

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2008-189682

(P2008-189682A)

(43) 公開日 平成20年8月21日(2008.8.21)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 401/14 (2006.01)	C07D 401/14	4C063
C07D 403/12 (2006.01)	C07D 403/12 CSP	4C065
A61K 31/517 (2006.01)	A61K 31/517	4C086
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K 31/5377	
C07D 405/14 (2006.01)	C07D 405/14	

審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 248 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-95581 (P2008-95581)	(71) 出願人	598032106
(22) 出願日	平成20年4月1日(2008.4.1)		バーテックス ファーマシューティカルズ
(62) 分割の表示	特願2002-559413 (P2002-559413) の分割		インコーポレイテッド
原出願日	平成13年12月19日(2001.12.19)		VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(31) 優先権主張番号	60/257,887		アメリカ合衆国 マサチューセッツ O2
(32) 優先日	平成12年12月21日(2000.12.21)		139-4242, ケンブリッジ, ウ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ェーバリー ストリート 130
(31) 優先権主張番号	60/286,949		130 Waverly Street,
(32) 優先日	平成13年4月27日(2001.4.27)	(74) 代理人	100078282
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

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

(57) 【要約】

【課題】 プロテインキナーゼインヒビターを提供すること。

【解決手段】 本発明は、式 (I I A) の新規のピラゾール化合物を記載する：ここで、 R^1 は、T-環Dであり、ここで、環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5~7員の単環式環または8~10員の二環式環であり； R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、0~3個のヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の5~7員環を形成し；そして、 R^2 および $R^{2'}$ は、本明細書中で記載される通りである。この化合物は、癌、糖尿病およびアルツハイマー病のような疾患を処置するための、プロテインキナーゼインヒビター、特に、Aurora-2 および GSK-3 のインヒビターとして有用である。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

本実施例に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の詳細な説明)

(関連出願の相互参照)

本出願は、2000年12月21日出願の米国仮特許出願第60/257,887号、および2001年4月27日出願の米国仮特許出願第60/286,949号に対して優先権を主張し、それらの内容は、本明細書中で参考として援用される。

10

【0002】

(発明の分野)

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

【背景技術】

【0003】

20

(発明の背景)

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

【0004】

プロテインキナーゼは、細胞内シグナル伝達を媒介する。これは、ヌクレオシド三リン酸からシグナル伝達経路に関連するタンパク質アクセプターへのホスホリル転位をもたらすことによって、シグナル伝達を媒介する。細胞内刺激および他の刺激が種々の細胞応答を細胞内で引き起こす、多くのキナーゼおよび経路が存在する。このような刺激の例としては、環境ストレスシグナルおよび化学ストレスシグナル(例えば、浸透圧性ショック、熱ショック、紫外線照射、細菌性内毒素、 H_2O_2)、サイトカイン(例えば、インターロイキン-1(IL-1)および腫瘍壊死因子(TNF- α))、および増殖因子(例えば、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、および線維芽細胞増殖因子(FGF))が挙げられる。細胞外刺激は、細胞増殖、移動、分化、ホルモンの分泌、転写因子の活性化、筋肉収縮、グルコース代謝、タンパク質の合成の制御および細胞周期の調節に関連する、1種以上の細胞性応答をもたらす得る。

30

【0005】

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

40

【0006】

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

50

Cell Biol., 1998, 143, 1635 - 1646; Kimuraら, J. Biol. Chem., 1997, 272, 13766 - 13771を参照のこと。

【0007】

グリコーゲンシンターゼキナーゼ - 3 (GSK - 3) は、別個の遺伝子によって各々コードされる アイソフォームおよび アイソフォームを含む、セリン/トレオニンプロテインキナーゼである [Coghlanら, Chemistry & Biology, 7, 793 - 803 (2000); KimおよびKimmel, Curr. Opinion Genetics Dev., 10, 508 - 514 (2000)]。GSK - 3は、糖尿病、アルツハイマー病、CNS障害 (例えば、躁うつ病および神経変性疾患)、および心筋肥大を含む種々の疾患に関連付けられてきた [WO99/65897; WO00/38675; およびHaqら, J. Cell Biol. (2000) 151, 117]。これらの疾患は、GSK - 3が役割を担う特定の細胞シグナル伝達経路の異常な作動によって引き起こされ得るか、またはその異常な作動を生じ得る。GSK - 3は、多くの調節性タンパク質の活性をリン酸化および調節することが見出されてきた。これらのタンパク質としては、グリコーゲン合成に必要な律速酵素であるグリコーゲンシンターゼ、微小管結合タンパク質Tau、遺伝子転写因子 - カテニン、翻訳開始因子e1F2B、ならびにATPクエン酸リアーゼ、axin、熱ショック因子 - 1、c - Jun、c - Myc、c - Myb、CREB、およびCEPB が挙げられる。これらの様々なタンパク質の標的は、細胞性代謝、増殖、分化および発生の多くの局面において、GSK - 3に係する。

10

20

【0008】

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

30

【0009】

GSK - 3活性はまた、アルツハイマー病と関連付けられてきている。この疾患は、周知の β -アミロイドペプチドおよび細胞内神経細線維もつれの形成によって特徴付けられる。神経細線維もつれは、過剰リン酸化されたTauタンパク質を含み、ここで、Tauは異常部位においてリン酸化される。GSK - 3は、細胞モデルおよび動物モデルにおけるこれらの異常部位をリン酸化することが示されている。さらに、GSK - 3の阻害は、細胞内でTauの過剰リン酸化を妨げられることが示されてきた [Lovestoneら, Current Biology 4, 1077 - 86 (1994); Brownleesら, Neuroreport 8, 3251 - 55 (1997)]。従って、GSK - 3活性が、神経細線維もつれの発生およびアルツハイマー病の進行を促進し得ると考えられる。

40

【0010】

50

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

【0011】

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

10

【0012】

異常GSK-3活性に関連した上記疾患の多くについて、他のプロテインキナーゼもまた、同じ疾患を処置するために標的にされてきた。しかし、種々のプロテインキナーゼは、しばしば、異なる生物学的経路を通して作用する。例えば、特定のキナゾリン誘導体が、最近、p38キナーゼのインヒビターとして報告されている (Sciosの特許文献1)。本化合物は、増強されたp38 - 活性および/または増強されたTGF - 活性によって特徴付けられる状態を処置するために有用であることが報告されている。p38活性は、広範囲の種々の疾患 (糖尿病を含む) に関係付けられている一方で、p38キナーゼは、グリコーゲン合成またはグルコース取り込みを調節するインスリンシグナル伝達経路の構成要素であることは報告されていない。それ故に、GSK-3と異なり、p38阻害は、グリコーゲン合成および/またはグルコース取り込みを増強することが予測されなかった。

20

【0013】

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

【特許文献1】国際公開第00/12497号パンフレット

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

30

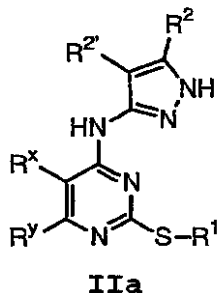
【0014】

(発明の説明)

本発明は、以下を提供する。

(項目1) 式IIaの化合物:

【化1】



40

またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで:

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

50

ており、そして R^x および R^y によって形成された該環の各置換可能な環窒素は、独立して、 $-R^4$ によって置換されており；

R^1 は、 T - (環 D) であり；

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

T は、原子価結合または C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

Z は、 C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

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

R^2 および $R^{2'}$ は、独立して、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ から選択されるか、または、 R^2 および $R^{2'}$ は、これらの間に介在する原子と一緒に、窒素、酸素、または硫黄から選択される 0 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有する、縮合した 5 ~ 8 員の不飽和または部分的に不飽和の環を形成し、ここで、 R^2 および $R^{2'}$ によって形成された該縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、八口、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、または $-V-R^6$ によって置換されており、そして R^2 および $R^{2'}$ によって形成された該環の各置換可能な環窒素は、独立して、 R^4 によって置換されており；

R^3 は、 $-R$ 、 $-八口$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2(C_{1-6} \text{脂肪族})$ 、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^7)_2$ から選択され；

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

各 R^4 は、独立して、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-CON(R^7)_2$ 、または $-SO_2R^7$ から選択され；

各 R^5 は、独立して、 $-R$ 、 $-八口$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択され；

V は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R$

10

20

30

40

50

R^6)₂O -、 - C (R⁶)₂S -、 - C (R⁶)₂SO -、 - C (R⁶)₂SO₂ -、 - C (R⁶)₂SO₂N (R⁶) -、 - C (R⁶)₂N (R⁶) -、 - C (R⁶)₂N (R⁶) C (O) -、 - C (R⁶)₂N (R⁶) C (O) O -、 - C (R⁶)₂NN (R⁶) -、 - C (R⁶)₂N (R⁶) N (R⁶) -、 - C (R⁶)₂N (R⁶) SO₂N (R⁶) -、または - C (R⁶)₂N (R⁶) CON (R⁶) - であり；

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

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

各 R⁷ は、独立して、水素または必要に応じて置換された C₁ -₆ 脂肪族基から選択されるか、あるいは同じ窒素上の 2 個の R⁷ は該窒素と一緒にあって、5 ~ 8 員環のヘテロシクリル環またはヘテロアリアル環を形成する、
化合物。

(項目 2) 項目 1 に記載の化合物であって、以下の (a) ~ (e) ；

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

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

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

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

(e) R³ は、- R、- 八口、- OR、または - N (R⁴)₂ から選択されること、
からなる群より選択される 1 つ以上の特徴を有する、
化合物。

(項目 3) 項目 2 に記載の化合物であって、ここで；

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

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

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

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

そして、

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

(項目4) 項目2に記載の化合物であって、以下の(a)~(d)：

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

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

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

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

からなる群より選択される1つ以上の特徴を有する、
化合物。

(項目5) 項目4に記載の化合物であって、ここで：

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

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

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

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

化合物。

(項目6) 項目4に記載の化合物であって、以下の(a)~(e)：

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

からなる群より選択される1つ以上の特徴を有する、
化合物。

(項目7) 項目6に記載の化合物であって、ここで：

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

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

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

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

(e) 環Dは、-ハロ、-CN、-NO₂、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、-OR、-C(O)R、-CO₂R、-CONH(R⁴)、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、または $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ から選択される3個までの置換基によって置換されており、ここで、Rは、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5～6員のヘテロアリール環、または5～6員の複素環式環から選択される、
化合物。

(項目8) 以下からなる群より選択される、化合物：

(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニルスルファニル-キナゾリン-4-イル)-アミン；

[2-(4-クロロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン；

[2-(2,4-ジクロロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン；

[2-(4-メトキシフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン；

[2-(2-エチルフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン；

{2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニルスルファニル]-キナゾリン-4-イル}-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン；

[2-(2-クロロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン；

[2-(2,3-ジクロロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン；

[2-(3-クロロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン；

[2-(1-メチルイミダゾール-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン；

[2-(2-ヒドロキシフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン；

[2-(2,4-ジフルオロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン；

[2-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン；

[2-(3-メチルフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン；

[2-(2-メトキシフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン；

10

20

30

40

50

[2 - (2 - ナフタレンイルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

[2 - (2 , 6 - ジクロロフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

[2 - (3 , 4 - ジクロロフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

[2 - (ベンズイミダゾール - 2 - イルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

[2 - (2 - アミノフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

(5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニルスルファニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン ;

(5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (3 - メトキシカルボニルフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン ;

(5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (3 - メチルフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン ;

(5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (3 - メトキシフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン ;

(5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン ;

[2 - (3 - カルボキシフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

(5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン ;

(5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン ;

(5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキナゾリン - 4 - イル] - アミン ;

(5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (2 , 3 - ジクロロフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン ;

[2 - (3 - クロロフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

[2 - (2 - クロロフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

(5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (3 , 4 - ジメチルフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン ;

[2 - (ベンズイミダゾール - 2 - イルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

(5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (4 - メトキシカルボニルフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン ;

[2 - (4 - アセトアミド - フェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

(5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (ナフタレン - 1 - イルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン ;

[2 - (4 - アセトアミドフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

[2 - (4 - メタンシルホニルアミノ - フェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

[2 - (4 - アセトアミドフェニルスルファニル) - 7 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

10

20

30

40

50

[2 - (4 - アセトアミドフェニルスルファニル) - 8 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロポキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

[2 - (4 - メトキシカルボニルフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

[2 - (4 - カルボキシフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

[2 - (4 - アセトアミドフェニルスルファニル) - 8 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

[2 - (4 - アセトアミドフェニルスルファニル) - 7 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロポキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

10

[2 - (4 - プロモフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

[2 - (3 - プロモフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

[2 - (4 - イソプロパンスルホニルアミノ - フェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

[2 - (4 - イソブチリルアミノ - フェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

20

(5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (4 - プロピオニルアミノ - フェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン ;

[2 - (4 - シクロプロパンカルボニルアミノ - フェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

[2 - (4 - アセトアミド - フェニルスルファニル) - 8 - ヒドロキシキナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

[2 - (4 - アセトアミド - フェニルスルファニル) - 7 - ニトロキナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

(5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - { 2 - [4 - (プロパン - 1 - スルホニルアミノ) - フェニルスルファニル] - キナゾリン - 4 - イル } - アミン ;

30

[2 - (4 - エチルスルホニルアミノ - フェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

[2 - (4 - アセトアミド - フェニルスルファニル) - 7 - ヒドロキシアミノキナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

[2 - (4 - イソブタンカルボニルアミノ - フェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

[2 - (4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - フェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

[2 - (4 - アセトアミド - フェニルスルファニル) - 7 - アミノキナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

40

(5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - { 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - アセチルアミノ) - フェニルスルファニル] - キナゾリン - 4 - イル } - アミン ;

(5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (4 - メチルスルホニルアミノ - フェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン ;

[2 - (4 - アミノ - フェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

[2 - (4 - アセトアミド - フェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

(5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - { 2 - [4 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ブチリルアミノ) - フェニルスルファニル] - キナゾリン - 4 - イル } - アミン ;

50

(5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - { 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチルカルバモイル) - フェニルスルファニル] - キナゾリン - 4 - イル } - アミン ;

[8 - メトキシ - 2 - (4 - メチルスルホニルアミノ - フェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

{ 2 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エチルカルバモイル) - フェニルスルファニル] - キナゾリン - 4 - イル } - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

{ 2 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - アセチルアミノ) - フェニルスルファニル] - キナゾリン - 4 - イル } - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

[8 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルスルホニルアミノ - フェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

{ 2 - [4 - (3 - ジメチルアミノ - プロピルカルバモイル) - フェニルスルファニル] - キナゾリン - 4 - イル } - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

{ 2 - [4 - (3 - ジメチルアミノ - プロピオニルアミノ) - フェニルスルファニル] - キナゾリン - 4 - イル } - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

[2 - (4 - アセトアミド - フェニルスルファニル) - 8 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

[2 - (4 - アセトアミドフェニルスルファニル) - 8 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

[2 - (4 - アセトアミドフェニルスルファニル) - 7 - ヒドロキシ - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

[2 - (4 - アセトアミドフェニルスルファニル) - 7 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

(2 - { 4 - [2 - (tert - ブトキシカルボニル - メチル - アミノ) - アセチルアミノ] - フェニルスルファニル } - キナゾリン - 4 - イル) - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

{ 2 - [4 - (2 - メチルアミノ - アセチルアミノ) - フェニルスルファニル] - キナゾリン - 4 - イル } - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

[2 - (4 - アセトアミドフェニルスルファニル) - 8 - フルオロ - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ; および、

(1 H - インダゾール - 3 - イル) - (2 - フェニルスルファニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン。

(項目 9) 項目 1 ~ 8 に記載のいずれか 1 項に記載の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、組成物。

(項目 10) さらに治療剤をさらに含有する、項目 9 に記載の組成物。

(項目 11) 前記組成物がヒトに投与するために処方される、項目 9 に記載の組成物。

(項目 12) 生物学的サンプル中の Aurora - 2 活性、GSK - 3 活性、CDK - 2 活性、または Src 活性を阻害する方法であって、該生物学的サンプルを、項目 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物と接触させる工程を包含する、方法。

(項目 13) 患者における Aurora - 2 活性を阻害する方法であって、該患者に項目 9 に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目 14) 患者における Aurora - 2 活性を阻害する方法であって、該患者に項目 10 に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目 15) Aurora - 2 媒介性疾患を処置する方法であって、このような処置が必要な患者に、治療有効量の項目 9 に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目 16) 前記疾患が、結腸癌、乳癌、胃癌、または卵巣癌から選択される、項目 15 に記載の方法。

10

20

30

40

50

(項目17) さらなる治療剤を投与する工程をさらに包含する、項目16に記載の方法。

(項目18) 前記さらなる治療剤が化学療法剤である、項目17に記載の方法。

(項目19) 患者におけるGSK-3を阻害する方法であって、該患者に項目9に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目20) 患者におけるGSK-3活性を阻害する方法であって、該患者に項目10に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目21) GSK-3媒介性疾患を処置する方法であって、このような処置が必要な患者に、治療有効量の項目9に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目22) 前記GSK-3媒介性疾患が、糖尿病、アルツハイマー病、ハンティングトン病、パーキンソン病、AIDS関連痴呆、筋萎縮性側索硬化症(AML)、多発性硬化症(MS)、精神分裂病、心筋細胞肥大、再灌流/虚血、または禿頭症から選択される、項目20に記載の方法。

(項目23) 前記GSK-3媒介性疾患が糖尿病である、項目21に記載の方法。

(項目24) グリコーゲン合成の増大またはグルコースの血中レベルの低下を必要とする患者において、グリコーゲン合成を増大させるかまたはグルコースの血中レベルを低下させる方法であって、該患者に治療有効量の項目9に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目25) 患者における過リン酸化Tauタンパク質の産生を阻害する方法であって、このような処置が必要な患者に治療有効量の項目9に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目26) -カテニンのリン酸化を阻害する方法であって、このような処置が必要な患者に治療有効量の項目9に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目27) 患者におけるCDK-2活性を阻害する方法であって、該患者に項目9に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目28) CDK-2媒介性疾患を処置する方法であって、このような処置が必要な患者に、治療有効量の項目9に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目29) 患者におけるSrc活性を阻害する方法であって、該患者に項目9に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目30) Src媒介性疾患を処置する方法であって、このような処置が必要な患者に、治療有効量の項目9に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

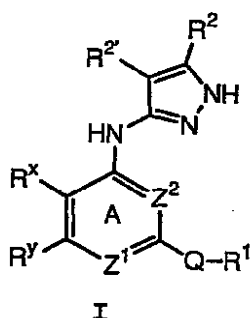
【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

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

【0016】

【化2】



10

20

30

40

50

の一般式を有し、ここで、

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

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

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

R^1 は、 $T - (\text{環} D)$ であり；

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

T は、原子価結合または C_{1-4} アルキリデン鎖であり、ここで、 Q が、 $-C(R^6)_2-$ である場合、この C_{1-4} アルキリデン鎖のメチレン単位は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、または $-NHCO_2-$ により必要に応じて置換され；

Z は、 C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

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

R^2 および $R^{2'}$ は、独立して、 $-R$ 、 $-T - W - R^6$ から選択されるか、または R^2 および $R^{2'}$ は、それらの介在する原子と一緒にあって、0～3個のヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の、5～8員環を形成し、このヘテロ原子は、酸素、硫黄または窒素から選択され、ここで、 R^2 および $R^{2'}$ によって形成されたこの縮合環の各々の置換可能な環炭素は、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、または $-V - R^6$ によって独立して置換され、 R^2 および $R^{2'}$ によって形成されるこの環の置換可能な環窒素は、 R^4 によって独立して置換され；

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

各 R は、独立して、水素、または C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5～10個の

10

20

30

40

50

環原子を有するヘテロアリアル環もしくは5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換される基から選択され；

各 R^4 は、独立して、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ （必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-CON(R^7)_2$ または $-SO_2R^7$ から選択され；

各 R^5 は、独立して、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択され；

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

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

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

各 $R^{6'}$ は、独立して、水素もしくは C_{1-4} 脂肪族基から選択されるか、または同じ炭素原子上の2個の $R^{6'}$ は、一緒に3～6員の炭素環式環を形成し；

各 R^7 は、独立して、水素もしくは必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基から選択されるか、または同じ窒素上の2個の R^7 は、この窒素と一緒に5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリアル環を形成し；そして

R^8 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択される。

【0017】

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

【0018】

本明細書中で使用される場合、用語「脂肪族」とは、直鎖、分枝鎖または環式の C_{1-2} 炭化水素を意味し、これは、完全に飽和であるか、または不飽和の1以上の単位を

10

20

30

40

50

含むが、芳香族ではない。例えば、適切な脂肪族基としては、置換または非置換の直鎖、分枝鎖または環式のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基およびそれらのハイブリッド（例えば、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキルまたは（シクロアルキル）アルケニル）が挙げられる。単独でかまたはより大きな部分の一部として使用される、用語「アルキル」、「アルコキシ」、「ヒドロキシアルキル」、「アルコキシアルキル」、および「アルコキシカルボニル」は、1から12個の炭素原子を含む直鎖および分枝鎖の両方を含む。単独でかまたは大きな部分の一部として使用される、用語「アルケニル」および「アルキニル」は、2～12個の炭素原子を含む直鎖および分枝鎖の両方を含む。単独でかまたはより大きな部分の一部として使用される、用語「シクロアルキル」は、環式 $C_3 \sim C_{12}$ 炭化水素を含み、これは、完全に飽和であるか、または不飽和の1以上の単位を含むが、芳香族ではない。

10

【0019】

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

【0020】

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

20

【0021】

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

30

【0022】

単独でか、または「アラルキル」、「アラルコキシ」もしくは「アリーロキシアルキル」におけるようなより大きな部分の一部として使用される、用語「アリール」とは、5～14員を有する芳香族環基（例えば、フェニル、ベンジル、フェネチル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントラシルおよび2-アントラシル）をいう。用語「アリール」とはまた、必要に応じて置換される環をもいう。用語「アリール」は、用語「アリール環」と交換可能に使用され得る。「アリール」はまた、縮合された多環式の芳香族環系を含み、ここで、芳香族環は、1個以上の環に縮合される。例として、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントラシルおよび2-アントラシルが挙げられる。本明細書中で使用されるように、用語「アリール」の範囲内にはまた、芳香族環が1個以上の非芳香族環に縮合されている基（例えば、インダニル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロナフチル）が含まれ、ここで、ラジカルまたは結合点は、芳香族環上にある。

40

【0023】

本明細書中で使用される場合、用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、または「複素環式」には、5～14員、好ましくは、5～10員を有する非芳香族環系が含まれ、ここで、1個以上の環炭素、好ましくは1～4個の環炭素が、各々、N、OまたはSのようなヘテロ原子によって置換されている。複素環式環の例として、3-1H-ベンズイミダゾール-2-オン、(1-置換)-2-オキソ-ベンズイミダゾール-3-イル、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル、2-テトラヒドロピラニル、3-テトラヒドロピラニル、4-テトラヒドロピラニル、[1,3]-ジオキサニル、[1,3]-

50

ジチオラニル、[1 , 3] - ジオキサニル、2 - テトラヒドロチオフェニル、3 - テトラヒドロチオフェニル、2 - モルホリニル、3 - モルホリニル、4 - モルホリニル、2 - チオモルホリニル、3 - チオモルホリニル、4 - チオモルホリニル、1 - ピロリジニル、2 - ピロリジニル、3 - ピロリジニル、1 - ピペラジニル、2 - ピペラジニル、1 - ピペリジニル、2 - ピペリジニル、3 - ピペリジニル、4 - ピペリジニル、4 - チアゾリジニル、ジアゾロニル、N - 置換ジアゾロニル、1 - フタルイミジニル、ベンズオキサニル、ベンゾピロリジニル、ベンゾピペリジニル、ベンズオキサニル、ベンゾチオラニル、およびベンゾチアニルが挙げられる。本明細書中で使用される場合、用語「ヘテロシクリル」または「複素環式」の範囲にはまた、非芳香族ヘテロ原子含有環が1個以上の芳香族環または非芳香族環に縮合されている基（例えば、インドリニル、クロマニル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロキノリニル）が含まれ、ここで、ラジカルまたは結合点は、非芳香族ヘテロ原子含有環上である。用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、または「複素環式」とはまた、飽和または部分的に不飽和のいずれに拘わらず、必要に応じて置換される環をもう。

10

【 0 0 2 4 】

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

20

30

【 0 0 2 5 】

アリール（アラルキル、アラルコキシ、アリールオキシアルキルなどを含む）またはヘテロアリール（ヘテロアラルキルおよびヘテロアリールアルコキシなどを含む）基は、1個以上の置換基を含み得る。アリール、ヘテロアリール、アラルキルまたはヘテロアラルキル基の不飽和炭素原子上の適切な置換基の例としては、ハロゲン、 $-R^{\circ}$ 、 $-OR^{\circ}$ 、 $-SR^{\circ}$ 、1, 2 - メチレン - ジオキシ、1, 2 - エチレンジオキシ、保護されたOH（例えば、アシルオキシ）、フェニル（Ph）、置換されたPh、 $-O(Ph)$ 、置換された $-O(Ph)$ 、 $-CH_2(Ph)$ 、置換された $-CH_2(Ph)$ 、 $-CH_2CH_2(Ph)$ 、置換された $-CH_2CH_2(Ph)$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{\circ})_2$ 、 $-NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$ 、 $-NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$ 、 $-NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$ 、 $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$ 、 $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$ 、 $-NR^{\circ}NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$ 、 $-C(O)C(O)R^{\circ}$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$ 、 $-CO_2R^{\circ}$ 、 $-C(O)R^{\circ}$ 、 $-C(O)N(R^{\circ})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{\circ})_2$ 、 $-S(O)_2R^{\circ}$ 、 $-SO_2N(R^{\circ})_2$ 、 $-S(O)R^{\circ}$ 、 $-NR^{\circ}SO_2N(R^{\circ})_2$ 、 $-NR^{\circ}SO_2R^{\circ}$ 、 $-C(=S)N(R^{\circ})_2$ 、 $-C(=NH) - N(R^{\circ})_2$ 、 $-(CH_2)_yNHC(O)R^{\circ}$

40

50

、 $-(CH_2)_yNHC(O)CH(V-R^{\circ})(R^{\circ})$ が挙げられ、ここで、 R° は、水素、置換または非置換の脂肪族基、非置換のヘテロアールまたは複素環式環、フェニル(Ph)、置換されたPh、 $-O(Ph)$ 、置換された $-O(Ph)$ 、 $-CH_2(Ph)$ 、または置換された $-CH_2(Ph)$ から独立して選択され； y は0~6であり； V はリンカー基である。 R° の脂肪族基またはフェニル環の置換基の例としては、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、ハロゲン、アルキル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ヒドロキシ、ハロアルコキシ、またはハロアルキルが挙げられる。

10

【0026】

脂肪族基または非芳香族複素環式環は、1個以上の置換基を含み得る。脂肪族基または非芳香族複素環式環の飽和炭素上の適切な置換基の例としては、アールまたはヘテロアール基の不飽和炭素について上に列挙した置換基および以下： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR^*$ 、 $=NN(R^*)_2$ 、 $=N-$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHCO_2$ (アルキル)、 $=NNHSO_2$ (アルキル)、または $=NR^*$ が挙げられ、ここで、各 R^* は、独立して、水素、非置換の脂肪族基または置換の脂肪族基から選択される。脂肪族基上の置換基の例として、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、ハロゲン、アルキル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ヒドロキシ、ハロアルコキシ、またはハロアルキルが挙げられる。

