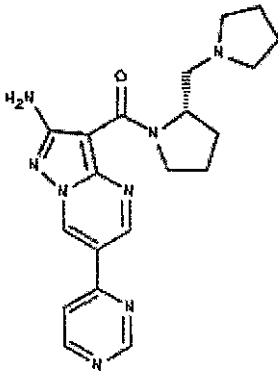
30

【化 6 5】

化合物番号(V-)	化合物
31	
32	

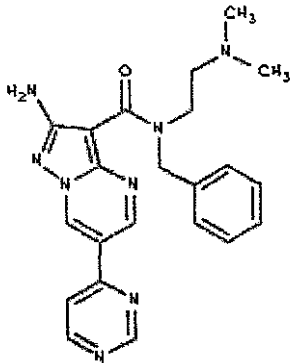
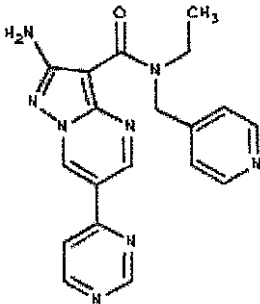
【 0 1 4 3】

【化 6 6】

化合物番号(V-)	化合物
33	 <chem>CC(C)NCC(=O)c1nc2c(ncn2C3=CC=CC=C3N)C(=O)N</chem>
34	 <chem>C1CCN(C1)C[C@H](C2CCN2)C(=O)c3nc4c(ncn4C5=CC=CC=C5N)C(=O)N</chem>

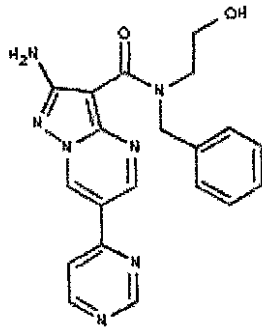
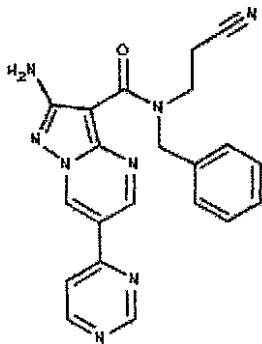
【 0 1 4 4】

【化 6 7】

化合物番号(V-)	化合物
35	
36	

【 0 1 4 5 】

【化 6 8】

化合物番号(V-)	化合物
37	
38	

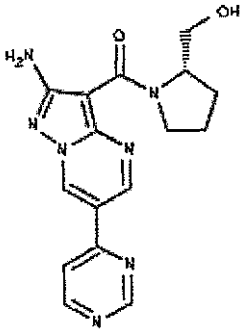
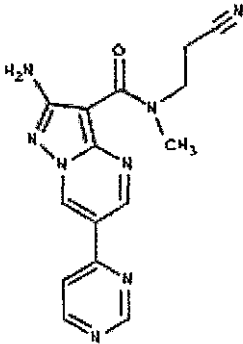
【 0 1 4 6 】

10

20

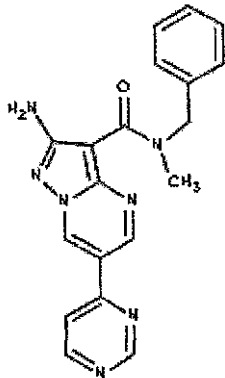
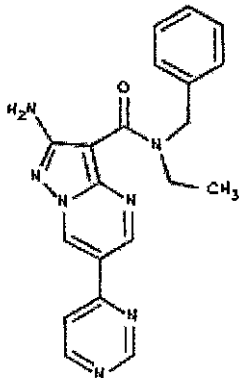
30

【化 6 9】

化合物番号(V-)	化合物
39	
40	

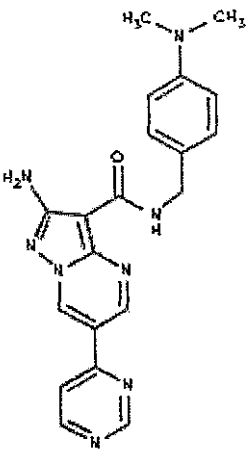
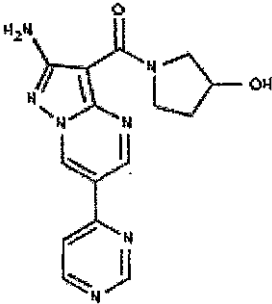
【 0 1 4 7 】

【化 7 0】

化合物番号(V-)	化合物
41	 <chem>CC(NC(=O)c1c[nH]c2c1cnc2C3=CC=CC=C3)c1c[nH]c2c1cnc2C3=CC=CC=C3</chem>
42	 <chem>CC(NC(=O)c1c[nH]c2c1cnc2C3=CC=CC=C3)c1c[nH]c2c1cnc2C3=CC=CC=C3</chem>

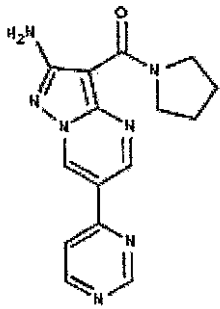
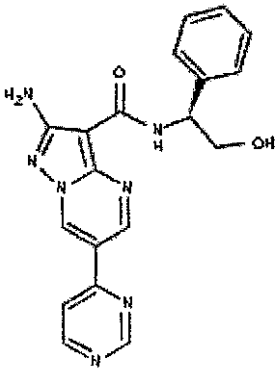
【 0 1 4 8】

【化 7 1】

化合物番号(V-)	化合物
43	
44	

【 0 1 4 9 】

【化 7 2】

化合物番号(V-)	化合物
45	
46	

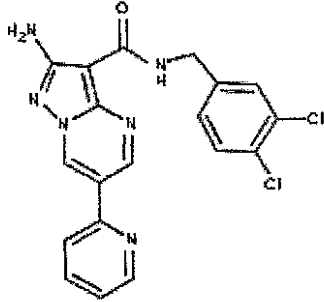
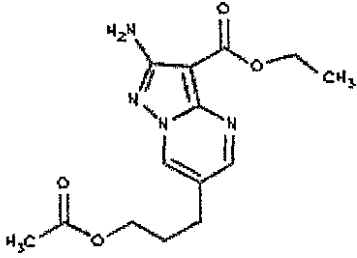
10

20

30

【 0 1 5 0 】

【化 7 3】

化合物番号(V-)	化合物
47	 <chem>Nc1nc2cc(ccn2c1-c1ccccn1)C(=O)NCc3cc(Cl)cc(Cl)c3</chem>
48	 <chem>CCOC(=O)c1nc2cc(ccn2c1-c1ccccn1)C(=O)OCCCC(=O)C</chem>

【 0 1 5 1】

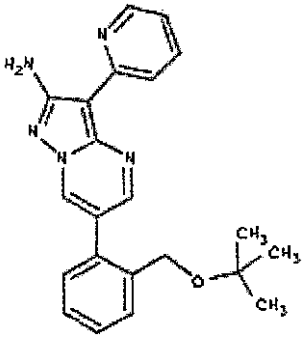
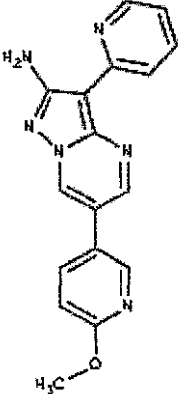
10

20

30

40

【化 7 4】

化合物番号(V-)	化合物
49	
50	

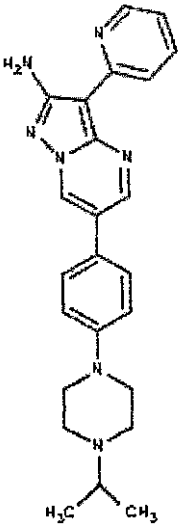
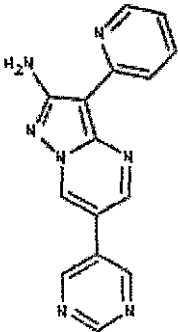
【 0 1 5 2 】

10

20

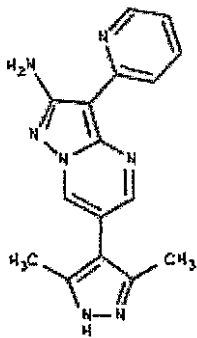
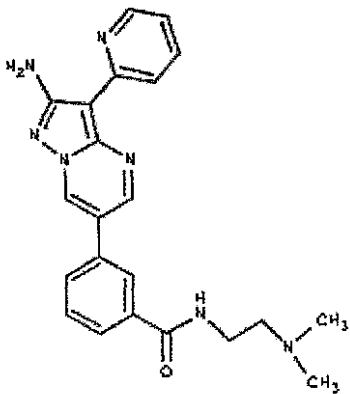
30

【化 7 5】

化合物番号(V-)	化合物
51	
52	

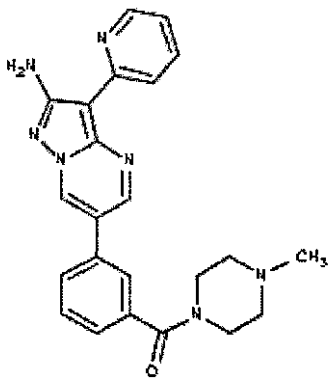
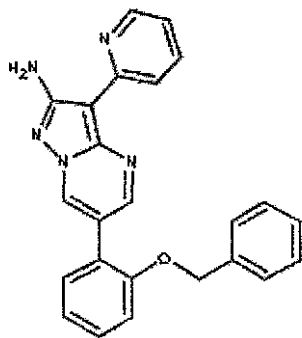
【 0 1 5 3】

【化 7 6】

化合物番号(V-)	化合物
53	
54	

【 0 1 5 4】

【化 7 7】

化合物番号(V-)	化合物
55	 <chem>CN1CCN(CC1)C(=O)c2ccc(cc2)c3cc4nc5c(ncn35)C(N)=C6C=CC=CC=C64</chem>
56	 <chem>c1ccc(cc1)COc2ccc(cc2)c3cc4nc5c(ncn35)C(N)=C6C=CC=CC=C64</chem>

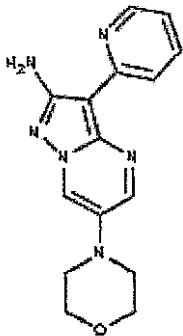
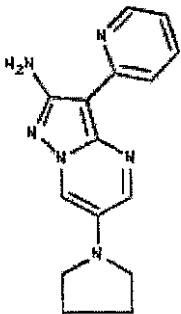
【 0 1 5 5 】

10

20

30

【化 7 8】

化合物番号(V-)	化合物
57	
58	

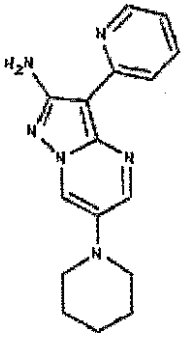
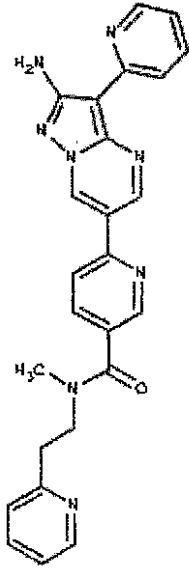
10

20

30

【 0 1 5 6 】

【化 7 9】

化合物番号(V-)	化合物
59	
60	

10

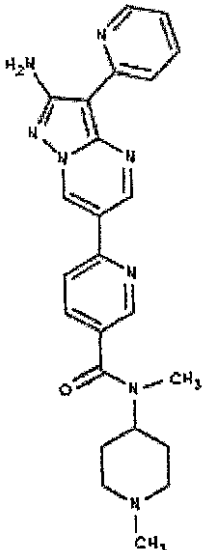
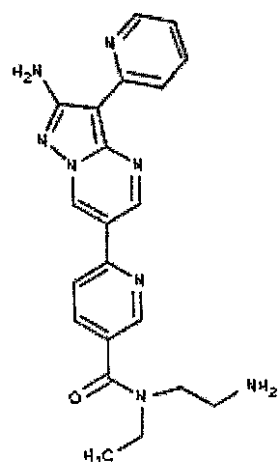
20

30

【 0 1 5 7 】

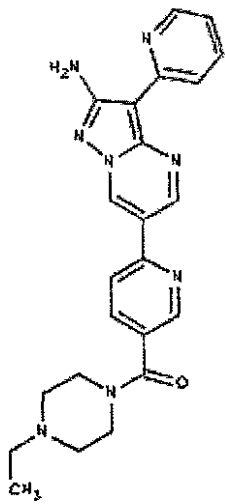
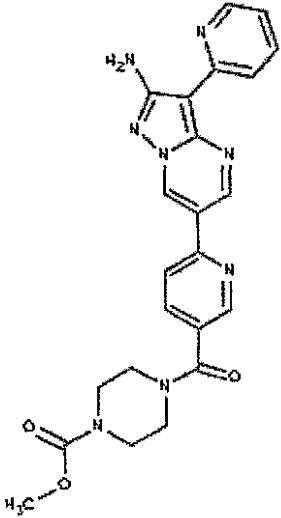
40

【化 8 0】

化合物番号(V-)	化合物
61	 <chem>CN1CCN(CC1)C(=O)Nc2ccc(cc2)c3cc4nc5c(ncn34)c6ccccc6N</chem>
62	 <chem>CCN(CC)C(=O)NCCNc1ccc(cc1)c2cc3nc4c(ncn32)c5ccccc5N</chem>

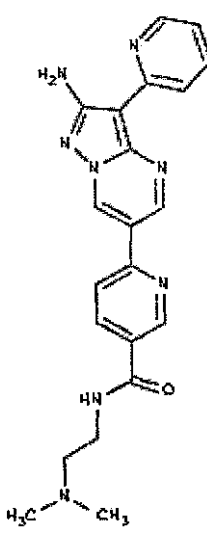
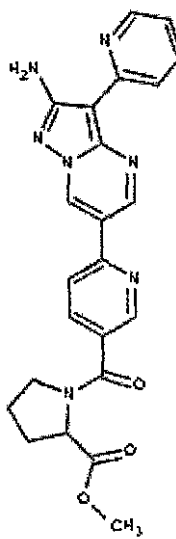
【 0 1 5 8】

【化 8 1】

化合物番号(V-)	化合物
63	
64	

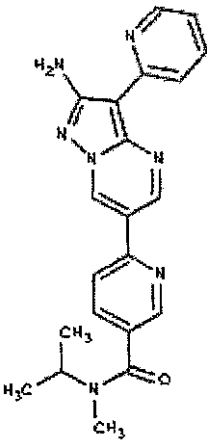
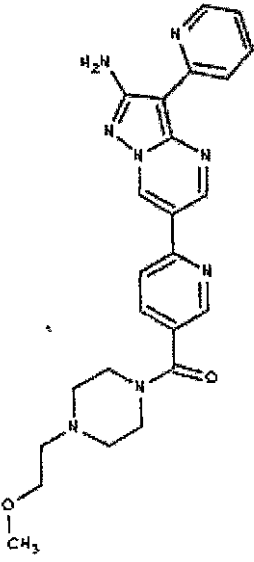
【 0 1 5 9 】

【化 8 2】

化合物番号(V-)	化合物
65	 <chem>CCN(C)CCNC(=O)c1cccnc1-c2ccnc3c2c(c[nH]3)c4ccccc4N</chem>
66	 <chem>COC(=O)C1CCCN1C(=O)c2cccnc2-c3ccnc4c3c(c[nH]4)c5ccccc5N</chem>

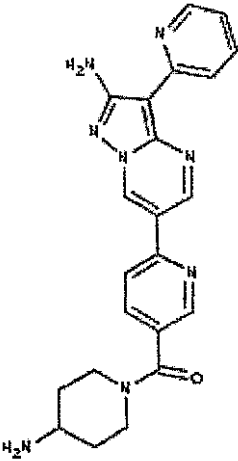
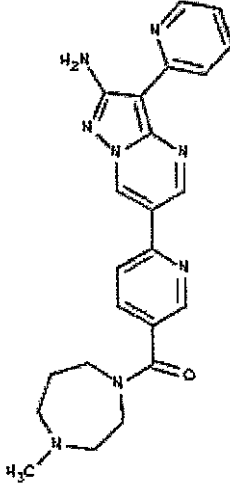
【 0 1 6 0 】

【化 8 3】

化合物番号(V-)	化合物
67	
68	

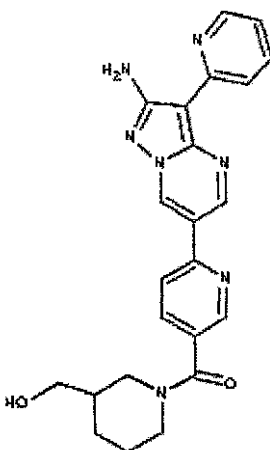
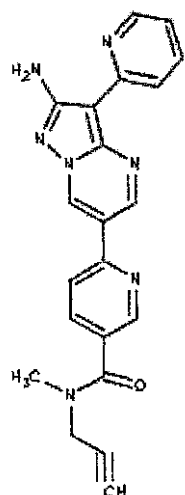
【 0 1 6 1 】

【化 8 4】

化合物番号(V-)	化合物
69	
70	

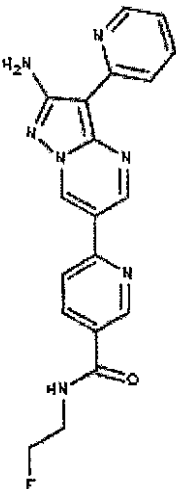
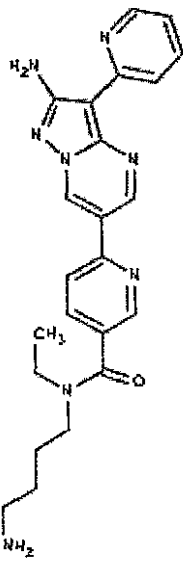
【 0 1 6 2 】

【化 8 5】

化合物番号(V-)	化合物
71	
72	

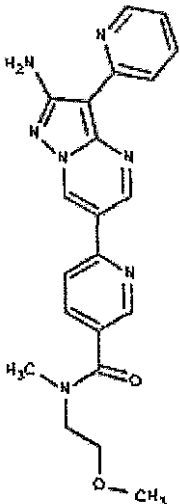
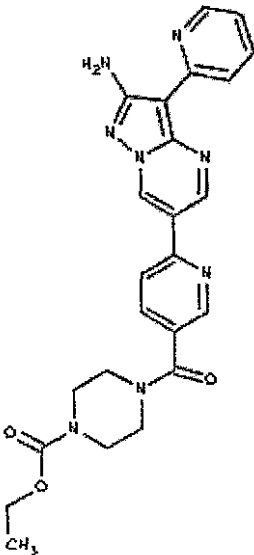
【 0 1 6 3 】

【化 8 6】

化合物番号(V-)	化合物
73	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3n2c4ccccc4C5=CC=C(C=C5)C(=O)NCCF</chem>
74	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3n2c4ccccc4C5=CC=C(C=C5)C(=O)NCCN</chem>

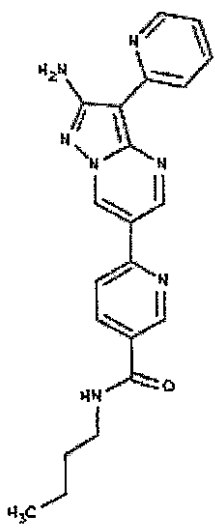
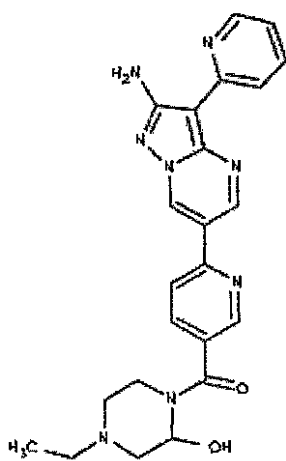
【 0 1 6 4】

【化 8 7】

化合物番号(V-)	化合物
75	 <chem>COCCNC(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn4c3c2)c5ccccc5N</chem>
76	 <chem>COCCOC(=O)N1CCCN(C1C(=O)c2ccc(cc2)-c3cc4nc5c(ncn5c4c3)c6ccccc6N)C2=CC=CC=C2</chem>

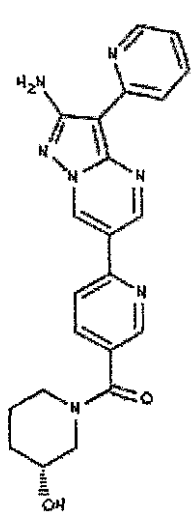
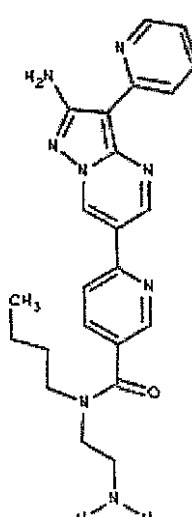
【 0 1 6 5 】

【化 8 8】

化合物番号(V-)	化合物
77	 <chem>Nc1ccc(cc1)-c2nc3cc(ccn3c2)C4=CC=CC=C4C(=O)NCCCC</chem>
78	 <chem>Nc1ccc(cc1)-c2nc3cc(ccn3c2)C4=CC=CC=C4C(=O)N1CCN(CC1)CO</chem>

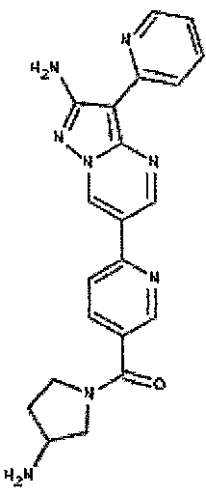
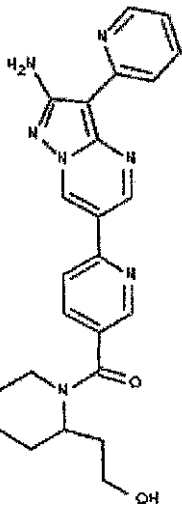
【 0 1 6 6】

【化 8 9】

化合物番号(V-)	化合物
79	
80	

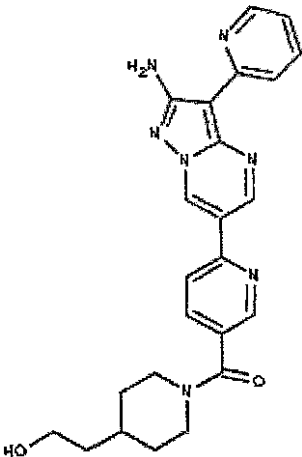
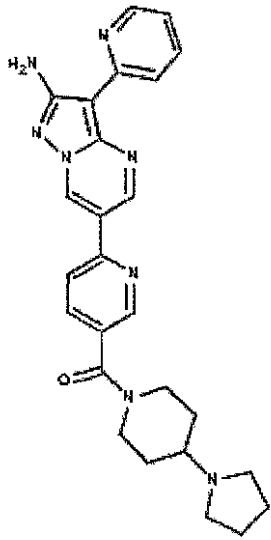
【 0 1 6 7 】

【化 9 0】

化合物番号(V-)	化合物
81	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1N)cc3ccc(cc3)C(=O)N4CC(N)CC4</chem>
82	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1N)cc3ccc(cc3)C(=O)N4CCCC4CCO</chem>

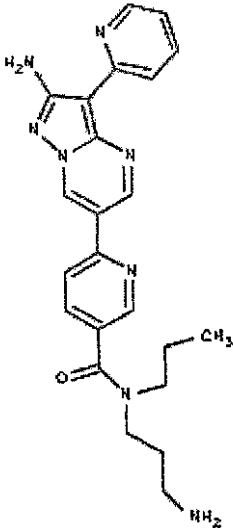
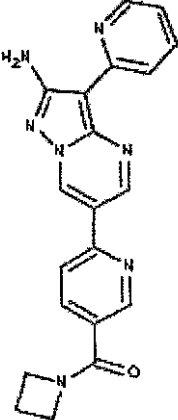
【 0 1 6 8】

【化 9 1】

化合物番号(V-)	化合物
83	
84	

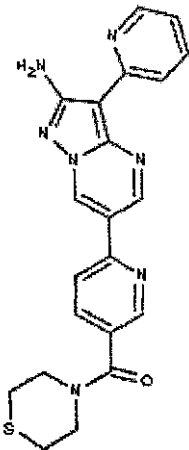
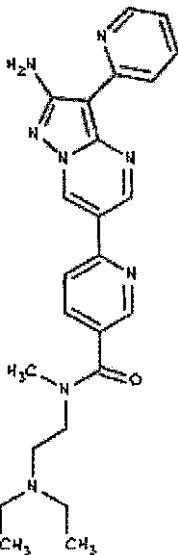
【 0 1 6 9】

【化 9 2】

化合物番号(V-)	化合物
85	
86	

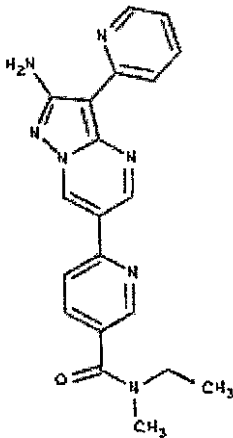
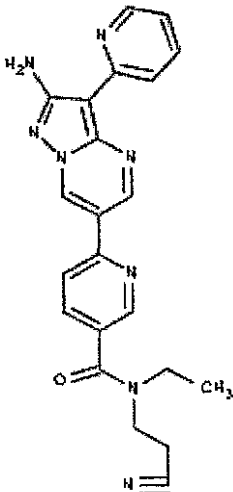
【 0 1 7 0 】

【化 9 3】

化合物番号(V-)	化合物
87	
88	

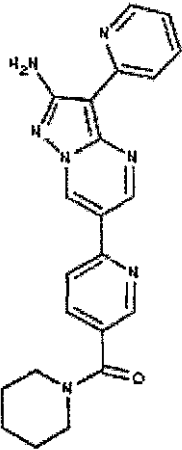
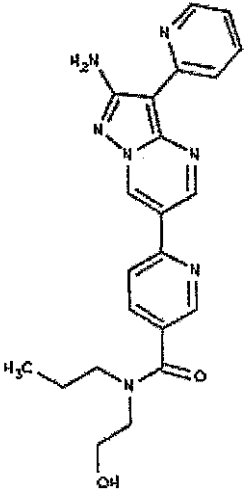
【 0 1 7 1】

【化 9 4】

化合物番号(V-)	化合物
89	
90	

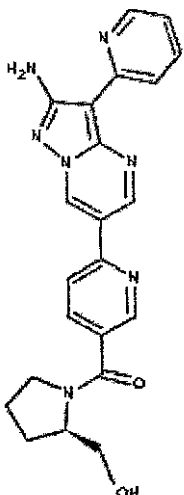
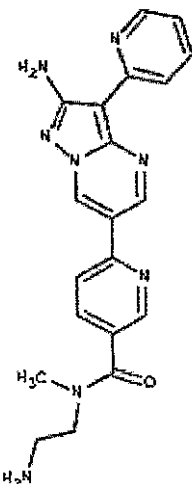
【 0 1 7 2 】

【化 9 5】

化合物番号(V-)	化合物
91	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc(C(=O)N3CCCCC3)c2-c4cccnc4</chem>
92	 <chem>CC(C)CN(CCO)C(=O)c1cccnc1-c2cc3c(c1)nc(N)c2-c4ccccc4n3</chem>

【 0 1 7 3】

【化 9 6】

化合物番号(V-)	化合物
93	 <chem>Nc1c2c(c3ccncc3n1)cc(C4=CC=CC=C4N)cc4cc(C(=O)N5CC[C@H]5CO)cc4</chem>
94	 <chem>Nc1c2c(c3ccncc3n1)cc(C4=CC=CC=C4N)cc4cc(C(=O)N5CC[C@H]5CNCCN)cc4</chem>

10

20

30

【 0 1 7 4】

40

【化 9 7】

化合物番号(V-)	化合物
95	
96	

【 0 1 7 5 】

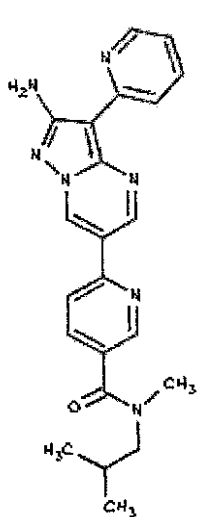
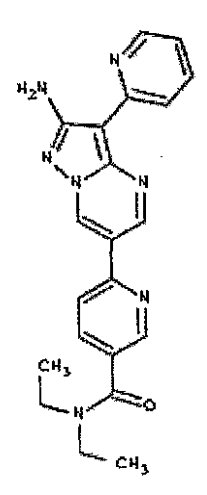
10

20

30

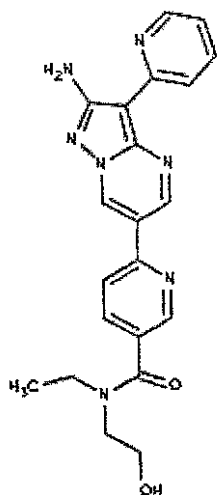
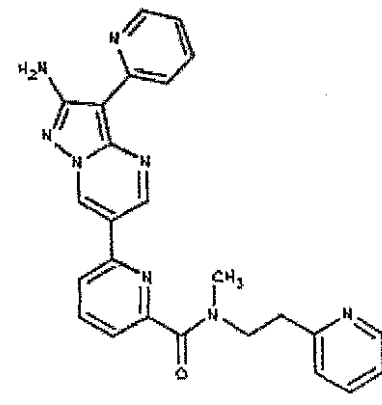
40

【化 9 8】

化合物番号(V-)	化合物
97	 <chem>CC(C)CN(C)C(=O)c1ccc2nc3cc(C(=N3)c4ccccc4n5c6ccccc6n5n2)cc1</chem>
98	 <chem>CCN(CC)C(=O)c1ccc2nc3cc(C(=N3)c4ccccc4n5c6ccccc6n5n2)cc1</chem>

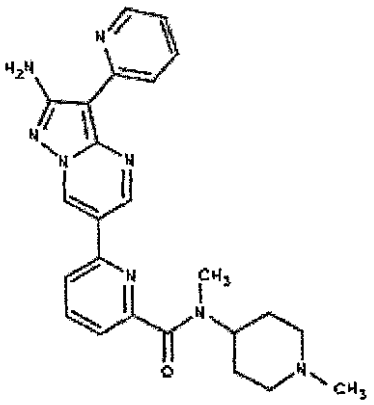
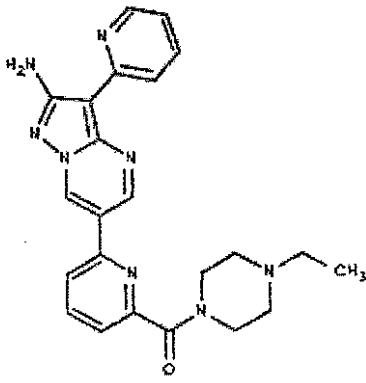
【 0 1 7 6】

【化 9 9】

化合物番号(V-)	化合物
99	
100	

【 0 1 7 7 】

【化 1 0 0】

化合物番号(V-)	化合物
101	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc(C3=CC=CC=C3)cn2C4=CC=CC=C4C(=O)N5CCN(C)CC5</chem>
102	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc(C3=CC=CC=C3)cn2C4=CC=CC=C4C(=O)N5CCN(CC)CC5</chem>

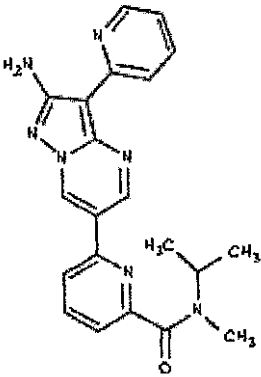
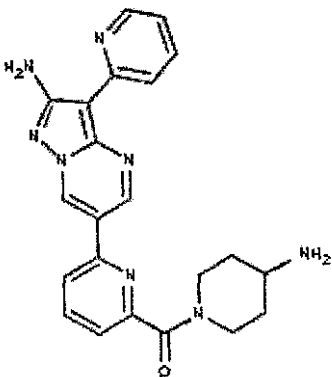
【 0 1 7 8】

10

20

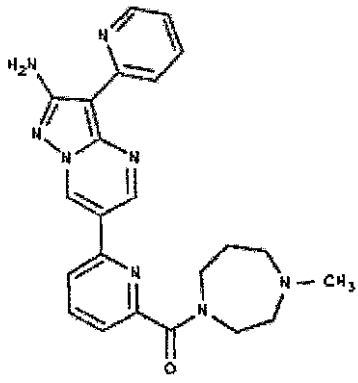
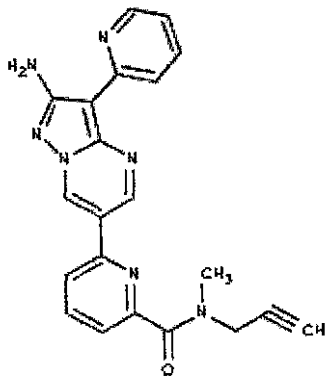
30

【化 1 0 1】

化合物番号(V-)	化合物
103	
104	

【 0 1 7 9 】

【化 1 0 2】

化合物番号(V-)	化合物
105	 <p>Chemical structure of compound 105: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 4-aminophenyl group at position 7 and a 4-(4-methylpiperidin-1-yl)-2-pyridyl group at position 4.</p> <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccc(NC(=O)N2CCN(C)CC2)cc1)ccc3ccncc3</chem>
106	 <p>Chemical structure of compound 106: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 4-aminophenyl group at position 7 and a 4-(1-methyl-3-ethynylpropyl)-2-pyridyl group at position 4.</p> <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccc(NC(=O)N(C)CC#C)cc1)ccc3ccncc3</chem>

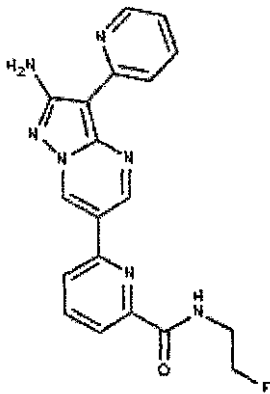
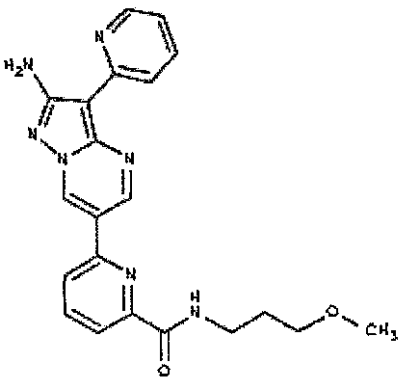
【 0 1 8 0】

10

20

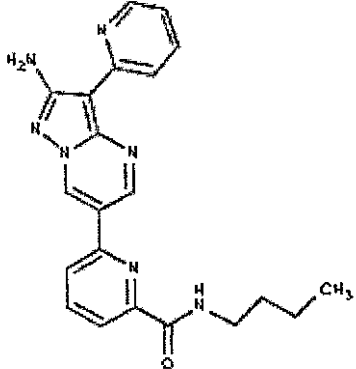
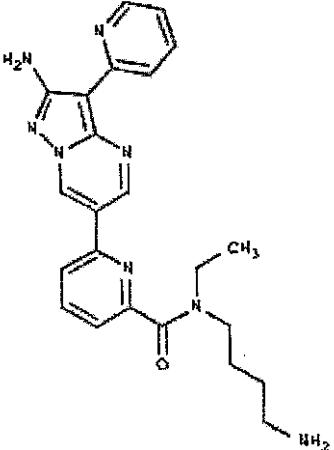
30

【化 1 0 3】

化合物番号(V-)	化合物
107	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3cc(NC(=O)c4ccncc4)ccn3c2c5ccncc5</chem>
108	 <chem>COCOCNc1ccncc1C2=CN3C(=CN2)C(=CN3)c4cc(N)cc4c5ccncc5</chem>

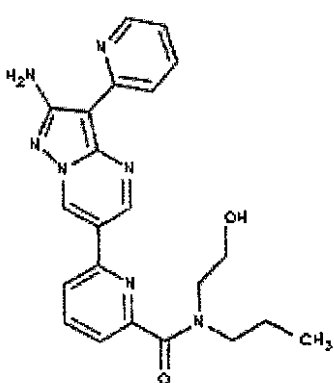
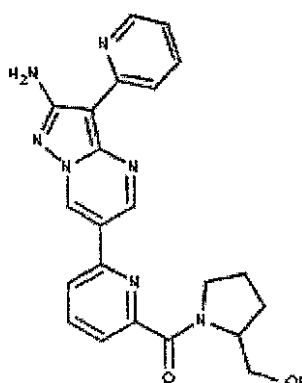
【 0 1 8 1】

【化 1 0 4】

化合物番号(V-)	化合物
109	 <chem>Nc1ccc(cc1)C(=O)NCCCC</chem>
110	 <chem>Nc1ccc(cc1)C(=O)N(C)CCCCN</chem>

【 0 1 8 2】

【化 1 0 5】

化合物番号(V-)	化合物
111	 <p>Chemical structure of compound 111: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 7 and a 4-(2-((3-hydroxypropyl)amino)carbonyl)phenyl group at position 4.</p> <chem>Nc1ccc2c(c1)n3cc(ccn3c2)c4ccc(cc4)C(=O)NCCO</chem>
112	 <p>Chemical structure of compound 112: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 7 and a 4-(2-((2-hydroxyethyl)amino)carbonyl)phenyl group at position 4.</p> <chem>Nc1ccc2c(c1)n3cc(ccn3c2)c4ccc(cc4)C(=O)NCCO</chem>

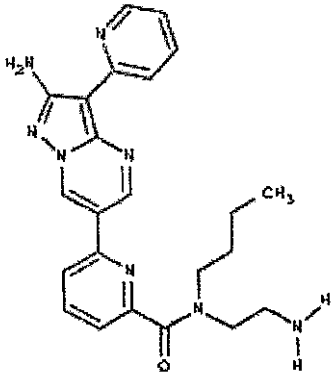
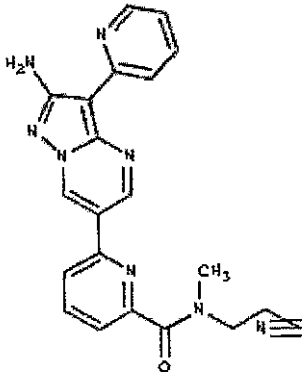
【 0 1 8 3】

10

20

30

【化 1 0 6】

化合物番号(V-)	化合物
113	 <p>Chemical structure of compound 113: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a phenyl group at position 7 and an amino group at position 4. The pyrimidine ring is further substituted at position 2 with a 4-(2-(3-aminopropyl)propanoyl)phenyl group.</p>
114	 <p>Chemical structure of compound 114: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a phenyl group at position 7 and an amino group at position 4. The pyrimidine ring is further substituted at position 2 with a 4-(2-(2-ethynylpropyl)propanoyl)phenyl group.</p>

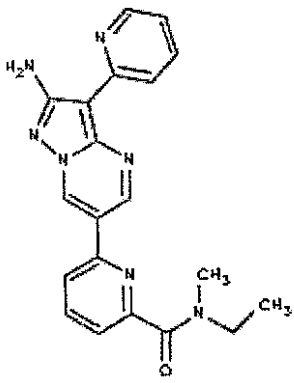
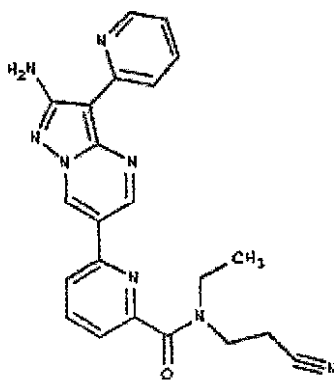
【 0 1 8 4】

10

20

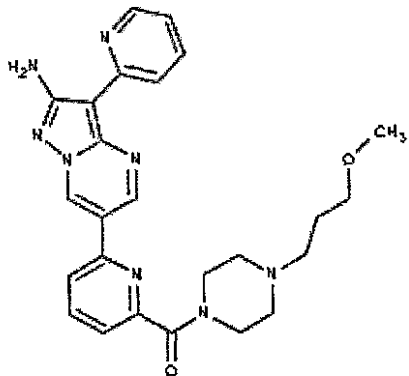
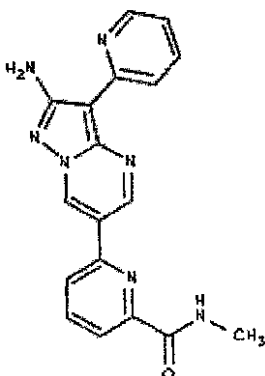
30

【化 1 0 7】

化合物番号(V-)	化合物
115	
116	

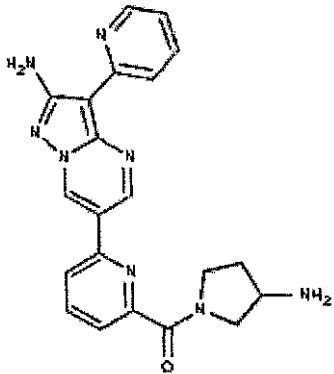
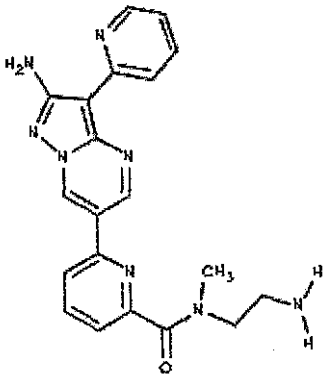
【 0 1 8 5】

【化 1 0 8】

化合物番号(V-)	化合物
117	 <p>Chemical structure of compound 117: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4, a 4-(methoxymethyl)piperidin-1-yl group at position 6, and a 3-pyridyl group at position 7.</p>
118	 <p>Chemical structure of compound 118: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4, a 3-pyridyl group at position 7, and a methylcarbamoyl group at position 6.</p>

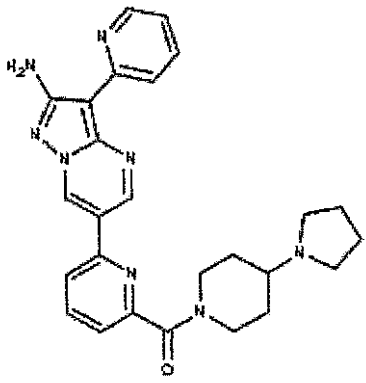
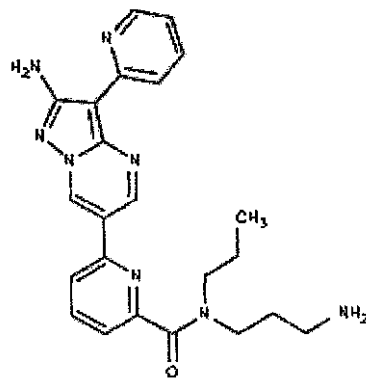
【 0 1 8 6】

【化 1 0 9】

化合物番号(V-)	化合物
119	 <p>Chemical structure of compound 119: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4 and a 2-((2-aminocyclopropyl)carbamoyl)phenyl group at position 6.</p>
120	 <p>Chemical structure of compound 120: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4 and a 2-((2-aminopropyl)carbamoyl)phenyl group at position 6.</p>

【 0 1 8 7】

【化 1 1 0】

化合物番号(V-)	化合物
121	 <p>Chemical structure of compound 121: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4 and a 2-(cyclohexyl(pyrrolidin-1-yl)methyl)carbamoyl group at position 6.</p>
122	 <p>Chemical structure of compound 122: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4 and a 2-(4-aminobutyl)(2-methylpropyl)carbamoyl group at position 6.</p>

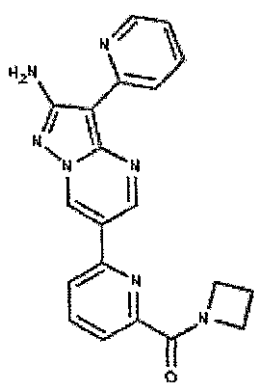
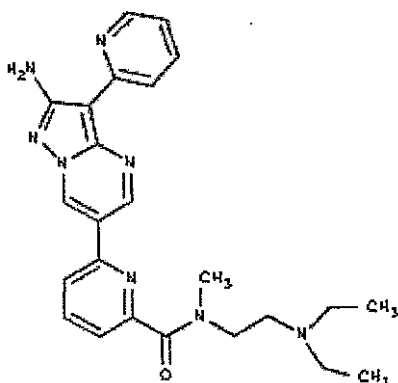
【 0 1 8 8 】

10

20

30

【化 1 1 1】

化合物番号(V-)	化合物
123	
124	

10

20

30

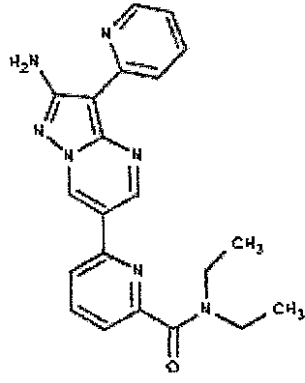
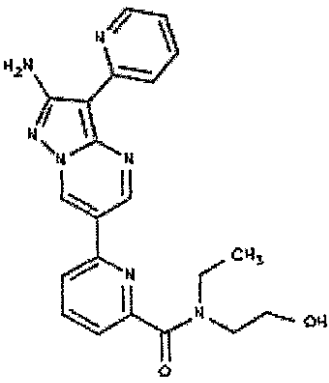
【 0 1 8 9 】

【化 1 1 2】

化合物番号(V-)	化合物
125	 <chem>CC(C)CN(C)C(=O)c1ccc2nc3c(ncn3c2c1-c1ccc(N)cn1)N</chem>
126	 <chem>NCCCN(C)C(=O)c1ccc2nc3c(ncn3c2c1-c1ccc(N)cn1)N</chem>

【 0 1 9 0】

【化 1 1 3】

化合物番号(V-)	化合物
127	 <chem>CCN(CC)C(=O)c1ccc(cc1-c2cc3nc4c(ncn3c2c4N)C5=CC=CC=N5)nc6ccccc6</chem>
128	 <chem>CCOCCN(C(=O)c1ccc(cc1-c2cc3nc4c(ncn3c2c4N)C5=CC=CC=N5)nc6ccccc6)c7ccccc7</chem>

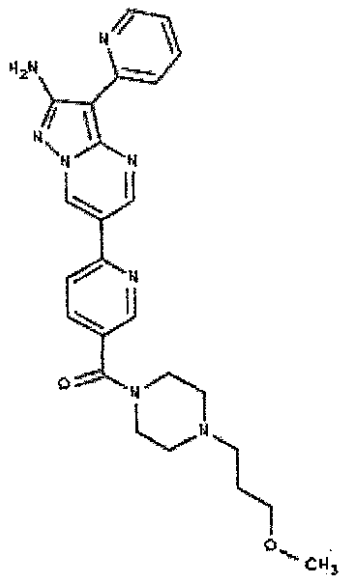
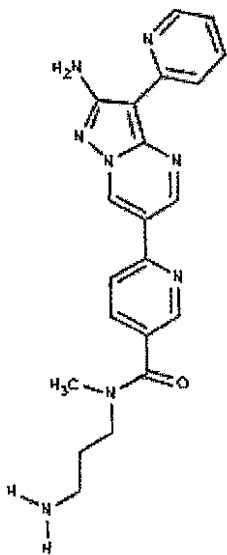
【 0 1 9 1】

10

20

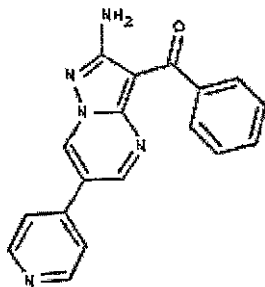
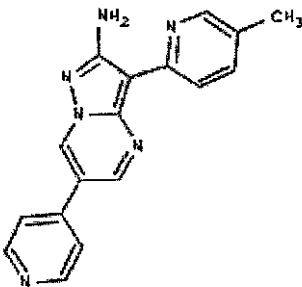
30

【化 1 1 4】

化合物番号(V-)	化合物
129	 <chem>COCCCN(C(=O)c1ccc2ncncc2c1)c1ccc2nc3c(ncn3c2c4ccccc4N)cc5ccccc54</chem>
130	 <chem>NCCCN(C(=O)c1ccc2ncncc2c1)c1ccc2nc3c(ncn3c2c4ccccc4N)cc5ccccc54</chem>

【 0 1 9 2】

【化 1 1 5】

化合物番号(V-)	化合物
131	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2C(=O)c3ccccc3c4cccnc4</chem>
132	 <chem>Cc1ccc(cc1)/N=C2C(=NC3C=CC(=CN3)C2)c4cccnc4</chem>

【 0 1 9 3】

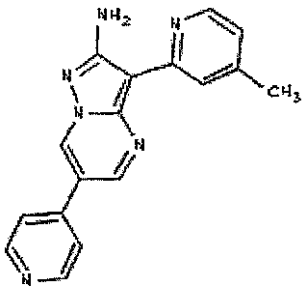
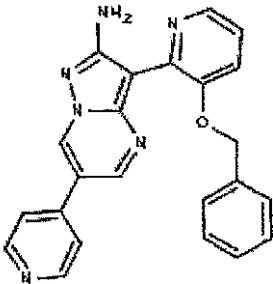
10

20

30

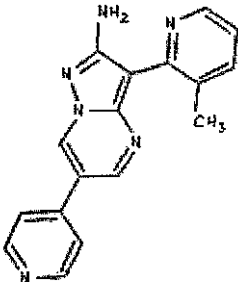
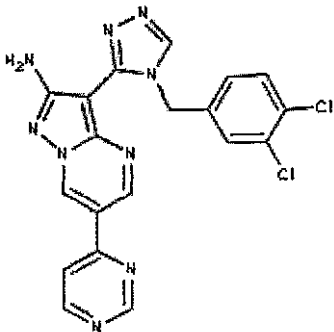
40

【化 1 1 6】

化合物番号(V-)	化合物
133	
134	

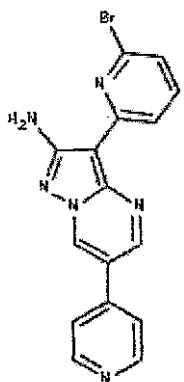
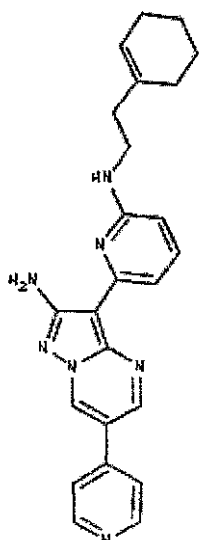
【 0 1 9 4】

【化 1 1 7】

化合物番号(V-)	化合物
135	
136	

【 0 1 9 5 】

【化 1 1 8】

化合物番号(V-)	化合物
137	
138	

10

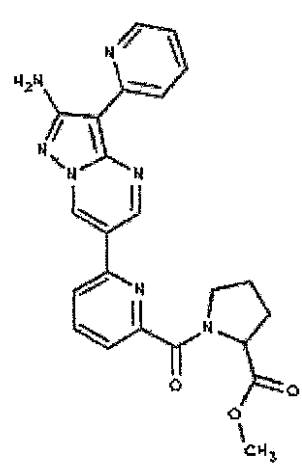
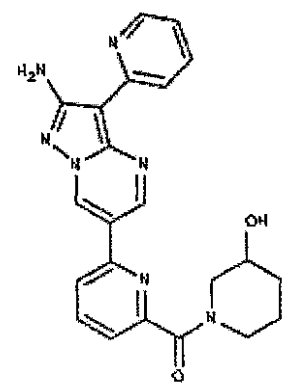
20

30

【 0 1 9 6】

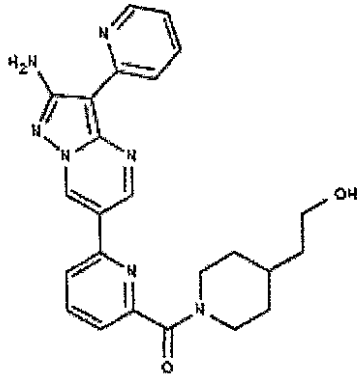
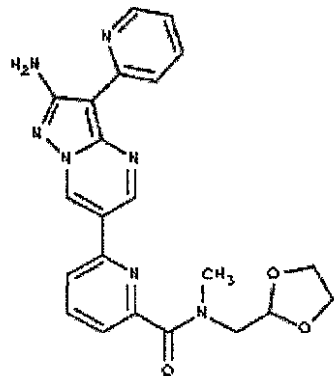
40

【化 1 1 9】

化合物番号(V-)	化合物
139	
140	

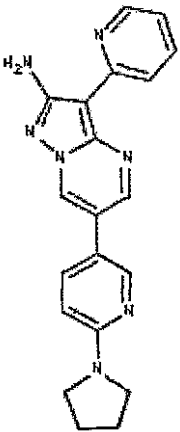
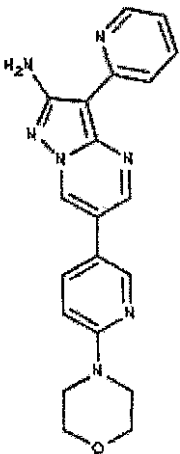
【 0 1 9 7】

【化 1 2 0】

化合物番号(V-)	化合物
141	 <p>Chemical structure of compound 141: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4 and a 4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl group at position 6 via a carbonyl linkage.</p> <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(ccn3n2)-c4ccc(cc4)C(=O)N5CCCCC5CCO</chem>
142	 <p>Chemical structure of compound 142: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4 and a 4-(2-(1,3-dioxol-2-yl)ethyl)-N-methyl-N-(pyridin-2-yl)carbamoyl group at position 6.</p> <chem>CN(C(=O)c1ccc(cc1)-c2nc3cc(ccn3n2)-c4ccccc4N)NCC5OCOC5</chem>

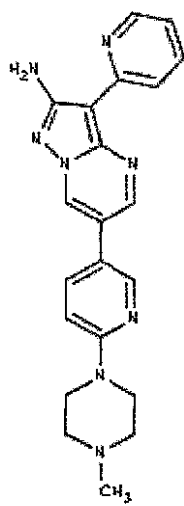
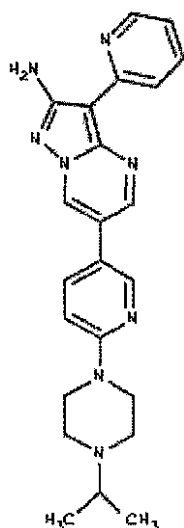
【 0 1 9 8】

【化 1 2 1】

化合物番号(V-)	化合物
143	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccccc3n)cc4ccccc4n4</chem>
144	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccccc3n)cc4ccccc4n4</chem>

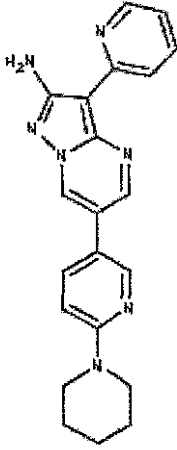
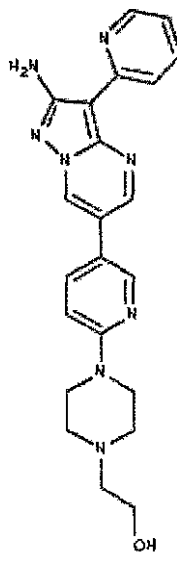
【 0 1 9 9 】

【化 1 2 2】

化合物番号(V-)	化合物
145	
146	

【 0 2 0 0】

【化 1 2 3】

化合物番号(V-)	化合物
147	
148	

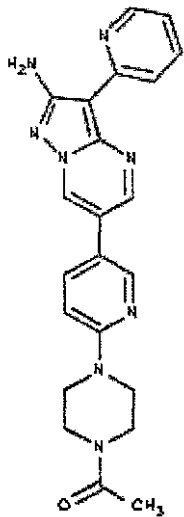
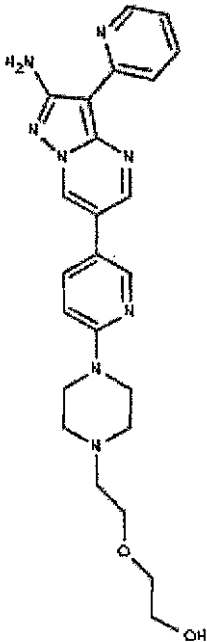
10

20

30

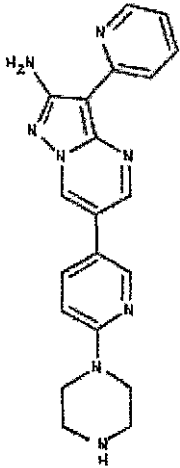
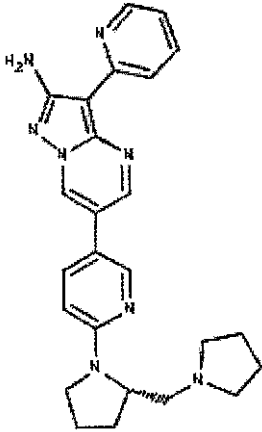
【 0 2 0 1】

【化 1 2 4】

化合物番号(V-)	化合物
149	
150	

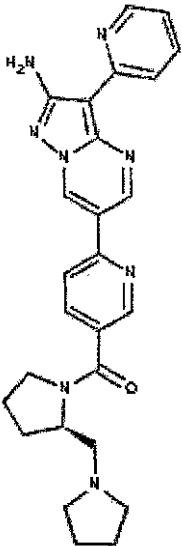
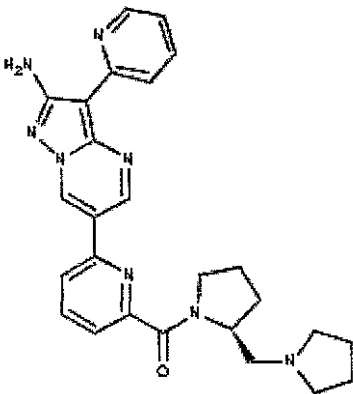
【 0 2 0 2 】

【化 1 2 5】

化合物番号(V-)	化合物
151	
152	

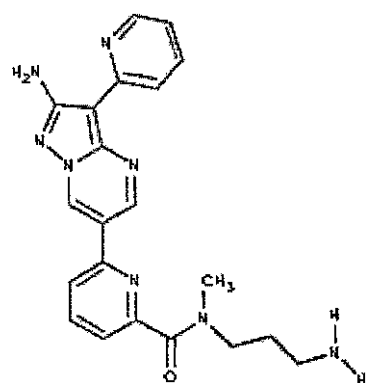
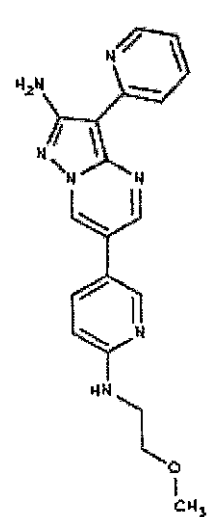
【 0 2 0 3】

【化 1 2 6】

化合物番号(V-)	化合物
153	 <p>Chemical structure of compound 153: A 2-aminobenzimidazole ring system is connected at the 4-position to a pyridine ring. This pyridine ring is further connected at the 3-position to a carbonyl group, which is part of a 1-(cyclopentylmethyl)pyrrolidine-1-carboxamide moiety.</p>
154	 <p>Chemical structure of compound 154: A 2-aminobenzimidazole ring system is connected at the 4-position to a pyridine ring. This pyridine ring is further connected at the 3-position to a carbonyl group, which is part of a 1-(cyclopentylmethyl)pyrrolidine-1-carboxamide moiety.</p>

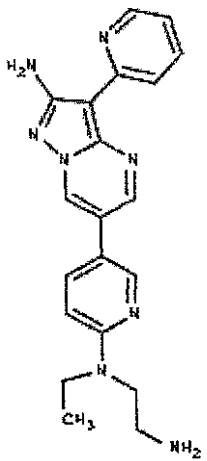
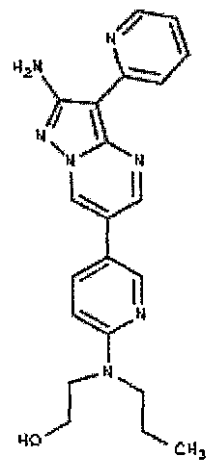
【 0 2 0 4】

【化 1 2 7】

化合物番号(V-)	化合物
155	
156	

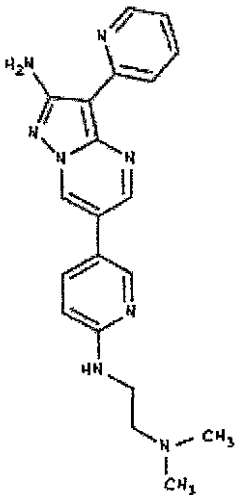
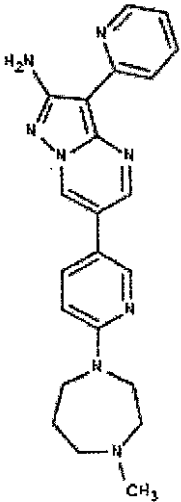
【 0 2 0 5 】

【化 1 2 8】

化合物番号(V-)	化合物
157	
158	

【 0 2 0 6】

【化 1 2 9】

化合物番号(V-)	化合物
159	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc3cc(NC4CCN(C)C4)ccc3c2c5ccncc5</chem>
160	 <chem>CN1CCN(CC1)c2cc3c(c2)nc4cc(N)ccc4n3c5ccncc5</chem>

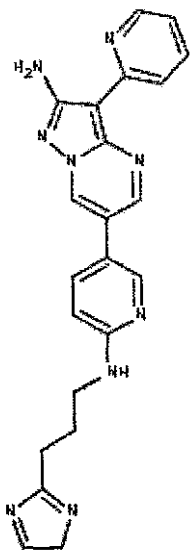
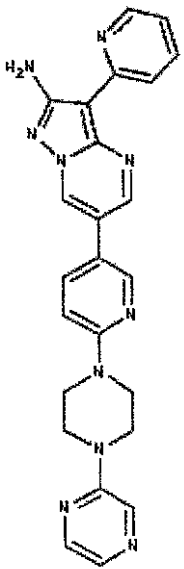
【 0 2 0 7 】

10

20

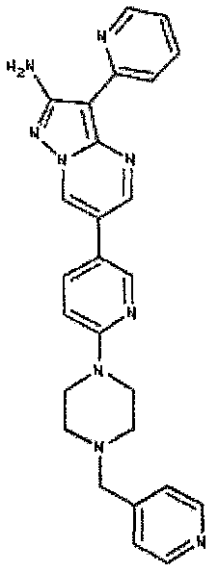
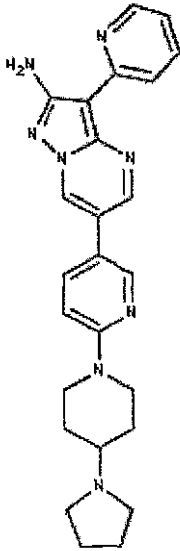
30

【化 1 3 0】

化合物番号(V-)	化合物
161	
162	

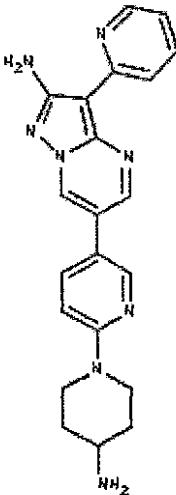
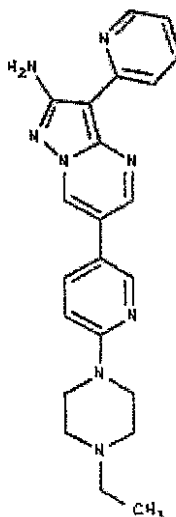
【 0 2 0 8】

【化 1 3 1】

化合物番号(V-)	化合物
163	
164	

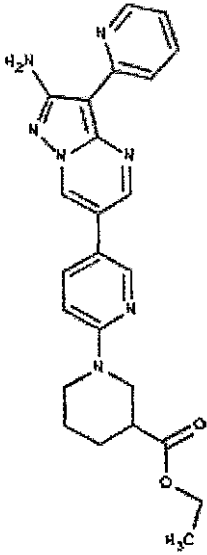
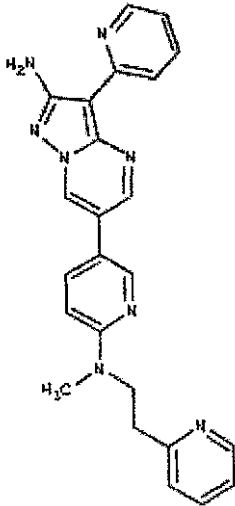
【 0 2 0 9 】

【化 1 3 2】

化合物番号(V-)	化合物
165	
166	

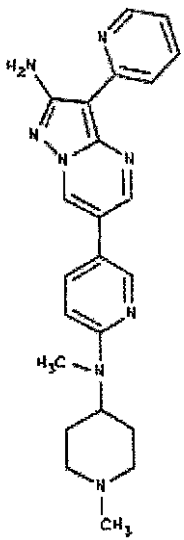
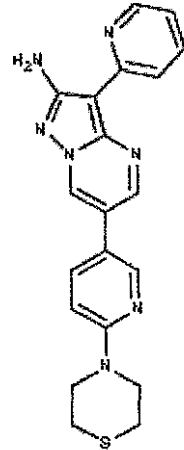
【 0 2 1 0 】

【化 1 3 3】

化合物番号(V-)	化合物
167	 <chem>CCOC(=O)C1CCN(C1)c2ccc(cc2)-c3cc4nc5c(ncn45)c(N)c6ccccc63</chem>
168	 <chem>CN(C)CCc1ccc(cc1)-c2cc3cc4nc5c(ncn45)c(N)c6ccccc63c2</chem>

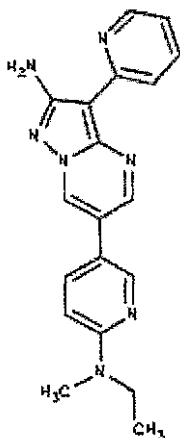
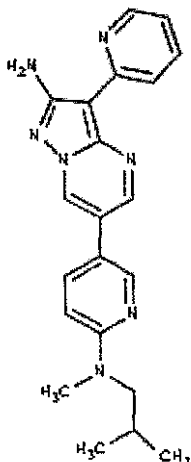
【 0 2 1 1】

【化 1 3 4】

化合物番号(V-)	化合物
169	 <chem>CN1CCN(C)CC1Nc2cc(C3=CC=CC=C3N3)nn2C4=CC=CC=C4N=C5C=CC=C5N5</chem>
170	 <chem>CN1CCNCC1Nc2cc(C3=CC=CC=C3N3)nn2C4=CC=CC=C4N=C5C=CC=C5N5</chem>

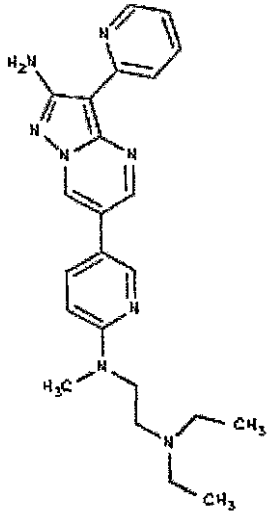
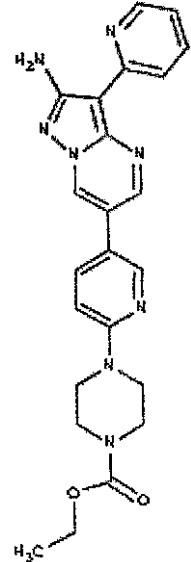
【 0 2 1 2 】

【化 1 3 5】

化合物番号(V-)	化合物
171	
172	

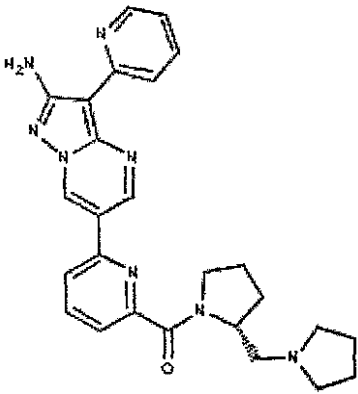
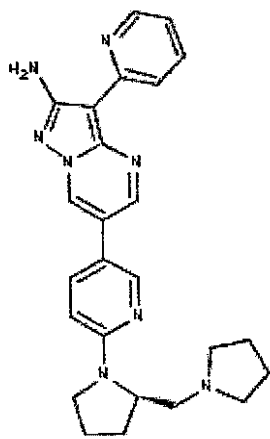
【 0 2 1 3 】

【化 1 3 6】

化合物番号(V-)	化合物
173	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc(C3=CC=CC=C3)c2-c4cc(C5=CC=CC=C5)nn4N(C)CCN(CC)CC</chem>
174	 <chem>CCOC(=O)N1CCN(CC1)c2cc(C3=CC=CC=C3)nn3-c4cc(C5=CC=CC=C5)nn4c35</chem>

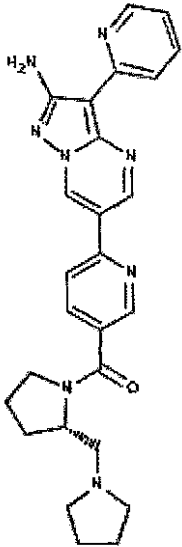
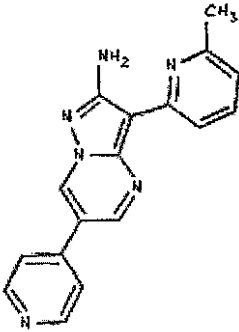
【 0 2 1 4】

【化 1 3 7】

化合物番号(V-)	化合物
175	 <p>Chemical structure of compound 175: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. At position 3, there is an amino group (H₂N) and a phenyl ring. At position 6, there is a pyridine ring. At position 7, there is a carbonyl group (C=O) linked to a pyrrolidine ring, which is further linked to another pyrrolidine ring via a methylene group.</p>
176	 <p>Chemical structure of compound 176: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. At position 3, there is an amino group (H₂N) and a pyridine ring. At position 6, there is a pyridine ring. At position 7, there is a nitrogen atom linked to a pyrrolidine ring, which is further linked to another pyrrolidine ring via a methylene group.</p>

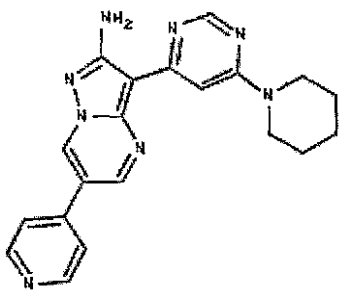
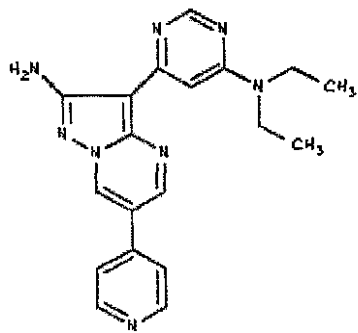
【 0 2 1 5 】

【化 1 3 8】

化合物番号(V-)	化合物
177	
178	

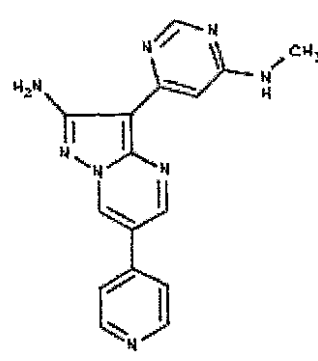
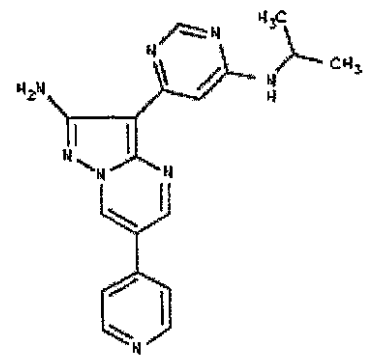
【 0 2 1 6 】