20

【0027】

非芳香族複素環式環の窒素上の適切な置換基としては、 $-R^+$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-CO_2R^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-SO_2R^+$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-C(=S)N(R^+)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 、および $-NR^+SO_2R^+$ が挙げられ、ここで、各 R^+ は、水素、脂肪族基、置換脂肪族基、フェニル(Ph)、置換Ph、 $-O(Ph)$ 、置換 $-O(Ph)$ 、 $CH_2(Ph)$ 、置換 $CH_2(Ph)$ 、または非置換ヘテロアール環もしくは非置換複素環式環から独立して選択される。脂肪族基またはフェニル基上の置換基の例としては、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、ハロゲン、アルキル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ヒドロキシ、ハロアルコキシ、またはハロアルキルが、挙げられる。

30

【0028】

用語「リンカー基」または「リンカー」は、1つの化合物のうちの2つの部分を連結する有機部分を意味する。リンカーは、代表的には、原子(例えば、酸素または硫黄)、単位(例えば、 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$)、または原子鎖(例えば、アルキルジエン鎖)から構成される。リンカーの分子量は、代表的には、約14~200の範囲にあり、好ましくは、14~96の範囲にあり、約6原子までの長さである。リンカーの例としては、必要に応じて置換される、飽和または不飽和の C_{1-6} アルキルジエン鎖が挙げられ、この鎖の1つまたは2つの飽和炭素は、必要に応じて、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-CONH-$ 、 $-CONHNH-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NHCO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHNH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-SO_2NH-$ 、または $-NHSO_2-$ により置換される。

40

【0029】

用語「アルキルジエン鎖」とは、必要に応じて置換された、直鎖または分枝鎖の、炭素鎖を指し、この炭素鎖は、完全に飽和され得るかまたは1つ以上の不飽和単位を有する。

50

必要に応じた置換基は、脂肪族基について上記した通りである。

【0030】

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

【0031】

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

10

【0032】

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

20

【0033】

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

【0034】

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

30

【0035】

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

【0036】

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

40

【0037】

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

【0038】

用語「GSK-3媒介性疾患」または「GSK-3媒介性状態」とは、本明細書中で使用される場合、GSK-3が役割を果たすことが公知である任意の疾患または他の有害状態

50

を意味する。そのような疾患または状態としては、糖尿病、アルツハイマー病、ハンティングトン病、パーキンソン病、A I D S 関連痴呆、筋萎縮性側索硬化症 (A M L)、多発性硬化症 (M S)、精神分裂病、心筋細胞 (c a r d i o m y c e t e) 肥大、再灌流 / 虚血、および禿頭症が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 3 9 】

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

10

【 0 0 4 0 】

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

【 0 0 4 1 】

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

【 0 0 4 2 】

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

20

【 0 0 4 3 】

用語「C D K - 2 媒介性疾患」または「C D K - 2 媒介性状態」は、本明細書中で使用される場合、C D K - 2 が役割を果たすことが公知である任意の疾患または他の有害状態を意味する。用語「C D K - 2 媒介性疾患」または「C D K - 2 媒介性状態」はまた、C D K - 2 インヒビターを用いる処置により軽減される疾患または状態も意味する。このような状態としては、癌、アルツハイマー病、再狭窄、新脈管形成、糸球体腎炎、サイトメガロウイルス、H I V、ヘルペス、乾癬、アテローム性動脈硬化症、脱毛症、および自己免疫疾患 (例えば、慢性関節リウマチ) が挙げられるが、これらに限定されない。F i s c h e r , P . M . および L a n e , D . P . , C u r r e n t M e d i c i n a l C h e m i s t r y , 7 , 1 2 1 3 - 1 2 4 5 (2 0 0 0) ; M a n i , S . , W a n g , C . , W u , K . , F r a n c i s , R . および P e s t e l l , R . , E x p . O p i n . I n v e s t . D r u g s , 9 , 1 8 4 9 (2 0 0 0) ; F r y , D . W . および G a r r e t t , M . D . , C u r r e n t O p i n i o n i n O n c o l o g i c , E n d o c r i n e & M e t a b o l i c I n v e s t i g a t i o n a l D r u g s , 2 , 4 0 - 5 9 (2 0 0 0) を参照のこと。

30

【 0 0 4 4 】

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

40

【 0 0 4 5 】

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

【 0 0 4 6 】

用語「E R K 媒介性疾患」または「E R K 媒介性状態」とは、本明細書中で使用される場合、E R K が役割を果たすことが公知である任意の疾患または他の有害状態を意味する。用語「E R K - 2 媒介性疾患」または「E R K - 2 媒介性状態」はまた、E R K - 2 イン

50

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

10

20

30

40

50

【0047】

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

【0048】

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

【0049】

用語「AKT媒介性疾患」または「AKT媒介性状態」は、本明細書中で使用される場合、AKTが役割を果たすことが公知である任意の疾患または他の有害状態を意味する。用語「AKT媒介性疾患」または「AKT媒介性状態」はまた、AKTインヒビターを用いる処置により軽減される疾患または状態も意味する。AKT媒介性疾患またはAKT媒介性状態としては、増殖障害、癌、および神経変性障害が挙げられるが、これらに限定されない。AKT（プロテインキナーゼBとしても公知）と種々の疾患との関連は、記載されている[Khwaja A., Nature, pp. 33-34, 1990; Zang, Q. Y.ら、Oncogene, 19 2000; Kazuhiko, N.ら、The Journal of Neuroscience, 20 2000]。

【0050】

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

【0051】

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

【0052】

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

10

20

【0053】

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

【0054】

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

【0055】

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

30

【0056】

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

40

【0057】

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

【0058】

用語「患者」とは、ヒト被験体および脊椎動物被験体を包含する。

【0059】

用語「生物学的サンプル」は、本明細書中で使用される場合、細胞培養物または細胞抽出物；インビトロアッセイに適する酵素調製物；哺乳動物またはその抽出物から得た生検

50

物質；ならびに血液、唾液、子宮、糞便、精液、涙液、もしくは他の体液、またはそれらの抽出物を包含するが、これらに限定されない。

【0060】

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

【0061】

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

10

【0062】

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

20

【0063】

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

30

40

【0064】

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

50

矯臭剤または着色剤もまた、添加され得る。

【0065】

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

【0066】

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

10

【0067】

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

【0068】

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

20

【0069】

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

30

【0070】

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

【0071】

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

40

【0072】

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

50

【0073】

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

【0074】

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

10

20

【0075】

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

【0076】

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

30

【0077】

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

【0078】

処置または予防されるべき、特定のプロテインキナーゼ媒介状態に依存して、その状態を処置または予防するために通常投与されるさらなる治療剤が、本発明のインヒビターとともに投与され得る。例えば、癌の処置において、他の化学療法剤または他の抗増殖剤は、癌を処置するために本発明の化合物と組合わされ得る。これらの薬剤としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：アドリアマイシン、デキサメタゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、トポテカン (t o p o t e c a n)、タキソール、インターフェロンおよび白金誘導体。

40

【0079】

薬剤の他の例について、本発明のインヒビターはまた、以下に挙げられるがこれらに限定されないものと組合わされ得る：糖尿病を処理するための薬剤 (例えば、注入可能な形態または吸入形態でのインスリンまたはインスリンアナログ、グリタゾン (g l i t a z

50

one)、 α -グリコシダーゼインヒビター、ピグアナイド、インスリン感作物質、およびスルホニル尿素)；抗炎症剤(例えば、コルチコステロイド、TNFブロッカー、IL-1 RA、アザチオプリン、シクロホスファミド、およびスルファサラジン)；免疫調節剤および免疫抑制剤(例えば、シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノレートモフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、およびスルファサラジン)；神経栄養因子(例えば、アセチルコリンエステラーゼインヒビター、MAOインヒビター、インターフェロン、抗痙攣剤、イオンチャンネルブロッカー、リルゾール(riluzole)、および抗パーキンソン症候群薬剤)；心血管疾患を処置するための薬剤(例えば、 β -ブロッカー、ACEインヒビター、利尿剤、ニトレート、カルシウムチャンネルブロッカー、およびスタチン(statins)；肝疾患を処置するための薬剤(例えば、コルチコステロイド、コレステラミン、インターフェロン、および抗ウイルス剤)；血液障害を処置するための薬剤(例えば、コルチコステロイド、抗白血病剤、および増殖因子)；ならびに免疫不全障害を処置するための薬剤(例えば、 α -グロブリン)。

10

【0080】

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

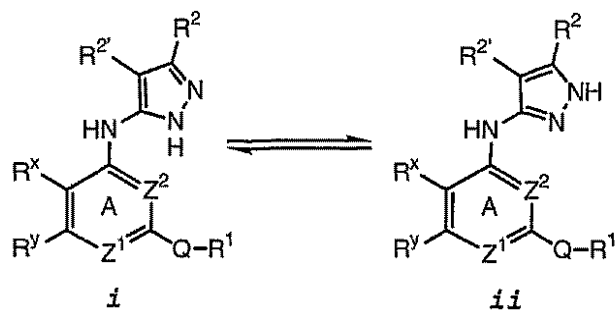
【0081】

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

20

【0082】

【化3】



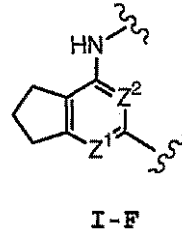
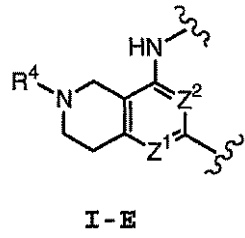
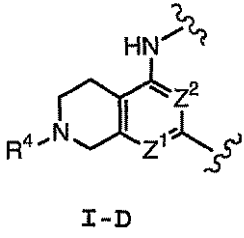
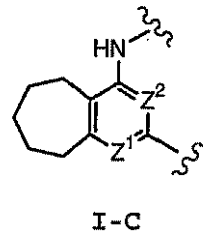
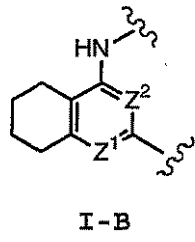
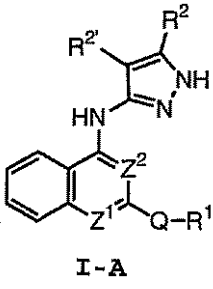
30

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

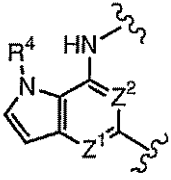
40

【0083】

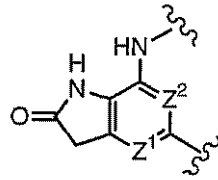
【化 4】



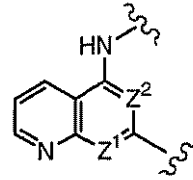
(化4の続き)



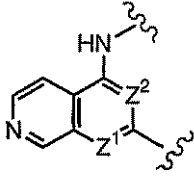
I-G



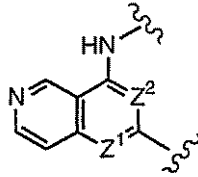
I-H



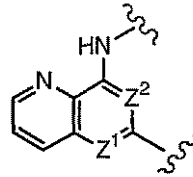
I-I



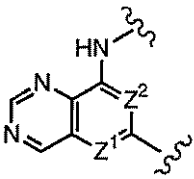
I-J



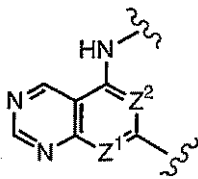
I-K



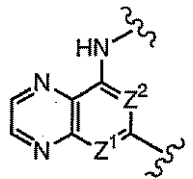
I-L



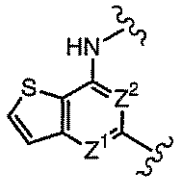
I-M



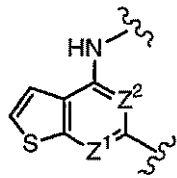
I-N



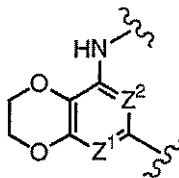
I-O



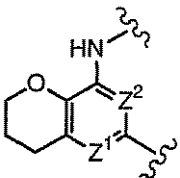
I-P



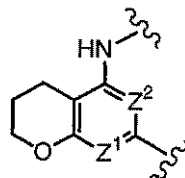
I-Q



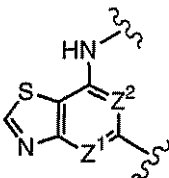
I-R



I-S



I-T



I-U

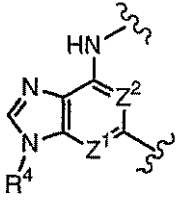
10

20

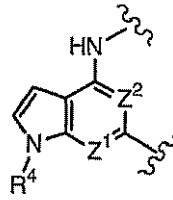
30

40

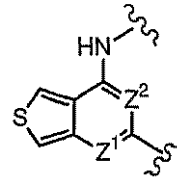
(化4の続き)



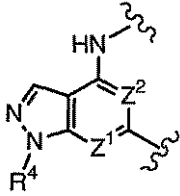
I-V



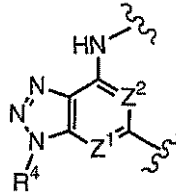
I-W



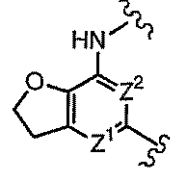
I-X



I-Y

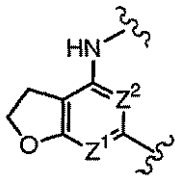


I-Z



I-AA

10



I-BB

20

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

【0084】

単環式環 A 系において、存在する場合、好ましい R^x 基としては、水素、アルキルアミノ基もしくはジアルキルアミノ基、アセトアミド基、または C_{1-4} 脂肪族基（例えば、メチル、エチル、シクロプロピルまたはイソプロピル）が挙げられる。存在する場合、好ましい R^y 基としては、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ が挙げられ、ここで T は、原子価結合またはメチレンであり、L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-CO-$ または $-N(R^4)-$ であり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-N(R^4)_2$ 、または $-OR$ である。好ましい R^y 基としては、5員～6員のヘテロアリアル環またはヘテロシクリル環（例えば、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ペリリジニル、モルホリニルまたはピペラジニル）； C_{1-6} 脂肪族（例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピルまたは *t*-ブチル）；アルコキシアリルアミノ（例えば、メトキシエチルアミノ）；アルコキシアリル（例えば、メトキシメチルまたはメトキシエチル）；アルキルアミノまたはジアルキルアミノ（例えば、エチルアミノまたはジメチルアミノ）；アルキルアミノアルコキシまたはジアルキルアミノアルコキシ（例えば、ジメチルアミノプロピルオキシ）；アセトアミド；および必要に応じて置換されたフェニル（例えば、フェニルまたは八口置換されたフェニル）が挙げられる。

30

40

【0085】

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

【0086】

【化 4 A】

-R, ハロ,

-O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -OR, -N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂,
 -N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-R, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN,
 -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂,
 -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (必要に応じて置換された C₁₋₆
 脂肪酸), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR,
 -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, または
 -OC(=O)N(R⁴)₂, ここで R および R⁴ は上記で定義されたとおりである。
 好ましい R^x/R^y 環置換基としては、-ハロ, -R, -OR,
 -COR, -CO₂R, -CON(R⁴)₂, -CN, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R,
 -NO₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴COR, -NR⁴SO₂R, -SO₂N(R⁴)₂ が挙げられ、ここで R は、
 水素または必要に応じて置換された C₁₋₆ 脂肪酸基である。

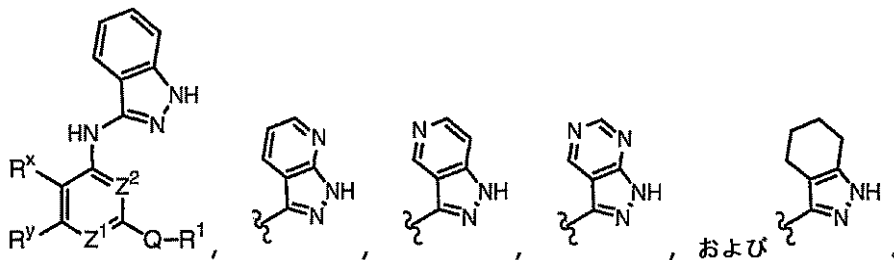
10

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

20

【 0 0 8 7】

【化 5】



30

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

40

【 0 0 8 8】

ピラゾール環系が単環式の場合、好ましい R² 基としては、水素、C₁₋₄ 脂肪酸、アルコキシカルボニル、置換されていないフェニル、置換されたフェニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニルまたはジアルキルアミノカルボニル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、フェニルアミノカルボニル、および (N-ヘテロシクリル) カルボニルが挙げられる。このような好ましい R² 置換基の例としては、メチル、シクロプロピル、エチル、イソプロピル、プロピル、t-ブチル、シクロペンチル、フェニル、CO₂H、CO₂CH₃、CH₂OH、CH₂OCH₃、CH₂CH₂CH₂OH、CH₂CH₂CH₂OCH₃、CH₂CH₂CH₂OCH₂Ph、CH₂CH₂CH₂NH₂、CH₂CH₂

50

CH₂NHCOOC(CH₃)₃、CONHCH(CH₃)₂、CONHCH₂CH=CH₂、CONHCH₂CH₂OCH₃、CONHCH₂Ph、CONH(シクロヘキシル)、CON(Et)₂、CON(CH₃)CH₂Ph、CONH(n-C₃H₇)、CON(Et)CH₂CH₂CH₃、CONHCH₂CH(CH₃)₂、CON(n-C₃H₇)₂、CO(3-メトキシメチルピロリジン-1-イル)、CONH(3-トリル)、CONH(4-トリル)、CONHCH₃、CO(モルホリン-1-イル)、CO(4-メチルピペラジン-1-イル)、CONHCH₂CH₂OH、CONH₂、およびCO(ピペリジン-1-イル)が挙げられる。好ましいR^{2'}基は、水素である。

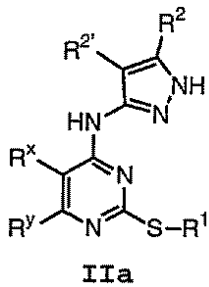
【0089】

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

10

【0090】

【化6】



20

ここで；

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

R¹ は、T-(環D)であり；

30

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

Tは、原子価結合またはC₁-₄アルキリデン鎖であり；

Zは、C₁-₄アルキリデン鎖であり；

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

40

R² およびR^{2'} は、-R、-T-W-R⁶ から独立して選択されるか、またはR² およびR^{2'} はそれらの間に存在する原子と一緒にあって、窒素、酸素、もしくは硫黄から

50

選択される 0 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有する、不飽和または部分的に不飽和の 5 ~ 8 員の縮合環を形成し、ここで、 R^2 および $R^{2'}$ によって形成される上記縮合環の各置換可能な環炭素は、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、または $-V-R^6$ によって独立して置換されており、そして R^2 および $R^{2'}$ によって形成される上記環の各置換可能な環窒素は、 R^4 によって独立して置換されており；

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

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

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-CON(R^7)_2$ 、もしくは $-SO_2R^7$ から独立して選択され；

各 R^5 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、もしくは $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択され；

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

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

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

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

【0091】

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

10

20

30

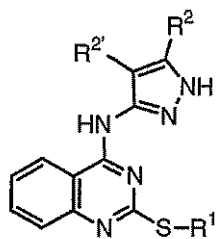
40

50

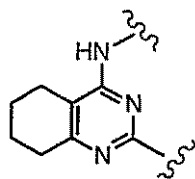
提供する。式 I I a の好ましいピリミジン環系の例を、以下に示す。

【 0 0 9 2 】

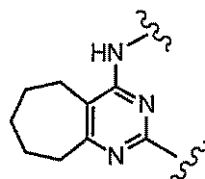
【 化 7 】



IIa-A

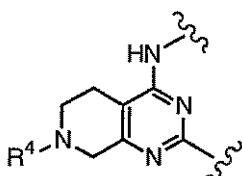


IIa-B

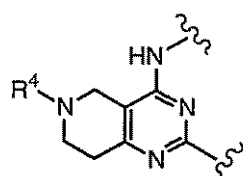


IIa-C

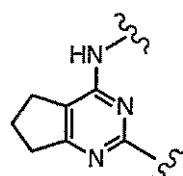
10



IIa-D

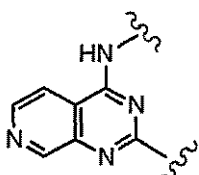


IIa-E

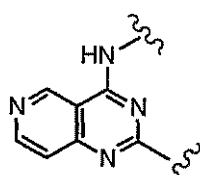


IIa-F

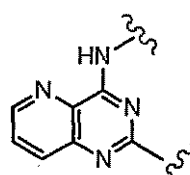
20



IIa-J

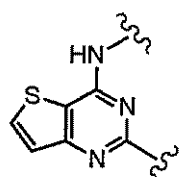


IIa-K

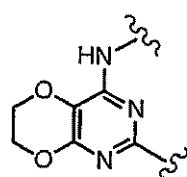


IIa-L

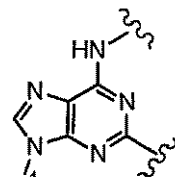
30



IIa-P

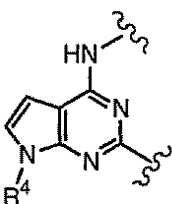


IIa-R



IIa-V

(化 7 の 続 き)



IIa-W

40

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

【 0 0 9 3 】

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

50

【 0 0 9 4 】

【 化 7 A 】

-R, ハロ, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂,
 -O(CH₂)₂₋₄-R, -OR, -N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-R,
 -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR,
 -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR,
 -N(R⁴)CO₂(必要に応じて置換された C₁₋₆ 脂肪族),
 -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂,
 -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, または -OC(=O)N(R⁴)₂, ここで R および
 R⁴ は、上記で定義されたとおりである。好ましい R^x/R^y 環置換基としては、

10

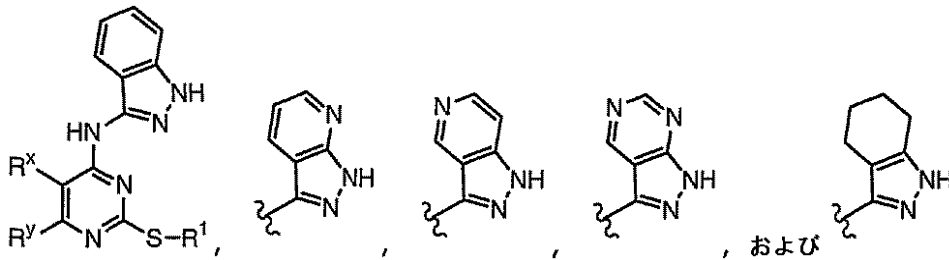
-ハロ, -R, -OR, -COR, -CO₂R,
 -CON(R⁴)₂, -CN, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, , -NO₂
 -N(R⁴)₂, -NR⁴COR, -NR⁴SO₂R, -SO₂N(R⁴)₂ が挙げられ、ここで R は水素
 または必要に応じて置換された C₁₋₆ 脂肪族基である。

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

20

【 0 0 9 5 】

【 化 8 】



30

式 I I a の R² / R^{2'} 縮合環上の好ましい置換基としては、以下のうちの 1 以上が挙げられる： -ハロ、-N(R⁴)₂、-C₁₋₄ アルキル、-C₁₋₄ ハロアルキル、-NO₂、-O(C₁₋₄ アルキル)、-CO₂(C₁₋₄ アルキル)、-CN、-SO₂(C₁₋₄ アルキル)、-SO₂NH₂、-OC(O)NH₂、-NH₂SO₂(C₁₋₄ アルキル)、-NHC(O)(C₁₋₄ アルキル)、-C(O)NH₂、および -CO(C₁₋₄ アルキル) が挙げられ、ここで (C₁₋₄ アルキル) は、直鎖、分枝鎖、もしくは環式のアシル基である。好ましくは、(C₁₋₄ アルキル) 基は、メチルまたはエチルである。

40

【 0 0 9 6 】

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

【 0 0 9 7 】

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

50

【0098】

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

【0099】

式 I I a の環 D 上で、好ましい T - R⁵ 置換基または V - Z - R⁵ 置換基としては、
 10
 - 八口、- CN、- NO₂、- N (R⁴)₂、必要に応じて置換された C₁ -₆ 脂肪族基、
 - OR、- C (O) R、- CO₂ R、- CONH (R⁴)、- N (R⁴) COR、- N (R⁴) CO₂ R、
 - SO₂ N (R⁴)₂、- N (R⁴) SO₂ R、- N (R⁶) COCH₂ N (R⁴)₂、
 - N (R⁶) COCH₂ CH₂ N (R⁴)₂ および - N (R⁶) COCH₂ CH₂ CH₂ N (R⁴)₂ が挙げられ、ここで、R は、水素、C₁ -₆ 脂肪族、フェニル、5 ~ 6 員のヘテロアリール環、または 5 ~ 6 員の複素環式環から選択される。より
 20
 好ましい R⁵ 置換基としては、- Cl、- Br、- F、- CN、- CF₃、- COOH、
 - CONHMe、- CONHEt、- NH₂、- NHAc、- NHSO₂ Me、- NHSO₂ Et、
 - NHSO₂ (n - プロピル)、- NHSO₂ (イソプロピル)、- NHCOEt、
 - NHCOCH₂ NHCH₃、- NHCOCH₂ N (CO₂ t - Bu) CH₃、
 - NHCOCH₂ N (CH₃)₂、- NHCOCH₂ CH₂ N (CH₃)₂、- NHCOCH₂ CH₂ CH₂ N (CH₃)₂、
 - NHCO (シクロプロピル)、- NHCO (イソブチル)、
 - NHCOCH₂ (モルホリン - 4 - イル)、- NHCOCH₂ CH₂ (モルホリン - 4 - イル)、
 - NHCOCH₂ CH₂ CH₂ (モルホリン - 4 - イル)、- NHCO₂ (t - ブチル)、
 - NH (C₁ -₄ 脂肪族) (例えば、- NHMe)、- N (C₁ -₄ 脂肪族)₂ (例えば、- NMe₂)、OH、- O (C₁ -₄ 脂肪族) (例えば、- OMe)、
 C₁ -₄ 脂肪族 (例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピルまたは t - ブチル)、
 および - CO₂ (C₁ -₄ 脂肪族) が挙げられる。

【0100】

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

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

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

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

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

(e) R³ は、- R、- 八口、- OR、または - N (R⁴)₂ から選択される。

【0101】

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

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

(b) R¹ は、T - (環 D) であり、ここで T は、原子価結合であり、そして環 D は、

10

20

30

40

50

アリール環またはヘテロアリール環から選択される、5～6員の単環式環または8～10員の二環式環である；

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

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

【0102】

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

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

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

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

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

(e) 環Dは、-H、-CN、-NO₂、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、-OR、-C(O)R、-CO₂R、-CONH(R⁴)、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ または $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ から選択される3個までの置換基によって置換されており、ここでRは、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5～6員のヘテロアリール環、または5～6員の複素環式環から選択される。

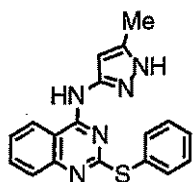
【0103】

式IIaの代表的化合物は、以下の表1に示される。

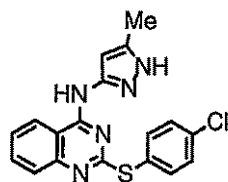
【0104】

【表1】

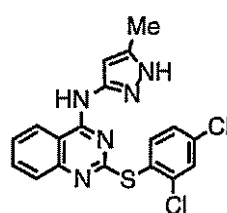
表1.