【化 1 3 9】

化合物番号(V-)	化合物
179	
180	

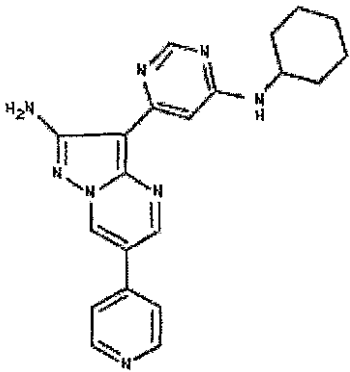
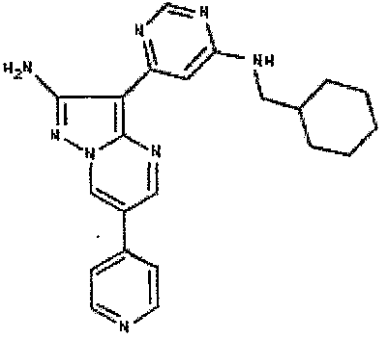
【 0 2 1 7 】

【化 1 4 0】

化合物番号(V-)	化合物
181	
182	

【 0 2 1 8】

【化 1 4 1】

化合物番号(V-)	化合物
183	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1cccnc1)C3=CC=CC=C3N4C=CC(=C4)NC5CCCCC5</chem>
184	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1cccnc1)C3=CC=CC=C3N4C=CC(=C4)NC5CCCCC5C</chem>

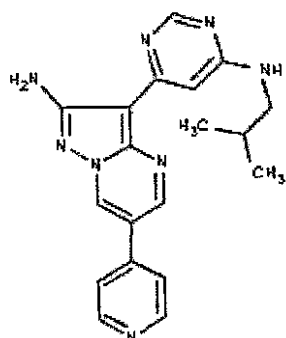
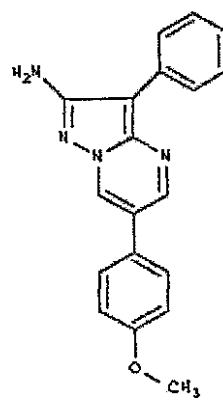
【 0 2 1 9】

10

20

30

【化 1 4 2】

化合物番号(V-)	化合物
185	
186	

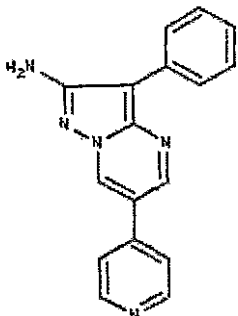
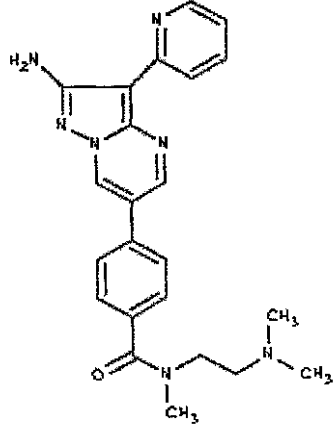
【 0 2 2 0 】

10

20

30

【化 1 4 3】

化合物番号(V-)	化合物
187	
188	

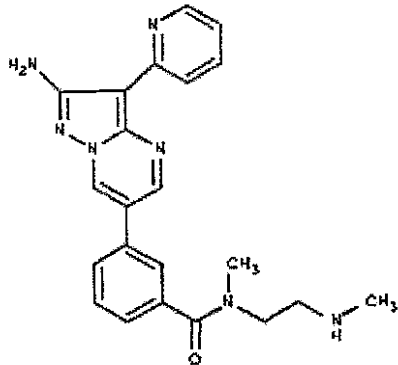
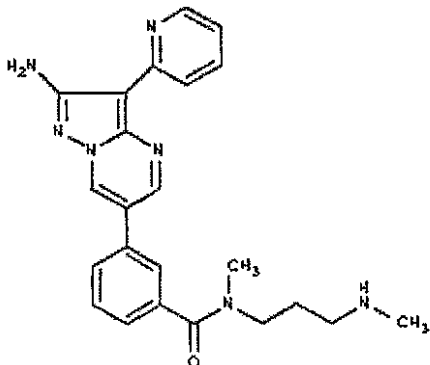
【 0 2 2 1】

10

20

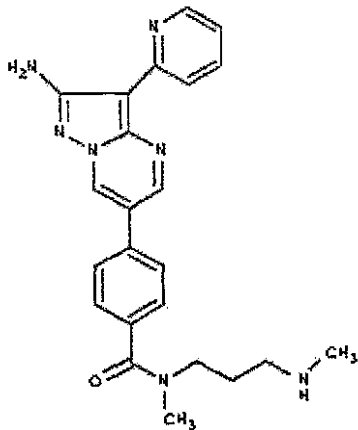
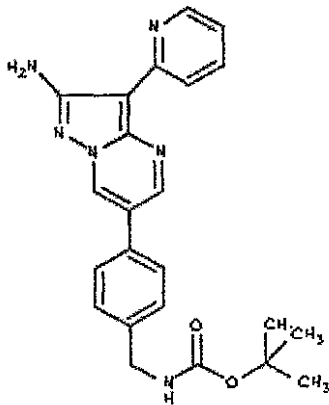
30

【化 1 4 4】

化合物番号(V-)	化合物
189	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3c2C(=O)c4ccc(NC)cc4</chem>
190	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3c2C(=O)c4ccc(NC)cc4</chem>

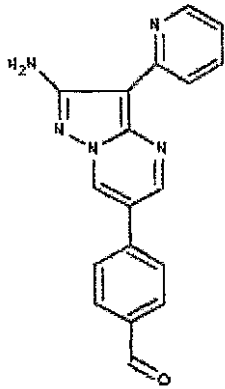
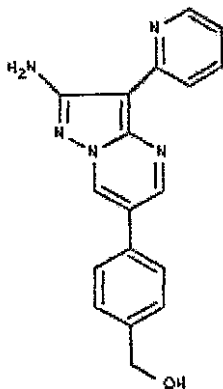
【 0 2 2 2】

【化 1 4 5】

化合物番号(V-)	化合物
191	
192	

【 0 2 2 3 】

【化 1 4 6】

化合物番号(V-)	化合物
193	
194	

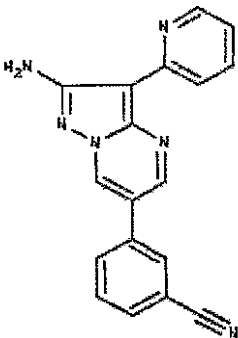
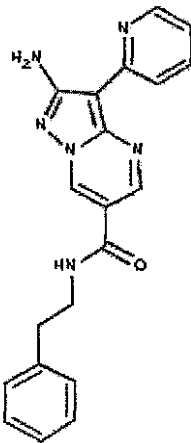
【 0 2 2 4 】

【化 1 4 7】

化合物番号(V-)	化合物
195	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1)Cc1ccc(CN)cc1</chem>
196	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1)Cc1ccc(C#N)cc1</chem>

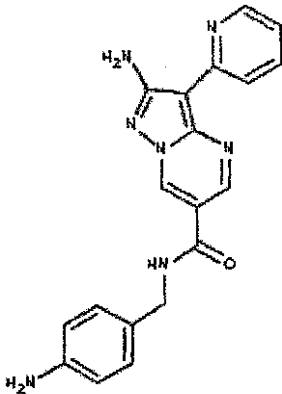
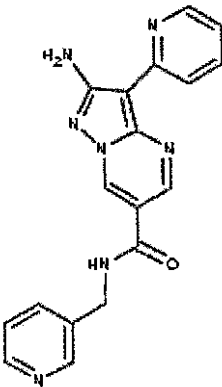
【 0 2 2 5 】

【化 1 4 8】

化合物番号(V-)	化合物
197	
198	

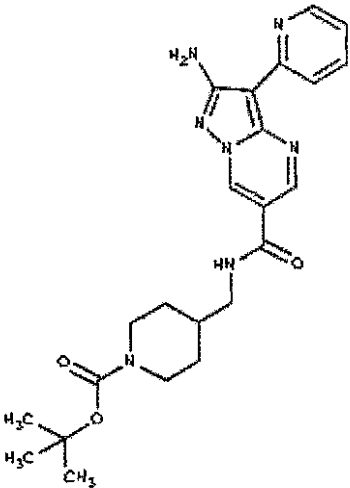
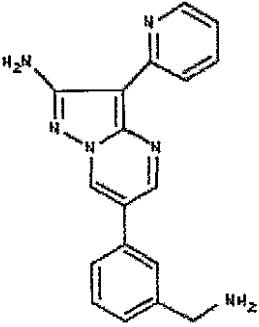
【 0 2 2 6 】

【化 1 4 9】

化合物番号(V-)	化合物
199	
200	

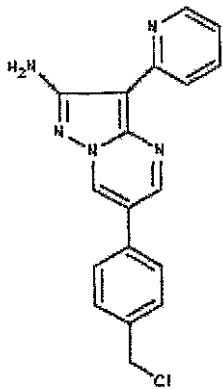
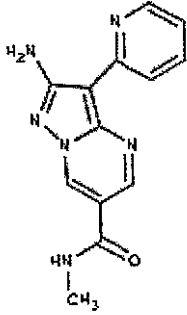
【 0 2 2 7 】

【化 1 5 0】

化合物番号(V-)	化合物
201	
202	

【 0 2 2 8 】

【化 1 5 1】

化合物番号(V-)	化合物
203	
204	

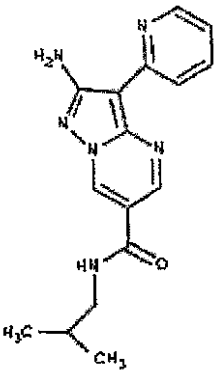
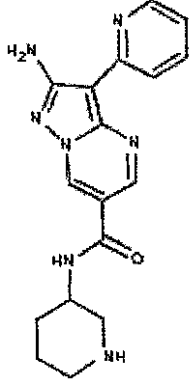
【 0 2 2 9 】

10

20

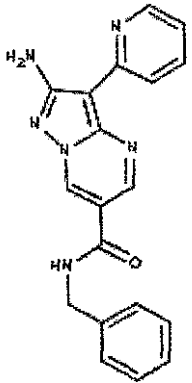
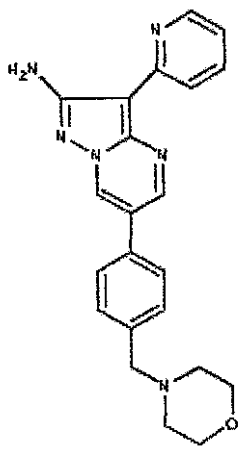
30

【化 1 5 2】

化合物番号(V-)	化合物
205	 <chem>CC(C)NC(=O)c1cc2nc3c(ncn3c2cc1C4=CC=CC=N4)N</chem>
206	 <chem>C1CCNCC1NC(=O)c2cc3nc4c(ncn4c3cc2C5=CC=CC=N5)N</chem>

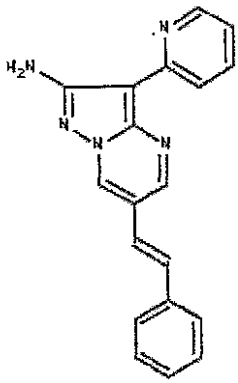
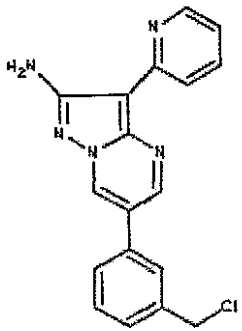
【 0 2 3 0 】

【化 1 5 3】

化合物番号(V-)	化合物
207	
208	

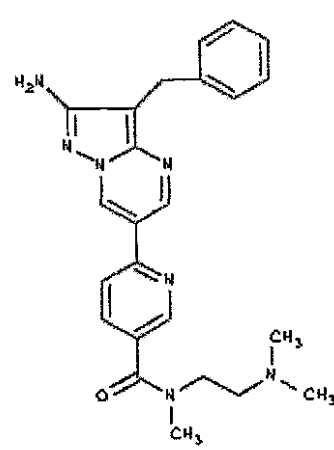
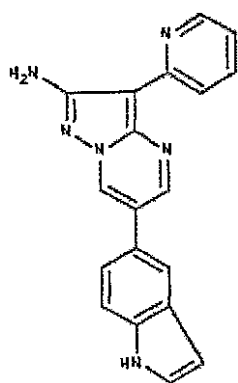
【 0 2 3 1】

【化 1 5 4】

化合物番号(V-)	化合物
209	
210	

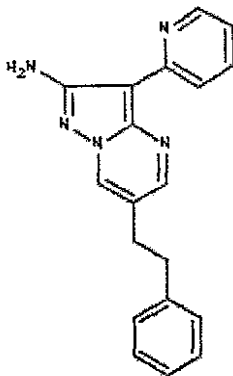
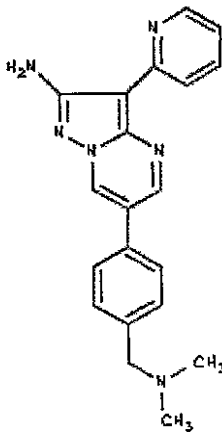
【 0 2 3 2 】

【化 1 5 5】

化合物番号(V-)	化合物
211	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2c3ccc(cc3NC(=O)NCCN(C)C)c4cccnc4Cc5ccccc5</chem>
212	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2c3ccc(cc3)c4ccc5c(c4)c[nH]5Cc6cccnc6</chem>

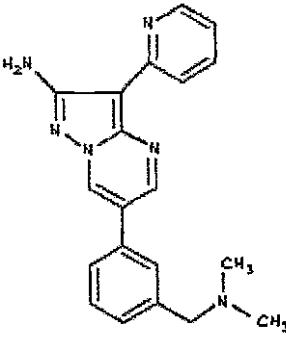
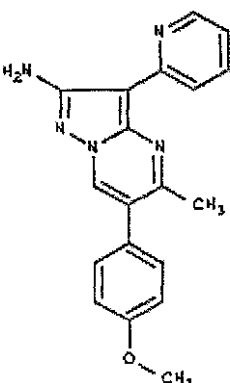
【 0 2 3 3】

【化 1 5 6】

化合物番号(V-)	化合物
213	
214	

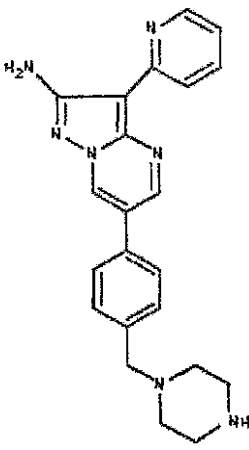
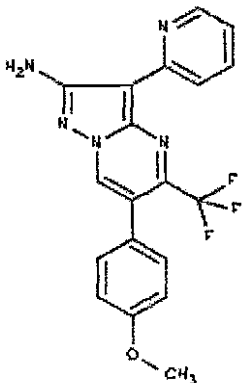
【 0 2 3 4 】

【化 1 5 7】

化合物番号(V-)	化合物
215	
216	

【 0 2 3 5 】

【化 1 5 8】

化合物番号(V-)	化合物
217	
218	

【 0 2 3 6 】

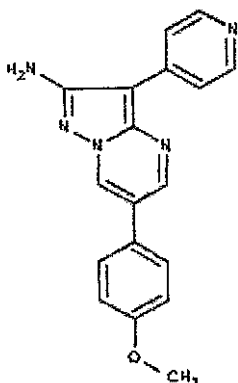
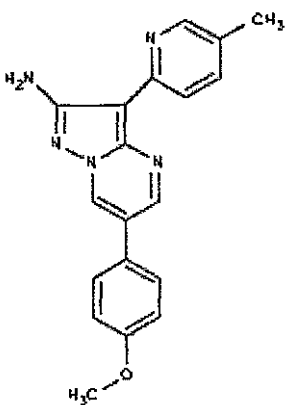
10

20

30

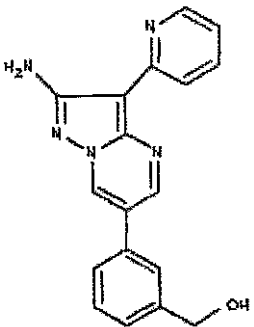
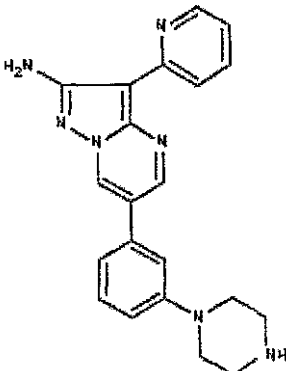
40

【化 1 5 9】

化合物番号(V-)	化合物
219	
220	

【 0 2 3 7 】

【化 1 6 0】

化合物番号(V-)	化合物
221	
222	

【 0 2 3 8】

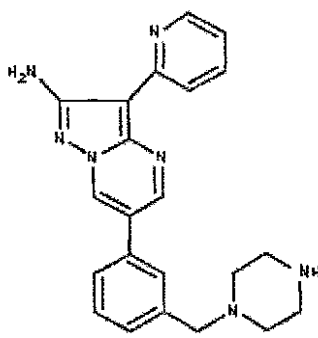
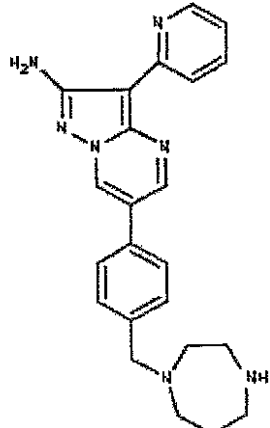
10

20

30

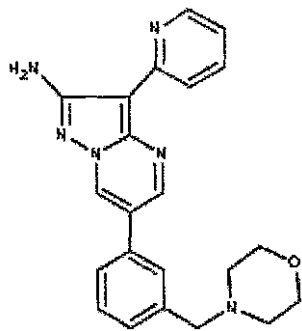
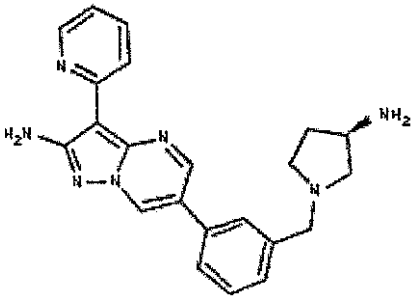
40

【化 1 6 1】

化合物番号(V-)	化合物
223	
224	

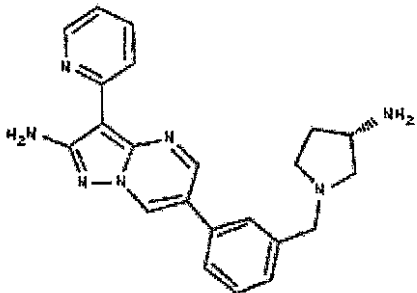
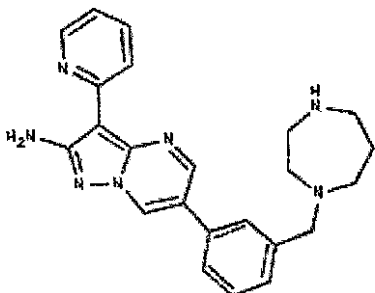
【 0 2 3 9 】

【化 1 6 2】

化合物番号(V-)	化合物
225	
226	

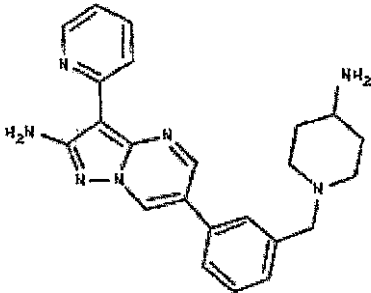
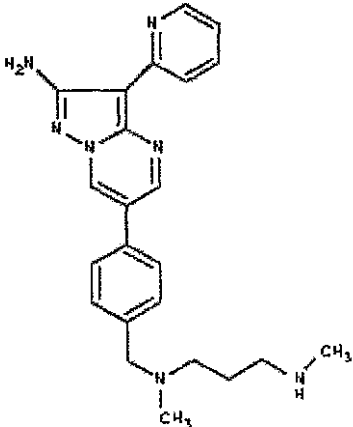
【 0 2 4 0 】

【化 1 6 3】

化合物番号(V-)	化合物
227	 <chem>Nc1ccc(cc1)-c2nc3c(ncn3c2c4ccc(cc4)CN5CCN(C5)N)C6=CC=CC=C6</chem>
228	 <chem>Nc1ccc(cc1)-c2nc3c(ncn3c2c4ccc(cc4)CN5CCNCCN5)C6=CC=CC=C6</chem>

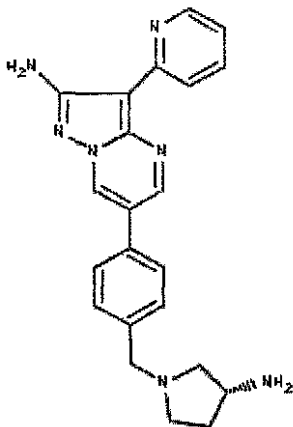
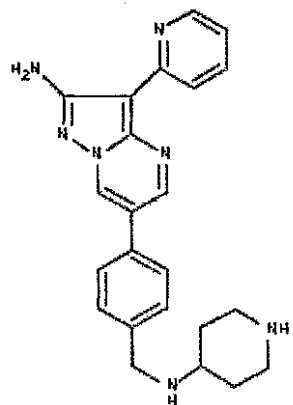
【 0 2 4 1】

【化 1 6 4】

化合物番号(V-)	化合物
229	
230	

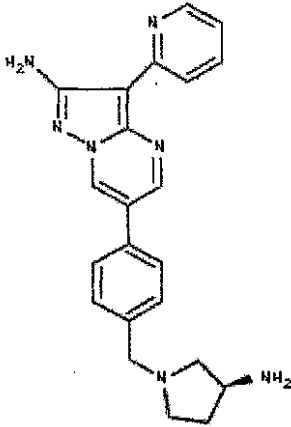
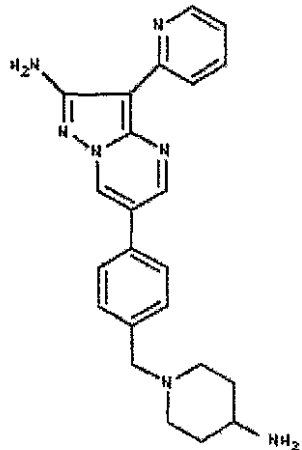
【 0 2 4 2】

【化 1 6 5】

化合物番号(V-)	化合物
231	
232	

【 0 2 4 3】

【化 1 6 6】

化合物番号(V-)	化合物
233	
234	

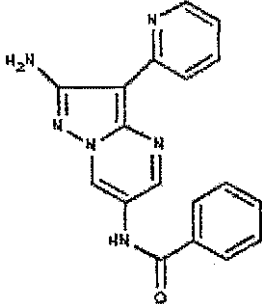
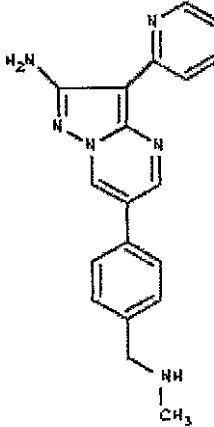
【 0 2 4 4 】

10

20

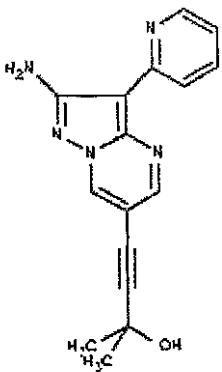
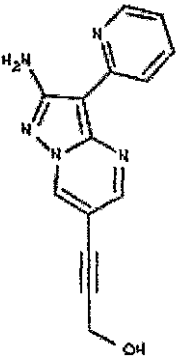
30

【化 1 6 7】

化合物番号(V-)	化合物
235	
236	

【 0 2 4 5 】

【化 1 6 8】

化合物番号(V-)	化合物
237	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2C#CC(C)(O)C</chem>
238	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2C#CCO</chem>

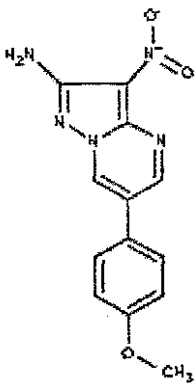
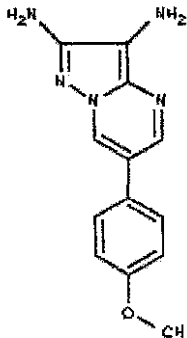
【 0 2 4 6 】

10

20

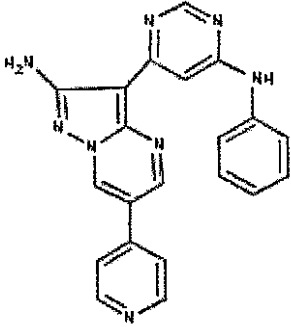
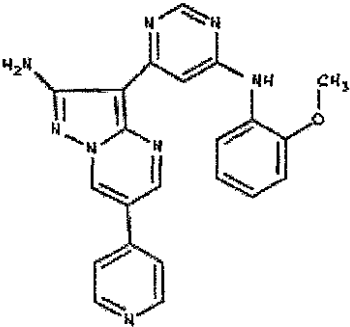
30

【化 1 6 9】

化合物番号(V-)	化合物
239	
240	

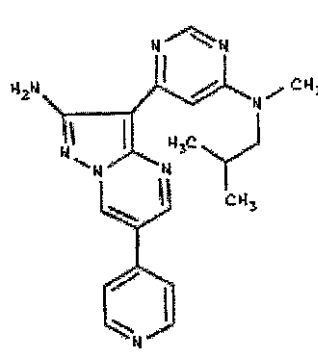
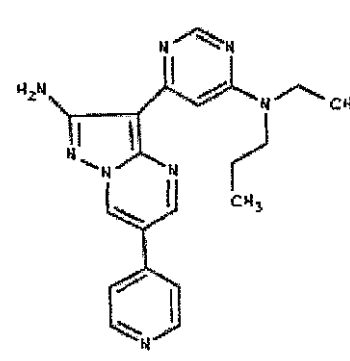
【 0 2 4 7 】

【化 1 7 0】

化合物番号(V-)	化合物
241	
242	

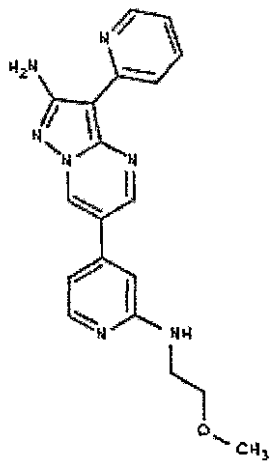
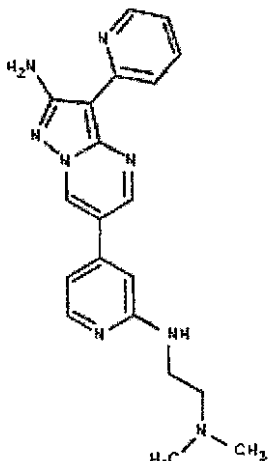
【 0 2 4 8】

【化 1 7 1】

化合物番号(V-)	化合物
243	
244	

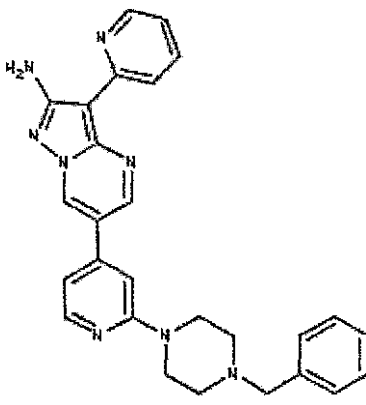
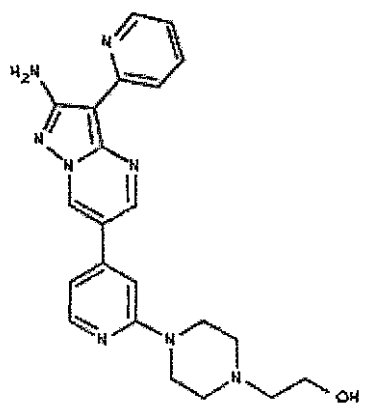
【 0 2 4 9 】

【化 1 7 2】

化合物番号(V-)	化合物
245	 <chem>COCCNC1=CC=C(C=C1)c2nc3c(ncn3C1=CC=C(C=C2)N)C4=CC=CC=C4</chem>
246	 <chem>CN(C)CCNC1=CC=C(C=C1)c2nc3c(ncn3C1=CC=C(C=C2)N)C4=CC=CC=C4</chem>

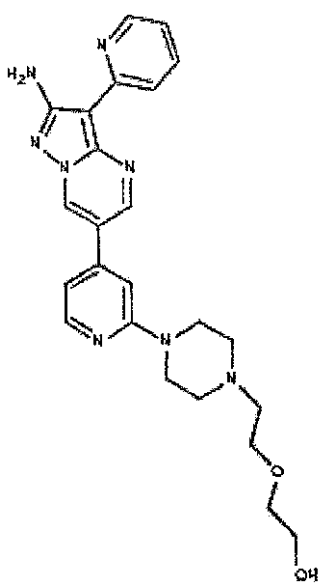
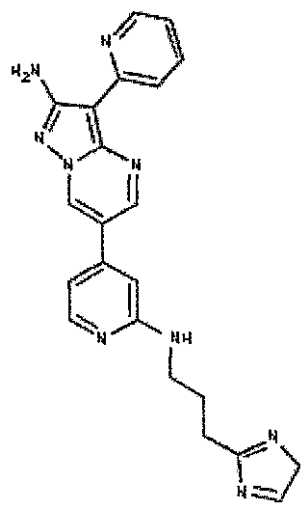
【 0 2 5 0】

【化 1 7 3】

化合物番号(V-)	化合物
247	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2c1ccc(cc1)N3CCN(CC3Cc4ccccc4)c5cccnc5</chem>
248	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2c1ccc(cc1)N3CCN(CC3Cc4ccc(cc4)CN)O</chem>

【 0 2 5 1】

【化 1 7 4】

化合物番号(V-)	化合物
249	
250	

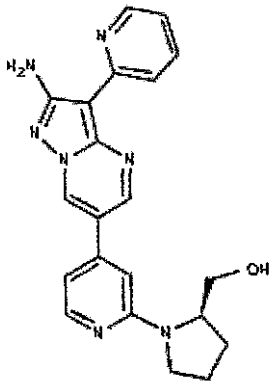
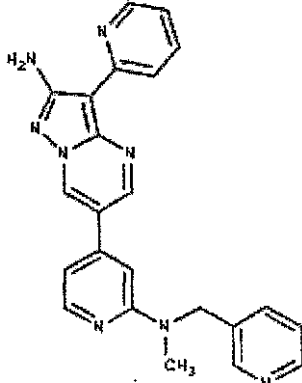
【 0 2 5 2】

10

20

30

【化 1 7 5】

化合物番号(V-)	化合物
251	
252	

【 0 2 5 3】

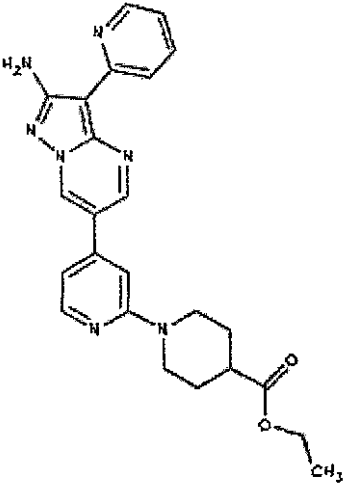
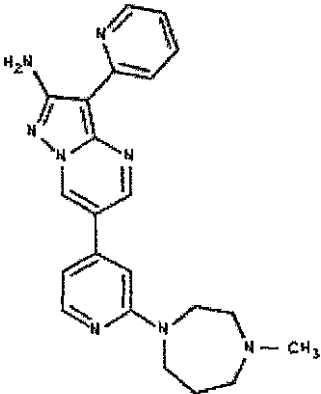
10

20

30

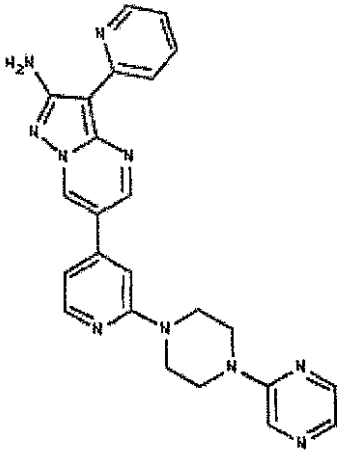
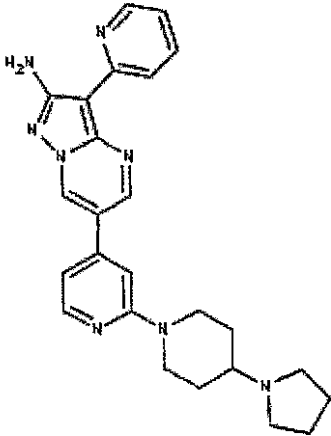
40

【化 1 7 6】

化合物番号(V-)	化合物
253	 <chem>CCOC(=O)C1CCN(C1)c2ccc(cc2)c3cc4c(c3)nc5c4n[nH]5c6ccccc6</chem>
254	 <chem>CN1CCN(C1)c2cc3c(c2)nc4c3n[nH]4c5c6ccncc6c5</chem>

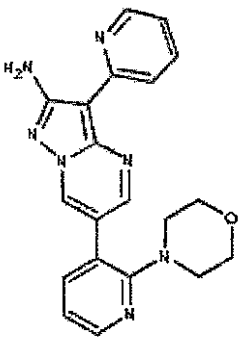
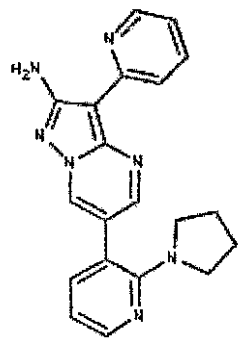
【 0 2 5 4】

【化 1 7 7】

化合物番号(V-)	化合物
255	
256	

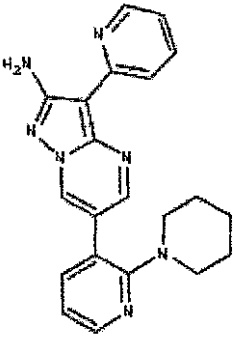
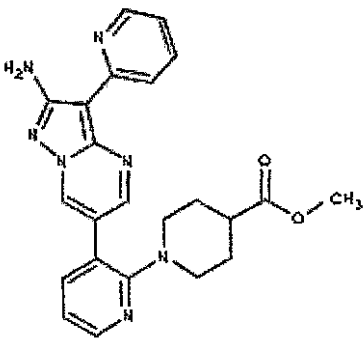
【 0 2 5 5 】

【化 1 7 8】

化合物番号(V-)	化合物
257	
258	

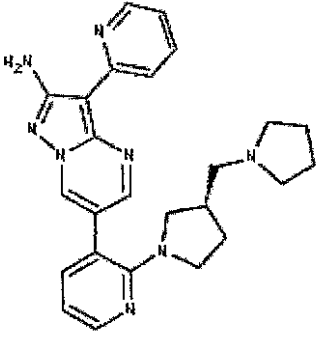
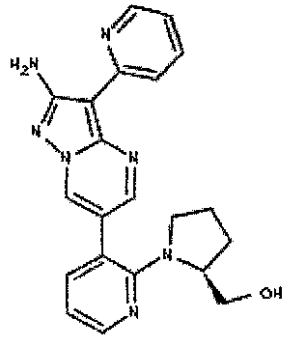
【 0 2 5 6 】

【化 1 7 9】

化合物番号(V-)	化合物
259	
260	

【 0 2 5 7 】

【化 1 8 0】

化合物番号(V-)	化合物
261	 <p>Chemical structure of compound 261: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. At position 4, there is a 4-aminophenyl group. At position 7, there is a 4-pyridyl group. At position 8, there is a 2-(cyclopentylmethyl)pyridin-4-yl group.</p>
262	 <p>Chemical structure of compound 262: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core. At position 4, there is a 4-aminophenyl group. At position 7, there is a 4-pyridyl group. At position 8, there is a 2-(2-hydroxyethyl)cyclopentyl group.</p>

【 0 2 5 8】

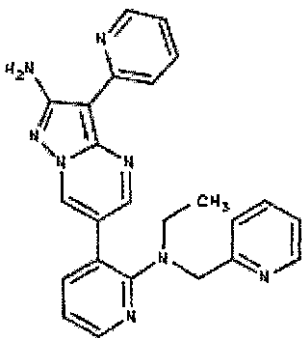
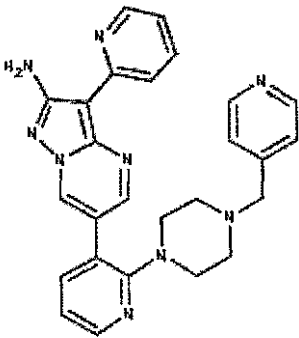
10

20

30

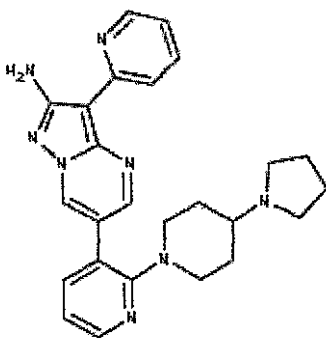
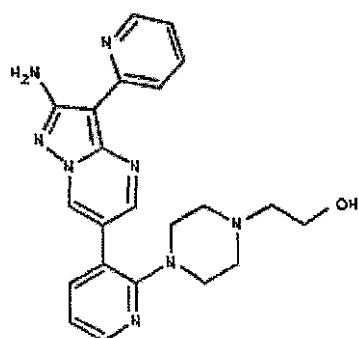
40

【化 1 8 1】

化合物番号(V-)	化合物
263	
264	

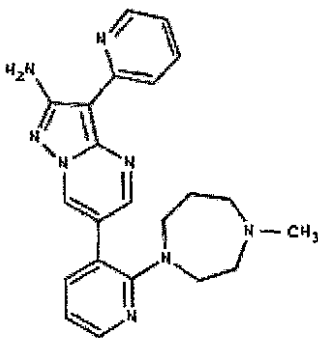
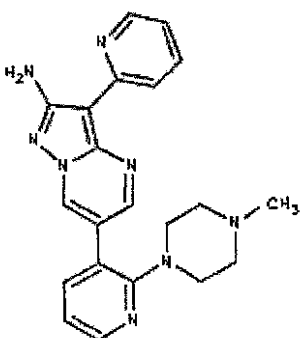
【 0 2 5 9 】

【化 1 8 2】

化合物番号(V-)	化合物
265	 <p>Chemical structure of compound 265: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 4-aminophenyl group at position 3, a 4-(4-cyclopentylpiperidin-1-yl)phenyl group at position 6, and a 4-pyridyl group at position 7.</p>
266	 <p>Chemical structure of compound 266: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 4-aminophenyl group at position 3, a 4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl group at position 6, and a 4-pyridyl group at position 7.</p>

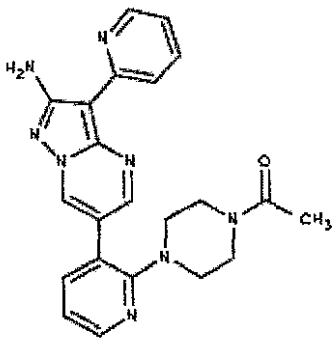
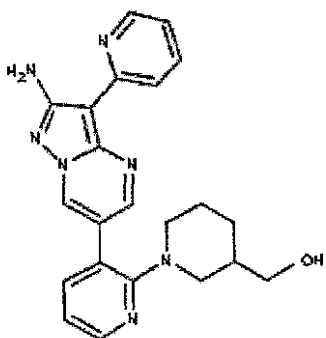
【 0 2 6 0】

【化 1 8 3】

化合物番号(V-)	化合物
267	
268	

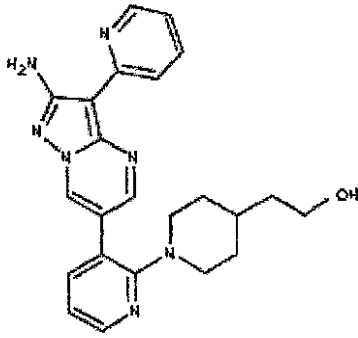
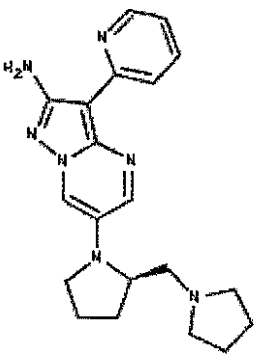
【 0 2 6 1】

【化 1 8 4】

化合物番号(V-)	化合物
269	 <chem>CC(=O)N1CCCN1c2ccc(nc2-c3cc4c(c3)c5cnc6ccccc65)n4</chem>
270	 <chem>OC1CCCN1c2ccc(nc2-c3cc4c(c3)c5cnc6ccccc65)n4</chem>

【 0 2 6 2】

【化 1 8 5】

化合物番号(V-)	化合物
271	
272	

【 0 2 6 3 】

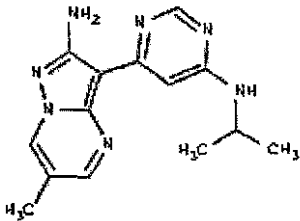
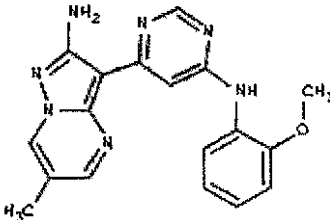
10

20

30

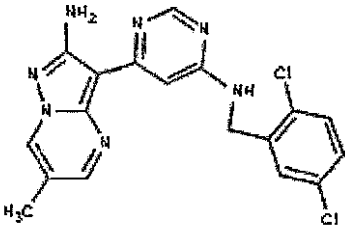
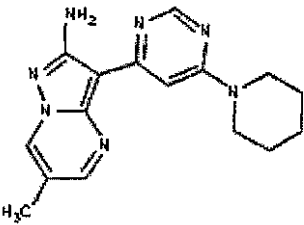
40

【化 1 8 6】

化合物番号(V-)	化合物
273	 <chem>CC(C)Nc1ncnc(C2=CN3C(=N)C=CC=C3N2)c1N</chem>
274	 <chem>COc1ccccc1Nc2ncnc(C3=CN4C(=N)C=CC=C4N3)c2N</chem>

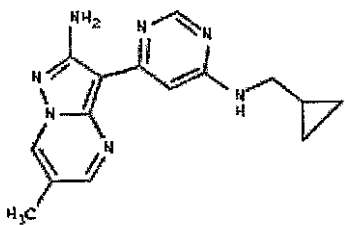
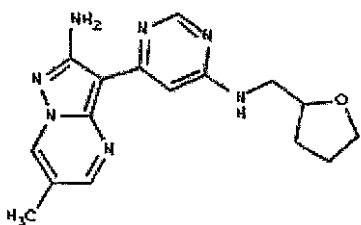
【 0 2 6 4】

【化 1 8 7】

化合物番号(V-)	化合物
275	
276	

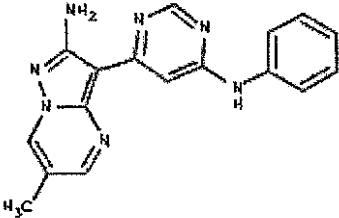
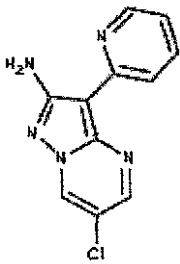
【 0 2 6 5 】

【化 1 8 8】

化合物番号(V-)	化合物
277	
278	

【 0 2 6 6 】

【化 1 8 9】

化合物番号(V-)	化合物
279	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2)C(=N1)C4=CC=CC(=C4)N</chem>
280	 <chem>Nc1c2nc3c(ncn3c2)C(=N1)C4=CC=CC(=C4)N</chem>

10

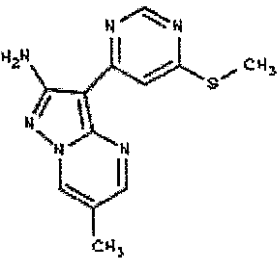
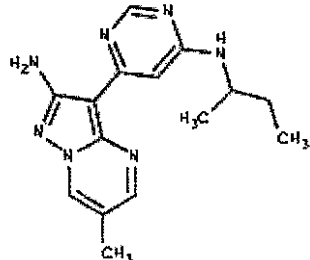
20

30

【 0 2 6 7 】

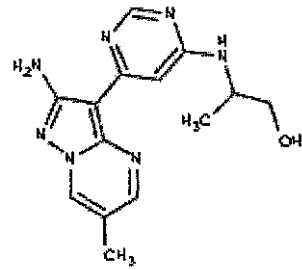
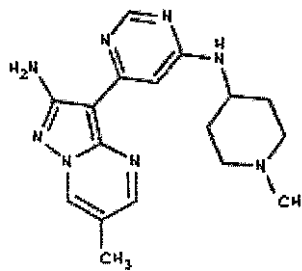
40

【化 1 9 0】

化合物番号(V-)	化合物
281	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2N)C(c4ccnc(C)S4)=N1</chem>
282	 <chem>CC(C)Nc1ccnc(C1=NC2=CC=CC=C2N2)N1</chem>

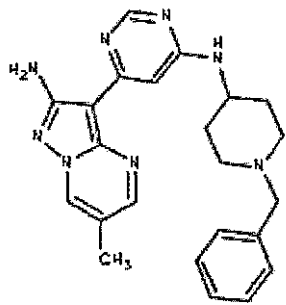
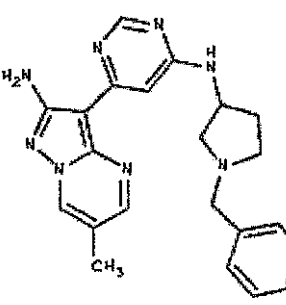
【 0 2 6 8】

【化 1 9 1】

化合物番号(V-)	化合物
283	
284	

【 0 2 6 9 】

【化 1 9 2】

化合物番号(V-)	化合物
285	 <p>Chemical structure of compound 285: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core with an amino group (H_2N) at position 7 and a methyl group (CH_3) at position 4. It is connected via a pyrimidin-2-yl group to a piperidine ring, which is further connected to a benzyl group.</p>
286	 <p>Chemical structure of compound 286: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core with an amino group (H_2N) at position 7 and a methyl group (CH_3) at position 4. It is connected via a pyrimidin-2-yl group to a pyrrolidine ring, which is further connected to a benzyl group.</p>

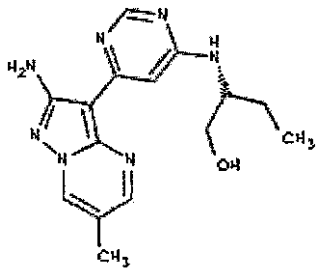
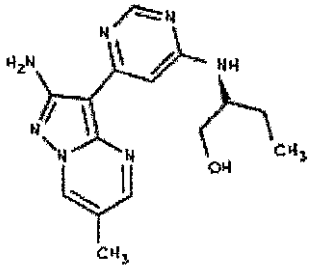
10

20

30

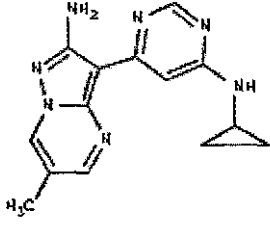
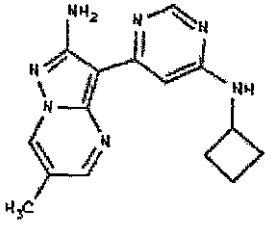
【 0 2 7 0 】

【化 1 9 3】

化合物番号(V-)	化合物
287	
288	

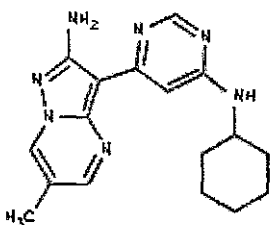
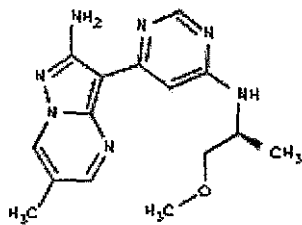
【 0 2 7 1】

【化 1 9 4】

化合物番号(V-)	化合物
289	 <chem>Cc1nc2c(ncn2c1N)C3=CN=C(NC4CC4)C3</chem>
290	 <chem>Cc1nc2c(ncn2c1N)C3=CN=C(NC4CCC4)C3</chem>

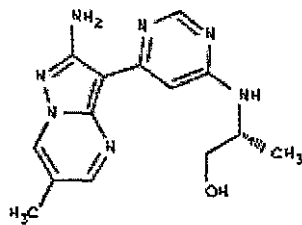
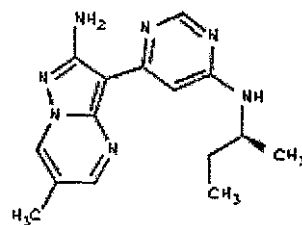
【 0 2 7 2 】

【化 1 9 5】

化合物番号(V-)	化合物
291	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2)C(=N1)c4cc(N)nc(NC5CCCCC5)n4</chem>
292	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2)C(=N1)c4cc(N)nc(NC(C)CO)n4</chem>

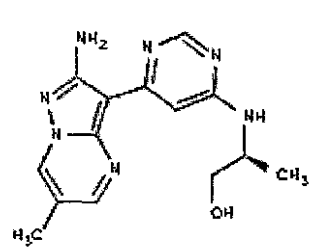
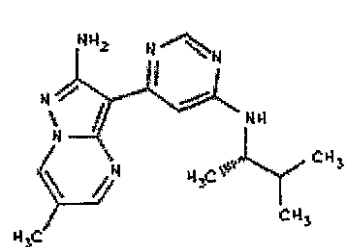
【 0 2 7 3 】

【化 1 9 6】

化合物番号(V-)	化合物
293	 <chem>Nc1nc2c(nc3cc(C)nc3n2)cc(C)cc1Nc4ccncc4</chem>
294	 <chem>Nc1nc2c(nc3cc(C)nc3n2)cc(C)cc1Nc4ccncc4</chem>

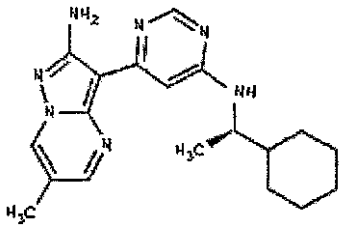
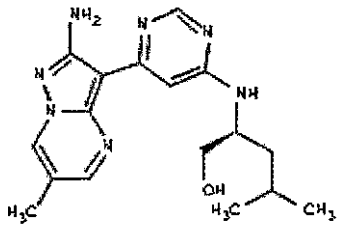
【 0 2 7 4】

【化 1 9 7】

化合物番号(V-)	化合物
295	 <chem>Nc1nc2c(cnc12)C3=CC=C(C)N=C3c4cc(CN(C)CO)ncn4</chem>
296	 <chem>Nc1nc2c(cnc12)C3=CC=C(C)N=C3c4cc(CN(C(C)C)C(C)C)ncn4</chem>

【 0 2 7 5】

【化 1 9 8】

化合物番号(V-)	化合物
297	
298	

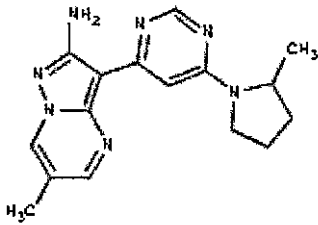
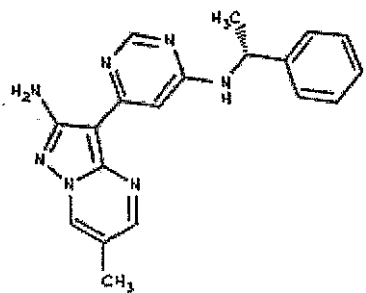
【 0 2 7 6 】

10

20

30

【化 1 9 9】

化合物番号(V-)	化合物
299	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2)C(=N1)C4=CN(C=C4)N5CC(C)CC5</chem>
300	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2)C(=N1)C4=CN(C=C4)NC5Cc6ccccc65</chem>

【 0 2 7 7 】

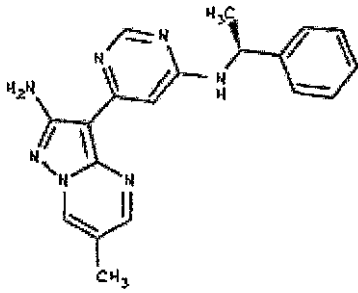
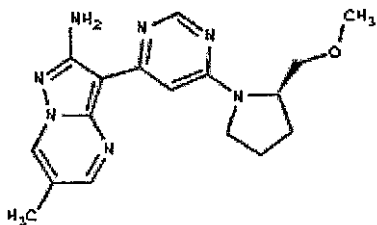
10

20

30

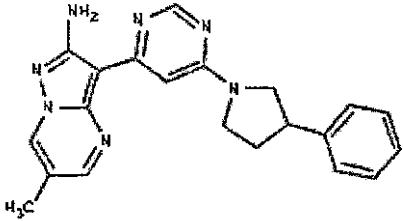
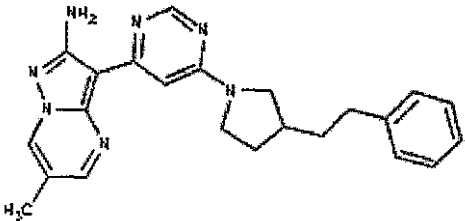
40

【化 2 0 0】

化合物番号(V-)	化合物
301	
302	

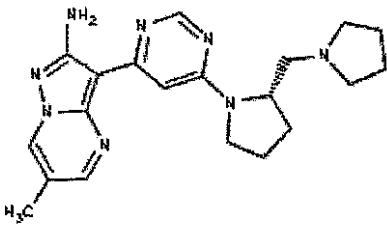
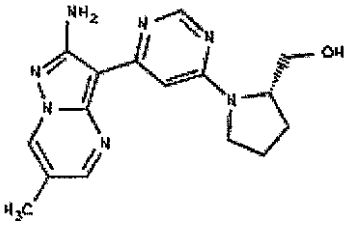
【 0 2 7 8】

【化 2 0 1】

化合物番号(V-)	化合物
303	 <p>Chemical structure of compound 303: A 4-methyl-5-amino-1H-imidazo[4,5-b]pyridine ring is connected at the 2-position to a pyrimidine ring. The pyrimidine ring is further connected at its 4-position to a 1-phenylpyrrolidine ring.</p>
304	 <p>Chemical structure of compound 304: A 4-methyl-5-amino-1H-imidazo[4,5-b]pyridine ring is connected at the 2-position to a pyrimidine ring. The pyrimidine ring is further connected at its 4-position to a 1-(2-phenylethyl)pyrrolidine ring.</p>

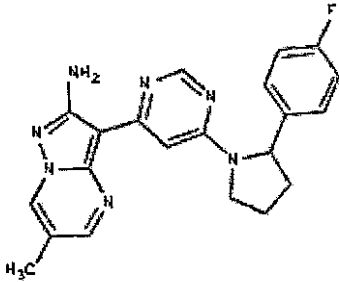
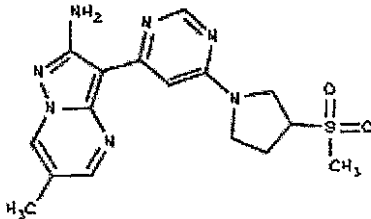
【 0 2 7 9】

【化 2 0 2】

化合物番号(V-)	化合物
305	
306	

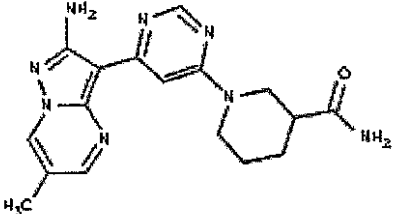
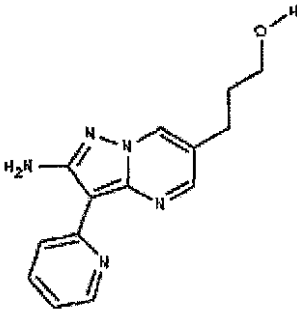
【 0 2 8 0】

【化 2 0 3】

化合物番号(V-)	化合物
307	
308	

【 0 2 8 1】

【化 2 0 4】

化合物番号(V-)	化合物
309	 <chem>Cc1cc2nc3c(nc12)C(=N3)C4=CC=CC=C4N5CCN(CC5)C(=O)N</chem>
310	 <chem>Nc1c2c(nc3c1ncn3C4=CC=CC=C4)C(=N2)CCO</chem>

【 0 2 8 2】

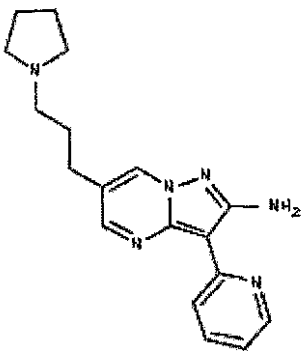
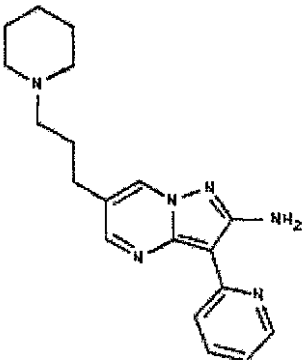
10

20

30

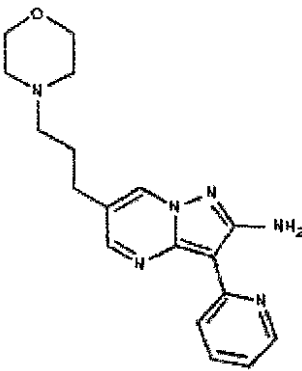
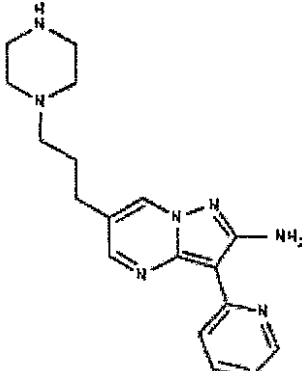
40

【化 2 0 5】

化合物番号(V-)	化合物
311	
312	

【 0 2 8 3】

【化 2 0 6】

化合物番号(V-)	化合物
313	 <chem>Nc1nc2cc(ccn2c1-c1ccccc1)CCCN3CCOCC3</chem>
314	 <chem>Nc1nc2cc(ccn2c1-c1ccccc1)CCCN3CCNCC3</chem>

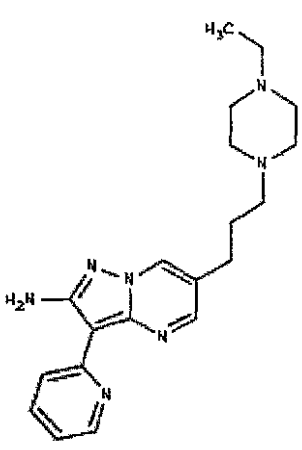
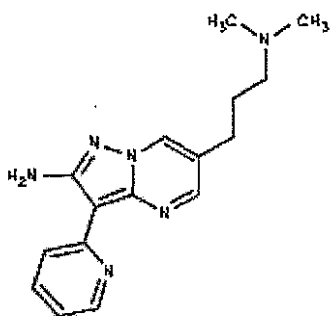
10

20

30

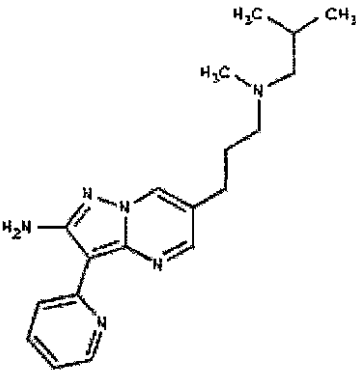
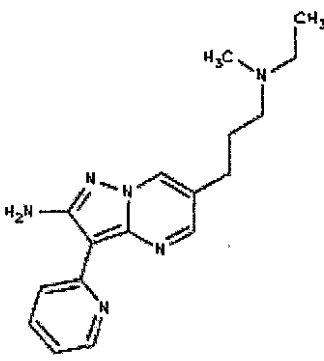
【 0 2 8 4】

【化 2 0 7】

化合物番号(V-)	化合物
315	 <chem>CCN1CCCN1CCCC2=CN3C(=N)C(=C2C4=CC=CC=N4)N3</chem>
316	 <chem>CN(C)CCCC2=CN3C(=N)C(=C2C4=CC=CC=N4)N3</chem>

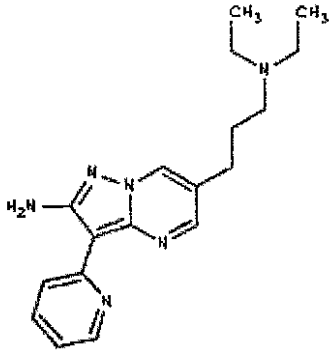
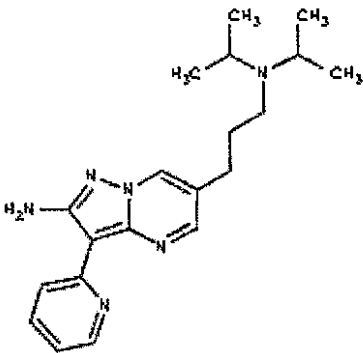
【 0 2 8 5】

【化 2 0 8】

化合物番号(V-)	化合物
317	
318	

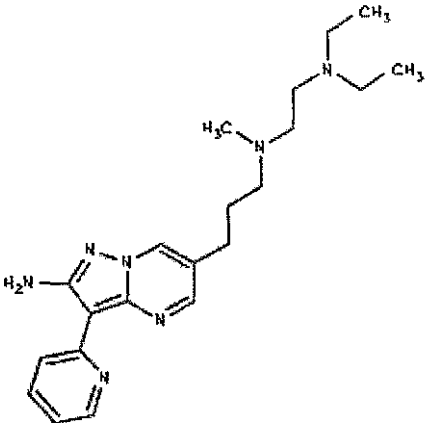
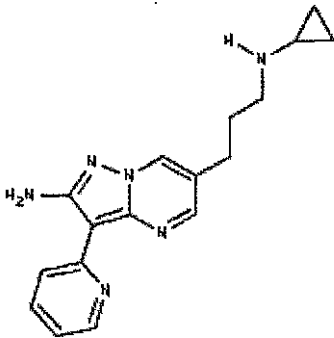
【 0 2 8 6】

【化 2 0 9】

化合物番号(V-)	化合物
319	 <chem>CCN(CC)CCCC1=CN2C(=NC(=C1)C2c3ccncc3)N</chem>
320	 <chem>CC(C)N(CC(C)C)CCCC1=CN2C(=NC(=C1)C2c3ccncc3)N</chem>

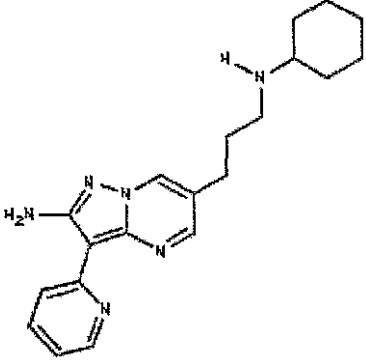
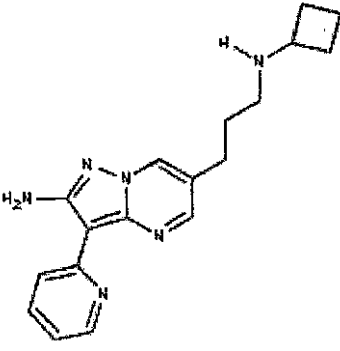
【 0 2 8 7】

【化 2 1 0】

化合物番号(V-)	化合物
321	
322	

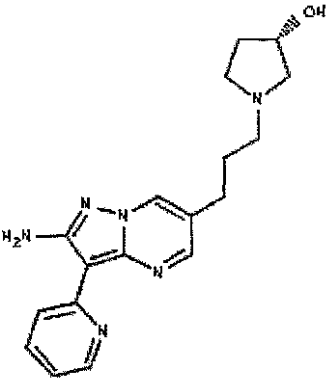
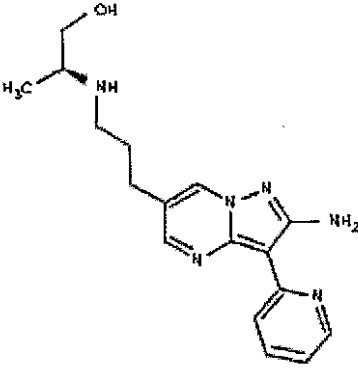
【 0 2 8 8】

【化 2 1 1】

化合物番号(V-)	化合物
323	
324	

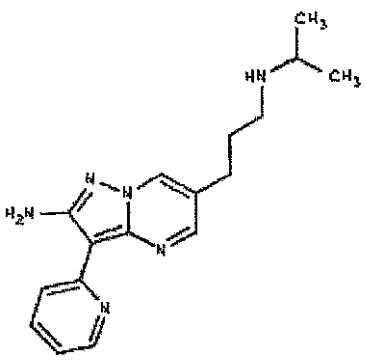
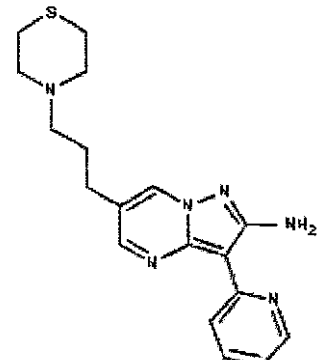
【 0 2 8 9 】

【化 2 1 2】

化合物番号(V-)	化合物
325	
326	

【 0 2 9 0】

【化 2 1 3】

化合物番号(V-)	化合物
327	 <chem>CCN(C)CCCc1cc2nc3c(nc12)c(N)cc3c4ccncc4</chem>
328	 <chem>CN1CCSCC1CCCc2cc3nc4c(nc23)c(N)cc4c5ccncc5</chem>

【 0 2 9 1】

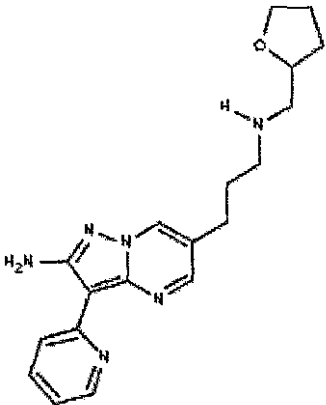
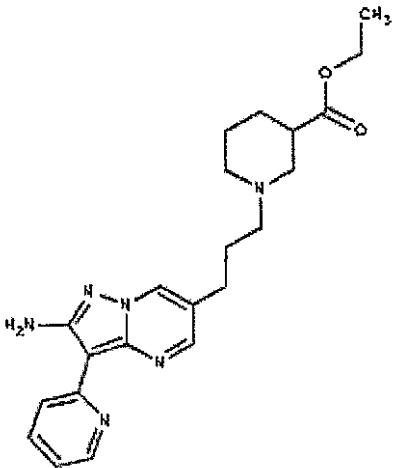
10

20

30

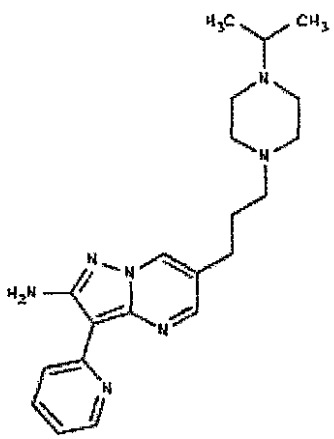
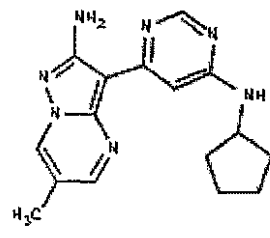
40

【化 2 1 4】

化合物番号(V-)	化合物
329	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3cccnc3n2CCCCNCC4OCCO4</chem>
330	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3cccnc3n2CCCCN4CCCCC4C(=O)OCC</chem>

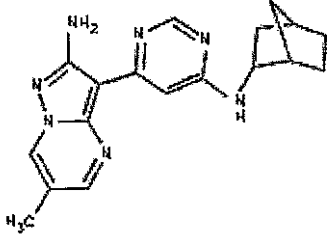
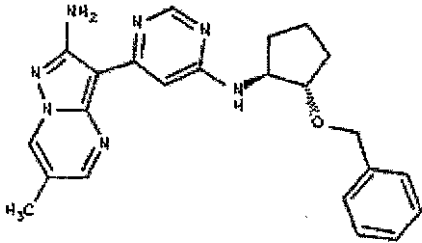
【 0 2 9 2】

【化 2 1 5】

化合物番号(V-)	化合物
331	
332	

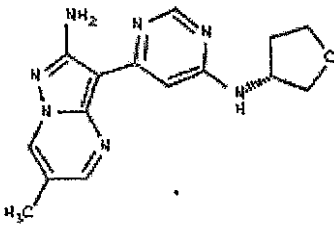
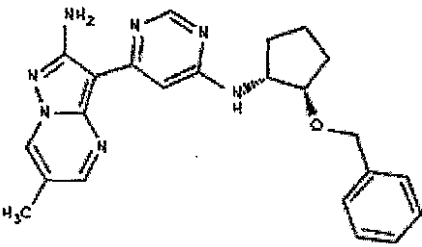
【 0 2 9 3】

【化 2 1 6】

化合物番号(V-)	化合物
333	
334	

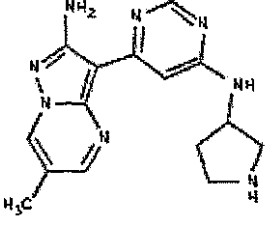
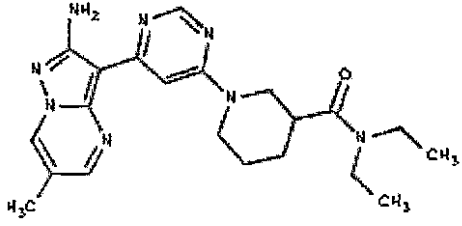
【 0 2 9 4】

【化 2 1 7】

化合物番号(V-)	化合物
335	
336	

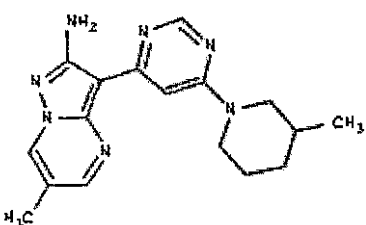
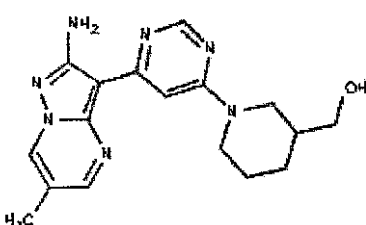
【 0 2 9 5】

【化 2 1 8】

化合物番号(V-)	化合物
337	
338	

【 0 2 9 6】

【化 2 1 9】

化合物番号(V-)	化合物
339	
340	

10

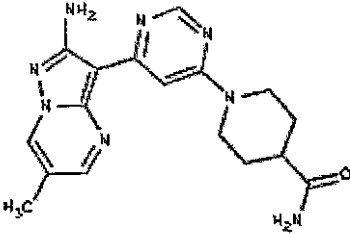
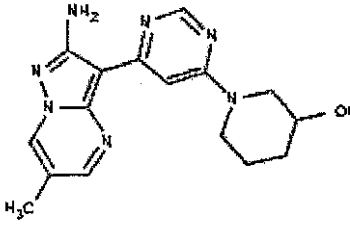
20

30

【 0 2 9 7 】

40

【化 2 2 0】

化合物番号(V-)	化合物
341	 <p>Chemical structure of compound 341: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine ring system with a methyl group at the 6-position and an amino group at the 3-position. This is connected at the 2-position to a pyrimidine ring, which is further connected at its 4-position to a piperidine ring. The piperidine ring has a carbonyl group at the 2-position, which is further substituted with an amino group.</p>
342	 <p>Chemical structure of compound 342: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine ring system with a methyl group at the 6-position and an amino group at the 3-position. This is connected at the 2-position to a pyrimidine ring, which is further connected at its 4-position to a piperidine ring. The piperidine ring has a hydroxyl group at the 2-position.</p>

【 0 2 9 8】

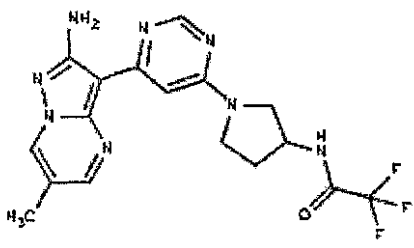
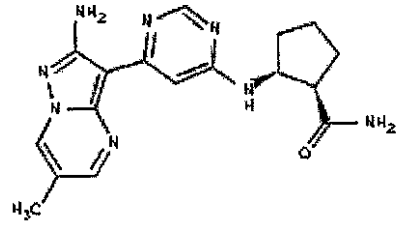
10