IIa-1



IIa-2



IIa-3

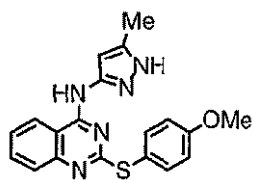
10

20

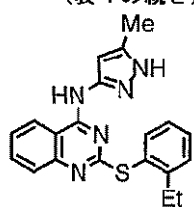
30

40

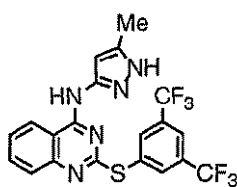
(表 1 の続き)



IIa-4

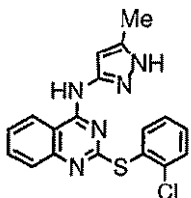


IIa-5

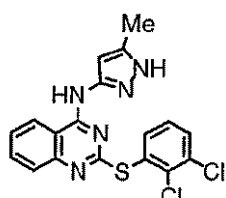


IIa-6

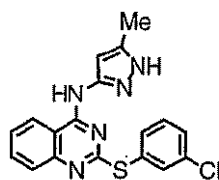
10



IIa-7

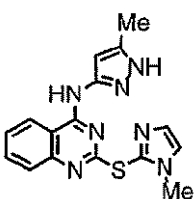


IIa-8

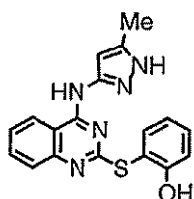


IIa-9

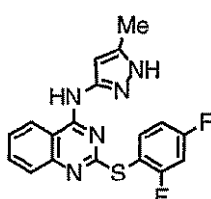
20



IIa-10

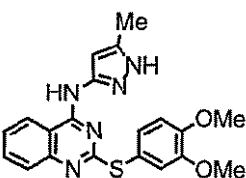


IIa-11

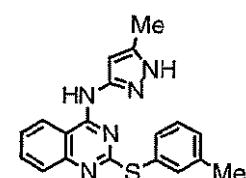


IIa-12

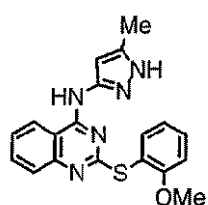
30



IIa-13

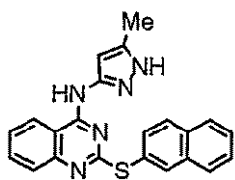


IIa-14

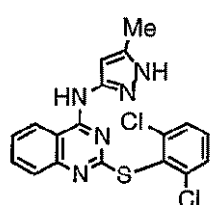


IIa-15

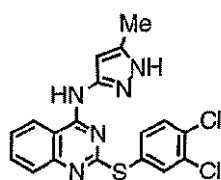
40



IIa-16

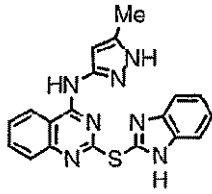


IIa-17

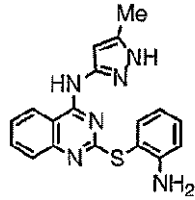


IIa-18

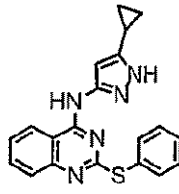
(表 1 の続き)



IIa-19

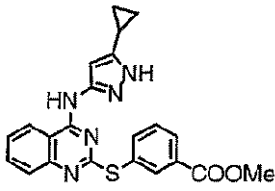


IIa-20

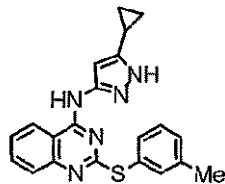


IIa-21

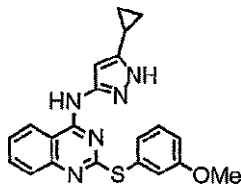
10



IIa-22

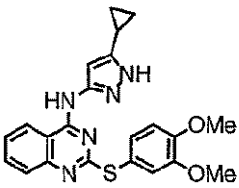


IIa-23

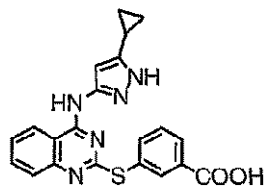


IIa-24

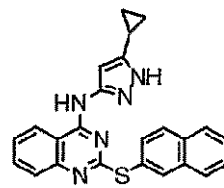
20



IIa-25

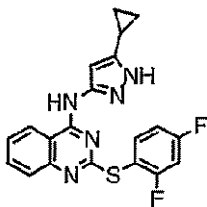


IIa-26

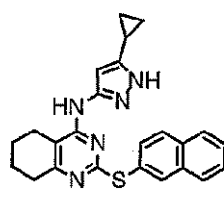


IIa-27

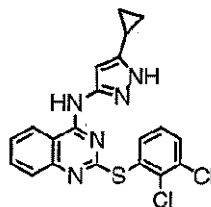
30



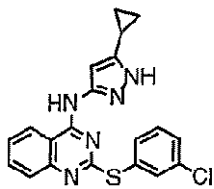
IIa-28



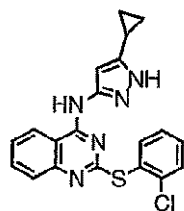
IIa-29



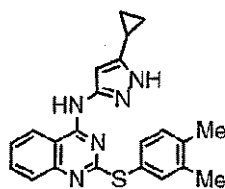
IIa-30



IIa-31



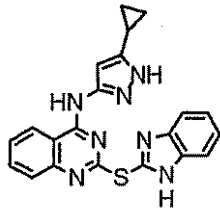
IIa-32



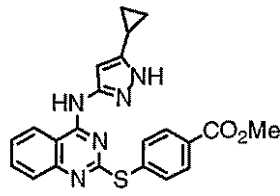
IIa-33

40

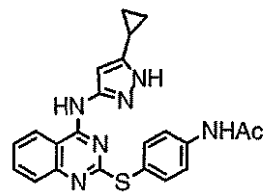
(表 1 の続き)



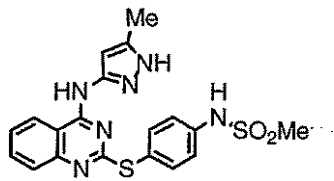
IIa-34



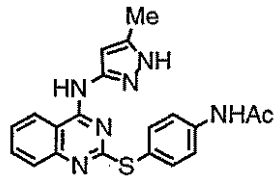
IIa-35



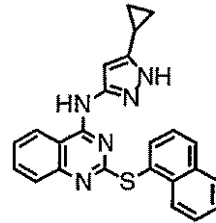
IIa-36



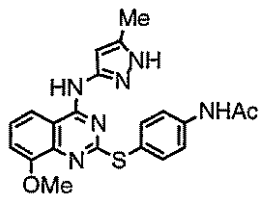
IIa-37



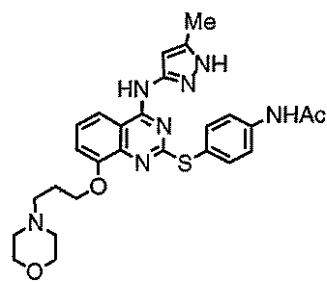
IIa-38



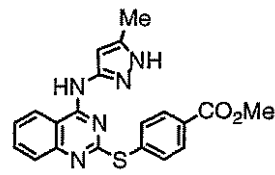
IIa-39



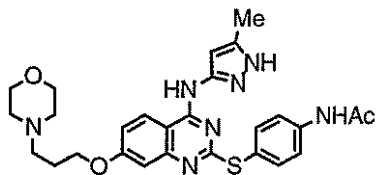
IIa-40



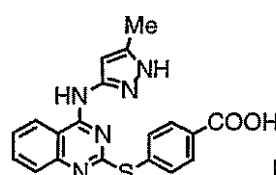
IIa-41



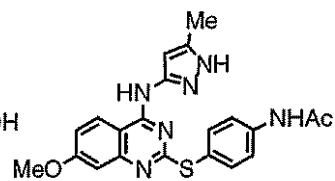
IIa-42



IIa-43



IIa-44



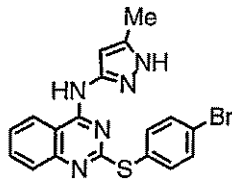
IIa-45

10

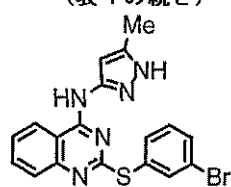
20

30

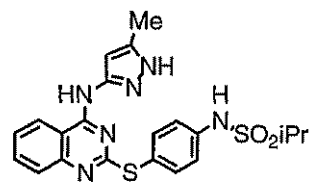
(表 1 の続き)



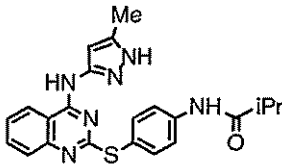
IIa-46



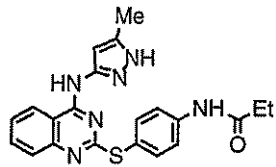
IIa-47



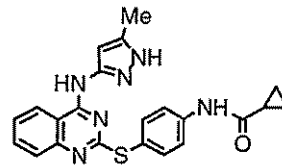
IIa-48



IIa-49

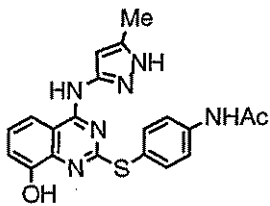


IIa-50

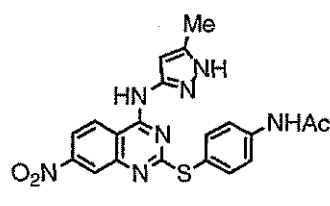


IIa-51

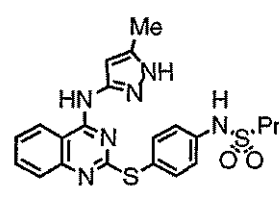
10



IIa-52

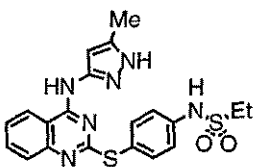


IIa-53

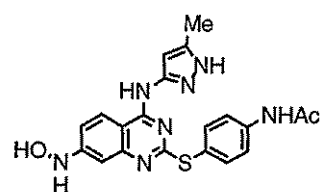


IIa-54

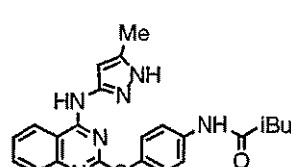
20



IIa-55

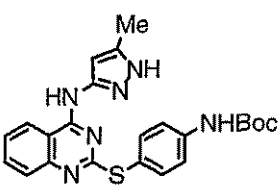


IIa-56

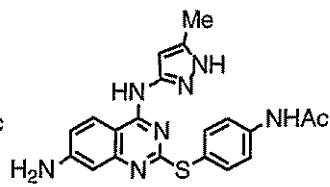


IIa-57

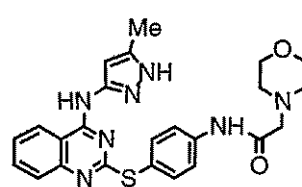
30



IIa-58

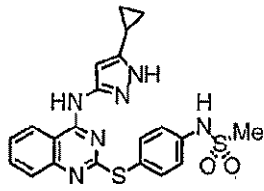


IIa-59

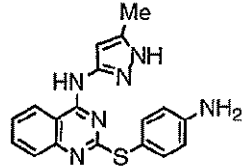


IIa-60

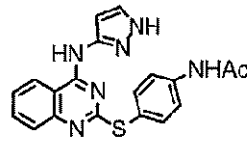
(表 1 の続き)



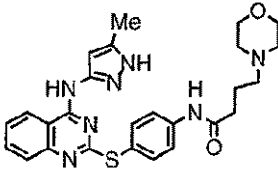
IIa-61



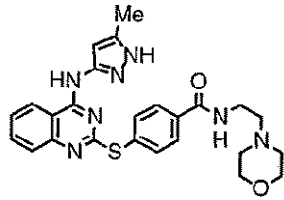
IIa-62



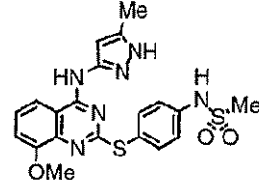
IIa-63



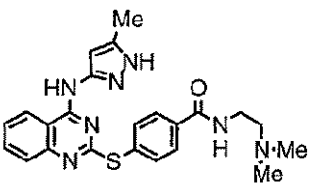
IIa-64



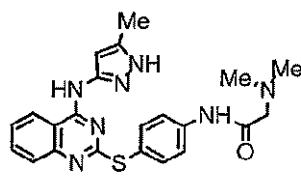
IIa-65



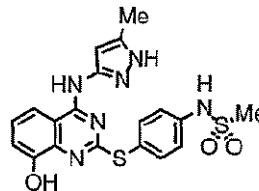
IIa-66



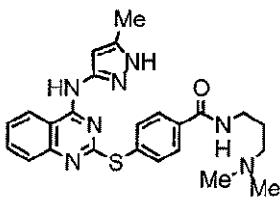
IIa-67



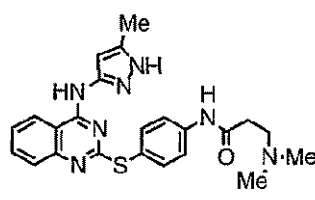
IIa-68



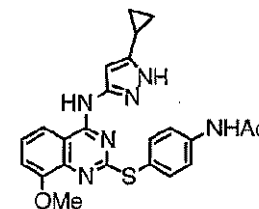
IIa-69



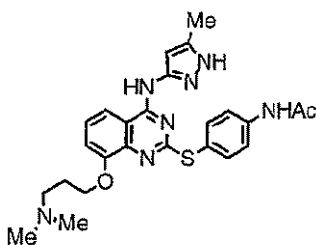
IIa-70



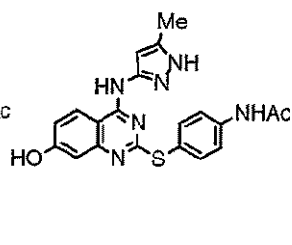
IIa-71



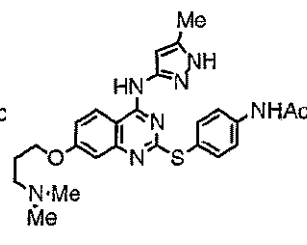
IIa-72



IIa-73



IIa-74



IIa-75

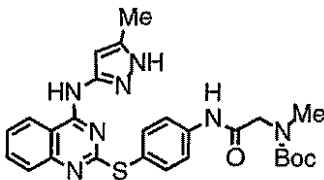
10

20

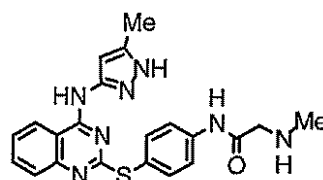
30

40

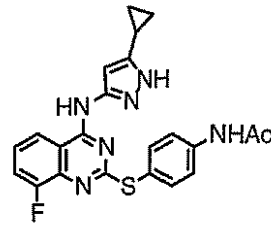
(表 1 の続き)



IIa-76



IIa-77



IIa-78



IIa-79

10

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

【 0 1 0 5 】

20

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

【 0 1 0 6 】

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

【 0 1 0 7 】

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

30

【 0 1 0 8 】

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

40

【 0 1 0 9 】

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

【 0 1 1 0 】

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

【 0 1 1 1 】

50

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

【0112】

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

【0113】

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

10

【0114】

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

【0115】

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

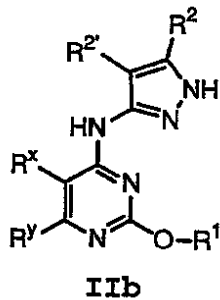
20

【0116】

本発明の別の実施形態は、式IIbの化合物：

【0117】

【化9】



30

またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関し、ここで；

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

40

R¹は、T-(環D)であり；

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

Tは、原子価結合またはC₁₋₄アルキリデン鎖であり；

50

Zは、 C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

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

10

R^2 および $R^{2'}$ は、独立して、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ から選択されるか、または R^2 および $R^{2'}$ は、これらに介在する原子と一緒に、縮合した5~8員の不飽和または部分的に不飽和な環を形成し、この環は、窒素、酸素、または硫黄から選択される0~3個の環ヘテロ原子を有し、ここで、 R^2 および $R^{2'}$ により形成されるこの縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、八口、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、または $-V-R^6$ によって置換されており、そして R^2 および $R^{2'}$ により形成されるこの環の各置換可能な環窒素は、独立して、 R^4 によって置換されており；

R^3 は、 $-R$ 、 $-八口$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2(C_{1-6}脂肪族)$ 、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^7)_2$ から選択され；

20

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

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-CON(R^7)_2$ 、または $-SO_2R^7$ から独立して選択され；

各 R^5 は、 $-R$ 、 $-八口$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択され；

30

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

40

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

50

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

各 R⁶ は、水素、または必要に応じて置換された C₁ - 4 脂肪族基から独立して選択されるか、あるいは同じ窒素原子上の 2 つの R⁶ 基が、この窒素原子と一緒に、5 - 6 員のヘテロシクリル環またはヘテロアリアル環を形成し；そして

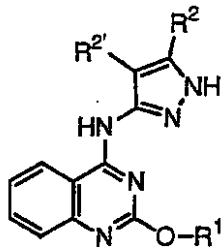
各 R⁷ は、水素、または必要に応じて置換された C₁ - 6 脂肪族基から独立して選択されるか、あるいは同じ窒素上の 2 つの R⁷ が、この窒素と一緒に、5 - 8 員のヘテロシクリル環またはヘテロアリアル環を形成する。

【0118】

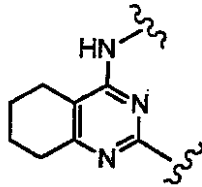
R^x および R^y によって形成される好ましい環としては、5 員、6 員、または 7 員の、不飽和または部分的に不飽和の、0 - 2 個のヘテロ原子を有する環が挙げられ、ここで、この R^x / R^y 環は、必要に応じて置換されている。このことは、ピリミジン環を含む二環式環系を提供する。式 I Ib の好ましいピリミジン環系の例を、以下に示す。

【0119】

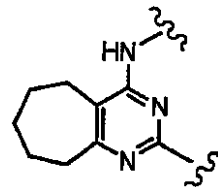
【化10】



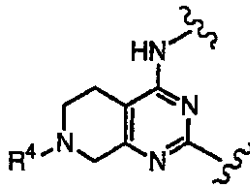
IIb-A



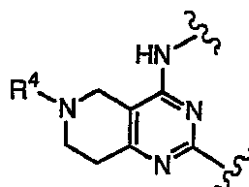
IIb-B



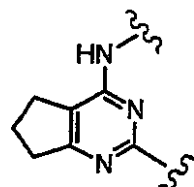
IIb-C



IIb-D



IIb-E

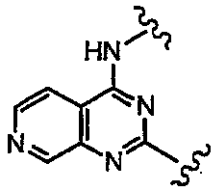


IIb-F

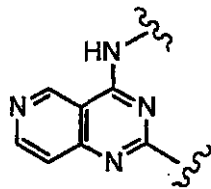
10

20

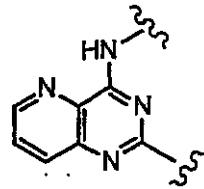
30



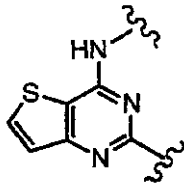
IIb-J



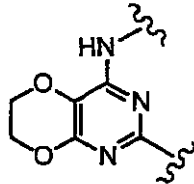
IIb-K



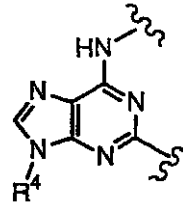
IIb-L



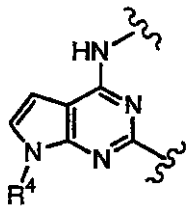
IIb-P



IIb-R



IIb-V



IIb-W

10

20

30

40

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

【0120】

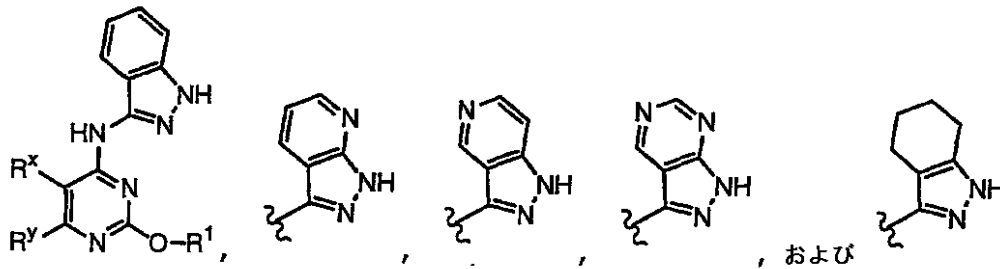
R^xおよびR^yが一緒になって形成される環は、置換されても置換されなくてもよい。適切な置換基としては、-R、八口、-O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂、-O(CH₂)₂₋₄-R、-OR、-N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂、-N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-R、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-SO₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁴)₂、-SO₂N(R⁴)₂、-OC(=O)R、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂(必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁴)CON(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、または-OC(=O)N(R⁴)₂が挙げられ、RおよびR⁴は、上記で定義される通りである。好ましいR^x/R^y環の置換基としては、-八口、-R、-OR、-COR、-CO₂R、-CON(R⁴)₂、-CN、-O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂、-O(CH₂)₂₋₄-R、-NO₂-N(R⁴)₂、-NR⁴COR、-NR⁴SO₂R、-SO₂N(R⁴)₂が挙げられ、ここで、Rは、水素または必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族基である。

【0121】

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

【0122】

【化 1 1】



式 I I b の $R^2 / R^{2'}$ 縮合環における好ましい置換基としては、以下の 1 つ以上が挙げられる： - 八口、 - $N(R^4)_2$ 、 - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 - NO_2 、 - $O(C_{1-4}$ アルキル)、 - $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 - CN 、 - $SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 - SO_2NH_2 、 - $OC(O)NH_2$ 、 - $NH_2SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 - $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 - $C(O)NH_2$ 、および - $CO(C_{1-4}$ アルキル) (ここで、 $(C_{1-4}$ アルキル) は、直鎖、分枝鎖、または環式のアルキル基である)。好ましくは、 $(C_{1-4}$ アルキル) 基は、メチルまたはエチルである。

【0 1 2 3】

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

【0 1 2 4】

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

【0 1 2 5】

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

【0 1 2 6】

式 I I b の環 D において、好ましい T - R^5 置換基または V - Z - R^5 置換基としては、 - 八口、 - CN 、 - NO_2 、 - $N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、 - OR 、 - $C(O)R$ 、 - CO_2R 、 - $CONH(R^4)$ 、 - $N(R^4)COR$ 、 - $N(R^4)CO_2R$ 、 - $SO_2N(R^4)_2$ 、 - $N(R^4)SO_2R$ 、 - $N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 - $N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、および - $N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで、R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5 ~ 6 員のヘテロアリール環、または 5 ~ 6 員の複素環式環から選択される。より好ましい R^5 置換基としては、 - Cl 、 - Br 、 - F 、 - CN 、 - CF_3 、 - $COOH$ 、 - $CONHMe$ 、 - $CONHEt$ 、 - NH_2 、 - $NHAc$ 、 - $NHSO_2Me$ 、 - $NHSO_2Et$ 、 - $NHSO_2(n$ -プロピル)、 - $NHSO_2$ (イソプロピル)、 - $NHCOEt$ 、 - $NHCOCH_2NHCH_3$ 、 - $NHCOCH_2N(CO_2t$ -Bu) CH_3 、 - $NHCOCH_2N(CH_3)_2$ 、 - $NHCOCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 - $NHCOCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 - $NHCO$ (シクロプロピル)、 - $NHCO$ (イソブチル)、 - $NHCOCH_2$ (モルホリン - 4 - イル)、 - $NHCOCH_2CH_2$ (モルホリン - 4 - イル)、 -

10

20

30

40

50

NHCO₂ (t-ブチル)、-NH(C₁~4脂肪族) (例えば、-NHMe)、-N(C₁~4脂肪族)₂ (例えば、-NMe₂)、OH、-O(C₁~4脂肪族) (例えば、-OMe)、C₁~4脂肪族 (例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、またはt-ブチル)、および-CO₂(C₁~4脂肪族)が挙げられる。

【0127】

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

(a) R^xおよびR^yが、それらに介在する原子と一緒にあって、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の5~6員環を形成し、この環は、酸素、硫黄、または窒素から選択される、0~2個のヘテロ原子を有し、ここで、R^xおよびR^yによって形成されるこの縮合環の各置換可能な環炭素が、オキソ、T-R³、またはL-Z-R³によって独立して置換されており、そしてR^xおよびR^yによって形成されるこの環の各置換可能な環窒素が、R⁴によって独立して置換されていること；

(b) R¹が、T-(環D)であり、ここで、Tは、原子価結合またはメチレンユニットであること；

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

(d) R²が、-Rまたは-T-W-R⁶であり、そしてR^{2'}が、水素であること；あるいはR²およびR^{2'}が一緒になって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成すること；ならびに

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

【0128】

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

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

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

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

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

【0129】

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

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

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

(c) R²が、水素またはC₁~4脂肪族であり、そしてR^{2'}が水素であること；

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

(e) 環Dが、3つまでの置換基によって置換されており、この置換基が、-ハロ、-

10

20

30

40

50

CN、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、または $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ から選択され、ここで、Rが、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリアル環、または5~6員の複素環式環から選択されること。

【0130】

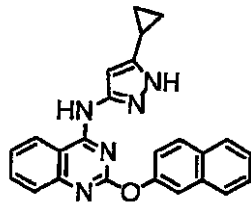
式IIbの代表的な化合物は、以下の表2に示される。

【0131】

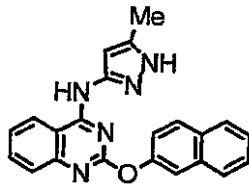
【表2】

10

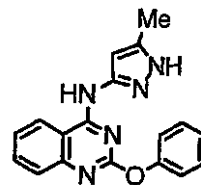
表 2.



IIb-1

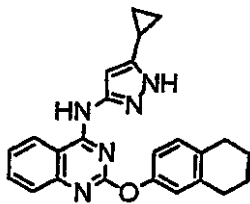


IIb-2

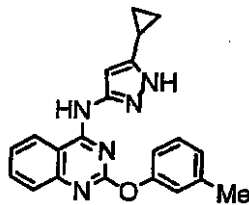


IIb-3

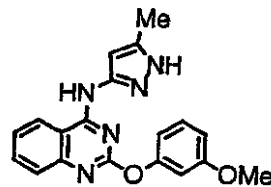
20



IIb-4

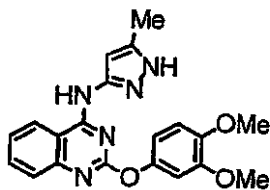


IIb-5

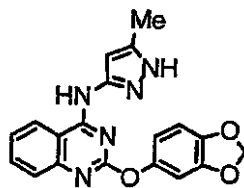


IIb-6

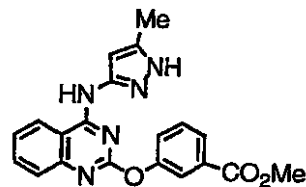
30



IIb-7



IIb-8



IIb-9

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

40

【0132】

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

【0133】

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

50

【0134】

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

【0135】

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

10

【0136】

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

【0137】

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

20

【0138】

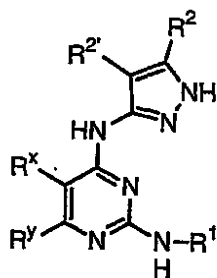
Aurora-2またはGSK-3の阻害、あるいはそれによって緩和される疾患の処置に関する上記方法の各々は、好ましくは、上記のような、式IIbの好ましい化合物を用いて実施される。

【0139】

本発明の別の実施形態は、式IIcの化合物：

【0140】

【化12】



IIc

30

またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関し、ここで；

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

R^1 は、 T - (環D) であり；

環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択さ

40

50

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

Tは、原子価結合または C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

Zは、 C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

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

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

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

各Rは、独立して、水素、または C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環、もしくは5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択され；

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ （必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-CON(R^7)_2$ 、または $-SO_2R^7$ から独立して選択され；

各 R^5 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択され；

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

10

20

30

40

50

-、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

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

10

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

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

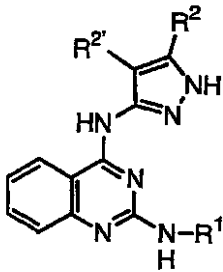
【0141】

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

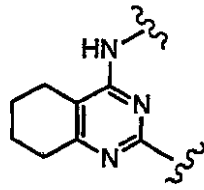
20

【0142】

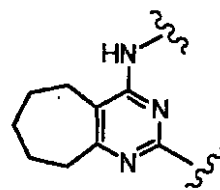
【化13】



I Ic-A

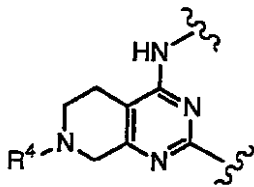


I Ic-B

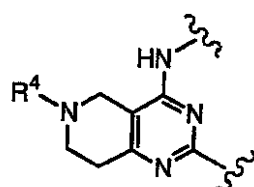


I Ic-C

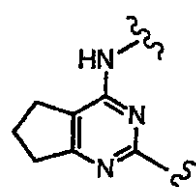
30



I Ic-D

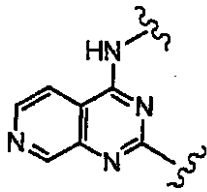


I Ic-E

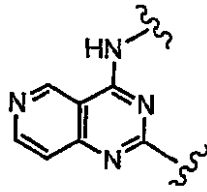


I Ic-F

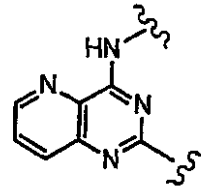
40



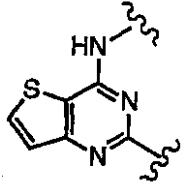
IIc-J



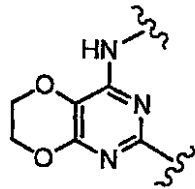
IIc-K



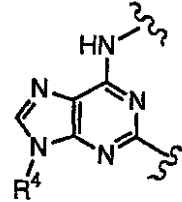
IIc-L



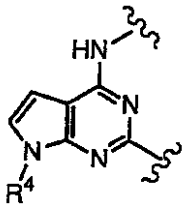
IIc-P



IIc-R



IIc-V



IIc-W

10

20

30

40

50

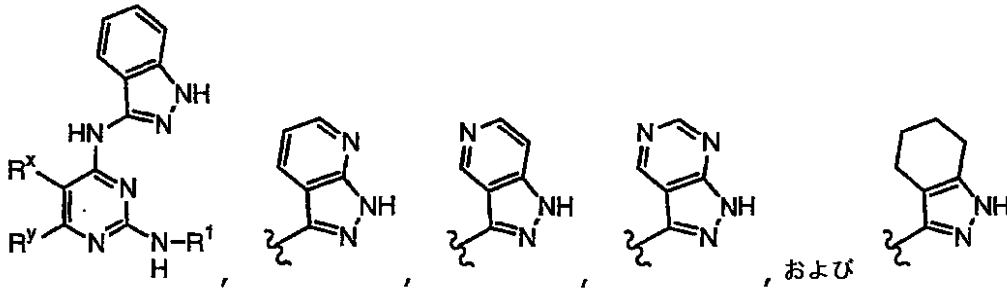
式 II c のより好ましいピリミジン環系としては、II c - A、II c - B、II c - D、II c - E、II c - J、II c - P、および II c - V が挙げられ、最も好ましくは、II c - A、II c - B、II c - D、II c - E、および II c - J である。

【0143】

式 II c の R^x および R^y が一緒になる場合に形成される環は、置換されても非置換でもよい。適切な置換基としては、 $-R$ 、八口、 $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$ 、 $-O(CH_2)_{2-4}-R$ 、 $-OR$ 、 $-N(R^4)-(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)-(CH_2)_{2-4}-R$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ が挙げられ、 R および R^4 は、上記で定義される通りである。好ましい R^x/R^y 環の置換基としては、 $-$ 八口、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-COR$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-CN$ 、 $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$ 、 $-O(CH_2)_{2-4}-R$ 、 $-NO_2-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4COR$ 、 $-NR^4SO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで、 R は、水素または必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基である。式 II c の R^2 基および $R^{2'}$ 基は、一緒になって縮合環を形成し得、これによって、ピラゾール環を含む二環式環系を提供する。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分的に不飽和の 6 員カルボシクロ環が挙げられる。これらは、ピラゾール含有二環式環系を有する、以下の式 II c の化合物に例示される：

【0144】

【化 1 4】



10

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

【0 1 4 5】

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

20

【0 1 4 6】

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

【0 1 4 7】

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

30

【0 1 4 8】

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

40

50

(*t*-ブチル)、-NH(C₁₋₄脂肪族) (例えば、-NHMe)、-N(C₁₋₄脂肪族)₂ (例えば、-NMe₂)、OH、-O(C₁₋₄脂肪族) (例えば、-OMe)、C₁₋₄脂肪族 (例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、または*t*-ブチル)、および-CO₂(C₁₋₄脂肪族)が挙げられる。

【0149】

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

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

10

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

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

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

20

(e) R³は、-R、-ハロ、-OR、または-N(R⁴)₂から選択される。

【0150】

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

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

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

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

30

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

【0151】

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

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

40

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

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

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

(e) 環Dは、-ハロ、-CN、-NO₂、-N(R⁴)₂、必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族基、-OR、-C(O)R、-CO₂R、-CONH(R⁴)、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂R、-SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、-

50

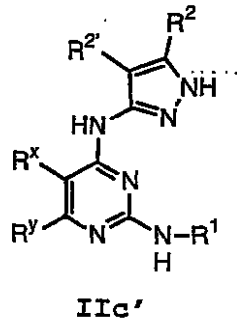
$N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、または $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ から選択される3つまでの置換基により置換されており、ここでRは、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5～6員のヘテロアリール環、または5～6員の複素環式環から選択される。

【0152】

式IIcの好ましい化合物は、以下の式IIc'：

【0153】

【化15】



10

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

20

R^1 は、 T - (環D) であり；

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

30

T は原子価結合または C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

Z は、 C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

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

40

【0154】

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

50

R³ は、-R、-八口、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-COCH₂COR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-S(O)₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁷)₂、-SO₂N(R⁷)₂、-OC(=O)R、-N(R⁷)COR、-N(R⁷)CO₂(C₁₋₆脂肪族)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁷)CON(R⁷)₂、-N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂、-N(R⁴)SO₂R、または-OC(=O)N(R⁷)₂から選択され；

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

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

各R⁵は、独立して、-R、八口、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-SO₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁴)₂、-SO₂N(R⁴)₂、-OC(=O)R、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂(必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁴)CON(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、または-OC(=O)N(R⁴)₂；から選択され；

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

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

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

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

【0155】

式I Ic'のR^xおよびR^yが一緒になった場合に形成される環は、置換されていてもされていないてもよい。適切な置換基として、-R、八口、-O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂、-O(CH₂)₂₋₄-R、-OR、-N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂、-N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-R、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-SO₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁴)₂、-SO₂N(R⁴)₂、-OC(=O)R、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂(必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁴)CON(R⁴)₂、-N(R⁴

10

20

30

40

50

) $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、または $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ が挙げられる。ここで、Rはおよび R^4 は、上記で定義された通りである。好ましい R^x/R^y 環置換基として、 $-\text{H}$ 、 $-\text{R}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{COR}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{R}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{NR}^4\text{COR}$ 、 $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ が挙げられる。ここで、Rは水素または必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基である。

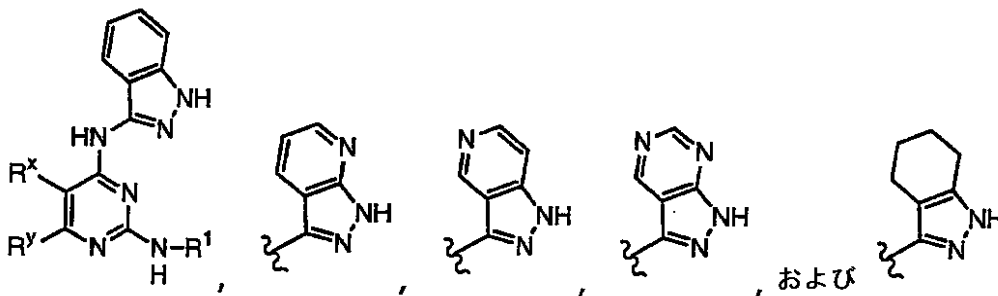
【0156】

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

10

【0157】

【化16】



20

式I I c'の $\text{R}^2/\text{R}^{2'}$ 縮合環上の好ましい置換基として、以下の基の1つ以上が挙げられる； $-\text{H}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-4}$ ハロアルキル、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}_2\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、および $-\text{CO}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)。ここで、 $(\text{C}_{1-4}$ アルキル)は、直鎖、分枝鎖、または環状アルキル基である。好ましくは、 $(\text{C}_{1-4}$ アルキル)は、メチルである。

30

【0158】

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

【0159】

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

40

【0160】

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

【0161】

式I I c'の環Dにおいて、好ましい $\text{T}-\text{R}^5$ または $\text{V}-\text{Z}-\text{R}^5$ 置換基として、 $-\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CONH}(\text{R}^4)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)$

50

⁴) CO₂R、-SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、-N(R⁶)COCH₂N(R⁴)₂、-N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂、および-N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂が挙げられる。ここで、Rは、水素、C₁~₆脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリアル環、または5~6員の複素環式環から選択される。より好ましいR⁵置換基として、-Cl、-Br、-F、-CN、-CF₃、-COOH、-CONHMe、-CONHEt、-NH₂、-NHAc、-NHSO₂Me、-NHSO₂Et、-NHSO₂(n-プロピル)、-NHSO₂(イソプロピル)、-NHCOEt、-NHCOCH₂NHCH₃、-NHCOCH₂N(CO₂t-Bu)CH₃、-NHCOCH₂N(CH₃)₂、-NHCOCH₂CH₂N(CH₃)₂、-NHCOCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、-NHCO(シクロプロピル)、-NHCO(イソブチル)、-NHCOCH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCOCH₂CH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCOCH₂CH₂CH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCO₂(t-ブチル)、-NH(C₁~₄脂肪族)(例えば、-NHMe)、OH、-N(C₁~₄脂肪族)₂(例えば、-NMe₂)、OH、-O(C₁~₄脂肪族)(例えば、-OMe)、C₁~₄脂肪族(例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、またはt-ブチル)、および-CO₂(C₁~₄脂肪族)が挙げられる。

【0162】

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

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

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

(c) R²は、-Rもしくは-T-W-R⁶であり、かつR²'は、水素であるか、またはR²およびR²'は一緒になって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成すること；ならびに

(d) R³は、-R、-H、-ORまたは-N(R⁴)₂から選択されること。

【0163】

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

(a) R¹はT-(環D)であり、ここでTは、原子価結合であり、そして環Dは、アリアル環もしくはヘテロアリアル環から選択される5~6員の単環式環もしくは8~10員の二環式環であること；

(b) R²は-Rであり、かつR²'は水素であり、ここでRは、水素、C₁~₆脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリアル環または5~6員の複素環式環から選択されること；ならびに

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

【0164】

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

(a) R¹はT-環Dであり、ここでTは、原子価結合であり、そして環Dは、5~6員のアリアル環もしくはヘテロアリアル環であること；

(b) R²は水素またはC₁~₄脂肪族であり、かつR²'は水素であること；

(c) R³は、-R、-ORまたは-N(R⁴)₂から選択され、ここでRは、水素、C₁~₆脂肪族、5~6員のヘテロシクリル、フェニル、または5~6員のヘテロアリアルから選択され、そしてLは、-O-、-S-または-NH-であること；ならびに

(d) 環Dは、3つまでの置換基によって置換され、この置換基は、-H、-CN、

10

20

30

40

50

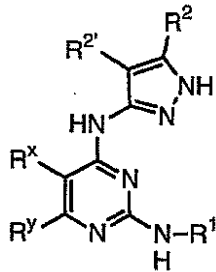
- NO₂、- N(R⁴)₂、必要に応じて置換された C₁ - 6 脂肪族基、- OR、- C(O)R、- CO₂R、- CONH(R⁴)、- N(R⁴)COR、- N(R⁴)CO₂R、- SO₂N(R⁴)₂、- N(R⁴)SO₂R、- N(R⁶)COCH₂N(R⁴)₂、- N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂または- N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂から選択され、ここでRは、水素、C₁ - 6 脂肪族、フェニル、5 - 6 員のヘテロアリール環または5 - 6 員の複素環式環から選択されること。

【0165】

他の好ましい式 I I c の化合物としては、式 I I c ”

【0166】

【化17】



I I c''

10

20

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

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

R¹ は、T - (環D) であり；

30

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

Tは、原子価結合またはC₁ - 4 アルキリデン鎖であり；

Zは、C₁ - 4 アルキリデン鎖であり；

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

40

R² および R^{2'} は、- R、- T - W - R⁶ から独立して選択されるか、またはR² および R^{2'} は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、縮合した、5 - 8 員の不飽和

50

または部分的に不飽和の環を形成し、この環は、窒素、酸素または硫黄から選択される 0 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有し、ここで、 R^2 および $R^{2'}$ によって形成されるこの縮合環の各置換可能な環炭素は、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ もしくは $-V-R^6$ によって独立して置換され、そして R^2 および $R^{2'}$ によって形成されるこの環の各置換可能な環窒素は、 R^4 によって独立して置換され、 R^3 は、 $-R$ 、 $-ハロ$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2(C_{1-6}$ 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ または $-OC(=O)N(R^7)_2$ から選択され；

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

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-CON(R^7)_2$ または $-SO_2R^7$ から独立して選択され；

各 R^5 は、 $-R$ 、 $-ハロ$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択され；

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

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

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

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

【0167】

式 I Ic の R^x および R^y によって形成される好ましい環としては、5員、6員または 7員の、1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、不飽和または部分的に不飽和の環、あるいは部分的に不飽和のカルボシクロ環が挙げられ、この環は、し、ここで、この R^x/R^y 環

10

20

30

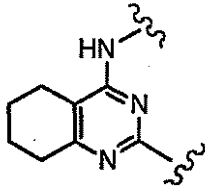
40

50

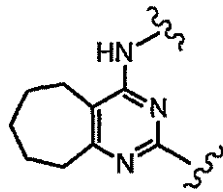
は、必要に応じて置換される。これは、ピリミジン環を含む二環式環系を提供する。式 I c " の好ましいピリミジン環系の例を以下に示す。

【 0 1 6 8 】

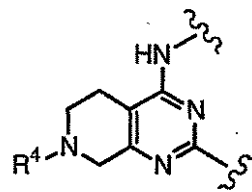
【 化 1 8 】



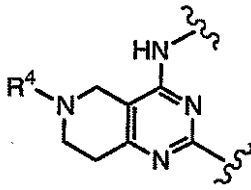
IIc''-B



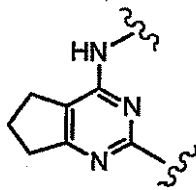
IIc''-C



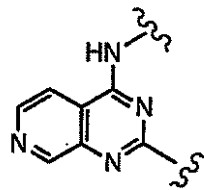
IIc''-D



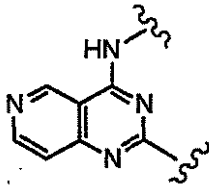
IIc''-E



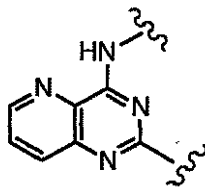
IIc''-F



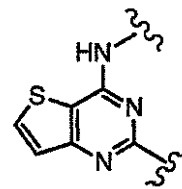
IIc''-J



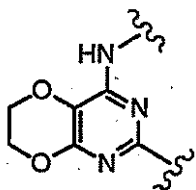
IIc''-K



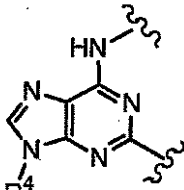
IIc''-L



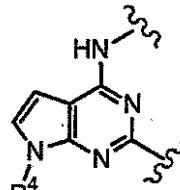
IIc''-P



IIc''-R



IIc''-V



IIc''-W

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

【 0 1 6 9 】

式 I I c " の R x および R y が一緒になった場合に形成される環は、置換されていてもされていなくてもよい。適切な置換基としては、- R、ハロ、- O (C H 2) 2 - 4 - N (R 4) 2、- O (C H 2) 2 - 4 - R、- O R、- N (R 4) - (C H 2) 2 - 4 - N (R 4) 2、- N (R 4) - (C H 2) 2 - 4 - R、- C (= O) R、- C O 2 R、- C O C O R、- N O 2、- C N、- S (O) R、- S O 2 R、- S R、- N (R 4) 2、- C O N (R 4) 2、- S O 2 N (R 4) 2、- O C (= O) R、- N (R 4) C O R、- N (R 4) C O 2 (必要に応じて置換された C 1 - 6 脂肪族)、- N (R 4) N (R 4) 2、- C = N N (R 4) 2、- C = N - O R、- N (R 4) C O N (R 4) 2、- N (R 4) S O 2 N (R 4) 2、- N (R 4) S O 2 Rまたは- O C (= O) N (R 4) 2 が挙

10

20

30

40

50

げられ、ここで、R および R⁴ は、上で定義した通りである。好ましい R^x / R^y 環置換基としては、- 八口、- R、- OR、- COR、- CO₂R、- CON(R⁴)₂、- CN、- O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂、- O(CH₂)₂₋₄-R、- NO₂-N(R⁴)₂、- NR⁴COR、- NR⁴SO₂R、- SO₂N(R⁴)₂ が挙げられ、ここで、R は、水素または必要に応じて置換された C₁₋₆ 脂肪族基である。

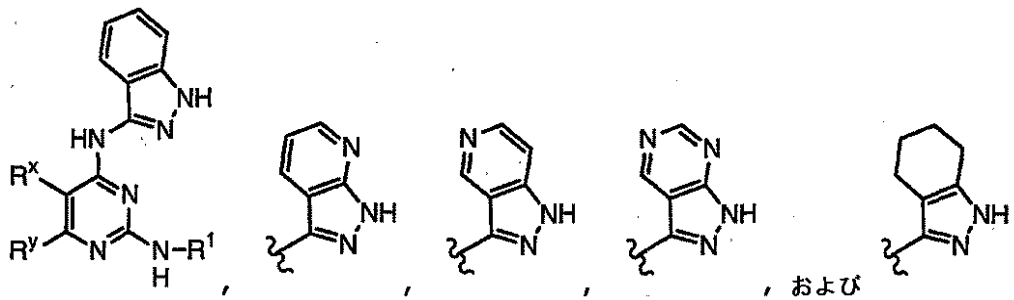
【0170】

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

10

【0171】

【化19】



20

において例示される。

【0172】

式 I I c'' の R² / R^{2'} 縮合環の好ましい置換基として、以下：- 八口、- N(R⁴)₂、- C₁₋₄ アルキル、- C₁₋₄ - 八口アルキル、- NO₂、- O(C₁₋₄ アルキル)、- CO₂(C₁₋₄ アルキル)、- CN、- SO₂(C₁₋₄ アルキル)、- SO₂NH₂、- OC(O)NH₂、- NH₂SO₂(C₁₋₄ アルキル)、- NHC(O)(C₁₋₄ アルキル)、- C(O)NH₂、および - CO(C₁₋₄ アルキル) の1つ以上が挙げられ、ここで、(C₁₋₄ アルキル) は、直鎖または分枝鎖または環式のアルキル基である。好ましくは、この(C₁₋₄ アルキル) 基はメチルである。

30

【0173】

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

【0174】

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

40

【0175】

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

【0176】

式 I I c'' の D 環において、好ましい T-R⁵ または V-Z-R⁵ 置換基として、- 八口、- CN、- NO₂、- N(R⁴)₂、必要に応じて置換された C₁₋₆ 脂肪族基、- OR、- C(O)R、- CO₂R、- CONH(R⁴)、- N(R⁴)COR、- N(R

50

4) CO_2R 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、および $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ が挙げられ、ここで、Rは、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5～6員環のヘテロアリアル環、または5～6員環の複素環式環から選択される。より好ましい R^5 置換基として、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONHMe}$ 、 $-\text{CONHEt}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHAc}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{Et}$ 、 $-\text{NHSO}_2$ (*n*-プロピル)、 $-\text{NHSO}_2$ (イソプロピル)、 $-\text{NHCOEt}$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CO}_2\text{t-Bu})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCO}$ (シクロプロピル)、 $-\text{NHCO}$ (イソブチル)、 $-\text{NHCOCH}_2$ (モルホリン-4-イル)、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2$ (モルホリン-4-イル)、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (モルホリン-4-イル)、 $-\text{NHCO}_2$ (*t*-ブチル)、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ 脂肪族)(例えば、 $-\text{NHMe}$)、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 脂肪族)₂(例えば、 $-\text{NMe}_2$)、 OH 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 脂肪族)(例えば、 $-\text{OMe}$)、 C_{1-4} 脂肪族(例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、または*t*-ブチル)、および $-\text{CO}_2$ (C_{1-4} 脂肪族)が挙げられる。

10

【0177】

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

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

20

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

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

30

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

【0178】

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

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

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

40

(c) R^2 は $-\text{R}$ であり、そして $\text{R}^{2'}$ は水素であり、ここで、Rは水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5～6員環のヘテロアリアル環、または5～6員環の複素環式環である；および

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

【0179】

式I Ic”のさらにより好ましい化合物は、以下からなる群から選択される特徴の1つ

50

以上、そしてより好ましくは全てを有する：

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

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

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

(d) R^3 は、 $-R$ 、 $-OR$ 、または $-N(R^4)_2$ から選択され、ここで、 R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、または5～6員環のヘテロシクリル、フェニル、または5～6員環のヘテロアリールであり、そして L は $-O-$ 、 $-S-$ または $-NH-$ である；および (e) D 環は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、または $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ から選択される3個までの置換基によって置換され、ここで、 R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5～6員環のヘテロアリール環、または5～6員環の複素環式環から選択される。

10

20

【0180】

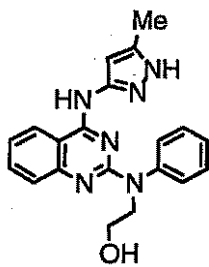
式 I I c の代表的な化合物は、以下の表 3 に示される。

【0181】

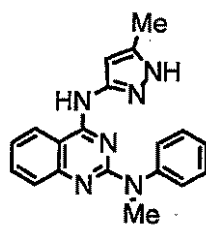
(表 3)