20

30

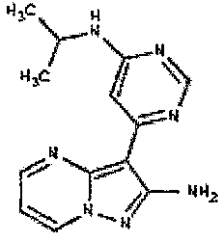
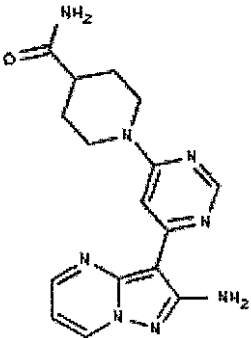
40

【化 2 2 1】

化合物番号(V-)	化合物
343	 <chem>Cc1nc2c(ncn2c1N)C3=CC=CC=N3N4C(=O)C(F)(F)F4</chem>
344	 <chem>Cc1nc2c(ncn2c1N)C3=CC=CC=N3N4C(=O)C(F)(F)F4</chem>

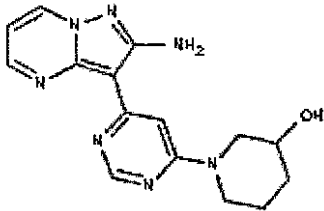
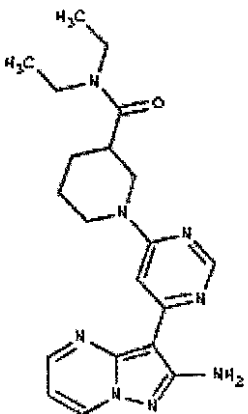
【 0 2 9 9 】

【化 2 2 2】

化合物番号(V-)	化合物
345	
346	

【 0 3 0 0】

【化 2 2 3】

化合物番号(V-)	化合物
347	
348	

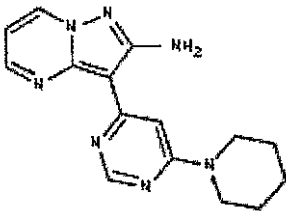
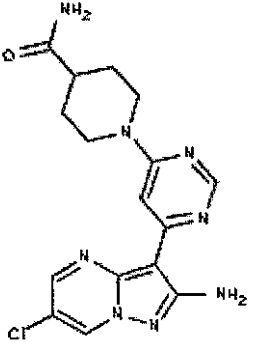
【 0 3 0 1】

10

20

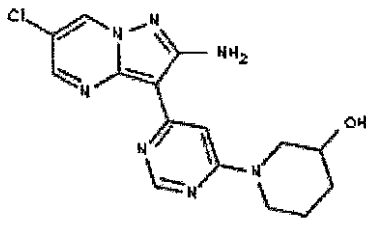
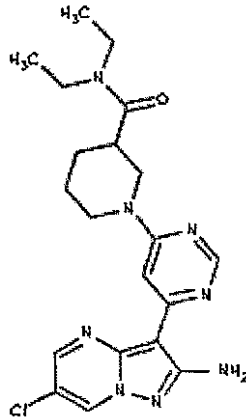
30

【化 2 2 4】

化合物番号(V-)	化合物
349	
350	

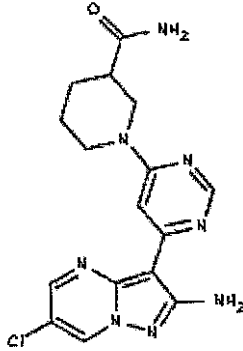
【 0 3 0 2】

【化 2 2 5】

化合物番号(V-)	化合物
351	 <chem>Nc1nc2cc(Cl)ncn2c1-c1ccn(c1)N2CCCCC2O</chem>
352	 <chem>CCN(CC)C(=O)C1CCCN1c1ccn(c1)-c1ccn(c1)-c2cc(Cl)ncn2N</chem>

【 0 3 0 3 】

【化 2 2 6】

化合物番号(V-)	化合物
353	

10

20

。

【0304】

先に検討したように、本発明は、プロテインキナーゼインヒビターである化合物を提供し、したがって、本発明の化合物は、自己免疫性、炎症性、増殖性あるいは高増殖性疾患、または免疫媒介性疾患を含む（ただしこれらに限定されない）疾患、障害および状態の治療に有用である。したがって、本発明の他の態様では、本明細書に記載の任意の化合物と、必要に応じて薬学的に受容可能な担体、アジュバントまたはベヒクルとを含む、薬学的に受容可能な組成物が提供される。いくつかの実施形態では、これらの組成物は、必要に応じてさらに、1種以上の追加治療剤を含む。

30

【0305】

また、本発明の化合物のある種のものは、治療のために遊離の形態で存在する可能性があり、あるいは適正な場合は、その薬学的に受容可能な誘導体として存在する可能性があることは理解されるであろう。本発明によれば、薬学的に受容可能な誘導体としては、薬学的に受容可能な塩類、エステル類、そのようなエステルの塩類、またはそれを必要とする患者への投与の時、本明細書の別の箇所で記載したような化合物、または代謝物質あるいはその残物として、直接的または間接的に提供しうる、他の任意の付加物または誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0306】

本明細書で使用する用語「薬学的に受容可能な塩」は、妥当な医学的範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを起こすことなくヒトおよび下等動物の組織と接触して使用するのに適し、合理的な効果/リスク比に見合う塩を言う。「薬学的に受容可能な塩」は、本発明化合物の任意の無毒性塩またはエステルの塩であって、受容者に投与する時、本発明の化合物または抑制的活性代謝物またはその残物を、直接的にも間接的にも提供しうる塩を意味する。本明細書で使用する用語「抑制的活性代謝物またはその残物」は、代謝物またはその残物も、T e cファミリー（たとえば、T e c、B t k、I t k / E m t / T s k、B m x、T x k / R l k）プロテインキナーゼ、A u r o r aファミリーキナーゼまたはc - M e tのインヒビターであることを意味する。

40

【0307】

50

薬学的に受容可能な塩類は、業界でよく知られている。たとえば、S. M. Bergeらは、薬学的に受容可能な塩類をJ. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19に詳細に記載し、この内容は参照によって本明細書に組み入れられる。本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩類として、適切な無機および有機酸および塩基から誘導されるものが挙げられる。薬学的に受容可能な無毒性酸付加塩の例として、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸のような無機酸、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸およびマロン酸のような有機酸とでまたはイオン交換法のような業界で使用されている他の方法を使用して、形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に受容可能な塩類として、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンエタンスルホン酸塩、ラク トビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩、などが挙げられる。適した塩基から誘導される塩類として、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩および $N^+(C_{1-4} \text{アルキル})_4$ 塩が挙げられる。また、本発明は、本明細書で開示する任意の塩基性窒素含有基を含む化合物の四級化も想定する。水溶性または油性または分散性生成物を、そのような四級化によって得てもよい。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩として、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。さらに、薬学的に受容可能な塩類には、適切な場合は、ハロゲン化物イオン、水酸化物イオン、カルボン酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、低級アルキルスルホン酸イオンおよびアリールスルホン酸イオンのような対イオンを使用して形成される、非毒性アンモニウムカチオン、四級アンモニウムカチオンおよびアミンカチオンが挙げられる。

【0308】

先に記載したように、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、付加的に、薬学的に受容可能な担体、アジュバントまたはベヒクルを含み、これらとして、本明細書で使用するように、所望する特定の投与形態に適するように、ありとあらゆる溶剤、希釈剤あるいは他の液体ベヒクル、分散または懸濁補助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤、または乳化剤、防腐剤、固形バインダーおよび滑沢剤などが挙げられる。Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16編, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)には、薬学的に受容可能な組成物に配合に使用される種々の担体および公知のその製造技術が記載されている。たとえば、薬学的に受容可能な組成物の任意の他の成分(複数を含む)により、任意の望ましくない効果を生み出す、さもなければ、有害なやり方による相互作用により、任意の従来の担体媒体が本発明の化合物と相溶しない範囲を除いて、その使用は、本発明の範囲内にあると意図する。薬学的に受容可能な担体として役立つ物質のいくつかの例として、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レクチン、血清タンパク質、たとえばヒト血清アルブミン、緩衝物質、たとえば、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸またはソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩類または電解質、たとえば、硫酸プロタミン、リン酸水素2ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイダルシリカ、トリケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、羊毛脂、糖類、たとえば、ラクトース、グルコースおよびサッカロース；デンプン、たとえば、トウモロコシデンプン、およびジャガイモデンプン；セルロー

スおよびその誘導体、たとえば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース；粉末状トラガcant；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、たとえば、ココアバターおよび座剤用ワックス；油、たとえば、ピーナツ油、綿実油；サフラワー油；ごま油；オリーブ油；コーン油および大豆油；グリコール類；たとえば、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコール；エステル類、たとえば、オレイン酸エチル、およびラウリン酸エチル；カンテン；緩衝剤、たとえば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；アルギン酸；発熱物質を持たない水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコールおよびリン酸塩緩衝溶液が挙げられ、さらに、他の非毒性相溶性滑沢剤、たとえば、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、さらに、着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味料、香料および芳香剤を挙げることができ（ただしこれらに限定されない）、また、防腐剤および抗酸化剤も配合者の判断にしたがって、本組成物中に存在させることが可能である。

10

【0309】

さらに別の態様では、Tecファミリー（たとえば、Tec、Btk、Itk/Emt/Tsk、Bmx、Txk/Rlk）媒介性疾患、Auroraファミリー媒介性疾患またはc-Met媒介性疾患を治療するまたは重篤度を軽減するための方法であって、有効量の化合物または化合物を含む薬学的に受容可能な組成物を、それを必要とする対象に投与する工程を含む方法が提供される。本発明のいくつかの実施形態では、化合物または薬学的に受容可能な組成物の「有効量」は、Tecファミリー（たとえば、Tec、Btk、Itk/Emt/Tsk、Bmx、Txk/Rlk）媒介性疾患、Auroraファミリー媒介性疾患またはc-Met媒介性疾患に有効な量を言う。化合物および組成物は、本発明の方法に従って、Tecファミリー（たとえば、Tec、Btk、Itk/Emt/Tsk、Bmx、Txk/Rlk）媒介性疾患、Auroraファミリー媒介性疾患またはc-Met媒介性疾患を治療するまたは重篤度を軽減するために有効な任意の量および任意の投与経路を使用して投与してもよい。正確な必要量は、種類、年齢、対象の一般的状態、感染の重篤度、特定の薬剤、その投与モードなどに影響され、対象によって変わるであろう。本発明の化合物は、投与の容易性および用量の均一性のため、用量単位形態で配合するのが好ましい。本明細書で使用する表現「用量単位形態」は、患者を治療するのに適した薬剤の物理的な分離単位を言う。しかし、本発明の化合物および組成物の毎日の使用量の合計は、医者に参加させ、妥当な医学的範囲内で決定されると理解されるであろう。特定の患者または生物用の具体的な有効用量濃度は、治療する障害および障害の重篤度；使用する具体的な化合物の活性；使用する具体的な組成物；年齢、体重、一般的健康、性別および患者の食事；投与の時間、投与経路および使用する具体的な化合物の排出速度；治療期間；使用する具体的な化合物と組み合わせるいは同時に使用する薬剤、その他薬品業界でよく知られた要因など、種々の要因に依存する。本明細書で使用する用語「患者」は、動物、好ましくは哺乳類、最も好ましくはヒトを意味する。

20

30

【0310】

本発明の薬学的に受容可能な組成物は、治療される感染の重篤度に応じて、ヒトおよび他の動物に、経口的に、直腸経由で、非経口的に、大槽内に、経膈的に、腹腔内に、局所的に（粉末、軟膏または点滴剤として）、経口用スプレーまたは経鼻スプレーとして口腔内などに投与することができる。いくつかの実施形態では、本発明の化合物を、1日当たり対象の体重 1 kg あたり約 $0.01\text{ mg} \sim$ 約 50 mg 、好ましくは約 $1\text{ mg} \sim$ 約 25 mg を、1日1回またはそれ以上の用量濃度で、経口的にまたは非経口的に投与し、所望の治療効果を得てもよい。

40

【0311】

経口投与用の液体投与形態として、薬学的に受容可能な乳剤、ミクロ乳剤、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシル剤が挙げられるが、これらに限定されない。活性化化合物に加えて、液体投与形態は、水または他の溶剤、可溶化剤および乳化剤のような業界で通常使用されている不活性希釈剤、たとえば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコ

50

ール、1, 3 - ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ひまし油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、これらの混合物を含んでもよい。また、不活性希釈剤の他に、経口組成物は、アジュバント、たとえば、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、調味剤、芳香剤を含みうる。

【0312】

注射調製剤、たとえば、無菌注射用水性または油性懸濁液は、適切な分散または湿潤剤および懸濁剤を使用する公知の技術に従って、配合してもよい。また、無菌注射用調製剤は、無毒性の非経口的に許容しうる希釈剤または溶剤中の無菌注射用溶液、懸濁液または乳液、たとえば、1, 3 - ブタンジオールの溶液であってもよい。水、リンゲル液、U.S.P. および等張塩化ナトリウム溶液が、使用してもよい、許容しうるベヒクルおよび溶剤に入る。さらに、無菌不揮発性油は、溶剤または懸濁媒体として従来から使用されている。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含む任意の無刺激不揮発性油を使用することができる。さらに、オレイン酸のような脂肪酸も注射用調製剤において使用される。

【0313】

注射用製剤は、たとえば、細菌固定フィルターを通する過によって、または使用の前に無菌水または他の無菌注射用媒体に溶解または分散しうる無菌固体組成物の形で、滅菌剤を組み込むことによって滅菌することができる。

【0314】

本発明の化合物の効果を長引かせるために、皮下的または筋肉注射からの化合物の吸収を遅くすることが望ましいことが多い。これは、難水溶性の結晶または非晶形物質の液体懸濁液を使用することによって、達成してもよい。化合物の吸収速度は、溶解速度により、言い換えると結晶サイズおよび結晶形による。あるいは、非経口的に投与された化合物形態を遅れて吸収させるのは、化合物を油性ベヒクルに溶解または懸濁させることによって達成する。注射用デポー形態は、ポリラクチド - ポリグリコリドのような生物分解性ポリマー中で化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって製造する。化合物のポリマーに対する比、および使用される特定のポリマーの特性に依存して、化合物放出の速度を制御することができる。他の生物分解性ポリマーの例として、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。また、デポー注射用製剤は、体組織に適合性のあるリポソームまたはマイクロ乳液中に化合物を包括することによって製造する。

【0315】

直腸または経膈投与用の組成物は、本発明の化合物を、室温では固体であるが体温では液体となり、したがって直腸または膈内で溶け、活性化化合物が放出する、ココアバター、ポリエチレングリコールまたは座剤用ワックスのような、適切な無刺激性賦形剤または担体とを混合することによって製造することができる座剤が好ましい。

【0316】

経口投与用の固体投与形態としては、カプセル、錠剤、ピル、粉末剤および顆粒剤が挙げられる。そのような固体投与形態では、活性化化合物を、たとえば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムのような少なくとも1種の不活性な薬学的に受容可能な賦形剤または担体、および/または a) デンプン、ラクトース、サッカロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸のような充填剤または増量剤、b) たとえば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、サッカロースおよびアカシアのようなバインダー、c) グリセロールのような湿潤剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩および炭酸ナトリウムのような崩解剤、e) パラフィンのような溶解遅延剤、f) 四級アンモニウム化合物のような吸収促進剤、g) たとえば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールのような湿潤剤、h) カオリンおよびベントナイトクレイのような吸収剤、および i) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムのような滑沢剤、およびこれらの混合物と混合する。ま

た、カプセル、錠剤およびピルの場合は、投与形態は緩衝剤を含んでもよい。

【0317】

また、類似のタイプの固体組成物も、ラクトースまたは乳糖、および高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いた充填剤として、ソフトおよびハードゼラチンカプセル中で使用してもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル、ピルおよび顆粒剤の固体投与形態は、腸溶皮膜および他の医薬製造業界においてよく知られている皮膜のような皮膜およびシェルを使用して製造することができる。これらは、必要に応じて、乳白剤を含んでもよく、また、活性成分（複数を含む）だけを、あるいは優先的に、ある腸管部で、必要に応じて徐放方式で放出する組成物である可能性もある。使用することのできる埋封組成物の例として、重合体物質およびワックスが挙げられる。また、類似のタイプの固体組成物を、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールなどのような賦形剤を使用するソフトおよびハードゼラチンカプセル中で、充填剤として使用してもよい。

10

【0318】

また、活性化化合物は、先に記載した1種以上の賦形剤を持つ、マイクロカプセル中に存在することもできる。錠剤、糖衣錠、カプセル、ピルおよび顆粒剤の固体投与形態は、腸溶皮膜、放出制御皮膜および他の医薬製造業界においてよく知られている皮膜のような皮膜およびシェルを使用して製造することができる。そのような固体投与形態において、活性化化合物は、サッカロース、ラクトースまたはデンプンのような少なくとも1種の希釈剤と混合してもよい。また、そのような投与形態は、一般的慣例のように、不活性希釈剤以外の付加的な物質、たとえば、錠剤成形用滑沢剤および他の錠剤成形用補助剤、たとえば、ステアリン酸マグネシウムおよび微晶質セルロースを含んでもよい。カプセル、錠剤およびピルの場合、該投与形態は、緩衝剤も含んでもよい。これらは、必要に応じて、乳白剤を含んでもよく、また、活性成分（複数を含む）だけを、あるいは優先的に、ある腸管部で、必要に応じて徐放方式で放出する組成物である可能性もある。使用することのできる埋封組成物の例として、重合体物質およびワックスが挙げられる。

20

【0319】

本発明の化合物の局所的または経皮的投与の投与形態として、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末剤、溶液、スプレー、吸入薬、またはパッチが挙げられる。活性化化合物は、無菌状態で、薬学的に受容可能な担体および要求に応じて必要な防腐剤または緩衝剤と、混合される。また、眼病薬剤、点耳剤および点眼剤も、本発明の範囲内であるように意図される。さらに、本発明は、化合物の身体への制御された送達を提供する追加の利点を持つ経皮的パッチの使用も意図する。そのような投与形態は、適正な媒体中に化合物を溶解または調剤することによって製造することができる。また、吸収促進剤も、皮膚を通して化合物の流入を増加するために使用することができる。速度は、速度制御膜を備えることによって、化合物をポリマーマトリックスまたはゲルに分散させることによって制御することができる。

30

【0320】

先に一般的に記載したように、本発明の化合物は、プロテインキナーゼインヒビターとして有用である。一実施形態では、本発明の化合物および組成物は、1種以上のT e cファミリー（たとえば、T e c、B t k、I t k / E m t / T s k、B m x、T x k / R l k）キナーゼ、A u r o r aファミリーキナーゼまたはc - M e tファミリーキナーゼのインヒビターであり、したがって、如何なる特定の理論にも縛られるつもりはないが、該化合物および組成物は、1種以上のT e cファミリー（たとえば、T e c、B t k、I t k / E m t / T s k、B m x、T x k / R l k）キナーゼ、A u r o r aファミリーキナーゼまたはc - M e tの活性が、疾患、状態または障害に関与する、疾患、状態または障害を治療するまたは重篤度を軽減するのに特に有用である。また、T e cファミリー（たとえば、T e c、B t k、I t k / E m t / T s k、B m x、T x k / R l k）キナーゼ、A u r o r aファミリーキナーゼまたはc - M e tの活性が、特定の疾患、状態または障害に関与する場合、該疾患、状態または障害を、「T e cファミリー（たとえば、T e c、B t k、I t k / E m t / T s k、B m x、T x k / R l k）媒介性疾患」、「A u

40

50

r o r aファミリー媒介性疾患」または「c - M e t 媒介性疾患」または疾患症状とも言う。したがって、別の態様において、本発明は、1種以上のT e cファミリー（たとえば、T e c、B t k、I t k / E m t / T s k、B m x、T x k / R l k）キナーゼ、A u r o r aファミリーキナーゼまたはc - M e tの活性化が疾患状態に關与する疾患、状態または障害を治療するまたは重篤度を軽減する方法を提供する。

【0321】

T e cファミリー（たとえば、T e c、B t k、I t k / E m t / T s k、B m x、T x k / R l k）キナーゼ、A u r o r aファミリーキナーゼまたはc - M e tのインヒビターとして、本発明で利用される化合物の活性は、インビトロ、インビボまたは細胞株において分析してもよい。インビトロアッセイとして、活性化T e cファミリー（たとえば、T e c、B t k、I t k / E m t / T s k、B m x、T x k / R l k）キナーゼ、A u r o r aファミリーキナーゼまたはc - M e tのリン酸化活性あるいはA T Pアーゼ活性の抑制を測定するアッセイを含む。代替りのインビトロアッセイとして、T e cファミリー（たとえば、T e c、B t k、I t k / E m t / T s k、B m x、T x k / R l k）キナーゼ、A u r o r aファミリーキナーゼまたはc - M e tに結合するインヒビターの能力の定量化がある。インヒビター結合は、結合の前にインヒビターに放射性ラベルをつけ、インヒビター/キナーゼ複合体を単離し、結合した放射性ラベルの量を定量することによって、測定してもよい。あるいは、インヒビター結合を、新しいインヒビターを、公知の放射性リガンドに結合したT e cファミリー（たとえば、T e c、B t k、I t k / E m t / T s k、B m x、T x k / R l k）キナーゼ、A u r o r aファミリーキナーゼまたはc - M e tと一緒に培養する競争実験を行うことによって、測定してもよい。

【0322】

本明細書で使用する用語「測定可能に抑制する」は、本発明の化合物と関心のあるキナーゼとを含むサンプルと、キナーゼを含むが該化合物を含まない等価サンプルとの間のキナーゼ活性における測定可能な変化を意味する。

【0323】

本明細書で使用する用語「T e cファミリーチロシンキナーゼ媒介性状態」は、T e cファミリーキナーゼがある役割を果たす任意の疾患または他の悪い状態を意味する。そのような状態として、自己免疫性、炎症性、増殖性および高増殖性疾患、ならびに移植臓器または組織の拒絶反応および後天性免疫不全症候群（A I D S）を含む免疫媒介性疾患が挙げられるが、これらに限定されない。

【0324】

たとえば、T e cファミリーチロシンキナーゼが媒介する状態として、気管支喘息を含む可逆的な閉塞性気道疾患を含む呼吸器官の疾患（限定ではない）、たとえば、喘息、アレルギー、内因性喘息、外因性喘息および粉塵喘息、特に、慢性または難治性喘息（たとえば、遅延型気道過敏性喘息）および気管支炎が挙げられる。さらに、T e cファミリーチロシンキナーゼ疾患として、鼻粘膜の感染、たとえば、急性鼻炎、アレルギー性、萎縮性鼻炎、および乾酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、化膿性鼻炎、乾燥性鼻炎および薬物性鼻炎を含む慢性鼻炎；クレープ性鼻炎、線維性鼻炎および偽膜性鼻炎を含む膜性鼻炎ならびに腺病性鼻炎、神経性鼻炎（花粉症）および血管運動性鼻炎を含む季節性鼻炎、サルコイドーシス、農夫肺および関連疾患、肺線維症、および特発性間質性肺炎を特徴とする状態が挙げられるが、これらに限定されない。

【0325】

また、T e cファミリーチロシンキナーゼ媒介性状態には、関節リウマチ（中のパンプス形成）、血清反応清陰性脊椎関節症（強直性脊椎炎、乾癬性関節炎およびライター病を含む）、ベーチェット病、シェーグレン症候群、および全身性硬化症を始めとする骨および関節の疾患（これらに限定されない）も含む。

【0326】

また、T e cファミリーキナーゼ媒介性状態は、乾癬、全身性硬化症、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎および他の湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、偏平苔癬、天痘瘡、水疱性天

10

20

30

40

50

痘瘡、表皮水疱症、じんま疹、皮膚脈管炎、血管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、ブドウ膜炎、脱毛症、局所性および春季結膜炎（これらに限定されない）を始めとする皮膚の疾患および障害も含む。

【0327】

また、T e c ファミリーチロシンキナーゼ媒介性状態には、セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、膵臓炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、たとえば偏頭痛、鼻炎および湿疹のような腸管から離れた影響のある食品関連アレルギー（これらに限定されない）を始めとする胃腸管の疾患および障害も含む。

【0328】

また、T e c ファミリーチロシンキナーゼ媒介性状態は、多発性硬化症、アテローム性硬化症、後天性免疫不全症候群（A I D S）、紅斑性狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、I型糖尿病、ネフローゼ症候群、好酸球増加性筋膜炎、高I g E症候群、らい腫らい、セザリー症候群および特発性血小板減少性紫斑病、血管形成、腫瘍（たとえば、白血病、リンパ腫）、アテローム性動脈硬化症および全身性紅斑性狼瘡後の再狭窄（これらに限定されない）を始めとする他の組織および全身疾患の疾患および障害も含む。

【0329】

また、T e c ファミリーチロシンキナーゼ媒介性状態は、たとえば腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚および角膜の移植後の急性および慢性同種移植拒絶、ならびに慢性対宿主性移植片病（これらに限定されない）を始めとする同種移植拒絶を含む。

【0330】

他の実施形態によれば、本発明は、A u r o r a - 媒介性状態を治療または予防する方法であって、前記医薬組成物の1つを患者に投与する工程を含む方法を提供する。

【0331】

該方法は、乳癌、結腸癌、前立腺癌、皮膚癌、膵臓癌、脳腫瘍、尿生殖器癌、リンパ管系癌、胃癌、喉頭癌、ならびに肺腺癌および小細胞肺癌を始めとする肺癌を含む癌、脳卒中、糖尿病、骨髄腫、肝臓肥大、心臓肥大、アルツハイマー病、嚢胞性線維症およびウィルス病、または上記の特定の任意の疾患または障害から選択される状態を治療または予防するために使用されるのが好ましい。

【0332】

他の実施形態によれば、本発明は、生物学的サンプル中のc - M e t キナーゼ活性を抑制する方法であって、該生物学的サンプルを本発明の化合物または該化合物を含む組成物と接触させる工程を含む方法に関する。

【0333】

他の実施形態によれば、本発明は、患者のc - M e t キナーゼ活性を抑制する方法であって、該患者に本発明の化合物または該化合物を含む組成物を投与する工程を含む方法に関する。

【0334】

本明細書で使用する用語「c - M e t 媒介性疾患」または「c - M e t 媒介性状態」は、c - M e t がある役割を果たすことが知られている任意の疾患状態または他の悪い状態を意味する。また、用語「c - M e t 媒介性疾患」または「c - M e t 媒介性状態」は、c - M e t インヒビター治療によって軽減する疾患または状態を意味する。そのような状態として、腎臓癌、胃癌、結腸癌、脳腫瘍、乳癌、前立腺癌、肺癌、多形グリア芽腫、アテローム性硬化症、肺腺癌、臓器移植、アレルギー障害および自己免疫性障害に伴う状態が挙げられるが、これらに限定されない。

【0335】

用語「c - M e t」は、「c M e t」、「M E T」、「M e t」または他の当業者に公知の意味と同義である。

【0336】

一実施形態によれば、本発明は、治療または軽減を必要とする患者の腎臓癌、胃癌、結

10

20

30

40

50

腸癌、脳腫瘍、乳癌、前立腺癌、肺癌、多形グリア芽腫、アテローム性硬化症、肺腺維症、臓器移植、アレルギー障害または自己免疫性障害に伴う状態を治療するまたは重篤度を軽減する方法であって、該患者に本発明の化合物またはその組成物を投与する工程を含む方法に関する。

【0337】

代わりの実施形態では、本発明は、治療または軽減を必要とする患者の胃癌または脳腫瘍を治療するまたは重篤度を軽減する方法であって、本発明の化合物またはその組成物を、該患者に投与する工程を含む方法に関する。

【0338】

他の実施形態によれば、本発明は、治療または軽減を必要とする患者の腎臓癌を治療するまたは重篤度を軽減する方法であって、本発明の化合物またはその組成物を、該患者に投与する工程を含む方法に関する。

10

【0339】

さらに他の実施形態によれば、本発明は、治療または軽減を必要とする患者の胃癌を治療するまたは重篤度を軽減する方法であって、本発明の化合物またはその組成物を、該患者に投与する工程を含む方法に関する。

【0340】

本発明の他の態様は、抑制を必要とする患者の腫瘍転移を抑制する方法であって、本発明の化合物またはその組成物を、該患者に投与する工程を含む方法に関する。

【0341】

20

本明細書で使用する用語「生物学的サンプル」は、生存生物外のサンプルを意味し、細胞培養物またはその抽出物；哺乳類またはその抽出物から得られた生検物質；および血液、唾液、尿、便、精液、涙あるいは他の体液およびこれらの抽出物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0342】

プロテインキナーゼの抑制、たとえば、生物学的サンプル中の c - M e t 活性の抑制は、当業者に知られた種々の目的に有用である。そのような目的の例として、輸血、臓器移植、生体試料保管および生物学的アッセイが挙げられるが、これらに限定されない。

【0343】

本発明の他の実施形態は、患者のプロテインキナーゼ活性を抑制する方法であって、本発明の化合物または該化合物を含む組成物を患者に投与する工程を含む方法に関する。該プロテインキナーゼとして、先に列挙したプロテインキナーゼが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0344】

本発明の化合物および薬学的に受容可能な組成物は、複合治療に使用することができる、すなわち、化合物および薬学的に受容可能な組成物を、1種以上のほかの所望の治療または医薬的処置と同時に、その前に、あるいは続けて投与することができることは理解されるであろう。組合せレジメンにおいて使用されるセラピー（治療または処置）は、所望の治療および/または処置と、達成される所望の治療効果との適合性が考慮されるだろう。使用されるセラピーは、同じ障害（たとえば、本発明の化合物を、同じ障害を治療するために使用される他の薬剤とともに同時に投与してもよい）のための所望の効果を達成してもよいが、異なる効果（たとえば、任意の悪影響の制御）を達成してもよいことは理解されるであろう。本明細書で使用する、特定の疾患または状態を治療または予防するために通常投与する追加の治療剤は、「治療される疾患または状態に適合している」ものとして知られている。

40

【0345】

たとえば、化学療法剤または抗細胞増殖剤を、増殖性疾患および癌を治療するために使用される本発明の化合物と組み合わせてもよい。公知の化学療法剤の例として、たとえば本発明の抗癌剤と組み合わせ使用してもよい他の治療または抗癌剤が挙げられ、たとえば、外科治療、放射線治療（数少ない例ではあるが、2、3挙げると、線照射、中性

50

子ビーム放射線治療、電子ビーム放射線治療、プロトン治療、気管支内レーザー治療および全身性放射線アイソトープ治療)、内分泌腺治療、生物学的反応変性剤(2、3例を挙げるとインターフェロン、インターロイキンおよびがん細胞壊死因子(TNF))、加温療法あるいは寒冷治療、任意の悪影響を弱める薬剤(たとえば、制吐剤)、および他の認可された化学治療薬、たとえば(これらに限定されない)、アルキル化薬(メクロレタミン、クロラムブシル、シクロフォスファミド、メルファラン、イフォスファミド)、抗代謝物(メトレキセート)、プリンアンタゴニストおよびピリミジンアンタゴニスト(6-メルカプトプリン、5-フルオロウラシル、シタラビル、ゲムシタビン)、紡錘体阻害剤(ビンブラスチン、ビンクリスチン、ピノレルビン、パクリタクセル)、ポドフィロトキシン(エトポシド、イリノテカン、トポテカン)、抗生物質(ドキシソルピシン、ブレオマイシン、マイトマイシン)、ニトロソウレア(カルムスチン、ロムスチン)、無機イオン(シスプラチン、カルボプラチン)、酵素(アスパラギナーゼ)ならびにホルモン(タモキシフェン、ロイプロリド、フルタミドおよびメゲストール)、G l e e v e c (登録商標)、アドリアマイシン、デキサメタゾンおよびシクロフォスファミドが挙げられるが、これらに限定されない。最新の癌治療のより包括的な議論に関しては、<http://www.nci.nih.gov/>、<http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>のFDAが認可した腫瘍薬剤のリスト、およびThe Merck Manual, 第17編、1999を参照のこと。これらの中身は全て参照によって本明細書に組み入れられる。

【0346】

他の薬剤の他の例として、本発明のインヒビターは、アリセプト(登録商標)およびExelon(登録商標)のようなアルツハイマー病の治療; L-DOPA/カルビドーパ、エンタカポン、ロピニロール、プラミベキソール、プロモクリプチン、プルゴリド、トリヘキセフェンジルおよびアマンタジンのようなパーキンソン病の治療剤; インターフェロン(たとえば、Avonex(登録商標)およびRebif(登録商標))、Copaxone(登録商標)およびマイトキサントロンのような多発性硬化症(MS)の治療薬; アルブテロールおよびSingulair(登録商標)のような喘息治療薬; ジブレキサ、リスパダール、セロクエルおよびハロペリドールのような精神分裂治療剤; コルチコステロイド、TNF遮断剤、IL-1 RA、アザチオプリン、シクロフォスファミドおよびスルファサラジンのような抗炎症剤; シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノールモフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロフォスファミド、アザチオプリンおよびスルファサラジンのような免疫調節および免疫抑制剤; アセチルコリンステラーゼインヒビター、MAOインヒビター、インターフェロン、抗けいれん薬、イオンチャンネル遮断剤、リルゾールおよび抗パーキンソン病薬のような向神経因子; 遮断剤、ACEインヒビター、利尿剤、硝酸塩、カルシウムチャンネル遮断剤およびスタチンのような心血管疾患の治療剤; コルチコステロイド、コレステリルアミン、インターフェロンおよび抗ウィルス剤のような肝臓疾患の治療剤; コルチコステロイド、抗白血病薬および成長因子のような血液障害の治療剤; および プロブリンのような免疫不全障害の治療剤と組み合わせて使用してもよいが、これらに限定されない。

【0347】

本発明の組成物中に存在する追加治療剤の量は、唯一の活性剤として該治療剤を含む組成物において、通常投与される量を超えない量である。ここで開示される組成物中の追加治療剤の量は、該薬剤を唯一の治療的に活性な薬剤として含む組成物中に通常存在する量の約50%~100%の範囲が好ましい。

【0348】

また、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な組成物は、人工器官、人工弁、代用血管、ステントおよびカテーテルのような埋め込み式医療機器を塗布する組成物に導入してもよい。したがって、他の態様では、本発明は、先に一般的に記載し、本明細書のクラスおよびサブクラスにある本発明の化合物と、該埋め込み式装置を塗布するために適切な担体とを含む、埋め込み式装置を塗布するための組成物を含む。さらに別の態様では、

本発明は、先に一般的に記載し、本明細書のクラスおよびサブクラスにある本発明の化合物と、該埋め込み式装置を塗布するために適切な担体とを含む組成物で塗布された埋め込み式装置を含む。

【0349】

血管ステントは、たとえば、再狭窄（障害を受けた後の血管壁の再狭化）を克服するために使用されてきた。しかし、ステントまたは他の埋め込み式装置を使用する患者は、凝血形成または血小板の活性化の危険を負う。これらの望ましくない効果は、該装置を、キナーゼインヒビターを含む薬学的に受容可能な組成物で事前に塗布することによって、予防または緩和される。塗布された埋め込み式装置の適切な塗布および一般的な調製は、米国特許第6,099,562号；第5,886,026号；および第5,304,121号明細書に記載されている。被覆剤は、普通、生体的合成重合体材料、たとえば、ヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレン-酢酸ビニル、およびこれらの混合物が挙げられる。皮膜は、必要に応じて、さらに、フルオロシリコーン、ポリサッカライド、ポリエチレングリコール、リン脂質、またはこれらの混合物の適切なトップコートで覆われ、組成物において制御された放出特性を付与してもよい。

【実施例】

【0350】

本明細書で使用する用語「 R_t (分)」は、化合物に関連する、分で表されるHPLC保持時間を言う。別段の特記がない限り、報告される保持時間を得るために利用されたHPLC法は以下の通りである。

カラム：Ac 5 C 8, 15 cm × 内径 4.6 mm

勾配：0 - 100% アセトニトリル + メタノール (50 : 50) (pH 7.0 の 20 mM のトリスリン酸塩)

流速：1.5 mL / 分

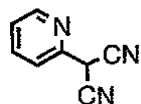
検出：225 nm。

【0351】

実施例 1

【0352】

【化227】



2 - ピリジン - 2 - イル - マロノニトリル

トルエン (500 mL) 中のジイソプロピルアミン (15.3 mL、109 mmol) に、1.6 M n -BuLi / THF (68.5 mL、109 mmol) を、0 ~ 5 で窒素下約 1 / 2 時間かけて滴下した。2 - ピリジルアセトニトリル (5.55 mL、49.6 mmol) を 1 時間かけて滴下する前に、反応混合物をさらに 15 分攪拌した。次いで、Schlesinger J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 585 による文献に記載される 2 - クロロベンジルチオシアネート (20.0 g、109 mmol) を、トルエン (100 mL) 溶液中で 1 時間かけて添加した。反応混合物をさらに 2 時間攪拌した。水を加え、該層を分離した。有機相を、2 N の NaOH 200 mL で 2 回抽出した。組み合わせた水相を、0 に冷却し、約 pH 1 に酸性化した。得られた析出物をろ過し、乾燥して、標題の化合物を、薄黄褐色固体 (4.50 g、収率 63%) として得た。

【0353】

【化 2 2 8】

δ H (DMSO- d_6) 6.79 (1H, t), 7.09 (1H, d), 7.73 (1H, t),
7.79 (1H, dd), 12.95 (1H, br s).