【0182】

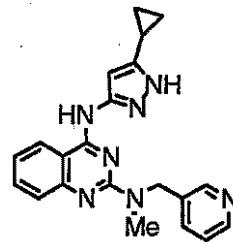
【表 3】



I Ic-1

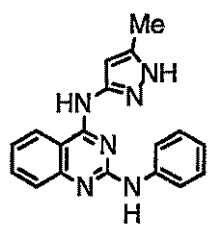


I Ic-2

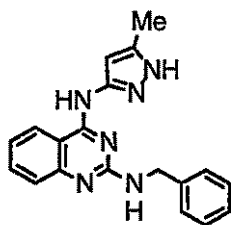


I Ic-3

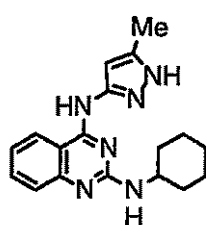
30



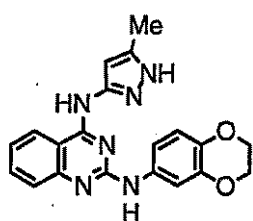
IIC-4



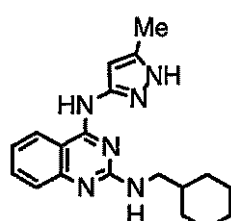
IIC-5



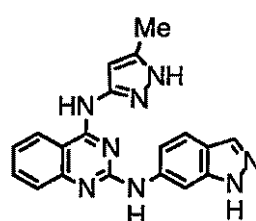
IIC-6



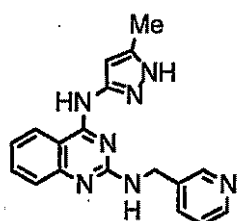
IIC-7



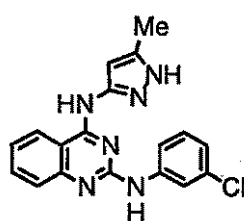
IIC-8



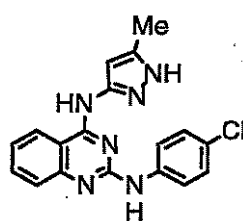
IIC-9



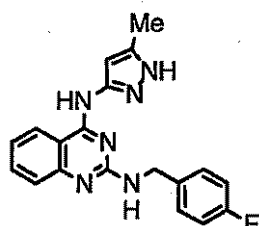
IIC-10



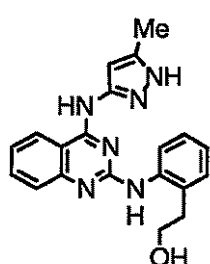
IIC-11



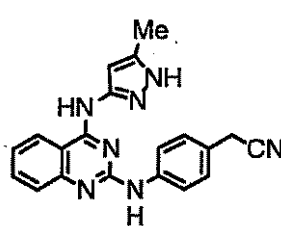
IIC-12



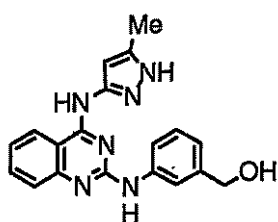
IIC-13



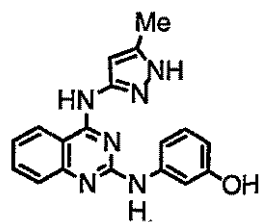
IIC-14



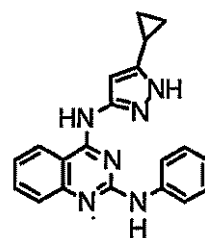
IIC-15



IIC-16



IIC-17



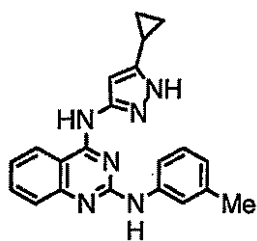
IIC-18

10

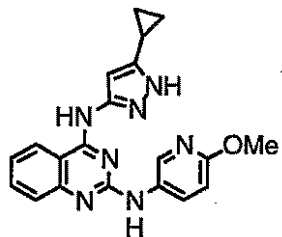
20

30

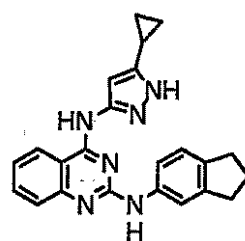
40



IIc-19

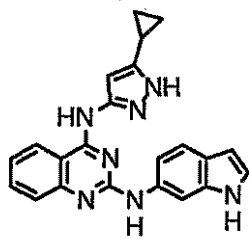


IIc-20

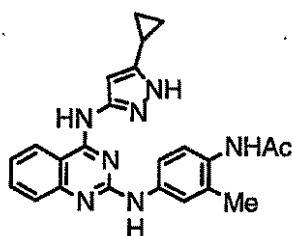


IIc-21

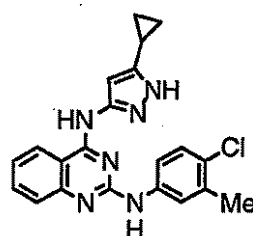
10



IIc-22

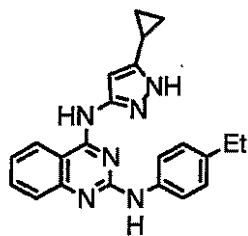


IIc-23

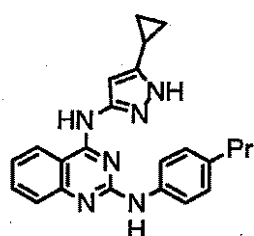


IIc-24

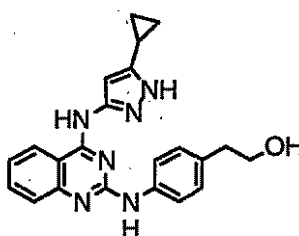
20



IIc-25

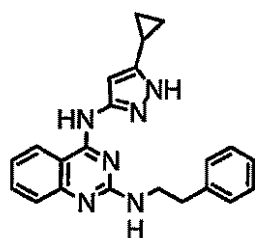


IIc-26

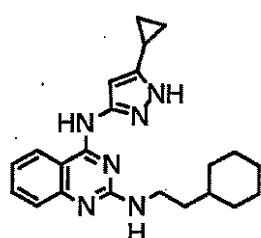


IIc-27

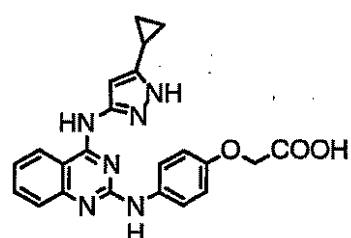
30



IIc-28

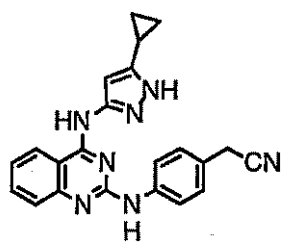


IIc-29

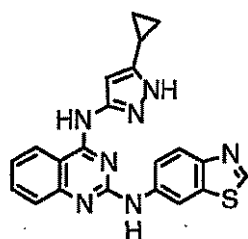


IIc-30

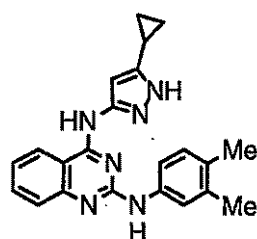
40



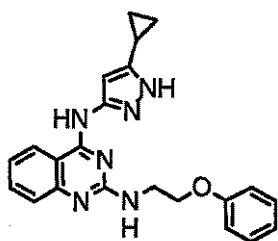
IIC-31



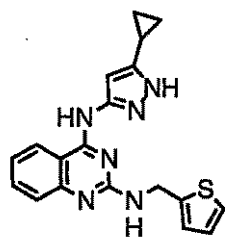
IIC-32



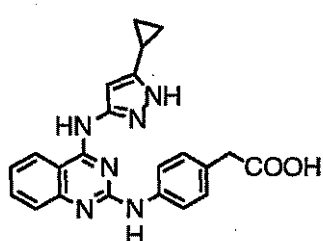
IIC-33



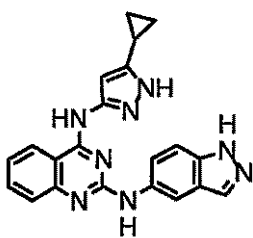
IIC-34



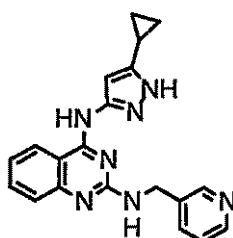
IIC-35



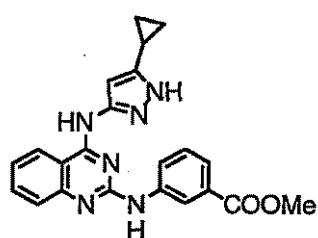
IIC-36



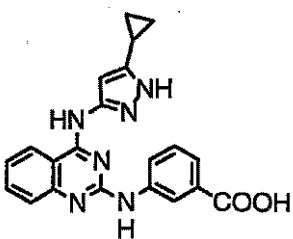
IIC-37



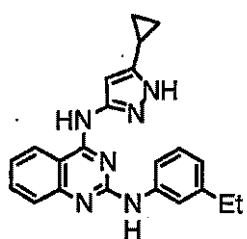
IIC-38



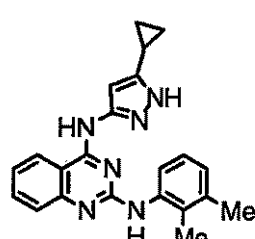
IIC-39



IIC-40



IIC-41

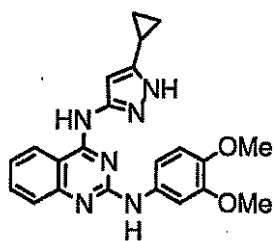


IIC-42

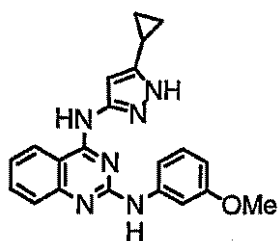
10

20

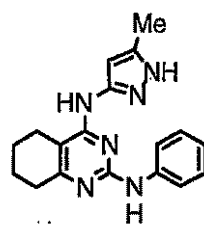
30



IIC-43

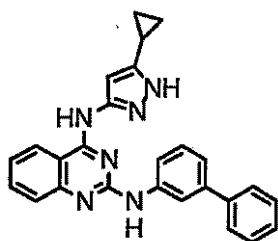


IIC-44

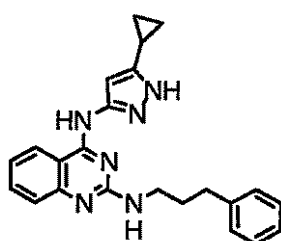


IIC-45

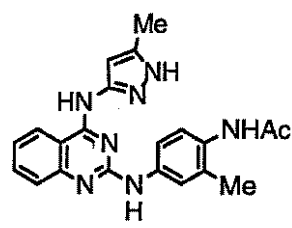
10



IIC-46

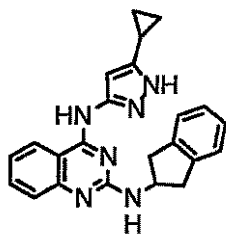


IIC-47

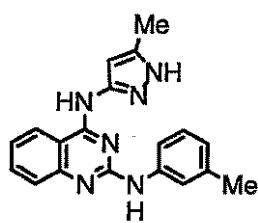


IIC-48

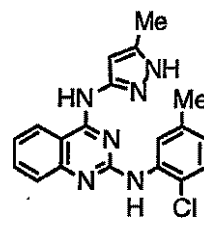
20



IIC-49

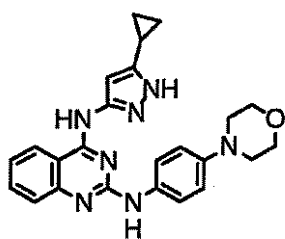


IIC-50

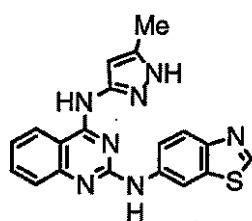


IIC-51

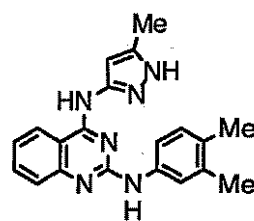
30



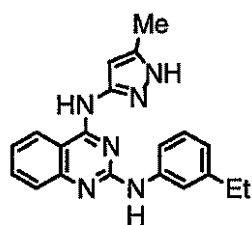
IIC-52



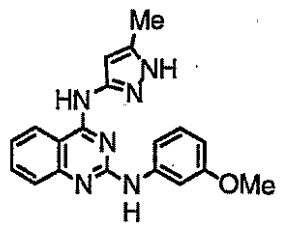
IIC-53



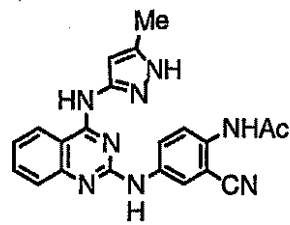
IIC-54



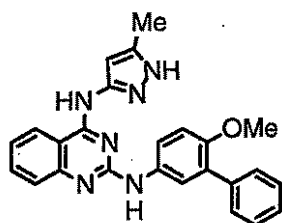
IIC-55



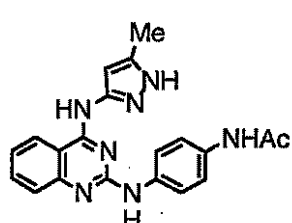
IIC-56



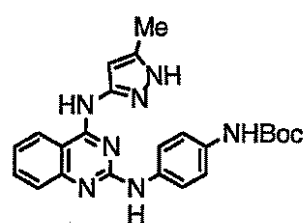
IIC-57



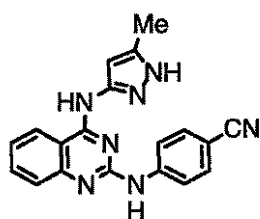
IIC-58



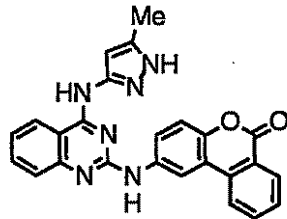
IIC-59



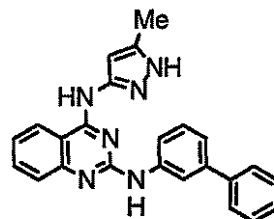
IIC-60



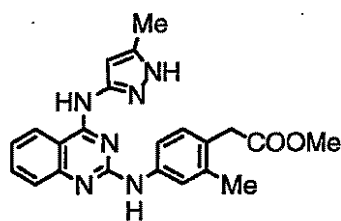
IIC-61



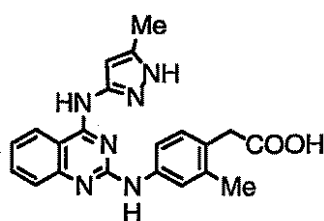
IIC-62



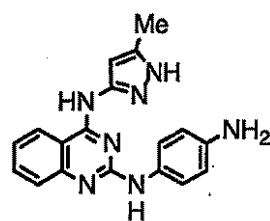
IIC-63



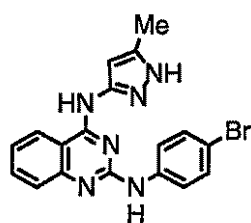
IIC-64



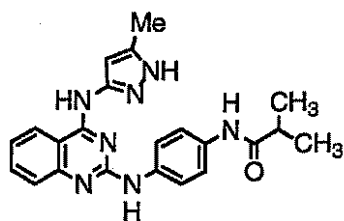
IIC-65



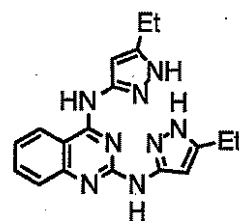
IIC-66



IIC-67



IIC-68



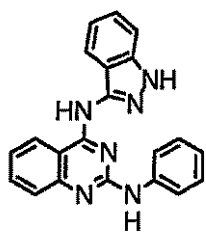
IIC-69

10

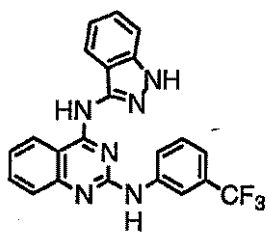
20

30

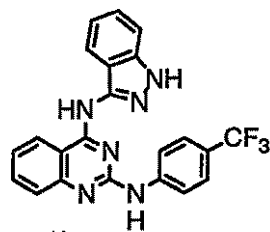
40



IIC-70

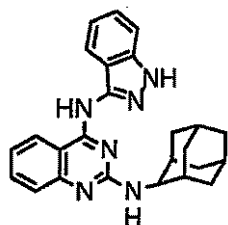


IIC-71

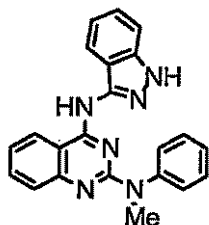


IIC-72

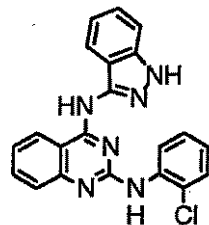
10



IIC-73

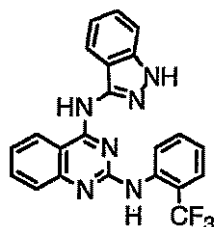


IIC-74

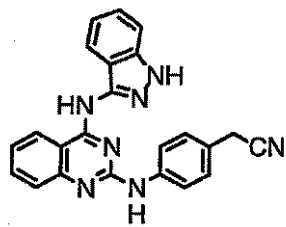


IIC-75

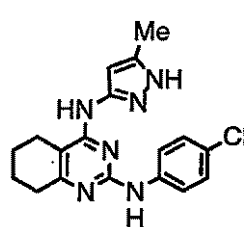
20



IIC-76

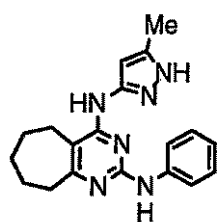


IIC-77

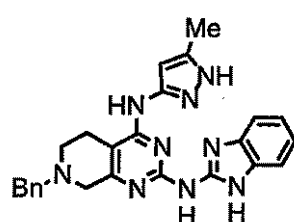


IIC-78

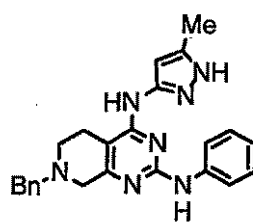
30



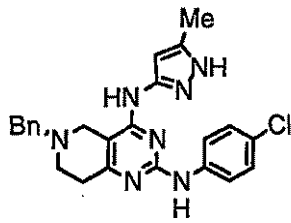
IIC-79



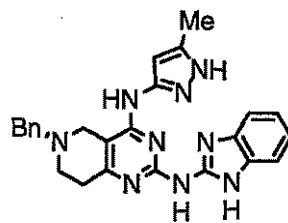
IIC-80



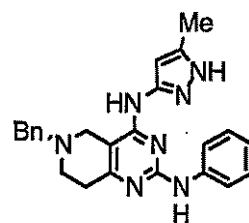
IIC-81



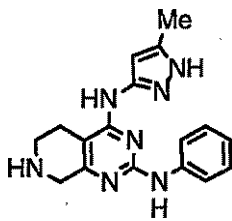
IIc-82



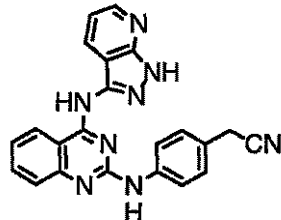
IIc-83



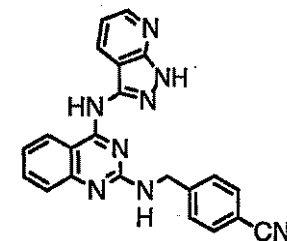
IIc-84



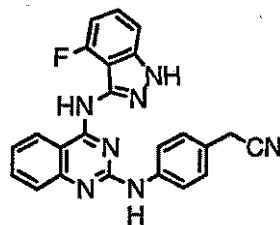
IIc-85



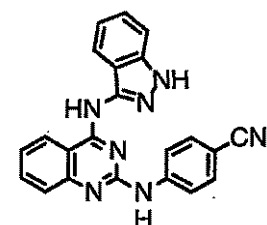
IIc-86



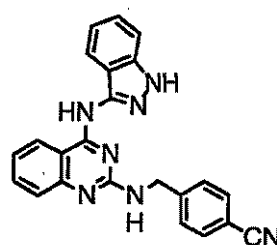
IIc-87



IIc-88



IIc-89



IIc-90

10

20

30

40

50

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

【0183】

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

【0184】

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

【0185】

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

【0186】

本発明の1つの局面は、それらを必要とする患者において、グリコーゲン合成を増強し、および/または血液のグルコースレベルを低下させる方法に関し、この方法は、治療有効量の式 IIc、IIc'、もしくは IIc'' の化合物あるいはその薬学的組成物を患者に投与する工程を包含する。この方法は、特に糖尿病患者に有用である。別の方法は、過

リン酸化 T a u タンパク質の産生を阻害することに関し、これは、アルツハイマー病の進行の停止または遅延に有用である。別の方法は、 - カテニンのリン酸化の阻害に関し、これは、精神分裂症の処置に有用である。

【 0 1 8 7 】

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

【 0 1 8 8 】

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

10

【 0 1 8 9 】

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

【 0 1 9 0 】

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

20

【 0 1 9 1 】

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

【 0 1 9 2 】

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

30

【 0 1 9 3 】

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

【 0 1 9 4 】

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

40

【 0 1 9 5 】

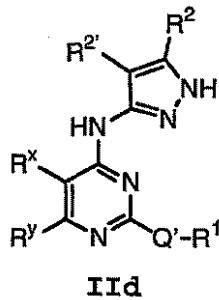
A u r o r a - 2、G S K - 3、S r c、E R K - 2、もしくは A K T の阻害、またはそれによって緩和される疾患の処置に関する上記方法の各々は、好ましくは、上述したように、式 I I c、I I c'、もしくは I I c" の好ましい化合物を用いて実施される。

【 0 1 9 6 】

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

【 0 1 9 7 】

【化20】



10

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

R^x および R^y は、それらの介在する原子と一緒に、酸素、硫黄、または窒素から選択される0~3個の環ヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和、または部分不飽和の5~7員環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成される上記縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、 $T-R^3$ 、または $L-Z-R^3$ によって置換され、そして R^x および R^y によって形成される上記環の各置換可能な環窒素は、独立して、 R^4 によって置換され；

20

R^1 は、 T - (D環) であり；

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

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

30

Zは、 C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

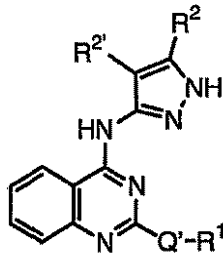
Lは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$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

40

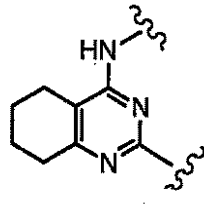
R^2 および $R^{2'}$ は、独立して、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ から選択されるか、または R^2 および $R^{2'}$ は、それらの介在する原子と一緒に、窒素、酸素、または硫黄から選択される0~3個の環ヘテロ原子を有する、縮合した、5~8員の、不飽和または部分不飽和の環を形成し、ここで、 R^2 および $R^{2'}$ によって形成される上記縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、または $-V-R^6$ によって置換され、そして R^2 および $R^{2'}$ によって形成される上記環の各置換可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

50

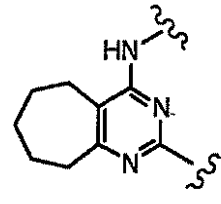
【化 2 1】



IIId-A

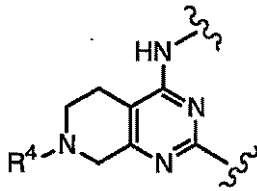


IIId-B

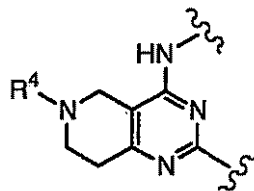


IIId-C

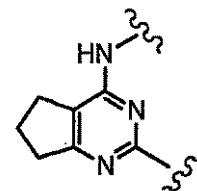
10



IIId-D

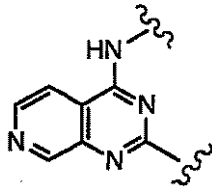


IIId-E

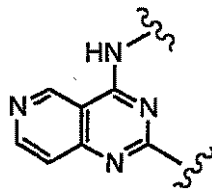


IIId-F

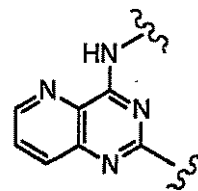
20



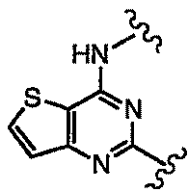
IIId-J



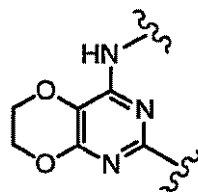
IIId-K



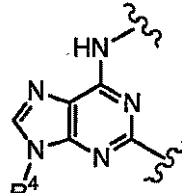
IIId-L



IIId-P

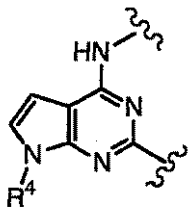


IIId-R



IIId-V

30



IIId-W

40

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

【0200】

50

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

10

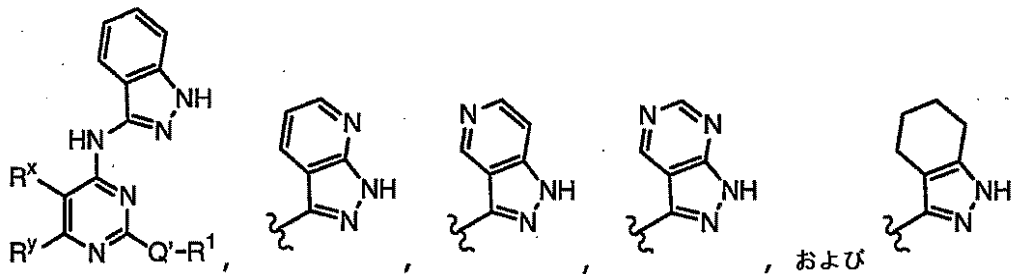
【0201】

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

【0202】

【化22】

20



30

のピラゾール含有二環式環系を有する式 I I d 化合物に例示される。

【0203】

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

40

【0204】

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

【0205】

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

【0206】

50

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

【 0 2 0 7 】

式 I I d の D 環の好ましい T - R⁵ 置換基または V - Z - R⁵ 置換基として、- 八口、- CN、- NO₂、- N (R⁴)₂、必要に応じて置換された C₁ -₆ 脂肪族基、- OR、- C (O) R、- CO₂ R、- CONH (R⁴)、- N (R⁴) COR、- N (R⁴) CO₂ R、- SO₂ N (R⁴)₂、- N (R⁴) SO₂ R、- N (R⁶) COCH₂ N (R⁴)₂、- N (R⁶) COCH₂ CH₂ N (R⁴)₂、および - N (R⁶) COCH₂ CH₂ CH₂ N (R⁴)₂ が挙げられ、ここで、R は、水素、C₁ -₆ 脂肪族、フェニル、5 ~ 6 員環のヘテロアリアル環、または 5 ~ 6 員環の複素環式環から選択される。より好ましい R⁵ 置換基として、- Cl、- Br、- F、- CN、- CF₃、- COOH、- CONHMe、- CONHEt、- NH₂、- NHAc、- NHSO₂ Me、- NHSO₂ Et、- NHSO₂ (n - プロピル)、- NHSO₂ (イソプロピル)、- NHCOEt、- NHCOCH₂ NHCH₃、- NHCOCH₂ N (CO₂ t - Bu) CH₃、- NHCOCH₂ N (CH₃)₂、- NHCOCH₂ CH₂ N (CH₃)₂、- NHCOCH₂ CH₂ CH₂ N (CH₃)₂、- NHCO (シクロプロピル)、- NHCO (イソブチル)、- NHCOCH₂ (モルホリン - 4 - イル)、- NHCOCH₂ CH₂ (モルホリン - 4 - イル)、- NHCOCH₂ CH₂ CH₂ (モルホリン - 4 - イル)、- NHCO₂ (t - ブチル)、- NH (C₁ -₄ 脂肪族) (例えば、- NHMe)、- N (C₁ -₄ 脂肪族)₂ (例えば、- NMe₂)、OH、- O (C₁ -₄ 脂肪族) (例えば、- OMe)、C₁ -₄ 脂肪族 (例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、または t - ブチル)、および - CO₂ (C₁ -₄ 脂肪族) が挙げられる。

10

20

【 0 2 0 8 】

式 I I d の好ましい Q' 基として、- C (R⁶)₂ - または 1, 2 - シクロプロパンジイルであり、ここで、各 R⁶ は、独立して、水素またはメチルから選択される。より好ましい Q' 基は、- CH₂ - である。

【 0 2 0 9 】

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

30

(a) R^x および R^y は、それらの介在する原子と一緒にあって、縮合した、不飽和、または部分不飽和の、酸素、硫黄、または窒素から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員環を形成し、ここで、R^x および R^y によって形成される上記縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、T - R³、または L - Z - R³ によって置換され、そして R^x および R^y によって形成される上記環の各置換可能な環窒素は、独立して、R⁴ によって置換される；

(b) R¹ は、T - (D 環) であり、ここで、T は、原子価結合またはメチレン単位であり、そしてここで、上記メチレン単位は、必要に応じて、- O -、- NH -、または - S - によって置き換えられる；

40

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

(d) R² は、- R または - T - W - R⁶ であり、かつ R² は水素であるか；あるいは R² および R² は一緒にあって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成する；および (e) R³ は、- R、- 八口、- OR、または - N (R⁴)₂ から選択される。

【 0 2 1 0 】

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

(a) R^x および R^y は一緒にあって、ベンゾ環、ピリド環、シクロペント環、シクロ

50

ヘキソ環、シクロヘプト環、チエノ環、ピペリジノ環、またはイミダゾ環を形成する；

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

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

(d) R^3 は、-R、-H、-OR、または $-N(R^4)_2$ から選択され、ここで、Rは、水素、 C_{1-6} 脂肪族、または5～6員環のヘテロシクリル、フェニル、または5～6員環のヘテロアリールであり、そしてLは、-O-、-S-、もしくは $-N(R^4)$ であり、および (e) Q' は、 $-C(R^{6'})_2$ -または1,2-シクロプロパンジイルであり、ここで、各 $R^{6'}$ は、独立して、水素またはメチルから選択される。

【0211】

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

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

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

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

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

(e) D環は、-H、-CN、-NO₂、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、-OR、-C(O)R、-CO₂R、-CONH(R⁴)、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、または $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ から選択される3個までの置換基によって置換され、ここで、Rは、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5～6員環のヘテロアリール環、または5～6員環の複素環式環から選択される；および (f) Q' は、-CH₂-である。

【0212】

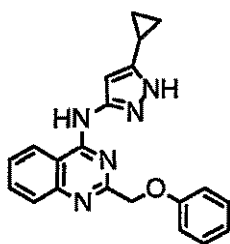
式IIdの代表的な化合物は、以下の表4に示される。

【0213】

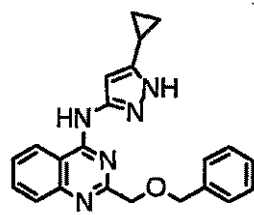
(表4)

【0214】

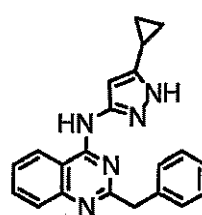
【表4】



IId-1



IId-2



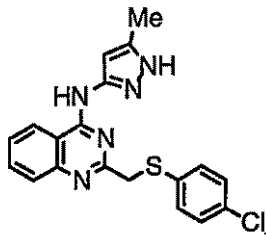
IId-3

10

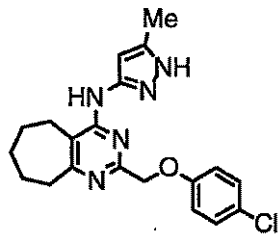
20

30

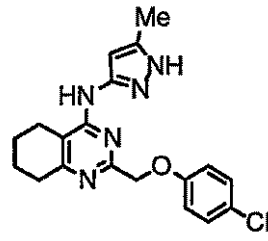
40



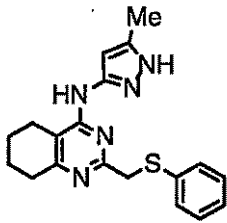
IIId-4



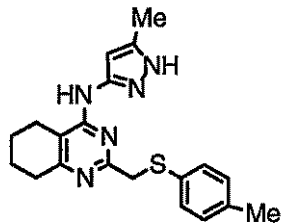
IIId-5



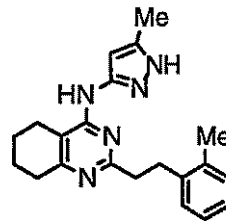
IIId-6



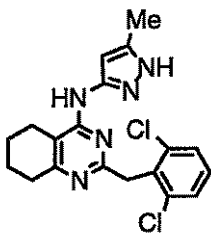
IIId-7



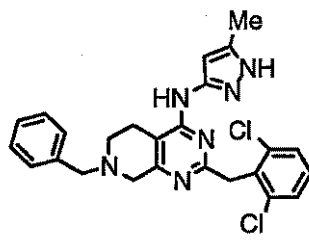
IIId-8



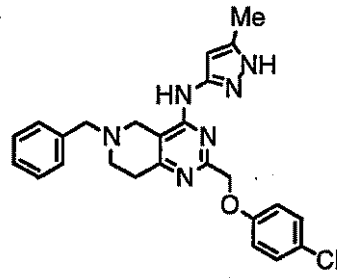
IIId-9



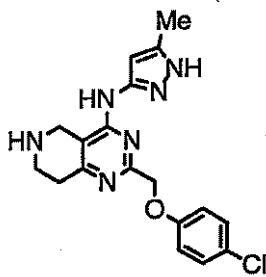
IIId-10



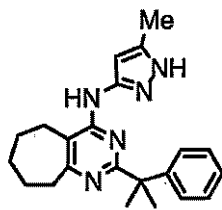
IIId-11



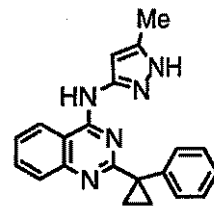
IIId-12



IIId-13



IIId-14

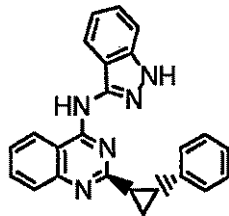


IIId-15

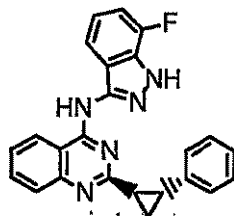
10

20

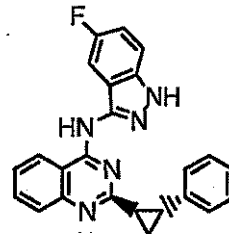
30



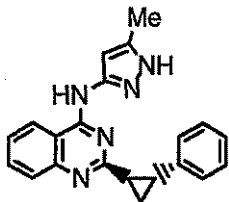
IIId-16



IIId-17



IIId-18



IIId-19

10

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

20

【0215】

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

【0216】

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

【0217】

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

30

【0218】

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

40

【0219】

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

【0220】

別の方法は、Aurora-2 活性または GSK-3 活性を生物学的サンプルにおいて阻害することに関し、この方法は、その生物学的サンプルを、式 II d の Aurora-2 インヒビターもしくは GSK-3 インヒビターまたはそれらの薬学的組成物と、Aur

50

o r a - 2 または G S K - 3 を阻害するのに有効な量で接触させる工程を包含する。

【 0 2 2 1 】

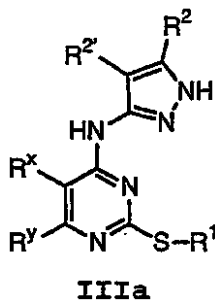
上述の方法の各々は、A u r o r a - 2 もしくは G S K - 3 の阻害、またはそれにより軽減される疾患の処置に関し、これは、好ましくは、上記のように、式 I I d の好ましい化合物を用いて行われる。

【 0 2 2 2 】

本発明の別の実施形態は、以下の式 I I I a :

【 0 2 2 3 】

【 化 2 3 】



10

の化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関し、ここで：R^x および R^y は、T - R³ または L - Z - R³ から独立して選択され；R¹ は、T - (環 D) であり；環 D は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される 5 ~ 7 員の単環式環または 8 ~ 10 員の二環式環であり、このヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される 1 ~ 4 個の環ヘテロ原子を有し、ここで環 D の置換可能な各環炭素は、独立してオキソ、T - R⁵、または V - Z - R⁵ により置換され、そして環 D の置換可能な各環窒素は、独立して - R⁴ により置換され；T は、原子価結合または C₁ - 4 アルキリデン鎖であり；Z は、C₁ - 4 アルキリデン鎖であり；L は、- O -、- S -、- S O -、- S O₂ -、- N (R⁶) S O₂ -、- S O₂ N (R⁶) -、- N (R⁶) -、- C O -、- C O₂ -、- N (R⁶) C O -、- N (R⁶) C (O) O -、- N (R⁶) C O N (R⁶) -、- N (R⁶) S O₂ N (R⁶) -、- N (R⁶) N (R⁶) -、- C (O) N (R⁶) -、- O C (O) N (R⁶) -、- C (R⁶)₂ O -、- C (R⁶)₂ S -、- C (R⁶)₂ S O -、- C (R⁶)₂ S O₂ -、- C (R⁶)₂ S O₂ N (R⁶) -、- C (R⁶)₂ N (R⁶) -、- C (R⁶)₂ N (R⁶) C (O) -、- C (R⁶)₂ N (R⁶) C (O) O -、- C (R⁶) = N N (R⁶) -、- C (R⁶) = N - O -、- C (R⁶)₂ N (R⁶) N (R⁶) -、- C (R⁶)₂ N (R⁶) S O₂ N (R⁶) -、または - C (R⁶)₂ N (R⁶) C O N (R⁶) - であり；R² および R^{2'} は、- R、- T - W - R⁶ から独立して選択されるか、または R² および R^{2'} は、これらの間にある原子と一緒にあって、5 ~ 8 員の不飽和もしくは部分的に不飽和の縮合環を形成し、この縮合環は、窒素、酸素、または硫黄から選択される 0 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有し、ここで R² および R^{2'} により形成されるこの縮合環の置換可能な各環炭素は、ハロ、オキソ、- C N、- N O₂、- R⁷、または - V - R⁶ により独立して置換され、そして R² および R^{2'} により形成されるこの縮合環の置換可能な各環窒素は、R⁴ により独立して置換され；R³ は、- R、- ハロ、- O R、- C (= O) R、- C O₂ R、- C O C O R、- C O C H₂ C O R、- N O₂、- C N、- S (O) R、- S (O)₂ R、- S R、- N (R⁴)₂、- C O N (R⁷)₂、- S O₂ N (R⁷)₂、- O C (= O) R、- N (R⁷) C O R、- N (R⁷) C O₂ (C₁ - 6 脂肪族)、- N (R⁴) N (R⁴)₂、- C = N N (R⁴)₂、- C = N - O R、- N (R⁷) C O N (R⁷)₂、- N (R⁷) S O₂ N (R⁷)₂、- N (R⁴) S O₂ R、または - O C (= O) N (R⁷)₂ から選択され；各 R は、水素、または C₁ - 6 脂肪族、C₆ - 10 アリール、5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロアリール環もしくは

20

30

40

50

は5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換される基から独立して選択され；各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ （必要に応じて置換される C_{1-6} 脂肪族）、 $-CON(R^7)_2$ 、または $-SO_2R^7$ から独立して選択され；各 R^5 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換される C_{1-6} 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択され；Vは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；Wは、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 、または $-CON(R^6)-$ であり；各 R^6 は、水素もしくは必要に応じて置換される C_{1-4} 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一窒素原子上の2つの R^6 基が、その窒素原子と一緒に5～6員のヘテロシクリル環またはヘテロアリアル環を形成し；そして各 R^7 は、水素もしくは必要に応じて置換される C_{1-6} 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一窒素上の2つの R^7 が、その窒素と一緒に5～8員のヘテロシクリル環またはヘテロアリアル環を形成する。

【0224】

式IIIIaの好ましい R^x 基としては、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、または C_{1-4} 脂肪族基（例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、またはイソプロピル）が挙げられる。

【0225】

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

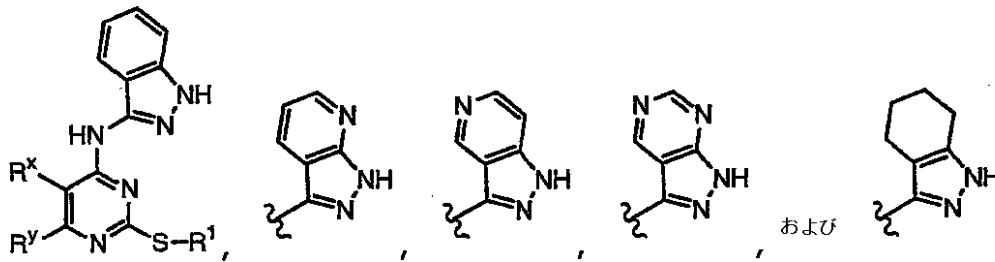
【0226】

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

含有二環式環系：

【0227】

【化24】



10

を有する式 I I I a 化合物において例示される。

【0228】

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

20

【0229】

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

【0230】

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

30

【0231】

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

【0232】

式 I I I a の環 D 上において、好ましい $T-R^5$ 置換基または $V-Z-R^5$ 置換基としては、-ハロ、-CN、- NO_2 、- $N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換される C_{1-6} 脂肪族基、-OR、- $C(O)R$ 、- CO_2R 、- $CONH(R^4)$ 、- $N(R^4)COR$ 、- $N(R^4)CO_2R$ 、- $SO_2N(R^4)_2$ 、- $N(R^4)SO_2R$ 、- $N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、- $N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、および- $N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリール環、または5~6員の複素環式環から選択される。より好ましい R^5 置換基としては、-Cl、-Br、-F、-CN、- CF_3 、- $COOH$ 、- $CONHMe$ 、- $CONHEt$ 、- NH_2 、- $NHAc$ 、- $NHSO_2Me$ 、- $NHSO_2Et$ 、- $NHSO_2(n$ -プロピル)、- $NHSO_2$ (イソプロピル)、- $NHCOEt$ 、- $NHCOCH_2NHCH_3$ 、- $NHCOCH_2N(CO_2t-Bu)CH_3$ 、- $NHCOCH_2N(CH_3)_2$ 、- $NHCOCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、-N

40

50

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

【0233】

好ましい式 III a の化合物は、以下の (a) ~ (e) からなる群から選択される特徴のうちの一つ以上、およびより好ましくは全てを有する：

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

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

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

(d) 環 D は、5 ~ 7 員の単環式または 8 ~ 10 員の二環式の、アリアル環またはヘテロアリアル環である；ならびに

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

【0234】

式 III a のより好ましい化合物は、以下 (a) ~ (e) からなる群から選択される特徴の一つ以上、およびより好ましくは全てを有する：

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

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

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

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

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

【0235】

式 III a のさらにより好ましい化合物は、以下 (a) ~ (d) からなる群から選択される特徴の一つ以上、およびより好ましくは全てを有する：

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

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

(c) R^1 は、 $\text{T}-(\text{環D})$ であり、ここで T は、原子価結合であり、そして環 D は、5 ~ 6 員のアリアル環またはヘテロアリアル環であり、ここで環 D は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、必要に応じて置換される C_{1-6} 脂肪族基、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CONH}(\text{R}^4)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、または $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ から選択される 1 ~ 2 の基で必要に応じて置換される；ならびに

(d) R² は、水素または置換もしくは無置換の C₁ - 6 脂肪族であり、そして L は、
- O -、- S -、または - NH - である。

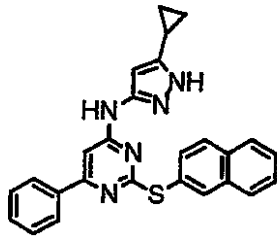
【0236】

式 IIIa の代表的な化合物は、以下の表 5 に示される。

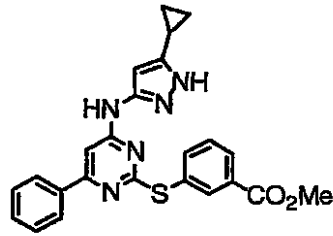
【0237】

【表 5】

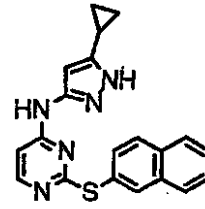
表 5.



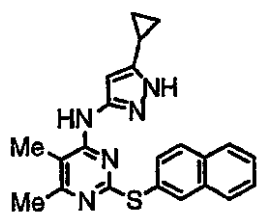
IIIa-1



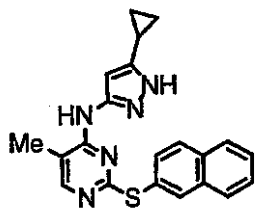
IIIa-2



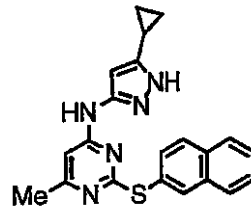
IIIa-3



IIIa-4

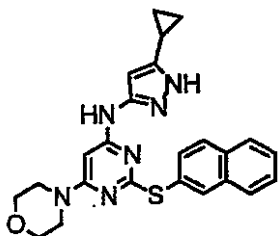


IIIa-5

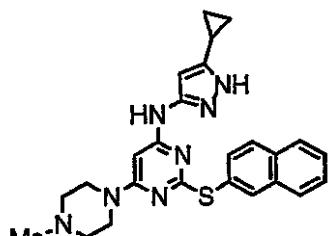


IIIa-6

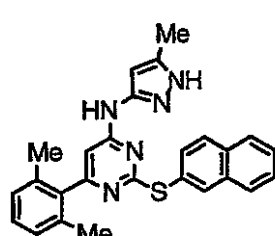
10



IIIa-7

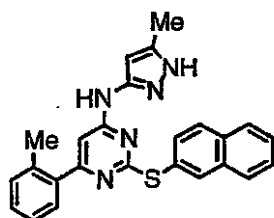


IIIa-8

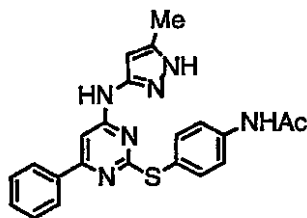


IIIa-9

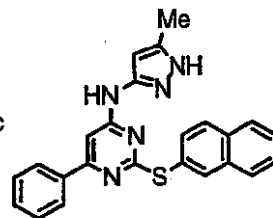
20



IIIa-10

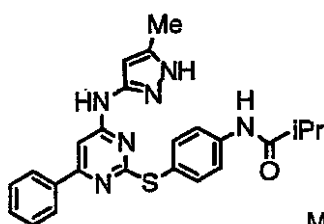


IIIa-11

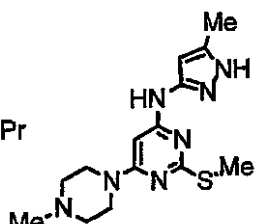


IIIa-12

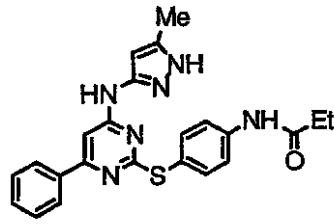
30



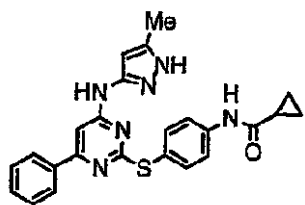
IIIa-13



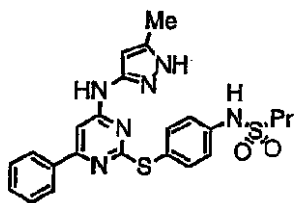
IIIa-14



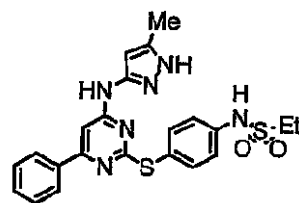
IIIa-15



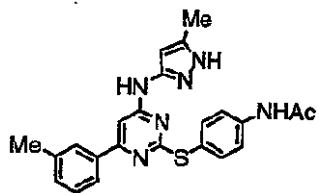
IIIa-16



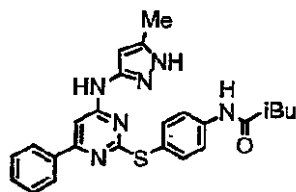
IIIa-17



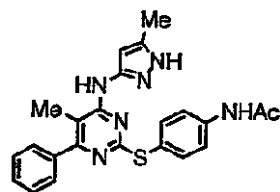
IIIa-18



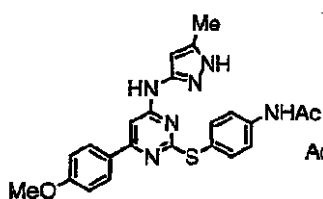
IIIa-19



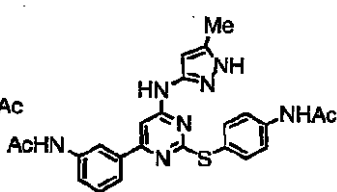
IIIa-20



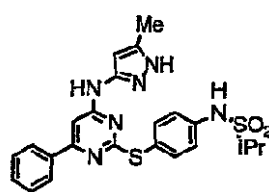
IIIa-21



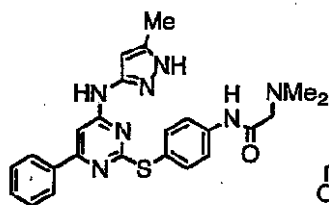
IIIa-22



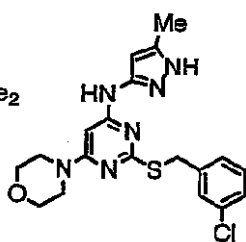
IIIa-23



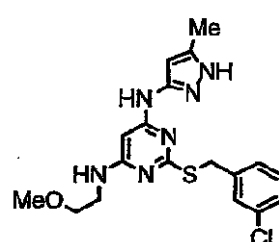
IIIa-24



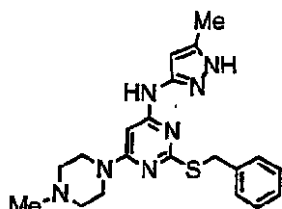
IIIa-25



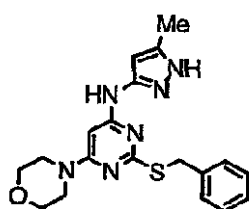
IIIa-26



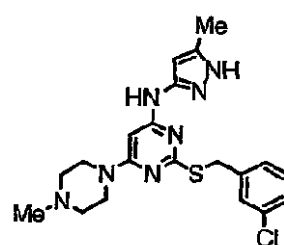
IIIa-27



IIIa-28



IIIa-29



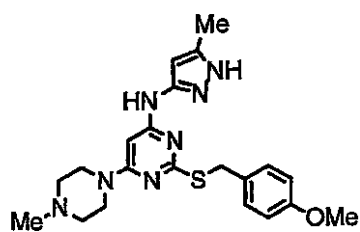
IIIa-30

10

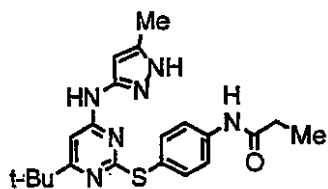
20

30

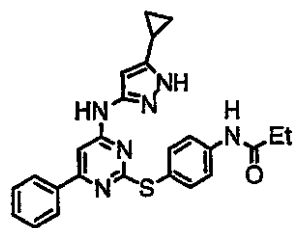
40



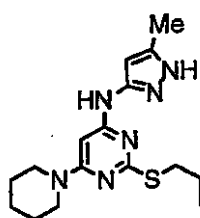
IIIa-31



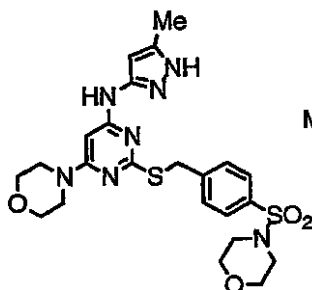
IIIa-32



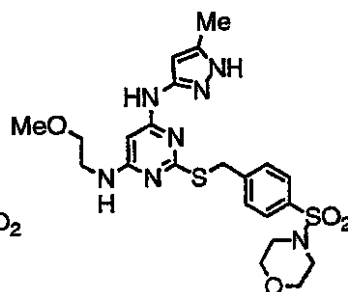
IIIa-33



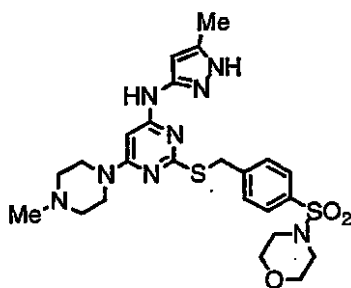
IIIa-34



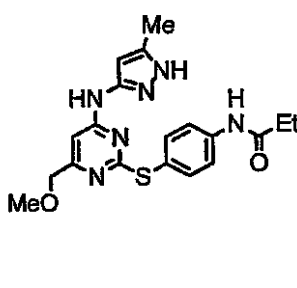
IIIa-35



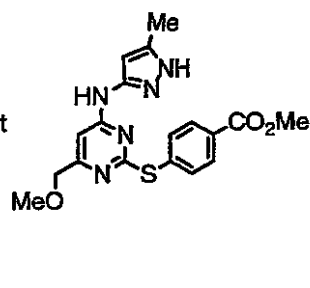
IIIa-36



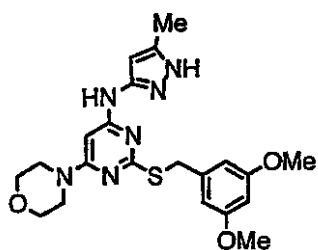
IIIa-37



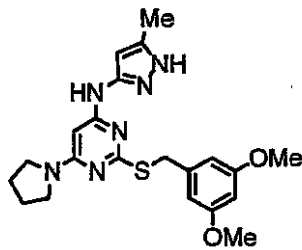
IIIa-38



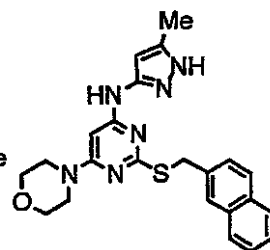
IIIa-39



IIIa-40



IIIa-41



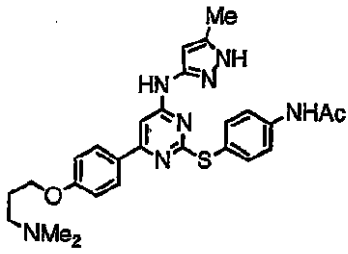
IIIa-42

10

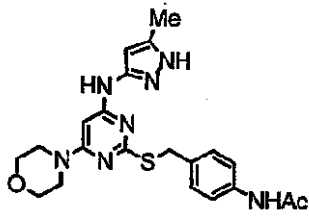
20

30

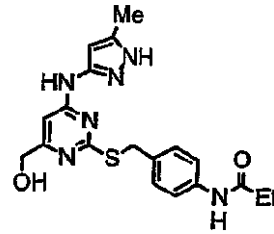
40



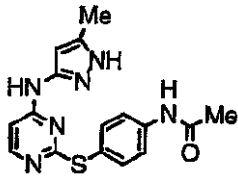
IIIa-43



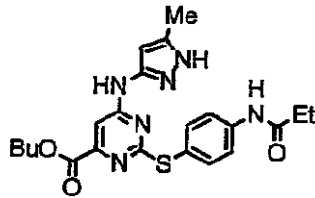
IIIa-44



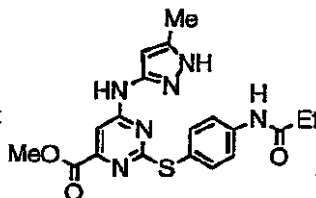
IIIa-45



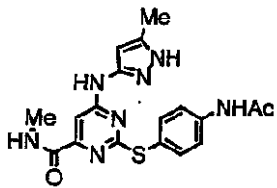
IIIa-46



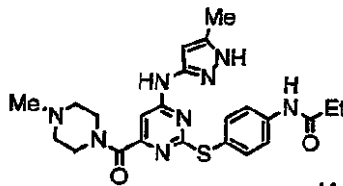
IIIa-47



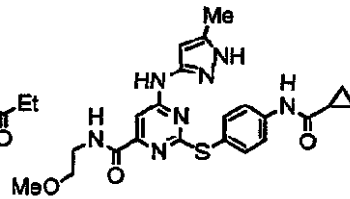
IIIa-48



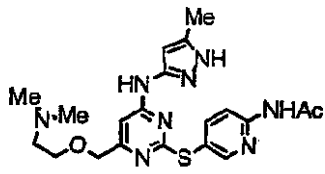
IIIa-49



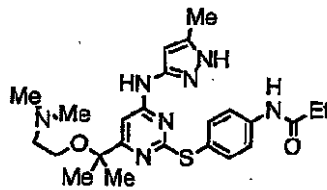
IIIa-50



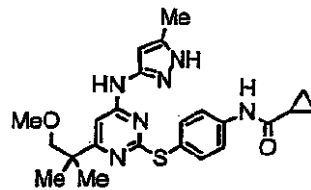
IIIa-51



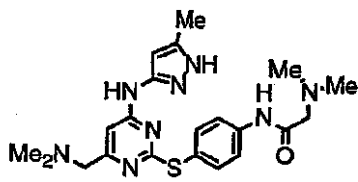
IIIa-52



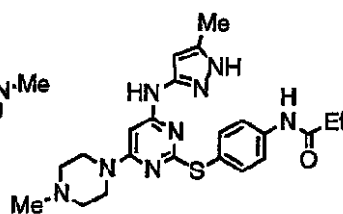
IIIa-53



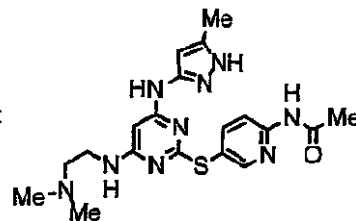
IIIa-54



IIIa-55



IIIa-56



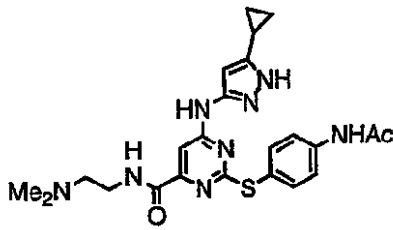
IIIa-57

10

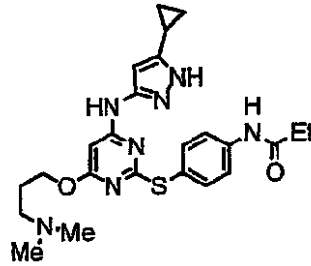
20

30

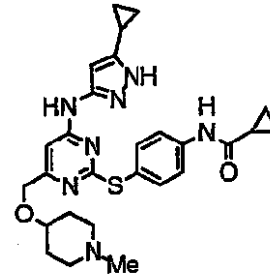
40



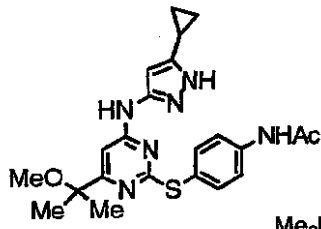
IIIa-58



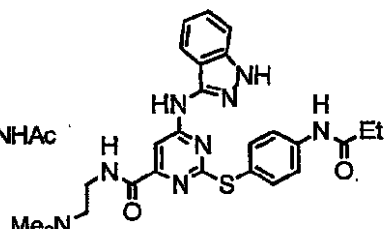
IIIa-59



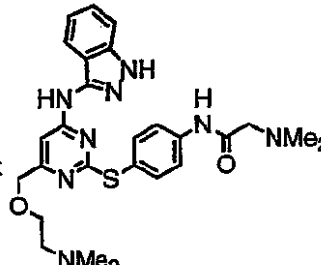
IIIa-60



IIIa-61



IIIa-62



IIIa-63

10

20

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

【0238】

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

【0239】

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

30

【0240】

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

【0241】

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

40

【0242】

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

【0243】

50

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

【0244】

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

【0245】

別の方法は、生物学的サンプルにおけるAurora-2活性、GSK-3活性、またはSrc活性を阻害することに関し、この方法は、その生物学的サンプルを、式II IaのAurora-2インヒビター、GSK-3インヒビターもしくはSrcインヒビター、またはそれらの薬学的組成物と、Aurora-2、GSK-3、またはSrcを阻害するのに有効な量で接触させる工程を包含する。

10

【0246】

Aurora-2、GSK-3、もしくはSrcの阻害、またはこれらにより軽減される疾患の処置に関する、上述の方法の各々は、好ましくは、上記のような、式II Iaの好ましい化合物を用いて行われる。

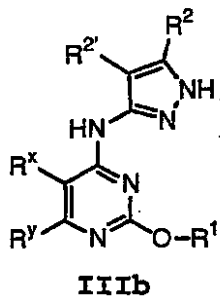
【0247】

本発明の別の実施形態は、下式II Ib：

【0248】

【化25】

20



30

の化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関し、式中：R^xおよびR^yは、T-R³またはL-Z-R³から独立して選択され；R¹は、T-(環D)であり；環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される5~7員の単環式環または8~10員の二環式環であり、このヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される1~4個の環ヘテロ原子を有し、ここで環Dの置換可能な各環炭素は、オキソ、T-R⁵、またはV-Z-R⁵により独立して置換され、そして環Dの置換可能な各環窒素は、-R⁴により独立して選択され；Tは、原子価結合またはC₁-₄アルキリデン鎖であり；Zは、C₁-₄アルキリデン鎖であり；Lは、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-N(R⁶)SO₂-、-SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)-、-CO-、-CO₂-、-N(R⁶)CO-、-N(R⁶)C(O)O-、-N(R⁶)CON(R⁶)-、-N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)N(R⁶)-、-C(O)N(R⁶)-、-OC(O)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂O-、-C(R⁶)₂S-、-C(R⁶)₂SO-、-C(R⁶)₂SO₂-、-C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-、-C(R⁶)₂NN(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、または-C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-であり；R²およびR^{2'}は、-R、-T-W-R⁶から独立して選択されるか、またはR²およびR^{2'}は、これらの間にある原子と一緒にあって、5~8員の