。

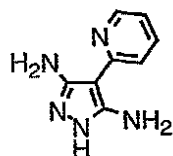
【 0 3 5 4】

実施例 2

【 0 3 5 5】

【化 2 2 9】

10



4 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ピラゾール - 3 , 5 - ジアミン

EtOH (5 mL) 中の 2 - ピリジン - 2 - イル - マロノニトリル (0.65 g、4.59 mmol) とヒドラジン水和物 (225 μ L、4.59 mmol) との混合物を、加熱還流し、16 時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過した。得られた固体を Et₂O で洗浄し、標題の化合物を淡褐色固体 (0.42 g、52%) を得た。ろ液を蒸発乾固させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって NH₄OH : MeOH : CH₂Cl₂ (0.5 : 5 : 95) で溶離し、さらに 63.3 mg (8%) の目的生成物を得た。

20

【 0 3 5 6】

【化 2 3 0】

MS (ES⁺) 176, (ES⁻) 174. δ H (DMSO- d_6) 5.45 (4H, br s), 6.98 (1H, t), 7.57 (1H, d), 7.69 (1H, t), 8.46 (1H, d), 10.55 (1H, br s).

30

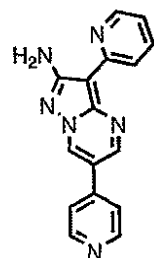
。

【 0 3 5 7】

実施例 3

【 0 3 5 8】

【化 2 3 1】



40

3 - ピリジン - 2 - イル - 6 - ピリジン - 4 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イルアミン I - 1

4 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ピラゾール - 3 , 5 - ジアミン (290 mg、1.66 mmol) と 2 - ピリジン - 4 - イル - マロンアルデヒド (247 mg、1.66 mmol)

50

o 1) との混合物を、触媒量 (6 滴) の酢酸を含むエタノール (5 mL) 中に置いた。反応混合物を、140 で15分のマイクロ波照射に供した。粗混合物を室温まで冷却し、得られた析出物をろ過し、さらなるエタノールで洗浄し、標題化合物を黄金色固体 (295 mg、62%) として得た。

【0359】

【化232】

MS (ES⁺) 289, (ES⁻)

287. δ H (DMSO-d₆) 7.16 (1H, dd), 7.21 (2H, m), 7.84 (1H, m), 7.89 (2H, m), 8.57 (2H, br m), 8.65 (2H, d), 8.98 (1H, d), 9.44 (1H, d).

10

種々の他の化合物を、本明細書の実施例3に記載された方法と実質的に類似する方法によって生成した。HPLC、LC/MS (観察された) および ¹H NMR データを含む、これらの化合物のいくつかの特性データを以下の表4にまとめる。

【0360】

¹H NMR データを、重水素化 DMSO において 400 MHz で得、別段の特記がない限り、構造と一致することがわかる ¹H NMR データを、以下の表6にまとめる。化合物番号は表1に列挙された化合物番号に一致する。

【0361】

20

表6. 選択化合物の特性データ

【0362】

【化 2 3 3】

化合物番号(I-)	M+1(obs)	Rt (分)	¹ H-NMR
2	318	9.68	3.81 (3H, s), 7.07 (4H, m), 7.12 (1H, m), 7.75 (2H, d), 7.84 (1H, t), 8.54 (1H, m), 8.58 (1H, m) 8.82 (1H, d) 9.15 (1H, d)
3	366	/	(500 MHz) 7.14 (m, 3H), 7.46 (t, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.85 (m, 2H), 8.06 (m, 1H), 8.56 (m, 2H), 8.86 (d, 1H), 9.27 (d, 1H)
4	318	/	(500 MHz) 3.86 (s, 3H), 6.97 (m, 1H), 7.09 (s, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.84 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 9.23 (d, 1H)
5	302	10.12	2.40 (3H, s), 7.15 (3H, m), 7.35 (2H, d), 7.75 (2H, d), 7.90 (1H, t), 8.60 (2H, m), 8.90 (1H, s), 9.20 (1H, d)
6	411	8.74	3.45 (3H, s), 7.20 (1H, m), 7.25 (2H, s), 7.90 (1H, t), 8.15 (1H, d), 8.35 (1H, d), 8.50 (1H, s), 8.55 (2H, m), 8.70 (1H, s), 9.20 (1H, d)
7	289	8.76	7.20 (3H, m), 7.45 (1H, m), 7.90 (1H, t), 8.00 (1H, t), 8.15 (1H, d), 8.60 (2H, m), 8.70 (1H, m), 9.20 (1H, s), 9.45 (1H, s)
8	290	8.29	7.20 (1H, m), 7.35 (2H, s), 7.90 (1H, t), 8.20 (1H, d), 8.60 (2H, m), 8.90 (1H, d), 9.25 (2H, dd), 9.65 (1H, s)
9	290	8.44	7.20 (1H, m), 7.30 (2H, s), 7.95 (1H, t), 8.70 (3H, m), 8.80 (1H, s), 9.30 (1H, s), 9.45 (1H, s), 9.60 (1H, s)

10

20

【 0 3 6 3 】

30

【化 2 3 4】

化合物番号 (I-)	M+1(obs)	Rt (分)	¹ H-NMR
10	333	6.64	7.15 (1H, m), 7.25 (2H, s), 7.95 (1H, t), 8.05 (1H, d), 8.15 (1H, t), 8.40 (1H, d), 8.60 (2H, m), 9.30 (1H, s), 9.80 (1H, s)
11	333	6.65	7.15 (1H, m), 7.25 (2H, d), 7.90 (1H, t), 8.25 (1H, d), 8.35 (1H, d), 8.60 (2H, m), 9.15 (1H, s), 9.25 (1H, s), 9.55 (1H, s)
12	360	8.34	3.10 (6H, s), 7.15 (1H, m), 7.20 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.90 (1H, t), 8.05 (1H, t), 8.20 (1H, d), 8.60 (2H, m), 9.20 (1H, s), 9.45 (1H, s)
13	402	8.26	3.60 (4H, m), 3.75 (4H, m), 7.15 (1H, m), 7.20 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.90 (1H, t), 8.00 (1H, t), 8.20 (1H, d), 8.60 (2H, m), 9.20 (1H, s), 9.45 (1H, s)
14	360	8.08	3.05 (6H, s), 7.15 (1H, m), 7.25 (2H, s), 7.55 (1H, d), 7.90 (1H, t), 8.00 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.60 (2H, m), 8.75 (1H, s), 9.25 (1H, s), 9.50 (1H, s)
15	402	8.06	3.65 (8H, m), 7.15 (1H, m), 7.25 (2H, s), 7.90 (1H, t), 8.00 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.60 (2H, m), 8.75 (1H, s), 9.20 (1H, s), 9.50 (1H, s)
16	403	7.78	2.20 (6H, s), 2.45 (2H, m), 3.50 (2H, m), 7.15 (1H, m), 7.25 (2H, s), 7.50 (1H, t), 8.00 (1H, d), 8.10 (1H, t), 8.30 (1H, d), 8.60 (2H, m), 9.15 (1H, s), 9.45 (1H, s), 9.90 (1H, s)
17	401	7.27	2.80 (4H, m), 3.40 (2H, m), 3.60 (2H, m), 7.15 (1H, m), 7.20 (2H, s), 7.50 (1H, d), 7.85 (1H, t), 8.05 (1H, t), 8.20 (1H, d), 8.60 (2H, m), 9.20 (1H, s), 9.45 (1H, s)
18	401	7.22	3.30 (8H, m), 7.15 (1H, m), 7.20 (2H, br s), 7.90 (1H, t), 8.10 (1H, dd), 8.25 (1H, d), 8.65 (2H, m), 8.80 (1H, s), 9.30 (1H, s), 9.55 (1H, s)
19	417	7.62	2.00 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.40 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.60 (2H, m), 7.15 (1H, m), 7.25 (2H, s), 7.90 (2H, m), 8.15 (1H, m), 8.55 (2H, m), 8.70 (1H, s), 9.20 (1H, s), 9.50 (1H, s)
20	322	/	(500 MHz) 7.11 (s, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.83 (m, 1H), 7.86 (d, 2H), 8.55 (m, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 9.24 (d, 1H)

【 0 3 6 4 】

【化 2 3 5】

化合物番号 (I-)	M+1(obs)	Rt (分)	¹ H-NMR
21	340	/	(500 MHz) 7.18 (m, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.89 (m, 2H), 8.15 (m, 2H), 8.59 (m, 1H), 8.63 (d, 1H), 9.40 (d, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.78 (s, 1H)
22	417	/	(500 MHz) 3.25 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.8 (br, 2H), 4.05 (be, 2H), 4.43 (m, 2H), 7.16 (m, 3H), 7.80 (d, 2H), 7.85 (t, 1H), 8.56 (m, 2H), 8.83 (d, 1H), 9.16 (d, 1H)
23	331	9.14	3.79 (3H, s), 3.97 (2H, s), 5.72 (2H, s), 7.02-7.04 (2H, m), 7.13 (1H, m), 7.21-7.25 (2H, m), 7.30-7.32 (2H, m), 7.66 (2H, d), 8.55 (1H, s), 8.95 (1H, s)
24	302	8.17	3.96 (2H, s), 5.89 (2H, s), 7.15 (1H, m), 7.22-7.25 (2H, m), 7.31-7.32 (3H, m), 7.90 (1H, t), 8.00 (1H, m), 8.65 (1H, d), 8.97 (1H, s), 9.25 (1H, s)
25	302	7.87	3.95 (2H, s), 5.94 (2H, s), 7.13 (1H, m), 7.21-7.25 (2H, m), 7.30-7.32 (2H, m), 7.81 (2H, d), 8.60 (2H, d), 8.73 (1H, s), 9.23 (1H, s)

10

20

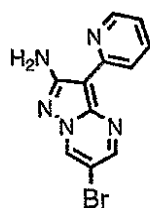
。

【 0 3 6 5 】

実施例 4

【 0 3 6 6 】

【化 2 3 6】



30

6 - ブロモ - 3 - ピリジン - 2 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル
アミン II - 2

4 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 , 5 - ジアミン (2 . 5 4 g 、 1
4 . 5 1 m m o l) および 2 - ブロモ - マロンアルデヒド (2 . 4 1 g 、 1 5 . 9 7 m m
o l) を、乾燥エタノール (3 5 m L) 中に懸濁した。少量 (3 0 滴) の氷酢酸を加え、
混合物を 3 時間加熱還流した。反応物を室温まで放冷した後、混合物を減圧下濃縮した。
得られた固体を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって、2 % N H ₃ 水溶液を含
む E t O A c で溶離し、標題の化合物を黄色固体として得た (0 . 8 2 g 、 収率 1 9 %)

40

。

【 0 3 6 7 】

【化 2 3 7】

MS (ES⁺) 290/292. δ H (DMSO-d₆) 7.2

(3H, m), 7.9 (1H, t), 8.5 (1H, d), 8.6 (2H, m), 9.3 (1H, s).

。

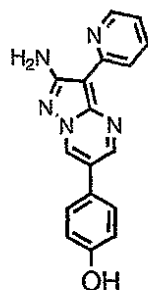
【 0 3 6 8】

実施例 5

【 0 3 6 9】

10

【化 2 3 8】



20

4 - (2 - アミノ - 3 - ピリジン - 2 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - イル) - フェノール II - 6

6 - プロモ - 3 - ピリジン - 2 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル
アミン (50 mg、0.17 mmol) および 4 - ヒドロキシフェニル硼酸 (48 mg、0.35 mmol) を乾燥 DMF (1.4 mL) 中に懸濁した。2 M の Na₂CO₃ 水溶液 (0.346 mL、0.69 mmol) を加え、反応混合物を脱ガスした。ジクロロメタン中の [1 , 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) 複合体 (1 : 1 比、8 mg、0.010 mmol) を加え、混合物を 120、20 分間、マイクロ波中で加熱した。反応物を室温まで放冷した後、混合物を減圧下で濃縮した。得られた固体を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって、EtOAc で溶離し、標題の化合物を黄色固体として得た (35 mg、収率 67%)。

30

【 0 3 7 0】

【化 2 3 9】

MS (ES⁺) 304. δ H (DMSO-d₆)

6.8 (1H, d), 7.1 (3H, m), 7.2 (1H, d), 7.3 (1H, t), 7.9 (1H, t), 8.6 (2H, m), 8.8 (1H, s), 9.2

(1H, s), 9.7 (1H, s).

40

種々の他の化合物を、本明細書の実施例 5 に記載された方法と実質的に類似する方法によって生成した。HPLC、LC/MS (観察された) および ¹H NMR データを含む、これらの化合物のいくつかの特性データを表 5 にまとめる。

【 0 3 7 1】

¹H NMR データを、重水素化 DMSO において 400 MHz で得、別段の特記がない限り、構造と一致することがわかる ¹H NMR データを、以下の表 7 にまとめる。化合物番号は表 2 に列挙された化合物番号に一致する。

【 0 3 7 2】

表 7. 選択化合物の特性データ

【 0 3 7 3】

50

【化 2 4 0】

化合物番号(II-)	M+1(obs)	Rt (分)	¹ H-NMR
1	288	9.72	7.15 (3H, m), 7.90 (2H, m), 7.40 (1H, t), 7.50 (2H, m) 7.85 (3H, m), 8.55 (2H, m), 8.90 (1H, s), 9.25 (1H, s)

【 0 3 7 4】

【化 2 4 1】

化合物番号(II-)	M+1(obs)	Rt (分)	¹ H-NMR
3	322	10.14	7.15 (3H, m), 7.50 (1H, m), 7.65 (1H, m) 7.90 (1H, t), 8.60 (3H, m), 9.05 (1H, s)
4	359	8.63	3.05 (6H, m), 7.15 (3H, m), 7.55 (1H, d), 7.90 (3H, m), 8.60 (2H, m), 8.90 (1H, s), 9.30 (1H, s)
5	401	8.06	2.40 (4H, m), 3.20 (4H, m), 7.15 (2H, t), 7.70 (1H, d), 7.90 (3H, m), 8.60 (2H, m), 8.85 (2H, m), 8.90 (1H, s), 9.30 (1H, s)
7	303	8.75	5.25 (2H, s), 6.60 (1H, d), 6.90 (2H, m), 7.10 (4H, m), 7.85 (1H, t), 8.55 (2H, m), 8.75 (1H, s), 9.05 (1H, s)
8	402	8.60	2.20 (6H, s), 2.45 (2H, m), 3.40 (2H, m), 7.15 (3H, m), 7.85 (1H, t), 7.95 (4H, m), 8.60 (3H, m), 8.95 (1H, s), 9.30 (1H, s)
9	416	8.71	2.00 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.40 (2H, m), 3.00 (4H, m), 3.55 (1H, m), 7.15 (3H, m), 7.50 (2H, d), 7.90 (3H, m), 8.60 (3H, m), 8.90 (1H, s), 9.30 (1H, s)

10

20

30

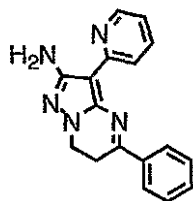
。

【 0 3 7 5】

実施例 6

【 0 3 7 6】

【化 2 4 2】



40

5 - フェニル - 3 - ピリジン - 2 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - ピラゾロ [1 , 5 - a]
ピリミジン - 2 - イルアミン

6 - ブロモ - 3 - ピリジン - 2 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル
アミン (0 . 5 2 g 、 3 . 0 1 m m o l) および 3 - ジメチルアミノ - 1 - フェニル - プ
ロパン - 1 - オン塩酸塩 (0 . 6 4 g 、 3 . 0 1 m m o l) を、乾燥 D M F (1 0 m L)

50

中に懸濁した。混合物を、攪拌しながら、160 で3時間加熱した。反応物を室温まで放冷した後、混合物を冷水に注ぎ入れた。得られた析出物をろ過し、乾燥して、標題の化合物を黄色固体として得た(0.79 g、収率93%)。

【0377】

【化243】

MS (ES⁺) 290. δ H (DMSO-d₆) 3.3 (2H,

m), 4.1 (2H, m), 6.1 (2H, s), 7.2 (1H, m), 7.7 (4H, m), 7.9 (1H, t), 8.2 (1H, m), 8.4 (1H,

d), 8.6 (1H, d).

10

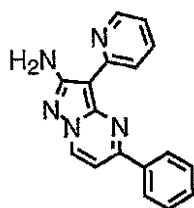
。

【0378】

実施例7

【0379】

【化244】



20

5 - フェニル - 3 - ピリジン - 2 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イルアミン I I I - 1

5 - フェニル - 3 - ピリジン - 2 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イルアミン (0 . 297 g、1 . 03 mmol) および 2 , 3 - ジクロロ - 5 , 6 - ジシアノ - 1 , 4 - ベンゾキノン (0 . 256 g、1 . 13 mmol) を、乾燥 1 , 4 - ジオキサン (10 mL) 中に懸濁した。混合物を、110 で90分、加熱した。反応物を室温まで放冷した後、混合物を減圧下で濃縮した。得られた固体を、酢酸エチルと2 M の Na₂CO₃ 水溶液との間で分割した。有機層をさらに2 M の Na₂CO₃ 水溶液 (2 × 20 mL)、H₂O (1 × 20) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過した。EtOAc / 石油エーテル (1 / 1) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、標題の化合物を黄色固体として得た (0 . 15 g、収率51%)。

30

【0380】

【化245】

MS (ES⁺) 288. δ H

(DMSO-d₆) 7.1 (3H, m), 7.6 (4H, m), 8.0 (1H, s), 8.4 (2H, d), 8.6 (1H, m), 8.8 (1H, d),

9.0 (1H, d).

40

種々の他の化合物を、本明細書の実施例7に記載された方法と実質的に類似する方法によって生成した。HPLC、LC/MS (観察された) および ¹H NMR データを含む、これらの化合物のいくつかの特性データを表6にまとめる。

【0381】

¹H NMR データを、重水素化 DMSO において 400 MHz で得、別段の特記がない限り、構造と一致することがわかる ¹H NMR データを、以下の表8にまとめる。化合物番号は表3に列挙された化合物番号に一致する。

50

【 0 3 8 2 】

表 8 . 選択化合物の特性データ

【 0 3 8 3 】

【 化 2 4 6 】

化合物番号(III-)	M+1(obs)	Rt (分)	¹ H-NMR
2	318	9.82	3.90 (3H, s), 7.05 (2H, m), 7.20 (3H, m), 7.50 (1H, d), 7.95 (1H, t), 8.30 (2H, d), 8.60 (1H, m), 8.80 (1H, d), 8.90 (1H, d)

10

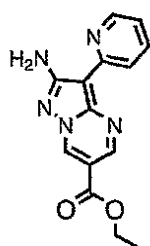
。

【 0 3 8 4 】

実施例 8

【 0 3 8 5 】

【 化 2 4 7 】



20

2 - アミノ - 3 - ピリジン - 2 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルエステル I V - 1

1 - プロパノール (3 m L) 中の 4 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 , 5 - ジアミン (0 . 1 0 g 、 0 . 5 7 m m o l) 、 (エトキシカルボニル) マロンジアルデヒド (0 . 0 8 4 g 、 0 . 5 7 m m o l) および 2 滴の酢酸の混合物を、攪拌しながら、180 で15分、マイクロ波中で加熱した。混合物を室温まで冷却し、ろ過し、エタノールで洗浄し、60 で3日間真空乾燥し、標題の化合物を茶色の固体として得た (0 . 0 9 8 g , 収率 6 1 %) 。

30

【 0 3 8 6 】

【 化 2 4 8 】

MS (ES⁺) 284. δ H (500 Mhz, DMSO-d₆) 1.35 (3H, t), 4.36 (2H, q), 7.19

(1H, m), 7.36 (2H, s), 7.87 (1H, dt), 8.58 (2H, m), 8.82 (1H, d), 9.18 (1H, d).

40

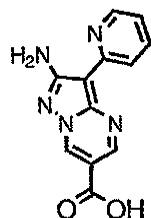
。

【 0 3 8 7 】

実施例 9

【 0 3 8 8 】

【化 2 4 9】



2 - アミノ - 3 - ピリジン - 2 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - カルボン酸 I V - 3 10

2 - アミノ - 3 - ピリジン - 2 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルエステル (1 . 5 8 g、5 . 5 8 m m o l) および水酸化カリウム (0 . 9 5 g、1 6 . 7 m m o l) のエタノール (3 0 m L) 溶液を 3 時間還流し、次いで、室温に冷却した。析出物をろ取し、エーテルで洗浄し、エーテル中に懸濁し、2 M の H C l / E t ₂ O (1 5 m L、3 0 m m o l) で処理し、0 . 5 時間攪拌し、ろ過し、エーテルで洗浄して、標題の化合物の H C l 塩を茶色の固体として得た (0 . 8 8 g、収率 5 4 %)

【 0 3 8 9 】

【化 2 5 0】

20

MS (ES⁺) 256. δ H (500 Mhz,

DMSO-d₆) 7.25 (1H, m), 7.94 (1H, t), 8.56 (1H, d), 8.60 (1H, d), 8.83 (1H, d), 9.16 (1H, d).

。

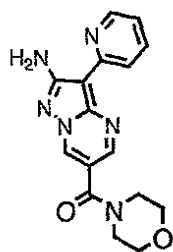
【 0 3 9 0 】

実施例 1 0

【 0 3 9 1 】

30

【化 2 5 1】



40

(2 - アミノ - 3 - ピリジン - 2 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - イル) モルホリン - 4 - イル - メタノン (I V - 1 2)

テトラヒドロフラン (5 m L) 中の 2 - アミノ - 3 - ピリジン - 2 - イル - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 6 - カルボン酸 (0 . 0 6 g、0 . 2 0 m m o l)、モルホリン (0 . 0 2 m L、0 . 2 5 m m o l) および H B T U (0 . 0 9 g、0 . 2 5 m m o l) の混合物を、窒素下、室温で 2 4 時間攪拌した。析出物をろ取し、N H ₄ O H : メタノール : ジクロロメタン (0 . 5 : 5 : 9 5) で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、標題の化合物 (0 . 0 2 g、収率 3 5 %) を得た。

【 0 3 9 2 】

【化 2 5 2】

MS (ES⁺) 325. δ H (500 Mhz, DMSO-d₆) 3.63 (8H, m), 7.17 (3H, m), 7.85 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.56 (2H, m), 8.99 (1H, s).

種々の他の化合物を、本明細書の記載と実質的に類似する方法によって生成した。HPLC、LC/MS（観察された）および ¹H NMR データを含む、これらの化合物のいくつかの特性データを以下の表 7 にまとめる。

【0393】

¹H NMR データを、重水素化 DMSO において 500 MHz で得、別段の特記がない限り、構造と一致することがわかる ¹H NMR データを、以下の表 9 にまとめる。化合物番号は表 5 に列挙された化合物番号に一致する。

10

【0394】

表 9 . 選択化合物の特性データ

【0395】

【化 2 5 3】

化合物番号(IV-)	M+1(obs)	Rt (分)	¹ H-NMR
2	366	/	(500 MHz) 1.70 (6H, m), 2.50 (6H, m), 3.34 (2H, m), 7.16 (1H, m), 7.23 (2H, s), 7.86 (1H, dt), 8.56 (2H, m), 8.61 (1H, t), 8.84 (1H, d), 9.19 (1H, d)

20

【0396】

【化 2 5 4】

化合物番号(IV-)	M+1(obs)	Rt (分)	¹ H-NMR
4	382	/	(500 MHz) 1.71 (2H, m), 2.35 (6H, m), 3.33 (2H, m), 3.58 (4H, m), 7.16 (1H, m), 7.23 (2H, s), 7.86 (1H, dt), 8.56 (3H, m), 8.85 (1H, d), 9.20 (1H, d)
5	366	/	(500 MHz) 1.49 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.92 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.15 (2H, m), 2.29 (3H, m), 3.00 (1H, m), 3.34 (2H, m), 7.16 (1H, m), 7.23 (2H, s), 7.86 (1H, dt), 8.57 (3H, m), 8.84 (1H, d), 9.19 (1H, d)
6	368	/	(500 MHz) 1.2 (6H, m), 2.50 (4H, m), 3.12 (5H, m), 3.75 (2H, m), 7.18 (3H, m), 7.85 (1H, m), 8.56 (3H, m), 9.05 (1H, m)
7	326	/	(500 MHz) 2.26 (3H, br s), 2.70 (2H, m), 3.05 (3H, br s), 3.49 (2H, m), 7.16 (3H, m), 7.84 (1H, dt), 8.54 (4H, m), 9.10 (1H, m)
8	352	/	(500 MHz) 1.07 (2H, m), 1.65 (3H, m), 2.46 (2H, m), 2.97 (2H, m), 3.17 (2H, m), 7.16, (1H, m), 7.23 (2H, s), 7.86 (1H, dt), 8.56 (3H, m), 8.86 (1H, d), 9.23 (1H, d)
9	340	/	(500 MHz) 1.72 (2H, m), 2.24 (6H, s), 2.41 (2H, t), 3.33 (2H, m), 7.17 (1H, m), 7.23 (2H, s), 7.86 (1H, dt), 8.56 (2H, m), 8.60 (1H, t), 8.84 (1H, d), 9.20 (1H, d)
10	395	/	(500 MHz) 1.70 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.36 (10H, m), 3.33 (2H, m), 7.16 (1H, m), 7.23 (2H, s), 7.56 (1H, dt), 8.56 (3H, m), 8.84 (1H, d), 9.20 (1H, d)
11	338	/	(500 MHz) 2.21 (3H, s), 2.36 (4H, m), 3.59 (4H, m), 7.16 (3H, m), 7.84 (1H, dt), 8.50 (1H, d), 8.55 (2H, m), 8.96 (1H, d)
13	295	/	(500 MHz,) 0.60 (2H, m), 0.74 (2H, m), 2.86 (1H, m), 7.16 (1H, m), 7.23 (2H, s), 7.85 (1H, dt), 8.55 (3H, m), 8.82 (1H, d), 9.18 (1H, d)

10

20

30

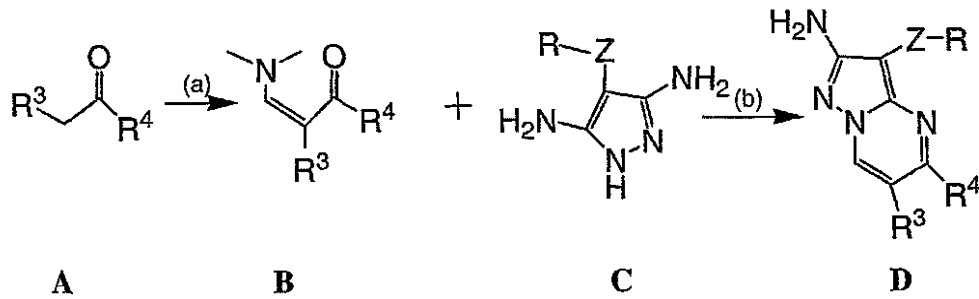
40

【 0 3 9 7 】

実施例 11 : スキーム V I I による化合物の合成

【 0 3 9 8 】

【化 2 5 5】



10

試薬および条件：(a) DMF - DMA, 85, 16時間；(b) EtOH, AcOH, マイクロ波照射, 120, 30分。

【0399】

上に示したスキームVIIはZ、R、R³およびR⁴が本明細書に記載の通りの本発明の化合物Dを製造するために使用した別の一般的合成経路を示す。中間体Bは、化合物AからスキームVII工程(a)に従って生成する。ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(D)は、マイクロ波に補助されたエナミンBとのジアミノ-ピラゾールCの環化によって生成する。

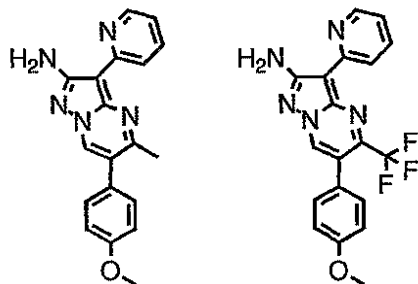
【0400】

20

スキームVIおよびVIIに記載の一般的方法に従って生成した例示的な化合物を以下に示す。

【0401】

【化 2 5 6】



30

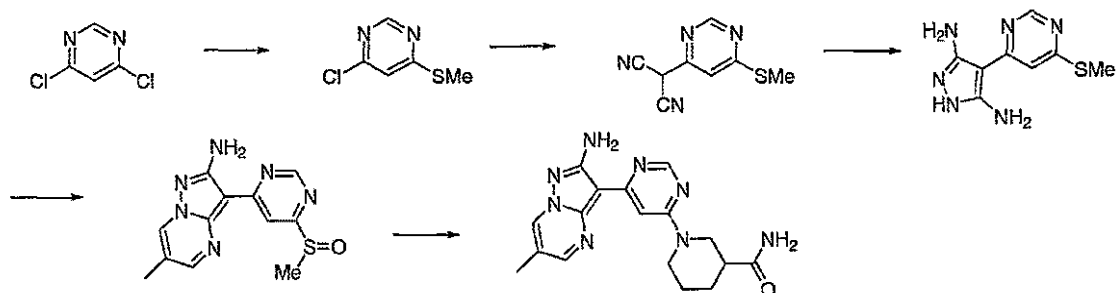
【0402】

実施例12：6-メチル3-(6-(メチルスルフィニル)ピリミジン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-アミンの合成

【0403】

【化 2 5 7】

40



50

4 - クロロ - 6 - (メチルチオ)ピリミジンの合成

4, 6ジクロロピリミジン (15.4 g, 0.10 mol) を、THF (120 mL) 中に室温で溶解し、NaSMe (8.5 g, 0.12 mol) を固体として加えた。反応混合物を、60 で16時間加熱し、次いで、室温まで放冷し、次いで酢酸エチル (300 mL) および水 (300 mL) で希釈した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、オレンジ色の油状物に濃縮し、これをヘキサンから再結晶して、淡黄色固体、9.85 g、0.061 mol、61%を得た。H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.74 (s, 1H)、7.23 (s, 1H)、2.58 (s, 3H)。

【0404】

2 - (6 - (メチルチオ)ピリミジン - 4 - イル) マロノニトリルの合成

10

水素化ナトリウム (10.8 g, 0.27 mol) を0 でTHF (100 mL) 中に懸濁した。この懸濁液にマロニトリル (8.0 g, 0.122 mol) の50 mLのTHF溶液を滴下した。添加が終了した後、反応混合物さらに10分攪拌し、次いで4 - クロロ - 6 - (メチルチオ)ピリミジン (9.85 g, 0.061 mol) を50 mLのTHF中で加えた。窒素を10分間反応混合物に吹き込み、Pd(PPh₃)₄ (3.3 g, 3.0 mmol) を固体として加え、反応混合物を60 に加熱した。4時間加熱した後、反応混合物を室温まで放冷し、注意深く水でクエンチした。次いで、反応混合物を濃縮して残渣とし、100 mLの水を加え、次いで、6NのHClをpH = 1になるまで加えた。形成した析出物をろ過し、水およびジエチルエーテルで洗浄し、酢酸エチル (100 mL) 中に懸濁し、再びろ過した。この固体を乾燥して、11.4 g、0.06 mol、98%とした。H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.28 (s, 1H)、6.47 (s, 1H)、2.58 (s, 3H)。

20

【0405】

4 - (6 - (メチルチオ)ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 3, 5 - ジアミンの合成

2 - (6 - (メチルチオ)ピリミジン - 4 - イル) マロノニトリル (11.4 g, 0.06 mol) を、150 mLのEtOHに懸濁し、ヒドラジン水和物 (3 mL, 0.06 mol) を加えた。反応混合物を3日間加熱還流した。反応混合物を固体に濃縮し、これを酢酸エチル (100 mL) に懸濁し、ろ過した。この固体を乾燥して生成物10.4 g、46.8 mmol、78%、約80%純粋)を得た。

30

【0406】

6 - メチル 3 - (6 - (メチルスルフィニル)ピリミジン - 4 - イル)ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - アミンの合成

4 - (6 - (メチルチオ)ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 3, 5 - ジアミン (1.0 g, 4.5 mmol) をイソプロパノール (12 mL) 中で、3 - エトキシ - 2 - メチルアクリルアルデヒド (0.63 g, 5.3 mmol) と混合した。酢酸 (0.1 mL) を反応混合物に加え、次いでこれをマイクロ波容器中に密封し、160 で15分加熱した。反応混合物を酢酸エチル (200 mL) および1NのNaOH (60 mL) で希釈し、該層を分離し、有機層を60 mLに濃縮した。この溶液を0 に冷却し、77% m - クロロ過安息香酸 (1.9 g, 8.5 mmol) を加えた。1時間後、黄色の析出物が形成し、これをろ取し、酢酸エチルで洗浄し、乾燥して、生成物0.39 g、収率30%を得た。

40

【0407】

【化258】

LCMS MH+ 289.29. H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 9.02 (s, 1H)

8.91 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

。

【0408】

50

1 - (6 - (2 - アミノ - 6 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル)
ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 3 - カルボキサミドの合成

6 - メチル 3 - (6 - (メチルスルフィニル) ピリミジン - 4 - イル) ピラゾロ [1 ,
5 - a] ピリミジン - 2 - アミン (60 mg、0.21 mmol) を、ニペコタミド (1
00 mg、0.78 mmol) を含む NMP に溶解し、マイクロ波で 200 20 分加熱
した。反応混合物を RP HPLC (C18、CH₃CN / H₂O、0.1% TFA) で
精製し、純粋な画分を酢酸エチル / 0.5 N の NaOH に注ぎ入れた。有機相を硫酸ナト
リウムで乾燥し、濃縮して、黄色の固体とし、これを MeOH 中の 1 N の HCl に溶解し
、濃縮して、HCl 塩を黄色固体として、20 mg、0.052 mmol、26% 得た。
LC / MS MH + 353.4。

【 0 4 0 9 】

【 化 2 5 9 】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.93 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.54 (d, J = 1.9
Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.32 - 3.25 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.36
(s, 3H), 2.00 - 1.96 (m, 1H), 1.88 - 1.83 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.52 (s, 1H).