40

50

不飽和もしくは部分的に不飽和の縮合環を形成し、この縮合環は、窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有し、ここで R^2 および R^2' により形成されるこの縮合環の置換可能な各環炭素は、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、または $-V-R^6$ により独立して置換され、そして R^2 および R^2' により形成されるこの縮合環の置換可能な各環窒素は、 R^4 により独立して置換され； R^3 は、 $-R$ 、 $-ハロ$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2(C_{1-6} \text{脂肪族})$ 、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-CO(=O)N(R^7)_2$ から選択され；各 R は、水素、または C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環もしくは5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換される基から独立して選択され；各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ （必要に応じて置換される C_{1-6} 脂肪族）、 $-CON(R^7)_2$ 、または $-SO_2R^7$ から独立して選択され；各 R^5 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換される C_{1-6} 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択され； V は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり； W は、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 、または $-CON(R^6)-$ であり；各 R^6 は、水素もしくは必要に応じて置換される C_{1-4} 脂肪族基から独立して選択されるか、または同じ窒素原子上の2つの R^6 基が、その窒素原子と一緒に5～6員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し；そして各 R^7 は、水素もしくは必要に応じて置換される C_{1-6} 脂肪族基から独立して選択されるか、または同じ窒素上の2つの R^7 が、その窒素と一緒に5～8員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成する。

【0249】

式I I I bの好ましい R^x 基としては、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、または C_{1-4} 脂肪族基（例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、またはイソプロピル）が挙げられる。

【0250】

式I I I bの好ましい R^y 基としては、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ が挙げられ、ここで T は、原子価結合またはメチレンであり、 L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^4)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-CO-$ であり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-N(R^4)_2$ 、また

10

20

30

40

50

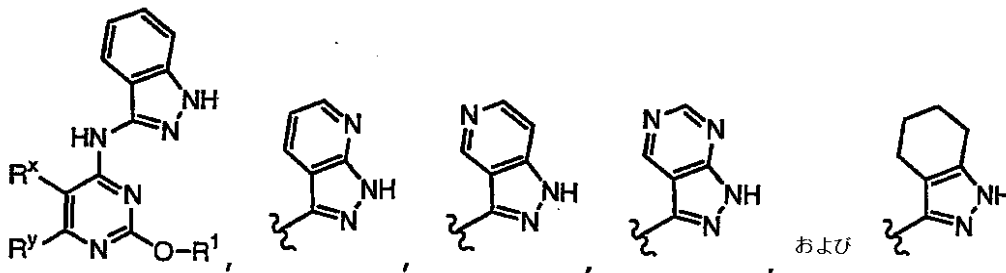
は -OR である。好ましい R^y 基の例としては、以下が挙げられる：2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、t-ブチル、アルコキシアルキルアミノ（例えば、メトキシエチルアミノ）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシメチルまたはメトキシエチル）、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ（例えば、エチルアミノまたはジメチルアミノ）、アルキルアミノアルコキシもしくはジアルキルアミノアルコキシ（例えば、ジメチルアミノプロピルオキシ）、アセトアミド、必要に応じて置換されるフェニル（例えば、フェニルまたはハロ置換フェニル）。

【0251】

式 I I I b の R² 基および R^{2'} 基は、一緒になって縮合環を形成し得、従って、ピラゾール環を含む二環式環系を与える。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分的に不飽和の6員の炭素環式環が挙げられる。これらは、以下のピラゾール含有二環式環系：

【0252】

【化26】



を有する式 I I I b の化合物において例示される。

【0253】

式 I I I b の R² / R^{2'} 縮合環上の好ましい置換基としては、以下の1つ以上が挙げられる：-ハロ、-N(R⁴)₂、-C₁₋₄アルキル、-C₁₋₄ハロアルキル、-NO₂、-O(C₁₋₄アルキル)、-CO₂(C₁₋₄アルキル)、-CN、-SO₂(C₁₋₄アルキル)、-SO₂NH₂、-OC(O)NH₂、-NH₂SO₂(C₁₋₄アルキル)、-NHC(O)(C₁₋₄アルキル)、-C(O)NH₂、および -CO(C₁₋₄アルキル)（ここで、(C₁₋₄アルキル)は、直鎖基、分枝基、または環式アルキル基である）。好ましくは、この(C₁₋₄アルキル)基は、メチルである。

【0254】

式 I I I b のピラゾール環構造が単環式である場合、好ましい R² 基としては、水素あるいはアリール、ヘテロアリール、または C₁₋₆ 脂肪族基から選択される置換された基または非置換基が挙げられる。このような好ましい R² 基の例としては、H、メチル、エチル、プロピル、シクルプロピル、i-プロピル、シクロペンチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピル、およびベンジルオキシプロピルが挙げられる。好ましい R^{2'} 基は、水素である。

【0255】

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

【0256】

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

【0257】

10

20

30

40

50

式 I I I b の環 D において、好ましい T - R⁵ 置換基または V - Z - R⁵ 置換基としては、- 八口、- CN、- NO₂、- N(R⁴)₂、必要に応じて置換された C₁₋₆ 脂肪族基、- OR、- C(O)R、- CO₂R、- CONH(R⁴)、- N(R⁴)COR、- N(R⁴)CO₂R、- SO₂N(R⁴)₂、- N(R⁴)SO₂R、- N(R⁶)COCH₂N(R⁴)₂、- N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂、および - N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂ (ここで、R は、水素、C₁₋₆ 脂肪族、フェニル、5~6 員のヘテロアリアル環、または 5~6 員の複素環式環から選択される) が挙げられる。より好ましい R⁵ 置換基としては、- Cl、- Br、- F、- CN、- CF₃、- COOH、- CONHMe、- CONHEt、- NH₂、- NHAc、- NHSO₂Me、- NHSO₂Et、- NHSO₂(n-プロピル)、- NHSO₂(イソプロピル)、- NHCOEt、- NHCOCH₂NHCH₃、- NHCOCH₂N(CO₂t-Bu)CH₃、- NHCOCH₂N(CH₃)₂、- NHCOCH₂CH₂N(CH₃)₂、- NHCOCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、- NHCO(シクロプロピル)、- NHCO(イソブチル)、- NHCOCH₂(モルホリン-4-イル)、- NHCOCH₂CH₂(モルホリン-4-イル)、- NHCOCH₂CH₂CH₂(モルホリン-4-イル)、- NHCO₂(t-ブチル)、- NH(C₁₋₄脂肪族) (例えば、- NHMe)、- N(C₁₋₄脂肪族)₂ (例えば、- NMe₂)、OH、- O(C₁₋₄脂肪族) (例えば、- OMe)、C₁₋₄ 脂肪族 (例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、または t-ブチル) および - CO₂(C₁₋₄脂肪族) が挙げられる。

10

【0258】

20

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

- (a) R^x は、水素、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アセトアミド、または C₁₋₄ 脂肪族基である；
- (b) R^y は、T - R³ または L - Z - R³ であり、ここで、T は、原子価結合またはメチレンであり、そして R³ は、- R、- N(R⁴)₂、または - OR である；
- (c) R¹ は、T - (環 D) であり、ここで、T が原子価結合またはメチレン単位である；
- (d) 環 D は、5~7 員の単環式または 8~10 員の二環式のアリアル環またはヘテロアリアル環である；そして
- (e) R² が、- R または - T - W - R⁶ であり、そして R^{2'} が水素であるか、R² および R^{2'} が一緒になって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成する。

30

【0259】

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

- (a) R^y は、T - R³ または L - Z - R³ であり、ここで、T は、原子価結合またはメチレンであり、そして R³ は、- R、- OR、または - N(R⁴)₂ であり、ここで、R は、水素、C₁₋₆ 脂肪族基、または 5~6 員のヘテロシクリル、フェニル、または 5~6 員のヘテロアリアルから選択される；
- (b) R¹ は、T - (環 D) であり、ここで、T が、原子価結合である；
- (c) 環 D は、5~6 員の単環式または 8~10 員の二環式のアリアル環またはヘテロアリアル環である；
- (d) R² が、- R であり、そして R^{2'} が水素であり、ここで、R は、水素、C₁₋₆ 脂肪族基、フェニル、5~6 員のヘテロアリアル環、または 5~6 員の複素環式環から選択される；そして
- (e) L は、- O -、- S -、または - N(R⁴) - である。

40

【0260】

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

- (a) R^x は、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、メ

50

チルアミノ、またはアセトイミドである；

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

(c) R^1 は、T - (環 D) であり、ここで、T が、原子価結合であり、そして環 D は、5 - 6 員のアリアル環またはヘテロアリアル環であり、ここで、環 D は、- 八口、- C N、- NO₂、- N(R⁴)₂、必要に応じて置換された C₁ - 6 脂肪族基、- OR、- CO₂R、- CONH(R⁴)、- N(R⁴)COR、- N(R⁴)SO₂R、- N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂、または - N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂ である；そして

(d) R^2 は、水素あるいは置換された C₁ - 6 脂肪族または非置換の C₁ - 6 脂肪族であり、そして L が、- O -、- S -、または - NH - である。

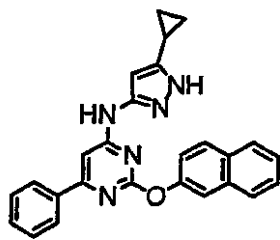
【0261】

式 IIIb の代表的な化合物は、表 6 で以下に示される。

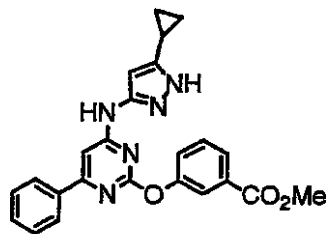
【0262】

【表 6】

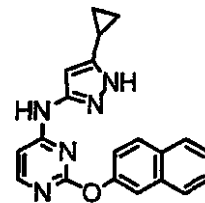
表 6.



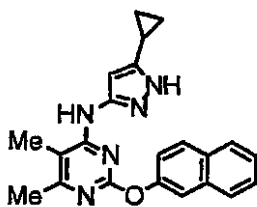
IIIb-1



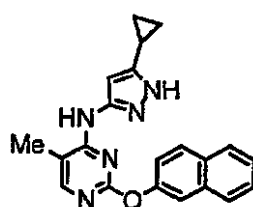
IIIb-2



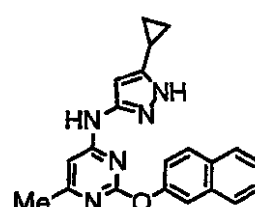
IIIb-3



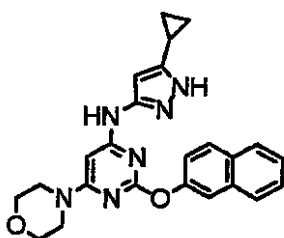
IIIb-4



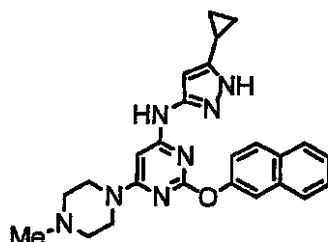
IIIb-5



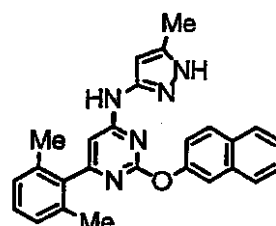
IIIb-6



IIIb-7



IIIb-8



IIIb-9

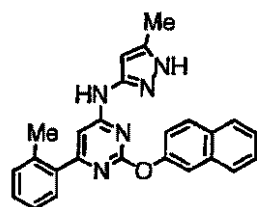
10

20

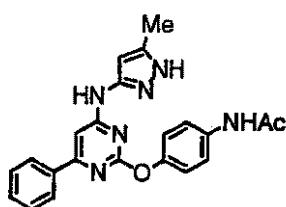
30

40

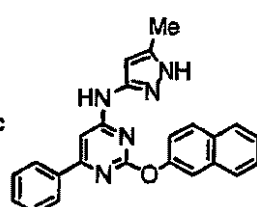
50



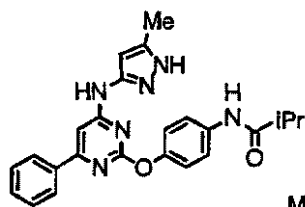
IIIIb-10



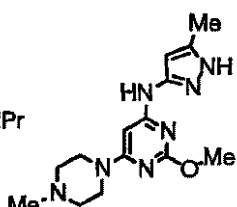
IIIIb-11



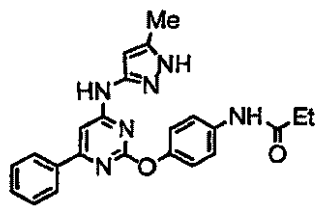
IIIIb-12



IIIIb-13

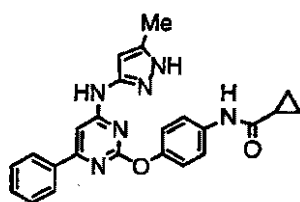


IIIIb-14

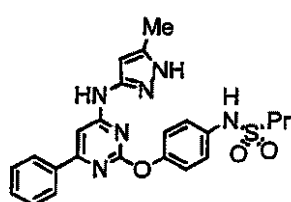


IIIIb-15

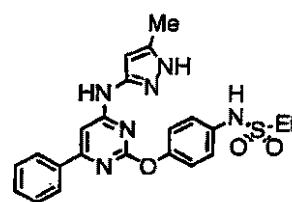
10



IIIIb-16

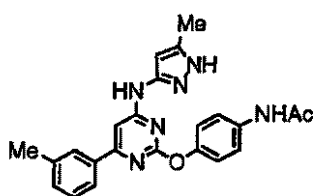


IIIIb-17

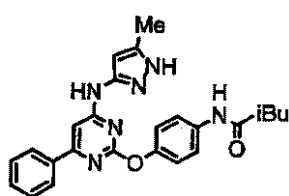


IIIIb-18

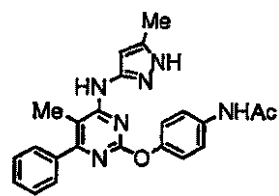
20



IIIIb-19

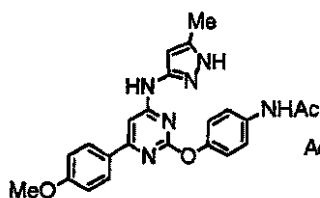


IIIIb-20

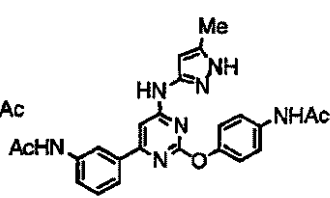


IIIIb-21

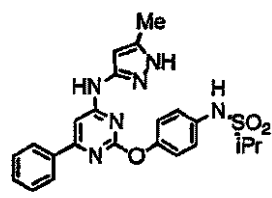
30



IIIIb-22

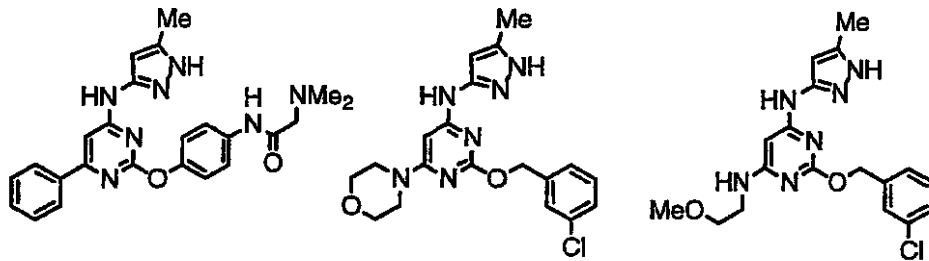


IIIIb-23



IIIIb-24

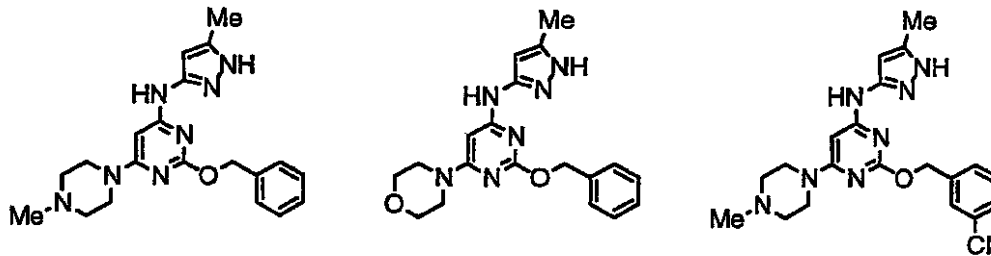
40



IIIb-25

IIIb-26

IIIb-27



IIIb-28

IIIb-29

IIIb-30

10

20

30

40

50

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

【0263】

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

【0264】

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

【0265】

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

【0266】

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

【0267】

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

【0268】

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

【0269】

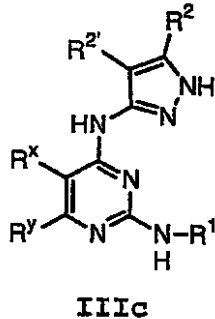
Aurora-2もしくはGSK-3の阻害、またはそれによって軽減される疾患の処置に関する上記方法のそれぞれは、好ましくは、上記のように、式IIIbの好ましい化合物を用いて実施される。

【0270】

本発明の別の実施形態は、式IIIc：

【0271】

【化27】



10

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

20

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

R^1 は、 T - (環D) であり；

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

T は、原子価結合または C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

Z は、 C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

30

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

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

40

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

50

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

それぞれのRは、独立して、水素、あるいは C_{1-6} 脂肪族基、 C_{6-10} アリアル、5～10個の環原子を有するヘテロアリアル環、または5～10個の環原子を有するヘテロシクリルから選択される必要に応じて置換される基から選択され；

それぞれの R^4 は、独立して、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ （必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基）、 $-CON(R^7)_2$ 、または $-SO_2R^7$ から選択され；

それぞれの R^5 は、独立して、 $-R$ 、 $-H$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択され；

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

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

それぞれの R^6 は、独立して、水素または必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基から選択されるか、あるいは同じ窒素原子上の2つの R^6 基は、窒素原子と一緒にあって、5～6員のヘテロシクリル環またはヘテロアリアル環を形成し；そして

それぞれの R^7 は、独立して、水素または必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基から選択されるか、あるいは同じ窒素原子上の2つの R^7 基は、窒素原子と一緒にあって、5～8員のヘテロシクリル環またはヘテロアリアル環を形成する。

【0272】

式IIICの好ましい R^x 基としては、水素、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アセトアミド、または C_{1-4} 脂肪族基（例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、またはイソプロピル）が挙げられる。

【0273】

式IIICの好ましい R^y 基としては、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ が挙げられ、ここで、Tは、原子価結合またはメチレンであり、Lは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^4)-$ 、 $-(R^6)_2O-$ 、 $-CO-$ であり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-N(R^4)_2$ 、または $-OR$ である。好ましい R^y 基の例としては、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、*t*-ブチル、アルコキシアルキルアミノ（例えば、メトキシエチルアミノ）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシメチルまたはメトキシエチル）、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ（例えば、エチルアミノまたはジメチルアミノ）、アルキルアミ

10

20

30

40

50

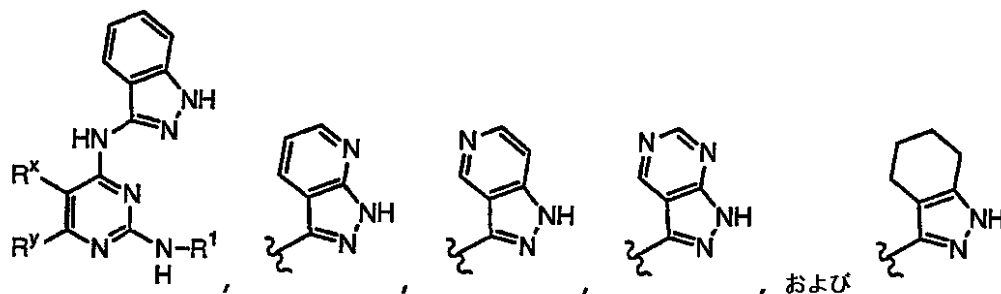
ノアルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ（例えば、ジメチルアミノプロピルオキシ）、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル（例えば、フェニルまたはハロ置換フェニル）が挙げられる。

【0274】

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

【0275】

【化28】



10

20

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

【0276】

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

30

【0277】

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

【0278】

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

40

【0279】

式 I I I c の環 D において、好ましい T- R^5 置換基または V-Z- R^5 置換基としては、-ハロ、-CN、- NO_2 、- $N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、-OR、- $C(O)R$ 、- CO_2R 、- $CONH(R^4)$ 、- $N(R^4)COR$ 、- $N(R^4)CO_2R$ 、- $SO_2N(R^4)_2$ 、- $N(R^4)SO_2R$ 、- $N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、- $N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、および- $N(R^6)$

50

) $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ (ここで、Rは、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5～6員のヘテロアリール環、または5～6員の複素環式環から選択される)が挙げられる。より好ましい R^5 置換基としては、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONHMe}$ 、 $-\text{CONHEt}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHAc}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{Et}$ 、 $-\text{NHSO}_2$ (n -プロピル)、 $-\text{NHSO}_2$ (イソプロピル)、 $-\text{NHCOEt}$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CO}_2\text{t-Bu})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCO}$ (シクロプロピル)、 $-\text{NHCO}$ (イソブチル)、 $-\text{NHCOCH}_2$ (モルホリン-4-イル)、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2$ (モルホリン-4-イル)、 $-\text{NHCO}_2$ (t-ブチル)、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ 脂肪族) (例えば、 $-\text{NHMe}$)、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ (例えば、 $-\text{NMe}_2$)、 OH 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 脂肪族) (例えば、 $-\text{OMe}$)、 C_{1-4} 脂肪族 (メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、またはt-ブチル) および $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ 脂肪族) が挙げられる。

【0280】

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

- (a) R^x は、水素、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アセトアミド、または C_{1-4} 脂肪族基である；
- (b) R^y は、 $\text{T}-\text{R}^3$ または $\text{L}-\text{Z}-\text{R}^3$ であり、ここで、Tは、原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 は、 $-\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、または $-\text{OR}$ である；
- (c) R^1 は、 T - (環 D) であり、ここで、Tが原子価結合またはメチレン単位である；
- (d) 環 D は、5～7員の単環式または8～10員の二環式のアリール環またはヘテロアリール環である；そして
- (e) R^2 が、 $-\text{R}$ または $-\text{T}-\text{W}-\text{R}^6$ であり、そして $\text{R}^{2'}$ が水素であるか、 R^2 および $\text{R}^{2'}$ が一緒になって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成する。

【0281】

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

- (a) R^y は、 $\text{T}-\text{R}^3$ または $\text{L}-\text{Z}-\text{R}^3$ であり、ここで、Tは、原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 は、 $-\text{R}$ 、 $-\text{OR}$ 、または $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ であり、ここで、Rは、 C_{1-6} 脂肪族基、または5～6員のヘテロシクリル、フェニル、または5～6員のヘテロアリールから選択される；
- (b) R^1 は、 T - (環 D) であり、ここで、Tが、原子価結合である；
- (c) 環 D は、5～6員の単環式または8～10員の二環式のアリール環またはヘテロアリール環である；
- (d) R^2 が、 $-\text{R}$ であり、そして $\text{R}^{2'}$ が水素であり、ここで、Rは、水素、 C_{1-6} 脂肪族基、フェニル、5～6員のヘテロアリール環、または5～6員の複素環式環から選択される；そして
- (e) Lは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{N}(\text{R}^4)-$ である。

【0282】

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

- (a) R^x は、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、メチルアミノ、またはアセトイミドである；
- (b) R^y は、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、t-ブチル、アルコキシアリールアミノ、アルコキシアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミノアルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ、アセトアミド、必要に応じて置

10

20

30

40

50

換されたフェニル、またはメトキシメチルから選択され；

(c) R^1 は、T - (環D) であり、ここで、T が、原子価結合であり、そして環D は、5 ~ 6 員のアリアル環またはヘテロアリアル環であり、ここで、環D は、- 八口、- C N、- NO_2 、- $N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、- OR、- CO_2R 、- $CONH(R^4)$ 、- $N(R^4)COR$ 、- $N(R^4)SO_2R$ 、- $N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、または - $N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ である；そして

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

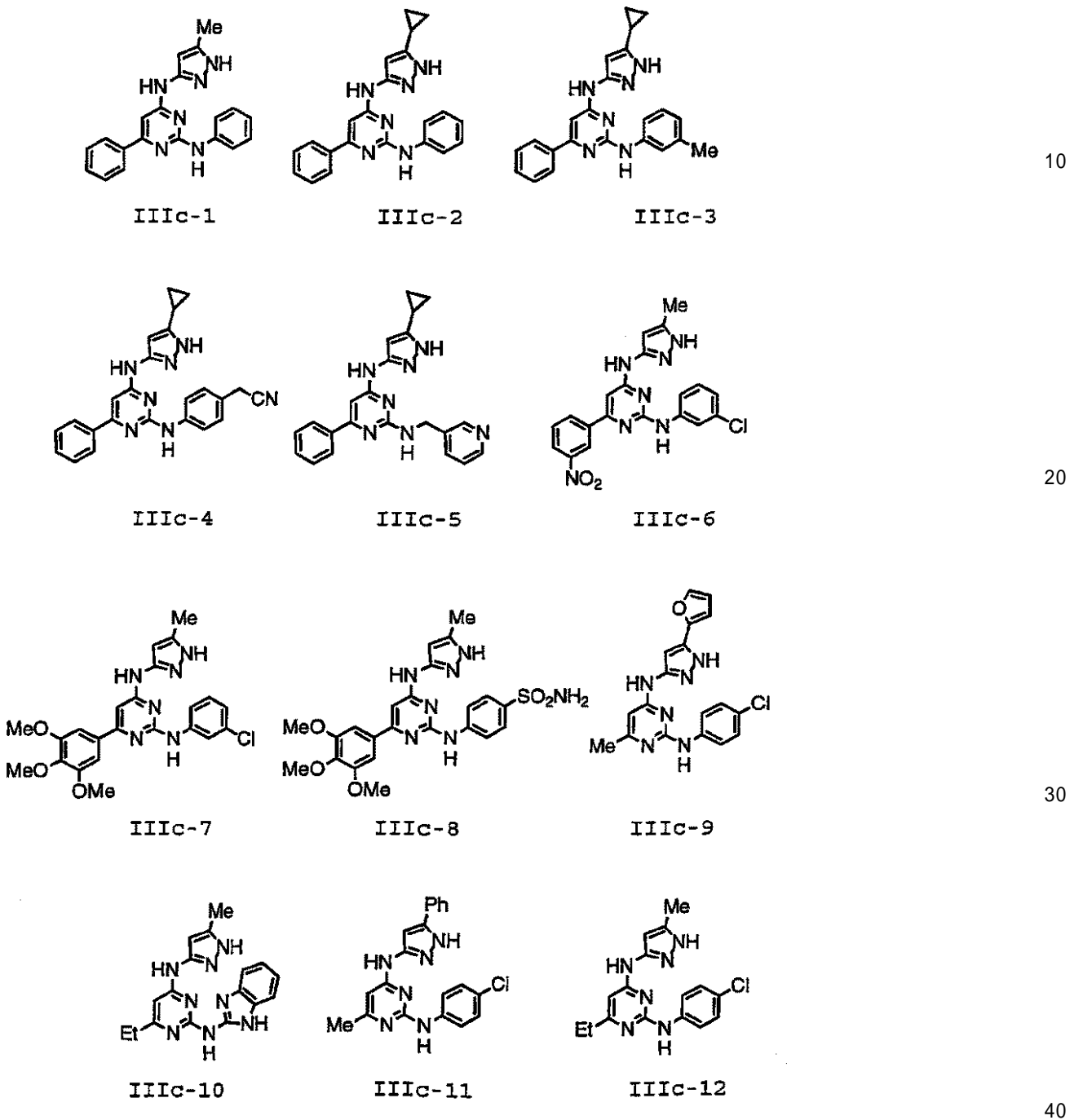
【0283】

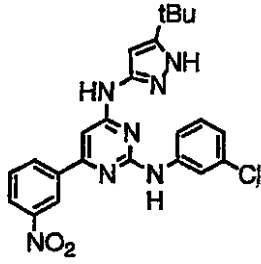
式 III c の代表的な化合物は、表 7 で以下に示される。

【0284】

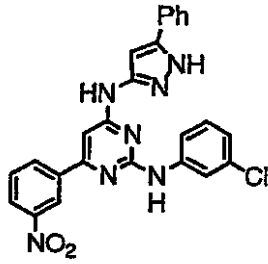
【表 7】

表 7.