¹H NMR データを、重水素化 DMSO において 500 MHz で得た、別段の特記が
ない限り、構造と一致することがわかる ¹H NMR データを、以下の表 10 にまとめる
。化合物番号は表 5 に列挙された化合物番号に一致する。

【 0 4 1 0 】

表 10 . 選択化合物の特性データ

【 0 4 1 1 】

【 化 2 6 0 】

化合物番号 (V-)	M+1(obs)	Rt (分)	¹ H-NMR
1	225.10	2.60	(500 MHz, dmsO-d ₆) 8.59 (d, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.40 (t, 2H), 7.19 (t, 1H), 6.65 (d, 1H), 2.45 (s, 3H) ppm
2	265.90	2.62	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) d 9.20 (1 H, s), 8.81 (1 H, s), 7.72 (2 H, d), 7.05 (2 H, d), 6.70 (2 H, br s), 3.80 (3 H, s) ppm.
3	348.20	2.10	

【 0 4 1 2 】

10

20

30

【化 2 6 1】

化合物番号(V-)	M+1(obs)	Rt (分)	¹ H-NMR
4	316.20	2.30	
5	356.10	2.30	
6	330.20	1.90	
7	302.20	2.20	
8	304.20	1.90	
9	316.20	2.30	
10	313.10	2.00	
11	332.10	1.80	
12	316.20	2.30	
13	306.10	2.10	
14	318.20	2.10	
15	364.10	2.50	
16	381.20	1.80	
17	372.10	2.20	
18	380.10	1.90	
19	372.10	2.40	
20	303.20	1.70	
21	333.10	2.00	
22	319.10	1.80	
23	345.20	1.50	
24	317.00	3.00	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.22 (1 H, s), 8.90 (1 H, s), 7.85 (2 H, d), 7.59 (2 H, d), 6.50 (2 H, br s), 4.30 (2 H, q), 1.30 (3 H, t) ppm.
25	284.00	2.10	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.40 (1 H, s), 9.22 (1 H, s), 8.70 (1 H, d), 8.10 (1 H, d), 7.91 (1 H, dd), 7.40 (1 H, dd), 6.55 (2 H, br s), 4.30 (2 H, q), 1.30 (3 H, t) ppm.
26	285.00	2.00	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.50 (1 H, s), 9.35 (1 H, s), 9.22 (1 H, s), 8.85 (1 H, d), 8.65 (1 H, d), 6.60 (2 H, br s), 4.30 (2 H, q), 1.30 (3 H, t) ppm.
27	285.00	1.90	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.55 (1 H, s), 9.30 (1 H, s), 9.25 (1 H, s), 8.90 (1 H, d), 8.21 (1 H, d), 6.62 (2 H, br s), 4.30 (2 H, q), 1.30 (3 H, t) ppm.
28	257.00	1.50	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.55 (1 H, s), 9.20 (1 H, s), 9.00 (1 H, s), 8.80 (1 H, d), 8.15 (1 H, d), 6.80 (2 H, br s) ppm.
29	330.60	3.41	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 9.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.71 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)

10

20

30

40

【 0 4 1 3 】

【化 2 6 2】

化合物番号(V-)	M+1(obs)	Rt (分)	¹ H-NMR
30	378.70	3.90	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 9.09 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.90 (s, 2H), 2.36 (s, 3H)
31	378.60	3.41	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 8.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.67 (m, 2H), 6.52 (m, 3H), 1.60 (s, 3H)
32	382.30	2.50	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9.65 (1 H, s), 9.25 (2 H, m), 8.9 (1 H, d), 8.20 (2 H, m), 7.45 (1 H, m), 7.20 (1 H, m), 7.05 (1 H, m), 6.70 (2 H, m), 4.60 (2 H, s) ppm.
33	325.20	1.90	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9.50 (1 H, s), 9.20 (1 H, m), 9.15 (1 H, s), 8.85 (1 H, d), 8.20 (1 H, m), 7.45 (1 H, m), 3.4 (3 H, m), 1.20 (6 H, d), 1.1 (3 H, m) ppm.
34	393.40	1.40	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9.60 (1 H, s), 9.25 (1 H, m), 9.20 (1 H, s), 8.85 (1 H, d), 8.20 (1 H, m), 4.5 (1 H, m), 3.90 (1 H, m), 3.80 (1 H, m), 3.60 (2 H, m), 3.45 (1 H, m), 3.30 (1 H, m), 3.15 (1 H, m), 3.05 (1 H, m), 2.15 (1 H, m), 1.95 (2 H, m), 1.90 (4 H, m), 1.75 (2 H, m) ppm.
35	417.40	1.60	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9.60 (1 H, s), 9.21 (2 H, m), 8.89 (1 H, d), 8.20 (1 H, m), 7.35 *3 H, m), 7.29 (2 H, m), 4.85 (2 H, s), 3.74 (2 H, m), 3.35 (2 H, m), 2.80 (6 H, s) ppm.
36	375.40	1.30	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9.55 (1 H, s), 9.21 (1 H, m), 8.89 (1 H, d), 8.80 (2 H, m), 8.20 (1 H, m), 7.80 (2 H, m), 4.97 (2 H, s), 3.55 (2 H, m), 1.15 (3 H, t) ppm.
37	390.40	1.90	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9.55 (1 H, s), 9.21 (2 H, m), 8.85 (1 H, d), 8.20 (1 H, m), 7.30 (5 H, m), 4.80 (2 H, s), 4.0 (2 H, m), 3.50 (2 H, m) ppm.
38	399.40	2.20	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9.55 (1 H, s), 9.21 (2 H, m), 8.85 (1 H, d), 8.20 (1 H, m), 7.25 (5 H, m), 4.80 (2 H, s), 3.70 (2 H, m), 2.85 (2 H, m) ppm.

10

20

30

40

【 0 4 1 4 】

【化 2 6 3】

化合物番号(V-)	M+1(obs)	Rt (分)	¹ H-NMR
39	340.30	1.50	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9.55 (1 H, s), 9.21 (1 H, s), 9.20 (1 H, s), 8.85 (1 H, d), 8.20 (1 H, m), 3.55 (2 H, m), 3.35 (1 H, m), 1.95 (2 H, m), 1.90 (2 H, m), 1.70 (2 H, m) ppm.
40	323.30	1.50	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9.55 (1 H, s), 9.25 (2 H, m), 8.89 (1 H, d), 8.20 (1 H, m), 3.70 (2 H, m), 3.20 (3 H, s), 2.95 (2 H, m) ppm.
41	360.40	2.10	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9.55 (1 H, s), 9.25 (2 H, m), 8.89 (1 H, d), 8.20 (1 H, m), 7.30 (5 H, m), 4.70 (2 H, s), 3.0 (3 H, s) ppm.
42	374.40	2.30	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9.55 (1 H, s), 9.25 (2 H, m), 8.89 (1 H, d), 8.20 (1 H, m), 7.30 (5 H, m), 4.75 (2 H, s), 3.40 (2 H, m), 1.10 (3 H, t) ppm.
43	389.40	1.50	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9.60 (1 H, s), 9.22 (2 H, m), 8.89 (1 H, d), 8.20 (1 H, m), 8.0 (1 H, m), 7.20 (2 H, m), 6.75 (3 H, m), 4.45 (2 H, s), 2.90 (6 H, s) ppm.
44	326.20	1.30	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9.55 (1 H, s), 9.22 (2 H, m), 8.89 (1 H, d), 8.20 (1 H, m), 3.90 (2 H, m), 3.40 (1 H, m), 2.20 (1 H, m), 1.95 (2 H, m) ppm.
45	310.30	1.70	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9.55 (1 H, s), 9.22 (2 H, m), 8.89 (1 H, d), 8.20 (1 H, m), 3.70 (2 H, m), 3.55 (2 H, m), 1.85 (4 H, m) ppm.
46	376.40	2.00	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9.60 (1 H, s), 9.30 (1 H, s), 9.25 (1 H, s), 8.89 (1 H, d), 8.40 (1 H, m), 8.20 (1 H, m), 7.30 (5 H, m), 5.20 (1 H, m), 3.75 (2 H, m) ppm.
47	413.10	3.40	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9.50 (1 H, s), 9.20 (1 H, s), 8.70 (1 H, t), 8.30 (1 H, t), 8.10 (1 H, d), 7.91 (1 H, t), 7.60 (2 H, m), 7.40 (1 H, d), 7.35 (1 H, d), 6.61 (2 H, s), 4.55 (2 H, m) ppm.
48	307.10	2.15	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 8.79 (1 H, m), 8.46 (1 H, m), 6.32 (2 H, s), 4.30 (2 H, m), 4.05 (2 H, m), 2.69 (2 H, m), 2.0 (3 H, s), 1.91 (2 H, m), 1.29 (3 H, t) ppm.
49	373.90	3.90	
50	319.20	1.70	
51	414.20	1.50	
52	290.00	1.30	

【 0 4 1 5 】

【化 2 6 4】

化合物番号(V-)	M+1(obs)	Rt (分)	¹ H-NMR
53	306.20	1.30	
54	402.40	1.40	
55	414.40	1.30	
56	394.10	2.50	
57	296.70	2.62	
58	280.90	3.22	
59	294.00	3.36	
60	451.40	0.80	
61	443.50	1.30	
62	403.40; 401.20	1.30; 1.90	
63	429.00	1.30	
64	458.40	1.80	
65	403.40	1.30	
66	444.40	1.70	
67	388.40	1.70	
68	459.40	1.30	
69	415.50	1.30	
70	429.40	1.30	
71	430.40	1.50	
72	384.40	1.70	
73	378.40	1.70	
74	430.20	1.50	
75	404.40	1.60	
76	472.50; 473.50	1.90; 1.30	
77	388.40	1.90	
78	445.40	1.30	
79	416.40	1.50	
80	431.50	1.50	
81	401.40	1.20	
82	444.40	1.60	
83	444.40	1.60	
84	469.50	1.30	
85	431.40	1.40	
86	372.30	1.60	
87	418.40	1.80	
88	445.50	1.40	
89	374.40	1.60	
90	413.40	1.70	
91	400.40	1.80	
92	418.40	1.60	
93	415.20	1.50	
94	389.40	0.80	
95	432.40	1.60	

【 0 4 1 6 】

10

20

30

40

【化 2 6 5】

化合物番号(V-)	M+1(obs)	Rt (分)	¹ H-NMR
96	402.40	1.50	
97	402.40	1.90	
98	388.40	1.70	
99	404.40	1.50	
100	451.40	1.40	
101	443.50	1.30	
102	429.40	1.30	
103	388.40	1.78	
104	415.40	1.30	
105	429.40	1.30	
106	384.40	1.80	
107	378.30	1.80	
108	404.40	1.80	
109	388.40	2.10	
110	431.50	1.60	
111	418.40	1.60	
112	416.40	1.60	
113	431.50	1.60	
114	399.40	1.60	
115	373.20	1.70	
116	413.40	1.70	
117	473.50	1.40	
118	345.90	2.09	
119	401.40	1.30	
120	389.40	1.40	
121	469.50	1.40	
122	431.50	1.50	
123	372.40	1.70	
124	445.50	1.40	
125	402.40	2.00	
126	402.40	2.00	
127	388.40	1.80	
128	404.40	1.50	
129	473.50	1.30	
130	403.40	1.30	
131	315.70	1.61	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 9.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.78 (dd, J = 5.1, 1.4 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (br s, 2H).
132	302.80	1.62	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 9.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.79 (m, 2H), 8.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H).

【 0 4 1 7 】

【化 2 6 6】

化合物番号(V-)	M+1(obs)	Rt (分)	¹ H-NMR
133	302.80	1.90	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 9.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 8.46 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.30 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).
134	395.00	1.67	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 9.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 8.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.3, 5.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.33 (m, 3H), 5.30 (s, 2H).
135	302.80	0.37	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 9.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 8.70 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.74 (m, 1H), 2.43 (s, 3H).
136	438.10	2.46	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.25 (2 H, m), 8.99 (1 H, s), 8.83 (1 H, d), 8.20 (1 H, s), 7.38 (1 H, d), 6.95 (1 H, d), 5.91 (2 H, s) ppm.
137	367.20	2.00	500 MHz, MeOD, 7.82 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 6.18 (t, 1H), 5.80 (d, 1H)
138	412.00	1.82	
139	444.40	1.80	
140	416.40	1.50	
141	444.50	1.60	
142	432.40	1.70	
143	358.40	1.40	
144	374.40	1.30	
145	387.50	1.30	
146	415.50	1.30	
147	371.20	1.50	
148	417.50	1.20	
149	415.50	1.30	
150	461.50	1.30	
151	373.40	1.20	
152	441.50	1.40	
153	469.50	1.40	
154	469.50	1.40	
155	403.40	1.40	
156	362.00	1.30	
157	375.40	1.10	
158	389.20	1.40	
159	375.40	1.20	

10

20

30

40

【 0 4 1 8 】

【化 2 6 7】

化合物番号(V-)	M+1(obs)	Rt (分)	¹ H-NMR
160	401.50	1.20	
161	412.50	1.10	
162	451.50	1.50	
163	464.20	1.20	
164	441.50	1.20	
165	387.40	1.10	
166	401.50	1.30	
167	444.20	1.60	
168	423.40	1.30	
169	415.50	1.10	
170	390.40	1.50	
171	346.30	1.30	
172	374.40	1.50	
173	417.50	1.40	
174	445.50	1.60	
175	469.50	1.50	
176	441.50	1.40	
177	469.50	1.40	
178	302.80	1.21	H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 9.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.50 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H)
179	373.00	1.46	H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 9.64 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.84 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 3.73 (m, 4H), 1.65 (m, 6H)
180	361.00	1.35	500 MHz, MeOD, 8.12 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.88 (d, 2H), 5.89 (s, 1H), 2.47 (m, 4H), 1.01 (t, 6H)
181	319.30	1.19	DMSO, 500 MHz, 9.61 (s, 1H), 9.052 (s, 1H), 8.80 (d, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.14 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 2.93 (s, 3H)
182	347.30	1.37	DMSO, 500 MHz, 9.58 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.79 (d, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.46 (s, 1H), 4.15 (m, 1H), 1.19 (d, 6H)
183	387.40	1.64	DMSO, 500 MHz, 9.56 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.78 (d, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.30 (m, 6H)
184	401.40	1.76	DMOS, 500 MHz, 9.58 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.77 (d, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.11 (d, 2H), 7.48 (s, 1H), 3.20 (s, 2H), 1.69 (m, 6H), 1.18 (m, 3H), 0.96 (q, 2H)

【 0 4 1 9 】

【化 2 6 8】

化合物番号(V-)	M+1(obs)	Rt (分)	¹ H-NMR
185	361.40	1.50	DMSO, 500 MHz, 9.59 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.81 (d, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 3.21 (s, 2H), 1.89 (m, 1H), 0.94 (d, 6H)
186			(400 MHz, DMSO-d ₆) 3.81(3H, s), 5.83(2H, br s), 7.05(2H, d), 7.21(1H, m), 7.43(2H, t), 7.71(2H, d), 7.86(2H, d), 8.69(1H, s) and 9.05(1H, s).
187			(DMSO) 6.05 (2H, m, NH ₂), 7.25 (1H, m, ArH), 7.50 (2H, m, 4 x ArH), 7.90 (4H, m, 4 x ArH), 8.70 (2H, d, ArH x 2), 8.85 (1H, s, ArH), 9.40 (1H, s, ArH).
188			(DMSO) 2.65 (1H, m), 2.91 (6H, br s), 2.97 (3H, s), 3.63 (1H, m), 3.80 (2H, m), 7.15 (1H, t), 7.60 (2H, d), 7.87 (1H, t), 7.92 (2H, d), 8.53-8.60 (2H, m), 8.92 (1H, s), 9.32 (1H, s), 9.40 (2H, br s).
189			(DMSO) 2.69 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.54-3.80 (4H, m), 7.20 (1H, m), 7.48-7.61 (2H, m), 7.80-7.94 (3H, m), 8.45 (2H, br s), 8.54-8.58 (2H, m), 8.88 (1H, s), 9.28 (1H, s)
190	416.60	3.73	
191	416.61	3.79	(DMSO) 1.91 (2H, m), 2.61 (2H, m), 2.96 (6H, m), 3.52 (2H, m), 7.15 (1H, t), 7.55 (2H, d), 7.86 (1H, t), 7.90 (2H, d), 8.39 (2H, br s), 8.57 (2H, m), 8.91 (1H, s), 9.32 (1H, s). (DMSO) 1.91-2.00 (2H, m), 2.58-2.64 (2H, m), 2.95-2.99 (3H, m), 3.49-3.54 (3H, br s), 3.64-3.74 (2H, m), 7.15 (1H, t), 7.55 (2H, d), 7.86 (1H, t), 7.90 (2H, d), 8.39 (2H, br s), 8.57 (2H, m), 8.91 (1H, s), 9.32 (1H, s).; (DMSO) 1.91 (2H, m), 2.61 (2H, m), 2.96 (6H, m), 3.52 (2H, m), 7.15 (1H, t), 7.55 (2H, d), 7.86 (1H, t), 7.90 (2H, d), 8.39 (2H, br s), 8.57 (2H, m), 8.91 (1H, s), 9.32 (1H, s)
192			(DMSO) 1.38 (9H, s), 4.17 (2H, m), 7.08-7.15 (3H, m), 7.34 (2H, d), 7.48 (1H, m), 7.78 (2H, d), 7.84 (1H, t), 8.52-8.58 (2H, m), 8.85 (1H, s), 9.21 (1H, s)
193	316.40	4.42	(DMSO) 7.16 (1H, t), 7.21 (2H, br s), 7.88 (1H, t), 8.01 (2H, d), 8.10 (2H, d), 8.56-8.60 (2H, m), 8.98 (1H, s), 9.40 (1H, s), 10.09 (1H, s).

10

20

30

40

【 0 4 2 0 】

【化 2 6 9】

化合物番号 (V-)	M+1(obs)	Rt (分)	¹ H-NMR
194		4.14	(DMSO) 4.55 (2H, d), 5.27 (1H, t), 7.10-7.18 (3H, m), 7.45 (2H, d), 7.79 (2H, d), 7.86 (1H, t), 8.54-8.60 (2H, m), 8.89 (1H, s), 9.23 (1H, s)
195	317.44	3.72	(DMSO) 4.09 (2H, m), 7.19 (1H, t), 7.60 (2H, d), 7.88-7.92 (3H, m), 8.28 (2H, br s), 8.55-8.59 (2H, m), 8.92 (1H, s), 9.32 (1H, s).
196			DMSO 7.15 (1H, t, ArH), 7.20 (2H, br s, NH ₂), 7.70 (1H, t, ArH), 7.90 (2H, d, ArH x 2), 8.20 (2H, d, ArH x 2), 8.60 (2H, m, ArH x 2), 8.95 ((1H, s, ArH), 9.40 (1H, s, ArH).
197			DMSO 7.15 (1H, t, ArH), 7.70 (1H, t, ArH), 7.90 (2H, d, ArH x 2), 8.20 (1H, d, ArH), 8.35 (1H, s, ArH), 8.60 (2H, m, ArH x 2), 8.95 ((1H, s, ArH), 9.40 (1H, s, ArH).
198	359.80	4.42	(DMSO) 2.9(2H, t), 3.6(2H, t), 7.1-7.3(6H, m), 7.9(1H, t), 8.5(2H, m), 8.8(1H, m), 8.9(1H, s), 9.2(1H, s)
199	360.80	3.80	(DMSO) 4.3(2H, d), 5.0(NH ₂), 6.5(2H, d), 7.1(2H, d), 7.2(1H, m), 7.3(NH ₂), 7.9(1H, m), 8.5(2H, m), 8.9(NH), 9.0(1H, m), 9.3(1H, s)
200	346.70	3.75	(DMSO) 4.6(2H, m), 7.2(1H, m), 7.3(NH ₂), 7.4(1H, m), 7.8(1H, m), 7.9 (1H, m), 8.4-8.7(4H, m), 8.9(1H, s), 9.2(1H, m), 9.3(NH)
201	452.90	4.65	DMSO 1.1(2H, m), 1.4(9H, m), 1.7(3H, m), 2.7(2H, m), 4.0(2H, m), 7.1(1H, m), 7.3(NH ₂), 7.9(1H, m), 8.4-8.6(3H, m), 8.9(1H, s), 9.3(1H, s)
202	317.44	3.82	(DMSO) 4.09-4.17 (2H, m), 7.20 (1H, t), 7.50 (1H, d), 7.58 (1H, t), 7.88 (1H, d), 7.91 (1H, t), 8.02 (1H, s), 8.40 (2H, br s), 8.58-8.62 (2H, m), 8.92 (1H, s), 9.29 (1H, s).
203	336.44	4.85	(DMSO) 4.84 (2H, s), 7.11-7.17 (3H, m), 7.58 (2H, d), 7.82-7.86 (3H, m), 8.53-8.56 (1H, m), 8.58 (1H, d), 8.89 (1H, s), 9.27 (1H, s)
204	269.70	3.50	(DMSO) 2.8(3H, d), 7.1(1H, m), 7.3(2H, brs), 7.9(1H, m), 8.5-8.7(3H, m), 8.9(1H, s), 9.2(1H, s)
205	311.74	4.24	(DMSO) 0.9(6H, m), 1.9(1H, m), 3.1(2H, m), 7.1(1H, m), 7.2(NH ₂), 7.9(1H, t), 8.5-8.6(3H, m), 8.9(1H, s), 9.3(1H, s)

【 0 4 2 1 】

【化 2 7 0】

化合物番号(V-)	M+1(obs)	Rt (分)	¹ H-NMR
206	338.75	3.30	(DMSO) 0.8(2H, m), 1.6(1H, m), 2.0(2H, m), 2.9(2H, m), 3.1-3.3(2H, m), 7.2(1H, m), 8.0(1H, m), 8.4(1H, m), 8.6(1H, m), 8.7(NH ₂), 8.9(1H, s), 9.2(1H, s)
207	345.75	4.30	(DMSO) 4.6(2H, d), 7.2 (1H, m), (7.3, 2H, s), 7.4(3H, m), 7.9(1H, m), 8.5(2H, m), 8.9(1H, s), 9.2(1H, m), 9.3(NH, s)
208	387.54	4.59	(DMSO) 2.40 (4H, m), 3.52 (2H, s), 3.59 (4H, t), 7.09-7.15 (3H, m), 7.45 (2H, d), 7.78 (2H, d), 7.84 (1H, t), 8.55 (1H, d), 8.59 (1H, d), 8.86 (1H, s), 9.22 (1H, s).
209			(DMSO) 7.10 (3H, m, ArH, NH ₂), 7.25 (2H, m, ArH x 2), 7.40 (3H, m, ArH x 3), 7.60 (2H, m, ArH x 2), 7.85 (1H, t, ArH), 8.55 (2H, m, ArH x 2), 8.85 (1H, s, ArH), 9.10 (1H, s, ArH).
210	336.42	4.85	(DMSO) 4.84 (2H, s), 7.12-7.17 (3H, m), 7.47-7.56 (2H, m), 7.81 (1H, d), 7.86 (1H, t), 7.91 (1H, s), 8.56 (1H, d), 8.59 (1H, d), 8.86 (1H, s), 9.24 (1H, s).
211			1H NMR (DMSO) 2.55 (1H, m), 2.89 (4H, m), 3.02 (6H, br s), 3.82 (2H, br s), 3.96 (2H, s), 5.98 (2H, s), 7.14 (1H, m), 7.22-7.26 (2H, m), 7.31-7.32 (2H, m), 7.98 (1H, m), 8.14 (1H, m), 8.73 (1H, m), 9.01 (1H, m), 9.32 (1H, s) 1H NMR (DMSO) 2.55 (1H, m), 2.89 (4H, m), 3.02 (6H, br s), 3.82 (2H, br s), 3.96 (2H, s), 5.98 (2H, s), 7.14 (1H, m), 7.22-7.26 (2H, m), 7.31-7.32 (2H, m), 7.98 (1H, m), 8.14 (1H, m), 8.73 (1H, m), 9.01 (1H, m), 9.32 (1H, s)
212			DMSO 6.50 (1H, s, ArH), 7.10 (2H, s, NH ₂), 7.15 (1H, t, ArH), 7.40 (1H, d, ArH), 7.55 (2H, dd, ArH x 2), 7.85 (1H, t, ArH), 8.00 (1H, s, ArH), 8.50 (1H, m, ArH), 8.60 (1H, d, ArH), 8.90 (1H, s, ArH), 9.15 (1H, s, ArH).
213			(DMSO) 3.00 (2H, s, CH ₂), 3.30 (2H, d, CH ₂), 6.95 (2H, s, NH ₂), 7.10 (1H, t, ArH), 7.30 (5H, m, ArH x 5), 7.80 (1H, t, ArH), 8.40 (1H, s, ArH), 8.50 (2H, m, ArH x 2), 8.70 (1H, s, ArH).
214	345.52	4.30	(DMSO) 2.75 (6H, s), 4.32 (2H, s), 7.18 (1H, t), 7.68 (2H, d), 7.87-7.98 (3H, m), 8.55-8.60 (2H, m), 8.93 (1H, s), 9.34 (1H, s), 10.40 (2H, m).

10

20

30

40

【 0 4 2 2 】

【化 2 7 1】

化合物番号(V-)	M+1(obs)	Rt (分)	¹ H-NMR
215	345.52	4.32	(DMSO) 2.75 (6H, d), 4.36 (2H, d), 7.25 (1H, t), 7.59 (1H, t), 7.61 (1H, t), 7.92-8.00 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.57 (1H, d), 8.60 (1H, d), 8.99 (1H, s), 9.38 (1H, s), 10.83 (2H, m).
216			(DMSO) 2.65 (3H, s, CH ₃), 3.85 (3H, s, CH ₃), 7.10 (5H, m, ArH x 3, NH ₂), 7.50 (2H, d, ArH x 2), 7.85 (1H, t, ArH), 8.40 (1H, s, ArH), 8.55 (1H, d, ArH), 8.65 (1H, d, ArH).
217	386.56	2.97	(DMSO) 2.56-2.65 (4H, m), 3.09-3.14 (4H, m), 3.61 (2H, s), 7.10-7.18 (2H, m), 7.43 (2H, d), 7.81 (2H, d), 7.85 (1H, t), 8.53-8.61 (3H, m), 8.88 (1H, s), 9.22 (1H, s).
218			(DMSO) 3.85 (3H, s, CH ₃), 7.10 (2H, d, ArH x 2), 7.20 (1H, t, ArH), 7.40 (4H, m, ArH x 2, NH ₂), 7.90 (1H, t, ArH), 8.50 (1H, s, ArH), 8.60 (2H, m, ArH x 2).
219			¹ H NMR (DMSO) 3.81 (3H, s), 6.14 (2H, br s), 7.07 (2H, d), 7.74 (2H, d), 7.96 (2H, d), 8.53 (2H, d), 8.81 (1H, s), 9.14 (1H, s)
220	332.73	3.73	(DMSO) 2.3(3H,s), 3.9(3H, s), 7.0(NH ₂), 7.1(2H, m), 7.6-7.8(3H, m), 8.3(1H, s), 8.4(1H, m), 8.8(1H, s), 9.2(1H, s)
221	318.42	3.22	4.60 (2H, s), 7.10-7.16 (3H, m), 7.38 (1H, d), 7.49 (1H, t), 7.68 (1H, d), 7.71 (1H, s), 7.85 (1H, t), 8.53-8.57 (1H, m), 8.59 (1H, d), 8.85 (1H, s), 9.19 (1H, s)
222			(DMSO) 3.30 (4H, s, CH ₂ x 2), 3.50 (4H, s, CH ₂ x 2), 7.05 (1H, d, ArH), 7.15 (1H, d, ArH), 7.30 (1H, d, ArH), 7.40 (2H, m, ArH x 2), 7.90 (1H, t, ArH), 8.55 (2H, m, ArH x 2), 8.75 (2H, s, NH ₂), 8.90 (1H, s, ArH), 9.25 (1H, s, ArH).
223	386.52	3.05	(DMSO) 2.31-2.37 (4H, m), 2.70 (4H, t), 3.50 (2H, s), 7.08-7.13 (3H, m), 7.33 (1H, d), 7.46 (1H, t), 7.68-7.71 (2H, m), 7.83 (1H, t), 8.54-8.60 (2H, m), 8.83 (1H, s), 9.20 (1H, s).
224	400.54	3.15	(DMSO) 1.68 (2H, m), 2.58 (2H, m), 2.64 (2H, m), 2.75 (2H, m), 2.80 (2H, m), 3.68 (2H, s), 7.10 (3H, m), 7.46 (2H, d), 7.76 (2H, d), 7.84 (1H, t), 8.54 (1H, d), 8.57 (1H, d), 8.86 (1H, s), 9.20 (1H, s)
225	387.50	3.50	(DMSO) 2.39-2.43 (4H, m), 3.54 (2H, s), 3.59 (4H, t), 7.09-7.16 (3H, m), 7.37 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.68-7.73 (2H, m), 7.85 (1H, t), 8.56-8.60 (2H, m), 8.87 (1H, s), 9.22 (1H, s).

10

20

30

40

【 0 4 2 3 】

【化 2 7 2】

化合物番号(V-)	M+1(obs)	Rt (分)	¹ H-NMR
226			(DMSO) 1.3-1.4(1H, m), 1.9-2.3(3H, m), 2.5-2.6(1H, m), 2.6-2.7(1H, m), 3.6-3.7(2H, m), 7.0-7.2(2.5H, m), 7.3-7.4(1H, m), 7.4-7.5(1H, m), 7.6-7.7(2H, m), 7.8-7.9(1H, m), 8.5-8.6(2H, m), 8.8-8.9(1H, s), 9.2(1H, s)
227			(DMSO) 1.3-1.4(1H, m), 1.6-2.2(3H, m), 2.5-2.6(1H, m), 2.6-2.7(1H, m), 3.6-3.7(2H, m), 7.0-7.2(2.5H, m), 7.3-7.4(1H, m), 7.4-7.5(1H, m), 7.6-7.7(2H, m), 7.8-7.9(1H, m), 8.5-8.6(2H, m), 8.8-8.9(1H, s), 9.2(1H, s)
228			(DMSO) 1.6-1.7(2H, m), 2.5-2.9(8H, m), 3.7(2H, m), 7.0-7.2(2.8H, m), 7.3-7.4(1H, m), 7.4-7.5(1H, m), 7.7(2H, m), 7.8-7.9(1H, m), 8.5-8.6(2H, m), 8.8-8.9(1H, s), 9.2(1H, s)
229			(DMSO) 1.2-1.3(2H, m), 1.6-1.7(2H, m), 1.9-2.0(2H, m), 2.4-2.6(1H, m), 2.7-2.9(2H, m), 3.5-3.6(2H, m), 7.0-7.2(3H, m), 7.3(1H, m), 7.4-7.5(1H, m), 7.7-7.8(2H, m), 7.8-7.9(1H, m), 8.5-8.6(2H, m), 8.8(1H, m), 9.2(1H, m)
230			(DMSO) 1.60 (2H, quin), 2.12 (3H, s), 2.27 (2H, br s), 2.38 (2H, t), 2.50 (3H, m), 3.49 (2H, s), 7.08-7.14 (3H, m), 7.40 (2H, d), 7.77 (2H, d), 7.85 (1H, t), 8.54-8.59 (2H, m), 8.86 (1H, s), 9.20 (1H, s).
231			(DMSO) 1.40-1.48 (1H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.22 (dd), 2.41-2.49 (2H, m), 2.58-2.69 (2H, m), 3.37-3.43 (2H, m), 3.58 (2H, d), 3.64 (2H, d), 7.09-7.15 (3H, m), 7.42 (2H, d), 7.75 (2H, d), 7.84 (1H, t), 8.53-8.59 (2H, m), 8.86 (1H, s), 9.21 (1H, s).
232			(DMSO) 1.74-1.79 (2H, m), 2.22-2.28 (2H, m), 2.95 (2H, t), 3.36-3.40 (2H, m), 4.18-4.24 (2H, m), 7.09-7.20 (2H, m), 7.14 (1H, t), 7.62 (2H, d), 7.86 (1H, t), 8.93 (2H, d), 8.53-8.58 (2H, m), 8.89 (1H, s), 9.29 (1H, s).
233			(DMSO) 1.40-1.48 (1H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.22 (dd), 2.41-2.49 (2H, m), 2.58-2.69 (2H, m), 3.37-3.43 (2H, m), 3.58 (2H, d), 3.64 (2H, d), 7.09-7.15 (3H, m), 7.42 (2H, d), 7.75 (2H, d), 7.84 (1H, t), 8.53-8.59 (2H, m), 8.86 (1H, s), 9.21 (1H, s).

10

20

30

40

【 0 4 2 4 】

【化 2 7 3】

化合物番号(V-)	M+1(obs)	Rt (分)	¹ H-NMR
234			(DMSO) 1.48-1.60 (2H, m), 1.81-1.92 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.81-2.90 (1H, m), 2.95-3.09 (1H, m), 3.48-3.59 (2H, m), 7.10-7.18 (3H, m), 7.38-7.44 (2H, m), 7.75-7.89 (3H, m), 8.54-8.60 (2H, m), 8.88 (1H, br s), 9.22 (1H, br s).
235	331.80	3.23	(DMSO) 7.0(NH ₂), 7.1(1H, m), 7.5-7.7(3H,m), 7.9(H, m), 8.0(2H, m), 8.5(2H, m), 8.7(1H, s), 9.4(1H, s), 10.7(NH)
236	331.84	2.96	(DMSO) 1.37 (1H, s), 2.29 (3H, s), 3.70 (2H, s), 7.08-7.14 (3H, m), 7.43 (2H, d), 7.75 (2H, d), 7.85 (1H, t), 8.55 (1H, d), 8.58 (1H, d), 8.88 (1H, s), 9.20 (1H, s).
237	294.73	3.22	(DMSO) 1.49 (6H, s), 5.54 (1H, s), 7.12-7.19 (3H, m), 7.85 (1H, t), 8.44 (1H, s), 8.50 (1H, d), 8.56 (1H, d), 9.01 (1H, s).
238	266.63	2.95	(DMSO) 4.33 (2H, d), 5.43 (1H, t), 7.10-7.20 (3H, m), 7.82 (1H, t), 8.47-8.60 (3H, m), 9.09 (1H, s).
239	286.69	2.69	(DMSO) 3.83 (3H, s), 7.08 (2H, d), 7.34 (2H, br s), 7.80 (2H, d), 9.08 (1H, s), 9.37 (1H, s)
240	256.68	2.54	(DMSO) 3.79 (3H, s), 7.02 (2H, d), 7.64 (2H, d), 8.49 (1H, s), 8.84 (1H, s)
241	381.40	1.59	DMSO, 500 MHz, 9.73 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.101 (s, 1h), 8.82 (d, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.15 (d, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.38 (t, 2H), 7.14 (t, 1H)
242	411.40	1.56	DMSO, 500 MHz, 9.61 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.84 (d, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.24 (d, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 3.86 (s, 3H)
243	375.40	1.56	DMSO, 500 MHz 9.61 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.80 (d, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.19 (d, 2H), 7.58 (s, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 0.96 (d, 6H)
244	375.40	1.52	DMSO, 500 MHz, 9.63 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.79 (d, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.21 (d, 2H), 7.58 (s, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 1.68 (q, 2H), 1.21 (t, 3H), 0.96 (t, 3H)
245	362.40	1.40	
246	375.40	1.20	
247	463.20	1.30	
248	417.00	1.20	
249	461.50	1.20	
250	412.50	1.30	
251	388.40	1.40	

10

20

30

40

【 0 4 2 5】

【化 2 7 4】

化合物番号(V-)	M+1(obs)	Rt (分)	¹ H-NMR
252	409.40	1.20	
253	444.50	1.60	
254	401.50	1.10	
255	451.50	1.40	
256	441.50	1.20	
257	374.40	1.30	
258	358.40	1.30	
259	372.20	1.40	
260	430.50	1.40	
261	441.50	1.50	
262	388.40	0.70	
263	423.20	1.30	
264	464.20	1.30	
265	441.50	1.20	
266	417.20	1.30	
267	401.50	1.20	
268	386.20	1.30	
269	415.50	1.30	
270	402.50	1.30	
271	416.50	1.30	
272	364.50	1.30	
273	284.30; 284.40	1.61; 1.53	H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 8.71 (s, 1H), 8.37 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 4.10 - 4.07 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
274	347.80	2.55	
275	399.70	2.86	
276	310.30; 310.44	1.80	H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 8.90 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.81 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.63 (m, 4H).
277	296.30	1.80	
278	326.30	1.60	
279	318.30	1.90	
280	245.70	2.20	
281	273.40	2.73	DMSO, 500 MHz, 8.70 (s, 2H), 8.48 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)
282	298.50	1.95	H NMR (500 MHz, CDCl ₃) 9.93 (brs, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 3.69 - 3.67 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.85 - 1.68 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H),

10

20

30

40

【 0 4 2 6 】

【化 2 7 5】

化合物番号 (V-)	M+1(obs)	Rt (分)	¹ H-NMR
283	300.28	1.41	H NMR (500 MHz, MeOD) 8.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.15 (brs, 1H), 4.29 (brs, 1H), 3.67-3.60 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 3H)
284	339.36	1.19	
285	415.44	1.51	H NMR (500 MHz, MeOD) 8.67 (s, 1H), 8.63 (s, H), 8.52 (s, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 5H), 7.07 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.33 - 3.30 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 1.91 (m, 2H)
286	401.44	1.48	H NMR (500 MHz, MeOD) 8.67 (s, 1H), 8.63 (s, H), 8.52 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 5H), 7.07 (s, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.33 - 3.30 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 1.91 (m, 2H)
287	314.13	1.52	H NMR (500 MHz, MeOD) 8.66 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.51 (1H), 7.27 (s, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.71-3.62 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.62 - 1.59 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3H)
288	314.40	1.69	H NMR (500 MHz, MeOD) 8.65 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.72-3.62 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.2.02 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.80 - 1.75 (m, 1H), 1.64 - 1.58 (m, 1H), 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3H)
289	282.30	1.60	
290	296.30	1.70	
291	324.30	2.00	
292	314.30	1.60	
293	300.30	1.40	
294	298.30	1.80	
295	300.30	1.40	
296	312.30	2.00	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 8.84 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 2.34 (m, 4H), 1.81 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.14 - 1.11 (m, 3H), 0.90 (m, 6H).
297	352.40	2.30	
298	342.30	1.80	
299	310.40	1.73	
300	346.40	2.17	
301	346.40	2.21	
302	340.30	2.70	
303	372.40	3.30	
304	400.40	3.70	
305	379.40	2.70	
306	326.30	2.20	

【 0 4 2 7 】

【化 2 7 6】

化合物番号(V-)	M+1(obs)	Rt (分)	¹ H-NMR
307	390.40	3.20	
308	374.30	1.90	
309	353.40	1.90; 1.40	H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 8.93 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.32 - 3.25 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.00 - 1.96 (m, 1H), 1.88 - 1.83 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.52 (s, 1H).
310	270.10	1.30	
311	323.40	1.12	
312	337.20	1.20	
313	339.40	0.90	
314	337.42	0.90	
315	366.50	1.00	
316	297.30	1.00	
317	339.40	1.30	
318	311.40	1.10	
319	325.40	1.20	
320	353.50	1.30	
321	382.50	1.10	
322	309.20	1.20	
323	351.50	1.40	
324	323.20	1.30	
325	339.40	1.00	
326	327.40	1.10	
327	311.40	1.90	
328	355.40	1.20	
329	353.40	1.20	
330	409.50	1.40	
331	380.50	1.10	
332	310.30	1.90	
333	336.40	2.10	
334	416.50	2.20	
335	312.30	1.50	
336	416.50	2.20	
337	311.43	1.48	H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 8.80 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.09 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.79-3.58 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 1.93 - 1.87 (m, 1H).
338	409.50	1.80	
339	324.30	2.00	
340	340.30	1.60	
341	353.40	1.40	
342	326.30	1.50	

【 0 4 2 8】

【化 2 7 7】

化合物番号(V-)	M+1(obs)	Rt (分)	¹ H-NMR
343	407.40	1.68	
344	353.40	1.50	
345	270.30	1.50	
346	339.30	1.30	
347	312.30	1.40	
348	395.10	1.70	
349	296.30	1.70	
350	373.30	1.50	
351	346.20	1.50	
352	429.40	1.90	
353	373.30	1.50	

10

。

【0 4 2 9】

実施例 13 : I T K 抑制アッセイ (放射測定)

放射性リン酸塩取り込みアッセイを使用して、化合物を I t k 抑制能力に関してスクリーニングする。アッセイは、100 mM の HEPES (pH 7.5)、10 mM の MgCl₂、25 mM の NaCl、0.01% の BSA および 1 mM の DTT の混合物中で行う。最終基質濃度は、15 μM [- 33 P] ATP (400 mCi 33 P ATP / mmol の ATP、Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals) および 2 μM のペプチド (SAM68 タンパク質 D332-443) である。アッセイは、30 nM の I t k 存在下、25 °C で行う。ATP および関心のある試験化合物を除いて、先に列挙した試薬の全てを含むアッセイストックバッファー溶液を調製する。50 μL のストック溶液を、96 穴プレートに置き、段階希釈した試験化合物 (普通、2 倍段階希釈で最終濃度 15 μM から始める) を含む 1.5 μL の DMSO ストックの添加 (最終 DMSO 濃度: 1.5%) を二連で行う。プレートを 25 °C で 10 分ブレインキュベートし、50 μL [- 33 P] ATP (最終濃度: 15 μM) の添加によって反応を開始する。

20

30

【0 4 3 0】

10 分後、50 μL の TCA / ATP 混合物 (20% TCA、0.4 mM の ATP) の添加によって反応を停止する。ユニフィルター GF / C96 穴プレート (Perkin Elmer Life Sciences, Cat no. 6005174) を、50 μL のミリQ水で前処理し、その後、全反応混合物 (150 μL) を添加する。該プレートを、200 μL のミリQ水、次いで 200 mL の TCA / ATP 混合物 (5% TCA、1 mM の ATP) で洗浄する。この洗浄サイクルを、さらに 2 回繰り返す。乾燥した後、30 μL の Optiphase ' Super Mix ' 液体シンチレーションカクテル (Perkin Elmer) を、前記ウェルに加え、その後シンチレーションカウントを行う (1450 Micro 液体シンチレーションカウンター、Wallac)。

40

【0 4 3 1】

IC₅₀ データは、Prism ソフトウェアパッケージ (マッキントッシュ用 GraphPad Prism、バージョン 3.0 cx、GraphPad Software, San Diego California, USA) を使用して、初期速度のデータの非線形回帰分析から計算する。

【0 4 3 2】

アッセイは、20 mM の MOPS (pH 7.0)、10 mM の MgCl₂、0.1% BSA および 1 mM の DTT の混合物中で行う。アッセイの最終基質濃度は、[- 33 P] ATP が 7.5 μM (400 mCi 33 P ATP / mmol の ATP、Amers

50

ham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals) およびペプチドが $3 \mu\text{M}$ (SAM68タンパク質D332-443) である。アッセイは、 50 nM の Itk の存在下、 25°C で行う。ATP および関心のある試験化合物を除いて、先に列挙した試薬の全てを含むアッセイストックバッファー溶液を調製する。 $50 \mu\text{L}$ のストック溶液を、96穴プレートに置き、次いで、段階希釈した試験化合物(普通、2倍段階希釈で最終濃度 $15 \mu\text{M}$ から始める)を含む $2 \mu\text{L}$ のDMSOストック(最終DMSO濃度: 2%)の添加を二連で行う。プレートを 25°C で10分間ブレインキュベートし、 $50 \mu\text{L}$ [- 33P] ATP (最終濃度: $7.5 \mu\text{M}$) の添加によって反応を開始する。

【0433】

10

10分後、 100 mL の 0.2 M リン酸 + 0.01% TWEEEN 20 の添加によって反応を停止する。マルチスクリーンホスフォセルロースフィルター96穴プレート (Millipore, Cat no. MAPHN0B50) を、 $100 \mu\text{L}$ の 0.2 M リン酸 + 0.01% TWEEEN 20 で前処理し、その後 170 mL の停止したアッセイ混合物を添加する。プレートを $200 \mu\text{L}$ の 0.2 M リン酸 + 0.01% TWEEEN 20 で4回洗浄する。乾燥した後、 $30 \mu\text{L}$ の Optiphase ' Super Mix ' 液体シンチレーションカクテル (Perkin Elmer) をウェルに添加し、その後シンチレーションカウント (1450 Micro 液体シンチレーションカウンター、Wallac) を行う。

【0434】

20

K_i (app) データを、Prismソフトウェアパッケージ(マッキントッシュ用 GraphPad Prismバージョン3.0cx, GraphPad Software, San Diego California, USA) を使用して、初期速度データの非線形回帰分析から計算する。

【0435】

実施例14: ITK抑制アッセイ(UV)

標準結合酵素アッセイ(Foxら, Protein Sci., (1998) 7, 2249) を使用して、化合物を Itk 抑制能力に関してスクリーニングする。

【0436】

アッセイは、 20 mM の MOPS ($\text{pH } 7.0$)、 10 mM の MgCl_2 、 0.1% の BSA、 1 mM の DTT、 2.5 mM の ホスホエノールピルベート、 $300 \mu\text{M}$ の NADH、 $30 \mu\text{g/mL}$ のピルベートキナーゼおよび $10 \mu\text{g/mL}$ のラクテート脱水素酵素の混合物中で行う。アッセイの最終基質濃度は、ATP が $100 \mu\text{M}$ (Sigma Chemicals)、ペプチドが $3 \mu\text{M}$ (ピオチン化 SAM68 D332-443) である。アッセイは、 100 nM Itk の存在下 25°C で行う。

30

【0437】

ATP および関心のある試験化合物を除いて、先に列挙した試薬の全てを含むアッセイストックバッファー溶液を調製する。 $60 \mu\text{L}$ のストック溶液を、96穴プレートに置き、段階希釈した試験化合物(普通、最終濃度 $15 \mu\text{M}$ から始める)を含む $2 \mu\text{L}$ のDMSOストックの添加を行う。プレートを 25°C で10分ブレインキュベートし、反応を $5 \mu\text{L}$ の ATP の添加により反応を開始する。初期反応速度を、Molecular Devices SpectraMax プラス プレートリーダーを使用して、10分間の経時変化で測定する。 IC_{50} および K_i データを Prism ソフトウェアパッケージ(マッキントッシュ用 GraphPad Prismバージョン3.0cx, GraphPad Software, San Diego California, USA) を使用して、非線形回帰分析から計算する。

40

【0438】

一般的に、表1中の化合物を含む本発明の化合物は、ITKの抑制に関して効果がある。

【0439】

50

実施例 15 : BTK 抑制アッセイ

化合物を、Btk 抑制能力に関して、Vertex Pharmaceuticals、放射性リン酸塩取り込みアッセイを使用してスクリーニングする。アッセイは、20 mM の MOPS (pH 7.0)、10 mM の $MgCl_2$ 、0.1% BSA および 1 mM の DTT の混合物中で行う。アッセイの最終基質濃度は、[γ - ^{33}P] ATP が 50 μ M (200 mCi ^{33}P ATP / mmol ATP, Amersham Pharmacia Biotech, Amersham, UK / Sigma Chemicals) および ペプチドが 2 μ M (SAM68 D332-443) である。アッセイは、25 nM の Btk の存在下 25 で行う。ATP および 関心のある試験化合物を除いて、先に列挙した試薬の全てを含むアッセイストックバッファー溶液を調製する。75 μ L のストック溶液を、96 穴プレートに置き、次いで、段階希釈した試験化合物 (普通、最終濃度 15 μ M から始める) を含む 2 μ L の DMSO ストック (最終 DMSO 濃度: 2%) の添加を二連で行う。プレートを 25 で 15 分間ブレインキュベートし、25 μ L ペプチド (最終濃度: 2 μ M) の添加によって反応を開始する。アッセイストックバッファーおよび DMSO を含むコントロールウェルへの 100 mL の 0.2 M リン酸 + 0.01% TWEE

10

【0440】

10 分後、100 mL の 0.2 M リン酸 + 0.01% TWEE N の添加によって反応を停止する。170 mL の停止させたアッセイ混合物の添加の前に、マルチスクリーンホスホセルロースフィルター 96 - 穴プレート (Millipore, Cat no. MAP HN0B50) を、100 μ L の 0.2 M リン酸 + 0.01% TWEE N 20 で前処理する。プレートを、200 μ L の 0.2 M リン酸 + 0.01% TWEE N 20 で 4 回洗浄する。乾燥後、30 μ L の Optiphase 'Super Mix' 液体シンチレーションカクテル (Perkin Elmer) をウェルに加え、その後、シンチレーションカウント (1450 Microbeta 液体シンチレーションカウンター, Wallac) を行う。

20

【0441】

データポイントの全てに関し、平均バックグラウンド値を除いた後、 K_i (app) データを、Prism ソフトウェアパッケージ (マッキントッシュ用 GraphPad Prism バージョン 3.0 cx, GraphPad Software, San Diego

30

California, USA) を使用して、非線形回帰分析から計算する。

【0442】

化合物を、Btk 抑制能力に関して、Vertex Pharmaceuticals、AlphaScreen (商標) フォスフォチロシンアッセイを使用してスクリーニングする。アッセイは、20 mM の MOPS (pH 7.0)、10 mM の $MgCl_2$ 、0.1% BSA および 1 mM の DTT の混合物中で行う。アッセイの最終基質濃度は、ATP が 50 μ M (Sigma Chemicals) および ペプチドが 2 μ M (ビオチン化 SAM68 D332-443) である。アッセイは、25 nM の Btk の存在下、25 で行う。ペプチドおよび 関心のある試験化合物を除いては、先に列挙した試薬の全てを含むアッセイストックバッファー溶液を調製する。37.5 μ L のストック溶液を、96 穴プレートの各ウェルに置き、次いで、段階希釈した試験化合物 (普通、最終濃度 15 μ M から始める) を含む 1 μ L の DMSO (最終 DMSO 濃度: 2%) の添加を二連で行う。プレートを、25 で 15 分間ブレインキュベートし、12.5 μ L ペプチド (最終濃度: 2 μ M) の添加によって反応を開始する。5 μ L の 500 mM EDTA をアッセイストックバッファーおよび DMSO を含むコントロールウェルに加え、バックグラウンドカウントを測定し、その後 ピオチン - SAM68 で開始する。

40

【0443】

30 分後、50 mM の EDTA を含む MOPS バッファー (20 mM の MOPS (pH 7.0)、1 mM の DTT、10 mM の $MgCl_2$ 、0.1% BSA) に入れ 225 倍に

50

希釈し、ペプチドの最終濃度を9 nMとすることにより、反応を停止した。

【0444】

AlphaScreen (商標) 試薬を、製造者の指示 (AlphaScreen (商標) フォスフォチロシン (P-Tyr-100) アッセイキット、PerkinElmer カタログ番号 6760620C) に従って調製する。抑えた照明の中、20 μ L の AlphaScreen (商標) 試薬を、停止させた、希釈キナーゼ反応物 30 μ L を持つ、白色のハーフエリア 96穴プレート (Corning 社 - COSTAR 3693) の各ウェルに置く。プレートを暗い中、60分間インキュベートし、Fusion Alpha プレートリーダー (PerkinElmer) 上で値を読む。

【0445】

データポイントの全てに関し、平均バックグラウンド値を除いた後、 K_i (app) データを、Prismソフトウェアパッケージ (マッキントッシュ用 GraphPad Prism バージョン 3.0cx, GraphPad Software, San Diego

California, USA) を使用して、非線形回帰分析から計算する。

【0446】

一般的に、表1中の化合物を含む本発明の化合物は、Btkの抑制に関して効果的である。

【0447】

実施例16: RLK抑制アッセイ

標準結合酵素アッセイ (Foxら, Protein Sci, (1998) 7, 2249) を使用して、化合物を RLK抑制能力に関してスクリーニングする。アッセイは、20 mM の MOPS (pH 7.0)、10 mM の $MgCl_2$ 、0.1% BSA および 1 mM の DTT の混合物中で行う。

【0448】

アッセイの最終基質濃度は、ATP が 100 μ M (Sigma Chemicals) およびペプチドが 10 μ M (ポリ Glu: Tyr 4: 1) である。アッセイは、40 nM の RLK の存在下、30 で行う。結合酵素系の成分の最終濃度は、ホスホエノールピルベート が 2.5 mM、NADH が 300 μ M、ピルベートキナーゼが 30 μ g/ml およびラクテート脱水素酵素が 10 μ g/ml である。

【0449】

ATP および関心のある試験化合物を除いて、先に列挙した試薬の全てを含むアッセイストックバッファー溶液を調製する。60 μ L のストック溶液を 96穴プレートに置き、段階希釈した試験化合物 (普通、最終濃度 7.5 μ M から始める) を含む 2 μ L の DMSO ストックの添加を行う。プレートを、30 で 10分、プレインキュベートし、5 μ L の ATP の添加によって反応を開始し、初期反応速度を、Molecular Devices SpectraMax プラス プレートリーダーを使用して、10分間の経時変化で測定する。IC₅₀ および K_i データを Prism ソフトウェアパッケージ (マッキントッシュ用 GraphPad Prism バージョン 3.0cx, GraphPad Software, San Diego California, USA) を使用して、非線形回帰分析から計算する。

【0450】

一般的に表1の化合物を含む本発明の化合物は、RLKの抑制に関して効果的である。

【0451】

実施例17: JAK3抑制アッセイ

JAKの化合物抑制を、G. R. Brownら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 第10巻、575 - 579頁に記載の以下の方法で分析する。先に4でポリ (Glu, Ala, Tyr) 6: 3: 1 を被覆し、次いでリン酸塩緩衝食塩水 0.05% および Tween (PBST) で洗浄した Maxisorb プレートに、2 μ M の ATP、5 mM の $MgCl_2$ および化合物の DMSO 溶液を添加する。JAK 酵素で反

10

20

30

40

50

応を開始し、そしてプレートを30で60分インキュベートする。次いで、プレートを、PBSTで洗浄し、100 μ LのHRP-結合4G10抗体を加え、プレートを30で90分インキュベートする。再びプレートをPBSTで洗浄し、100 μ LのTMB溶液を加え、さらにプレートを30で30分インキュベートする。硫酸(1Mを100 μ L)を加えて反応を停止し、450nmでプレートの値を読み、 K_i 値を測定する分析の光学的濃度を得る。

【0452】

JAKの化合物抑制は、以下のようにして分析してもよい。以下に示すアッセイを使用して、化合物をJAK3抑制能力に関してスクリーニングする。反応は、100mMのHEPES(pH7.4)、1mMのDTT、10mMのMgCl₂、25mMのNaClおよび0.01%BSAを含むキナーゼ緩衝液中で行う。アッセイの基質濃度は、ATPが5 μ M(200uCi/ μ moleのATP)およびポリ(Glu)₄Tyrが1 μ Mである。反応は、1nMのJAK3中、25で行う。96穴ポリカーボネートプレートの各ウェルに、1.5 μ LのJAK3候補インヒビターを、2 μ Mのポリ(Glu)₄Tyrおよび10 μ MのATPを含む50 μ Lのキナーゼ緩衝液とともに加える。次いでこれを混合し、2nMのJAK3酵素を含む50 μ Lのキナーゼ緩衝液を加え、反応を開始する。室温(25)で20分した後、0.4mMのATPを含む50 μ Lの20%トリクロロ酢酸(TCA)で反応を停止する。ついで、各ウェルの全内容を、Tomtekセルハーベスターを使用して、96穴ガラス繊維フィルタープレートに移す。洗浄した後、60 μ Lのシンチレーション液を加え、³³P取り込みをPerkin Elmer Top Count上で検出する。

【0453】

一般的に、表1の化合物を含む本発明の化合物は、JAK(たとえば、JAK-3)の抑制に関して効果的である。

【0454】

実施例18: Aurora-B(Aurora-1)抑制アッセイ

25mMのHEPES(pH7.5)、10mMのMgCl₂、0.1%BSAおよび10%グリセロールからなるアッセイ緩衝溶液を調製する。また、1.7mMのDTTおよび1.5mMのKemptide(LRRASLG)を含む22nMのAurora-B溶液を、アッセイ緩衝液中で調製する。96穴プレート中の22 μ L Aurora-B溶液に、DMSO中の2 μ L化合物ストック溶液を加え、該混合物を、2510分間平衡化する。アッセイ緩衝液中で調製した、16 μ Lストック[³³P]-ATP溶液(約20nCi/ μ L)を、最終アッセイ濃度が800 μ Mとなるように添加することによって、酵素反応を開始する。3時間後、16 μ Lの500mMリン酸を添加することによって反応を停止し、ペプチド基質への³³Pの取り込み濃度を以下の方法によって測定する。

【0455】

ホスホセルロース96穴プレート(Millipore, Cat no. MAPHN OB50)を、100 μ Lの100mMリン酸で前処理し、その後、酵素反応混合物(40 μ L)を添加する。該溶液でホスホセルロース膜を30分湿らせ、続いて、該プレートを、200 μ Lの100mMリン酸で4回洗浄する。乾燥させたプレートの各ウェルに、30 μ LのOptiphaser Super Mix液体シンチレーションカクテル(Perkin Elmer)を加え、その後シンチレーションカウント(1450Microbeta液体シンチレーションカウンター, Wallac)を行う。酵素で触媒されていないバックグラウンド放射能の濃度を、全アッセイ成分(酵素を変性する働きをする)を含むコントロールウェルに16 μ Lの500mMのリン酸および[³³P]-ATP溶液を添加することによって測定する。酵素で触媒された³³P取り込みの濃度を、各インヒビター濃度での測定値から平均バックグラウンドカウントを引いて計算する。 K_i 測定の8データポイント(通常、0~10 μ Mの濃度範囲の化合物をカバーする)のそれぞれに関し、二連で得る(DMSOストックは、以後1:2.5段階希釈で最初の化合物

10

20

30

40

50

ストック10 mMから調製する)。K_i 値を、Prismソフトウェアパッケージ(Prism 3.0, Graphpad Software, San Diego, CA)を使用して、非線形回帰によって、初期速度データから計算する。

【0456】

実施例19: Aurora-A (Aurora-2) 抑制アッセイ

標準結合酵素アッセイ(Foxら, Protein Sci, (1998) 7, 2249)を使用して、化合物をAurora-2抑制能力に関してスクリーニングする。アッセイは、100 mMのHepes (pH 7.5)、10 mMのMgCl₂、1 mMのDTT、25 mMのNaCl、2.5 mMのホスホエノールピルベート、300 μMのNADH、30 μg/mlのピルベートキナーゼおよび10 μg/mlのラクテート脱水素酵素の混合物で行う。アッセイの最終基質濃度は、ATPが400 μM (Sigma Chemicals) およびペプチドが570 μM (Kemptide, American Peptide, Sunnyvale, CA) である。アッセイは、40 nMのAurora-2の存在下、30 で行う。

10

【0457】

Aurora-2 および関心のある試験化合物を除いて、先に列挙した試薬の全てを含むアッセイストックバッファー溶液を調製する。55 μLのストック溶液を96穴プレートに置き、段階希釈した試験化合物(普通、最終濃度7.5 μMから始める)を含む2 μLのDMSOストックの添加を行う。プレートを、30 で10分、ブレインキュベートし、10 μLのAurora-2の添加によって反応を開始する。初期反応速度を、Molecular Devices SpectraMax プラスプレートリーダーを使用して、10分間の経時変化で測定する。IC₅₀ およびK_i データをPrismソフトウェアパッケージ(マッキントッシュ用GraphPad Prismバージョン3.0cx, GraphPad Software, San Diego California, USA)を使用して、非線形回帰分析から計算する。

20

【0458】

実施例20: c-Met 抑制アッセイ

標準結合酵素系(Foxら, Protein Sci, (1998) 7, 2249)を使用して、化合物をc-Metキナーゼ活性抑制能力に関してスクリーニングする。反応は、100 mMのHEPES (pH 7.5)、10 mMのMgCl₂、25 mMのNaCl、300 μMのNADH、1 mMのDTTおよび1.5% DMSOを含む溶液で行う。アッセイの最終基質濃度は、ATPが200 μM (Sigma Chemicals, St Louis, MO) およびポリGluTyrが10 μM (Sigma Chemical Company, St. Louis) である。反応は、80 nMのc-Metで、30 で行う。結合酵素系の成分の最終濃度は、ホスホエノールピルベートが2.5 mM、NADHが300 μM、ピルベートキナーゼが30 μg/mlおよびラクテート脱水素酵素が10 μg/mlである。

30

【0459】

ATPおよび関心のある試験化合物を除いて、先に列挙した試薬の全てを含むアッセイストックバッファー溶液を調製する。アッセイストックバッファー溶液(175 μL)を、0.006 μMから12.5 μMにまたがる最終濃度の5 μLの本発明の試験化合物を有する96穴プレート中で、30、10分間インキュベートする。普通、ドータープレート中に、本発明の試験化合物の段階希釈物(10 mMの化合物ストックから)をDMSOで調製することによって、12点滴定を行う。反応は、20 μLのATP(最終濃度: 200 μM)の添加によって開始する。反応速度は、Molecular Device

40

s Spectramaxプレートリーダー(Sunnyvale, CA)を使用して、10分間、30 で得る。K_i 値を、インヒビター濃度の関数として、速度データから計算する。

【0460】

50

表 1 1 に、ある代表的な化合物に関する酵素抑制データ (K_i) を示す。表 1 1 の化合物番号は、表 5 に示した化合物に対応する。表 1 1 中、示された酵素に関し、「A」は、 K_i が $0.5 \mu\text{M}$ 未満であることを、「B」は、 K_i が $0.5 \mu\text{M}$ と $5.0 \mu\text{M}$ 未満の間であること、「C」は、 K_i が $5.0 \mu\text{M}$ またはそれ以上であることを表す。

【 0 4 6 1 】

表 1 1 : 選択化合物の生物学的特性データ

【 0 4 6 2 】

【 化 2 7 8 】

化合物番号 (V-)	AurA	AurB	ITK	JAK3	Met	RLK
1				C		
2	B		B	C	B	
3			B	C	B	
4			B	C	B	
5			B	C	B	
6			B	B	B	
7			B	C	B	
8			B	C	B	
9			B	C	B	
10			B	C	B	
11			B	C	B	
12			B	C	B	
13			B	C	B	
14	B		B	C	B	
15			B	C	B	
16			B	C	B	
17			B	C	B	
18	A		A	C	A	
19			B	C	B	
20			B	C	B	
21			B	C	B	
22	B		B	C	A	
23			B	C	B	
24	B		B	C	B	
25			B	C	B	
26			B	C	B	
27			B	C	B	
28			B	C	B	
29			B	C	B	
30			B	C	B	
31			B	C	B	
32			B	C	B	
33	B		B	C	B	
34			B	C	B	
35			B	C	B	
36			B	C	B	
37			B	C	B	
38			B	C	B	
39			B	C	B	
40			B	C	B	

【 0 4 6 3 】

10

20

30

40

【化 2 7 9】

化合物番号(V-)	AurA	AurB	ITK	JAK3	Met	RLK
41			B	C	B	
42			B	C	B	
43			B	C	B	
44			B	C	B	
45			B	C	B	
46			B	C	B	
47			B	C	B	
48			B	C	B	
49			B	C	B	
50			B	C	A	
51	B		A	B	A	
52			B	C	B	
53			B	C	A	
54	B		B	C	A	
55	B		B	C	A	
56			B	C	B	
57	B		B	C	A	
58			B	C	A	
59			B	C	B	
60			B	B	A	
61			A	B	A	
62	B		A	B	A	
63	A		A	B	A	
64	A		A	B	A	
65	B		A	B	A	
66			B	B	A	
67	A		B	B	A	
68	A		A	B	A	
69			A	B	A	
70	A		A	B	A	
71	A		A	B	A	
72	A		A	B	A	
73	B		B	C	A	
74	B		A	B	A	
75	A		B	C	A	
76	A		A	B	A	
77			B	C	B	
78	A		A	B	A	
79	A		A	B	A	
80			A	C	A	
81	A		A	B	A	
82	B		A	C	A	
83	A		A	B	A	
84			A	B	A	
85	B		A	B	A	

【 0 4 6 4】

10

20

30

40

【化 2 8 0】

化合物番号(V-)	AurA	AurB	ITK	JAK3	Met	RLK
86	B		B	C	A	
87	A		A	B	A	
88			A	B	A	
89	A		A	B	A	
90	A		A	B	A	
91			A	A	A	
92	A		A	B	A	
93	A		A	B	A	
94	B		A	C	A	
95			A	B	A	
96	B		B	C	A	
97	A		A	B	A	
98	A		A	B	A	
99			A	B	A	
100			B	C	A	
101	B		B	C	A	
102	B		B	C	A	
103			B	C	A	
104	B		B	C	A	
105			B	C	A	
106	B		B	C	A	
107			B	B	A	
108			B	C	A	
109			B	C	A	
110			A	B	A	
111			B	C	A	
112	B		B	C	A	
113			A	B	A	
114	B		B	C	A	
115	B		B	C	A	
116	B		B	C	A	
117			B	C	A	
118			B	C	A	
119			B	B	A	
120			A	B	A	
121			B	C	A7	
122			A	B	A	
123			B	C	A	
124	B		B	C	A	
125			B	C	A	
126			B	C	A	
127	B		B	C	A	
128			B	C	A	
129	A		A	B	A	
130	B		A	C	A	

【 0 4 6 5】

10

20

30

40

【化 2 8 1】

化合物番号(V-)	AurA	AurB	ITK	JAK3	Met	RLK
131			B	B	B	
132	B	B	B	C	A	
133	A	B	B	B	A	
134	B	B	B	C	B	
135	B	B	B	C	B	
136			B	C	B	
137			B	C	B	
138			B	C	B	
139	B		B	C	A	
140			B	C	A	
141			B	C	A	
142			B	B	A	
143			B	C		
144			B	C	A	
145			A	C	A	
146	B		A	C	A	
147			B	C	B	
148			A	B	A	
149			B	B	A	
150			A	C	A	
151	B		A	C	A	
152	B		A	C	A	
153			A	B	A	
154	B		B	C	A	
155	B		A	B	A	
156	B		B	C	A	
157			A	C	A	
158			B	C	A	
159	B		A	B	A	
160	B		B	C	A	
161			B	C	A	
162			B	C	B	
163			B	C	A	
164			A	C	A	
165	A		A	C	A	
166	B		A	C	A	
167			B	C	A	
168			B	C	B	
169			A	C	A	
170			B	C	B	
171			B	C	A	
172			B	C	B	
173	B		A	B	A	
174			B	C	B	
175	B		B	B	A	

【 0 4 6 6 】

10

20

30

40

【化 2 8 2】

化合物番号(V-)	AurA	AurB	ITK	JAK3	Met	RLK
176	B		A	B	A	
177	A		A	B	A	
178	A	B	A	C	B	
179	A	A	A	A	A	
180	A		A	A	A	
181	A		A	A	A	
182	A		A	A	A	
183	A		A	B	A	
184	A		A	B	A	
185	A		A	A	A	
186			A	C	B	
187			B	C	A	
188	A		A	B	A	A
189	B		A	B	A	
190	B		A	B	A	
191	A		A	B	A	A
192	A		A			
193			A			
194	A		A	B	A	
195	A		A	B	A	B
196			A			
197			A	C	A	
198			B	C	B	
199			B	C	B	
200			B	C	B	
201			B	C	B	
202	B		A	C	A	B
203			A			
204	B		B	C	B	
205			B	C	B	
206	B		B	C	B	
207			B	C	B	
208	A		A	B	B	
209			A	C	B	
210			A			
211			B	C	B	
212	A		A	C	A	
213			B	C	B	
214	A		A	B	A	B
215	B		A	C	A	B
216	B		B	C	B	
217	A		A	B	A	A
218			B			
219	B		B	C	B	
220			B			

【 0 4 6 7 】

10

20

30

40

【化 2 8 3】

化合物番号(V-)	AurA	AurB	ITK	JAK3	Met	RLK
221	B		B	B	A	
222	A		A	B	A	B
223	B		A	B	A	B
224	A		A	N	A	
225	B		B	C	A	
226	B		A	C	A	
227	B		A	C	A	B
228	B		A	C	A	B
229	B		A	C	A	B
230	A		A	B	A	A
231	A		A	B	A	B
232	B		A	C	A	B
233	A		A	B	A	B
234	A		A	B	A	B
235			B	C	B	
236	A		A	B	A	B
237	B		A	B	A	
238	B		B	B	A	
239			B	C	B	
240			B	C	B	
241	A		A	A	A	
242	A		A	A	A	
243	A		A	A	A	
244	A		A	A	A	
245			B	C	A	
246			B	C	A	
247			B	C	A	
248			B	B	A	
249			B	B	A	
250			A	B	A	
251			B	C	A	
252			B	C	B	
253			B	C	B	
254			B	C	B	
255			B	C	B	
256			B	C	B	
257			B	C	B	
258			B	C	B	
259			B	C	B	
260			B	C	B	
261			B	C	B	
262			B	C	B	
263			B	C	B	
264			B	C	B	
265			B	C	B	

【 0 4 6 8】

10

20

30

40

【化 2 8 4】

化合物番号(V-)	AurA	AurB	ITK	JAK3	Met	RLK
266			B	C	B	
267			B	C	B	
268			B	C	B	
269			B	C	B	
270			B	C	B	
271			B	C	B	
272			B	C	B	
273	B	B	B	B	A	
274	B	B	A	B	A	
275			B	C	B	
276	B		A	B	A	
277	B		B	B	A	
278	B		B	B	A	
279	A		A	A	A	
280	A		B	C	B	
281	B		B	B	A	
282			B	B	A	
283			B	B	B	
284			B	B	A	
285	B		B	B	A	
286	B		B	B	A	
287			B	B	A	
288			A	B	A	
289	B		B	B	A	
290	B		B	B	A	
291	B		B	B	A	
292			B	B	A	
293	B		B	B	A	
294	B		B	B	A	
295	B		B	B	A	
296			A	B	A	
297			B	B	A	
298			A	B	A	
299			A	A	A	
300			B	A	A	
301			B	C	B	
302			A	B	A	
303			B	B	B	
304			B	C	B	
305			B	C	B	
306			B	B	A	
307			B	B	A	
308			A	A	A	
309			B	A	A	
310			B	C	B	

【 0 4 6 9】

10

20

30

40

【化 2 8 5】

化合物番号(V-)	AurA	AurB	ITK	JAK3	Met	RLK
311			B	C	A	
312			B	C	B	
313			B	C	B	
314			B	C	B	
315			B	C	B	
316			B	C	B	
317			B	C	B	
318			B	C	B	
319			B	C	A	
320			B	C	B	
321			B	C	B	
322			B	C	B	
323			B	C	B	
324			B	C	A	
325			B	C	B	
326			B	C	B	
327			B	C	B	
328			B	C	B	
329			B	C	A	
330			B	C	B	
331			B	C	B	
332			A	B	A	
333			A	B	A	
334			B	B	A	
335			B	B	A	
336			B	B	A	
337			A	A	A	
338			B	B	A	
339			A	A	A	
340			B	B	A	
341			B	B	B	
342			B	B	A	
343			B	B	B	

10

20

30

。

【0 4 7 0】

数多くの本発明の実施形態について記載したが、これらの基本的な実施例を変更し、本発明の化合物および方法を利用する別の実施形態を提供してもよいことは明らかである。したがって、本発明の範囲は、前記実施例の形で代表される特定の実施形態ではなく、添付の特許請求の範囲によって規定されることは明らかである。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 27/16	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/14	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 21/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 17/10	(2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 37/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/10	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
		A 6 1 P 3/10	

(74)代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 ヒメネス, ファン - ミゲル

イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールワイ オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク ユニット 8 8

(72)発明者 クネグテル, ロナルド

イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールワイ オックスフォードシャー, アピントン, ミルトン パーク, ユニット 8 8

(72)発明者 シャリエ, ジャン - ダミアン

イギリス国 オーエックス 1 4 4 アールワイ オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク ユニット 8 8

(72)発明者 スタモス, ディーン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 0 1, フレーミングハム, ジェイ ドライブ 1 2

(72)発明者 リー, パン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 7 4, アーリントン, ミスティック ビュー テラス 1 5

(72)発明者 コム, ジョン アール.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, フェアモント ストリート 2 3 アール

(72)発明者 アロノフ, アレックス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 7 2, ウォータータウン, サーキット レーン

審査官 富永 保

- (56)参考文献 特表2002-539126(JP,A)
特表2002-501532(JP,A)
国際公開第2004/052315(WO,A1)
特表2004-521916(JP,A)
特開2009-067803(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)
CA/REGISTRY(STN)