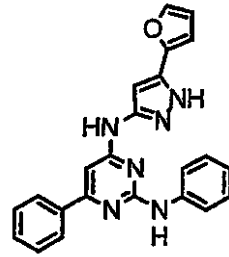




IIIc-13

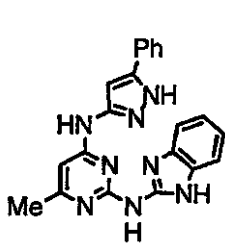


IIIc-14

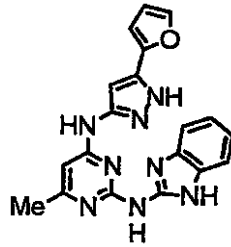


IIIc-15

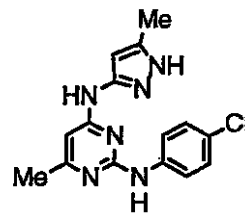
10



IIIc-16

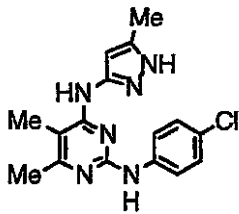


IIIc-17

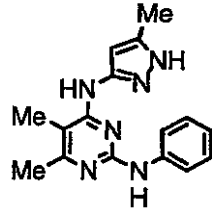


IIIc-18

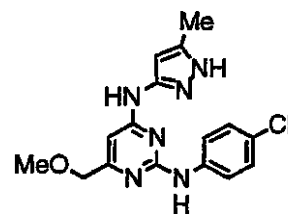
20



IIIc-19

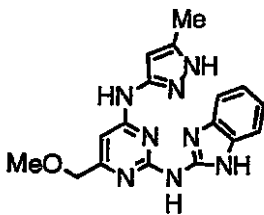


IIIc-20

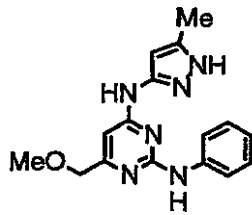


IIIc-21

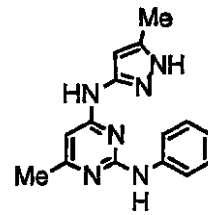
30



IIIc-22

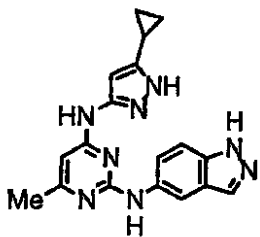


IIIc-23

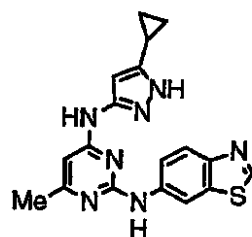


IIIc-24

40



IIIc-25



IIIc-26

リアを含む組成物を提供する。

【0285】

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

【0286】

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

【0287】

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

【0288】

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

【0289】

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

【0290】

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

【0291】

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

【0292】

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

【0293】

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

【0294】

本発明の別の実施形態は、式IIIDの化合物：

【0295】

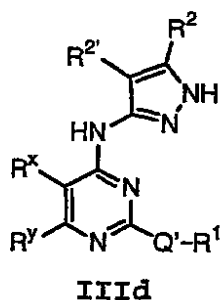
10

20

30

40

【化 29】



10

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

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

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

R¹ は $T-(環D)$ であり；

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

20

Tは、原子価結合または C_{1-4} アルキリデン鎖であり、ここで、Q'が $-C(R^{6'})_2-$ の場合、前記の C_{1-4} アルキリデン鎖のメチレン基は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NHHSO_2-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)NH-$ または $-NHCO_2-$ により、必要に応じて置換され；

Zは、 C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

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

30

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

40

R³ は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2(C_{1-6}脂肪族)$ 、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ または $-OC(=O)N(R^7)_2$ より選択され；

50

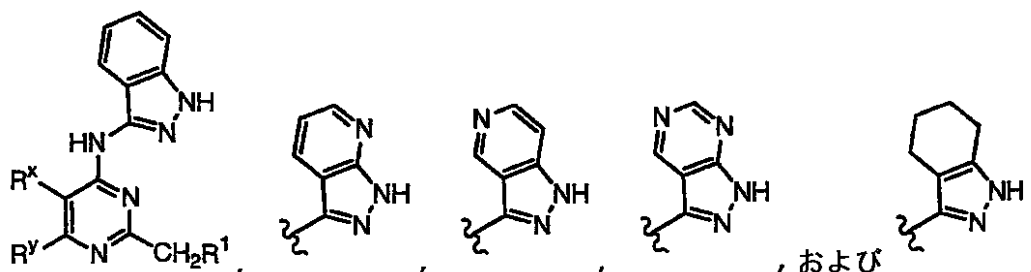
ミノアルコキシまたはジアルキルアミノアルコキシ（例えば、ジメチルアミノプロピルオキシ）、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル（例えば、フェニルまたは八口置換されたフェニル）が挙げられる。

【0298】

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

【0299】

【化30】



10

を含む式IIIdの化合物において例示される。

20

【0300】

式IIIdの R^2 / $R^{2'}$ 縮合環上の好ましい置換基は、以下のうちの1つ以上を含む：
 - 八口、
 - $N(R^4)_2$ 、
 - C_{1-4} アルキル、
 - C_{1-4} 八口アルキル、
 - NO_2 、
 - $O(C_{1-4}$ アルキル)、
 - $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、
 - CN 、
 - $SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、
 - SO_2NH_2 、
 - $OC(O)NH_2$ 、
 - $NH_2SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、
 - $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、
 - $C(O)NH_2$ および $CO(C_{1-4}$ アルキル)、
 ここで、この $(C_{1-4}$ アルキル)は、直鎖状、分枝状または環状のアルキル基である。好ましくは、この $(C_{1-4}$ アルキル)基はメチルである。

【0301】

式IIIdのピラゾール環系が単環式の場合、好ましい R^2 基としては、水素、またはアリール、ヘテロアリール、もしくは C_{1-6} 脂肪族基から選択される置換された基または無置換の基が挙げられる。このような好ましい R^2 基としては、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、i-プロピル、シクロペンチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピル、およびベンジルオキシプロピルが挙げられる。好ましい $R^{2'}$ 基は、水素である。

30

【0302】

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

【0303】

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

40

【0304】

式IIIdの環D上において、好ましいT- R^5 置換基またはV-Z- R^5 置換基としては、
 - 八口、
 - CN 、
 - NO_2 、
 - $N(R^4)_2$ 、
 必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、
 - OR 、
 - $C(O)R$ 、
 - CO_2R 、
 - $CONH(R^4)$ 、
 - $N(R^4)COR$ 、
 - $N(R^4)CO_2R$ 、
 - $SO_2N(R^4)_2$ 、
 - $N(R^4)SO_2R$ 、
 - $N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、
 - $N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ および $N(R^6)$

50

) $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ が挙げられ、ここで、R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5 ~ 6 員のヘテロアリアル環、または 5 ~ 6 員の複素環式環から選択される。さらに好ましい R^5 置換基としては、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONHMe}$ 、 $-\text{CONHEt}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHAc}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{Et}$ 、 $-\text{NHSO}_2$ (n -プロピル)、 $-\text{NHSO}_2$ (イソプロピル)、 $-\text{NHCOEt}$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CO}_2t\text{-Bu})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCO}$ (シクロプロピル)、 $-\text{NHC}$ O (イソブチル)、 $-\text{NHCOCH}_2$ (モルホリン-4-イル)、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2$ (モルホリン-4-イル)、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (モルホリン-4-イル)、 $-\text{NHCO}_2$ (t -ブチル)、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ 脂肪族) (例えば、 $-\text{NHMe}$)、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ (例えば、 $-\text{NMe}_2$)、 OH 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 脂肪族) (例えば、 $-\text{OMe}$)、 C_{1-4} 脂肪族 (例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、または t -ブチル)、および $-\text{CO}_2$ (C_{1-4} 脂肪族) が挙げられる。

10

【0305】

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

【0306】

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

20

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

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

(c) R^1 は T - (環 D) であり、ここで、T は原子価結合またはメチレン単位であり、ここで、前記のメチレン単位は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、または $-\text{S}-$ により必要に応じて置き換えられる；

(d) 環 D は、5 ~ 7 員の単環式、または 8 ~ 10 員の二環式のアリアル環またはヘテロアリアル環である；ならびに

30

(e) R^2 は、 $-\text{R}$ または $-\text{T}-\text{W}-\text{R}^6$ であり、そして $\text{R}^{2'}$ は水素であり、あるいは R^2 および $\text{R}^{2'}$ は、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成するように一緒になる。

【0307】

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

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

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

40

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

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

(e) L は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{N}(\text{R}^4)-$ である；ならびに

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

【0308】

式 I I I d の、さらにより好ましい化合物は、以下からなる群から選択される特徴の中

50

の1つ以上を、そして好ましくは全てを有する：

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

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

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

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

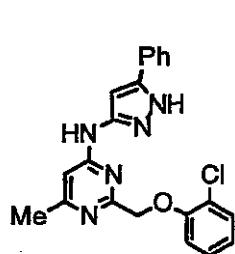
(e) Q' は -CH₂- である。

【0309】

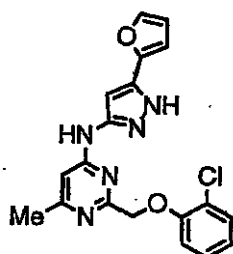
式 IIIId の代表的な化合物は、以下表 8 中に示される。

【0310】

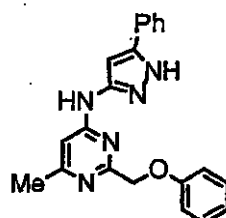
【表 8】



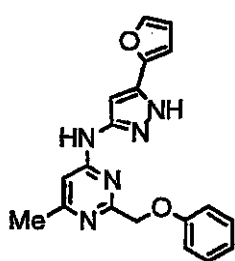
IIIId-1



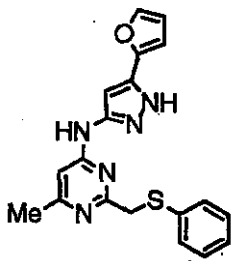
IIIId-2



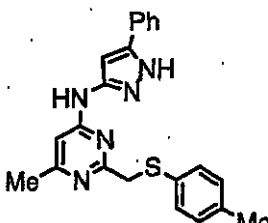
IIIId-3



IIIId-4



IIIId-5



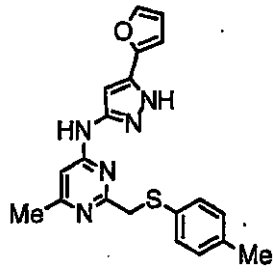
IIIId-6

10

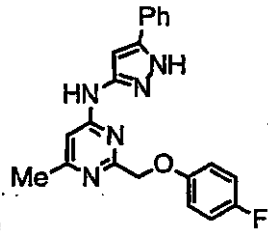
20

30

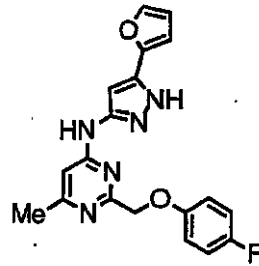
40



IIIId-7

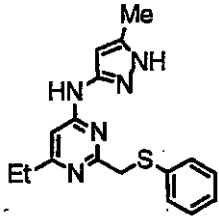


IIIId-8

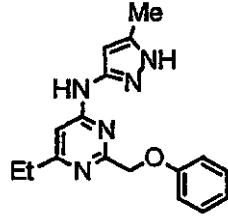


IIIId-9

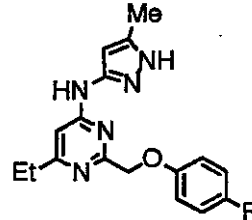
10



IIIId-10

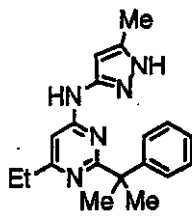


IIIId-11

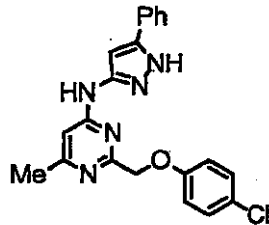


IIIId-12

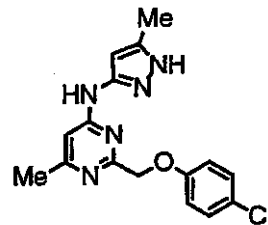
20



IIIId-13

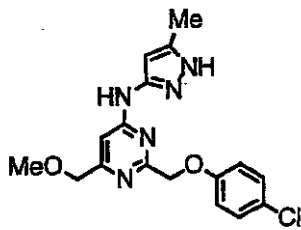


IIIId-14

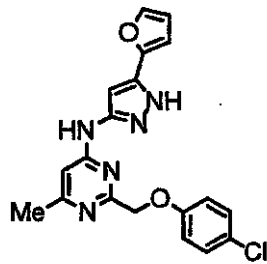


IIIId-15

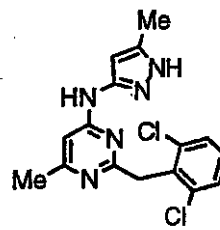
30



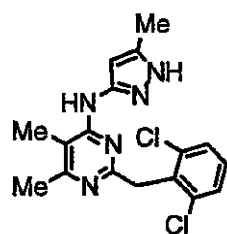
IIIId-16



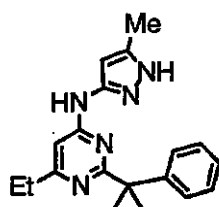
IIIId-17



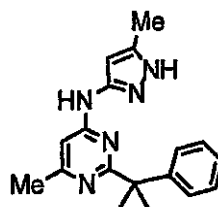
IIIId-18



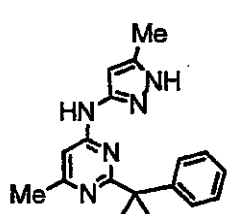
IIIId-19



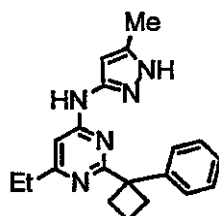
IIIId-20



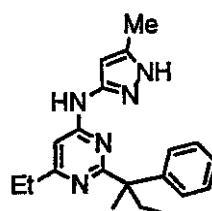
IIIId-21



IIIId-22



IIIId-23



IIIId-24

10

20

30

40

50

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

【0311】

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

【0312】

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

【0313】

本発明の別の局面は、GSK-3インヒビターを用いてGSK-3媒介性の疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に対して、治療有効量の式 IIIId の化合物、またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。本発明の1つの局面は、グリコーゲン合成の増強および/または血中グルコースレベルの低下を必要とする患者において、グリコーゲン合成を増強しかつ/または血中グルコースレベルを低下させる方法を含み、この方法は、治療有効量の式 IIIId の化合物またはその薬学的組成物を、患者に対して投与する工程を包含する。この方法は、糖尿病患者に対して特に有用である。別の方法は、高リン酸化Tauタンパク質の産生を阻害することに関し、この方法は、アルツハイマー病の進行を停止または遅延させる際に有用である。別の方法は、-カテニンのリン酸化を阻害することに関し、この方法は精神分裂病の処置に対して有用である。

【0314】

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

【0315】

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

【0316】

Aurora-2またはGSK-3の阻害、またはそれによって緩和される疾患の処置

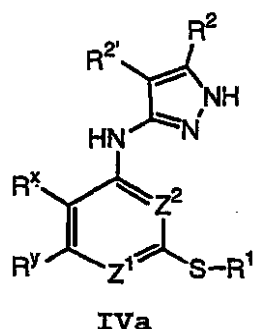
に関する上述の方法の各々は、好ましくは、上記に記載される、式 I I I d の好ましい化合物を用いて実施される。

【0317】

本発明の別の実施形態は、式 I V a の化合物：

【0318】

【化31】



10

あるいは、その薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラッグに関し、ここで：

Z^1 は、窒素または $C - R^8$ であり、そして Z^2 は窒素または CH であり、ここで、 Z^1 または Z^2 のうちの1つは窒素であり；

20

R^x および R^y は $T - R^3$ または $L - Z - R^3$ から独立して選択されるか、あるいは R^x および R^y はそれらの間にある原子と一緒にあって、不飽和または部分的に不飽和の5~7員の縮合環を形成し、この環は酸素、硫黄または窒素から選択される0~3個の環ヘテロ原子を有し、ここで、 R^x および R^y により形成される前記縮合環の各々の置換可能な環炭素は、オキソ、 $T - R^3$ または $L - Z - R^3$ によって独立して置換され、そして R^x および R^y により形成される前記環の各々の置換可能な環窒素は、 R^4 により独立して置換され；

R^1 は $T - (\text{環D})$ であり；

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

30

T は、原子価結合または C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

Z は、 C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

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

40

R^2 および $R^{2'}$ は、 $-R$ 、 $-T - W - R^6$ から独立して選択されるか、または R^2 および $R^{2'}$ はそれらの間にある原子と一緒にあって、5~8員の、不飽和または部分的に不飽和の縮合環を形成し、この環は、窒素、酸素、または硫黄から選択される0~3個の環ヘテロ原子を有し、ここで、 R^2 および $R^{2'}$ により形成される前記縮合環の各々の置

50

換可能な環炭素は、八口、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ または $-V-R^6$ により独立して置換され、そして R^2 および $R^{2'}$ により形成される前記縮合環の各々の置換可能な窒素は、 R^4 により独立して置換され；

R^3 は、 $-R$ 、八口、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2(C_{1-6} \text{ 脂肪族})$ 、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^7)_2$ から選択され；

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

各々の R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ （必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-CON(R^7)_2$ または $-SO_2R^7$ から独立して選択され；

各々の R^5 は、 $-R$ 、八口、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択され；

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

各々の R^6 は、水素または必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基から独立して選択されるか、あるいは同一の窒素原子上の2つの R^6 基がその窒素原子と一緒に5~6員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し；

各々の R^7 は、水素または必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基から独立して選択されるか、あるいは同一の窒素上の2つの R^7 がその窒素と一緒に5~8員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し；そして

R^8 は、 $-R$ 、八口、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択される。

【0319】

10

20

30

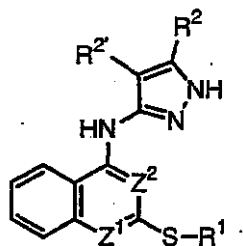
40

50

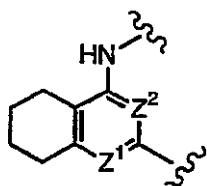
式IVaの、 R^x および R^y により形成される好ましい環としては、5員、6員あるいは7員の不飽和または部分的に不飽和の環(0~2個のヘテロ原子を有する)が挙げられ、ここで、前記 R^x / R^y 環は、必要に応じて置換される。このことは、ピリジン環を含む二環式環系を提供する。式IVaの好ましいピリジン環系が以下に示される。

【0320】

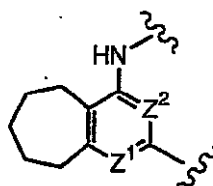
【化32】



IVa-A

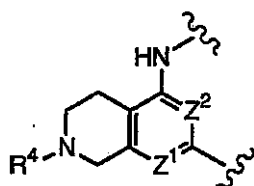


IVa-B

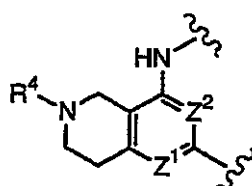


IVa-C

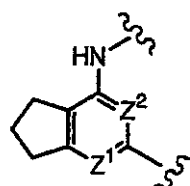
10



IVa-D

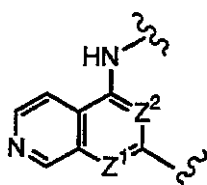


IVa-E

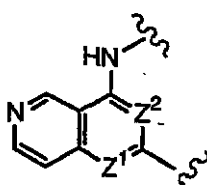


IVa-F

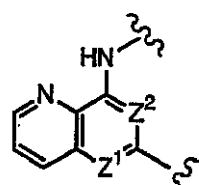
20



IVa-J

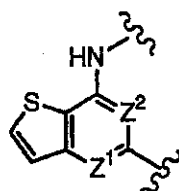


IVa-K

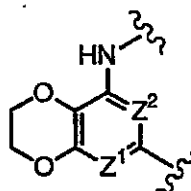


IVa-L

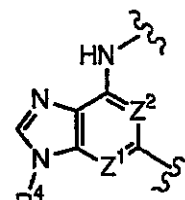
30



IVa-P

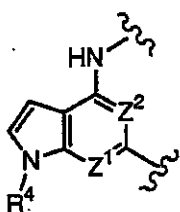


IVa-R



IVa-V

40



IVa-W

式IVaのさらに好ましいピリジン環系としては、IVa-A、IVa-B、IVa-

50

D、IVa-E、IVa-J、IVa-PおよびIVa-Vが挙げられ、最も好ましくは、IVa-A、IVa-B、IVa-D、IVa-EおよびIVa-Jが挙げられる。式IVaのさらにより好ましいピリジン環系は、上記に記載の系であり、ここで、Z¹は窒素であり、そしてZ²はCHである。

【0321】

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

【0322】

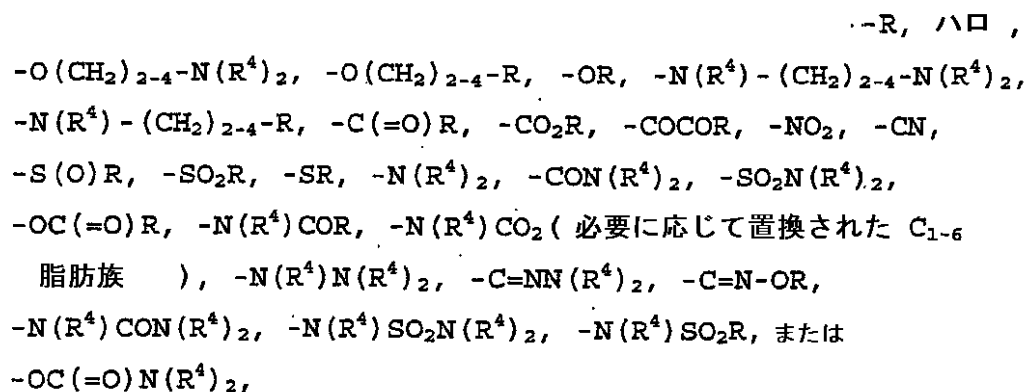
式IVaの好ましいR^y基としては、T-R³またはL-Z-R³が挙げられ、ここでTは、原子価結合またはメチレンであり、Lは、-O-、-S-、または-N(R⁴)-、-C(R⁶)₂O-、-CO-であり、そしてR³は、-R、-N(R⁴)₂、または-ORである。好ましいR^y基の例としては、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、t-ブチル、アルコキシアルキルアミノ（例えば、メトキシエチルアミノ）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシメチルまたはメトキシエチル）、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ（例えば、エチ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

【0323】

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

【0324】

【化32A】



ここでRおよびR⁴は上に規定される通りである。好ましいR^x/R^y環置換基としては、ハ口、-R、-OR、-COR、-CO₂R、-CON(R⁴)₂、-CN、-O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂、-O(CH₂)₂₋₄-R、-NO₂、-N(R⁴)₂、-NR⁴COR、-NR⁴SO₂R、または-SO₂N(R⁴)₂、が挙げられ、ここでRは水素または必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族基である。

【0325】

式IVaのR²およびR^{2'}基は、一緒になって、縮合環を形成し得、従って、ピラゾール環を含む二環式環構造を提供する。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分的に不飽和な6員の炭素環式環が挙げられる。これらの基は、ピラゾールを含む二環式環構造を有する以下の式IVaの化合物で例示される：

【0326】

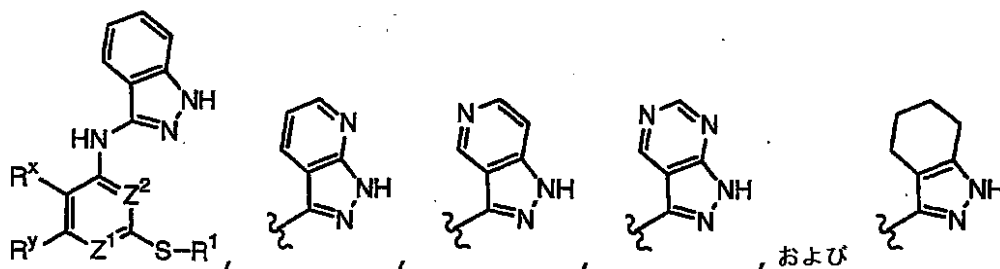
10

20

30

40

【化 3 3】



10

【0327】

式IVaの $R^2 / R^{2'}$ 、縮合環の好ましい置換基としては、以下の置換基のうちの一つ以上が挙げられる：-ハロ、- $N(R^4)_2$ 、- C_{1-4} アルキル、- C_{1-4} ハロアルキル、- NO_2 、- $O(C_{1-4}$ アルキル)、- $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、-CN、- $SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、- SO_2NH_2 、- $OC(O)NH_2$ 、- $NH_2SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、- $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、- $C(O)NH_2$ 、および- $CO(C_{1-4}$ アルキル)（ここで $(C_{1-4}$ アルキル)は直鎖アルキル基、分枝鎖アルキル基、または環状アルキル基である）。好ましくは、この $(C_{1-4}$ アルキル)基は、メチルである。

20

【0328】

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

【0329】

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

30

【0330】

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

【0331】

式IVaの環D上で、好ましい $T-R^5$ 置換基または $V-Z-R^5$ 置換基としては、-ハロ、-CN、- NO_2 、- $N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、-OR、- $C(O)R$ 、- CO_2R 、- $CONH(R^4)$ 、- $N(R^4)COR$ 、- $N(R^4)CO_2R$ 、- $SO_2N(R^4)_2$ 、- $N(R^4)SO_2R$ 、- $N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、- $N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、および- $N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで、Rは、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5~6員環のヘテロアリール環または5~6員のヘテロシクリル環が選択される。より好ましい R^5 置換基としては、-Cl、-Br、-F、-CN、- CF_3 、-COOH、-CONHMe、-CONHEt、- NH_2 、-NHAc、- $NHSO_2Me$ 、- $NHSO_2Et$ 、- $NHSO_2(n$ -プロピル)、- $NHSO_2$ (イソプロピル)、- $NHCOEt$ 、- $NHCOCH_2NHCH_3$ 、- $NHCOCH_2N(CO_2t$ -Bu)CH₃、- $NHCOCH_2N(CH_3)_2$ 、- $NHCOCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、-NH

40

50

COCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、-NHCO(シクロプロピル)、-NHCO(イソブチル)、-NHCOCH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCOCH₂CH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCO₂(t-ブチル)、-NH(C₁₋₄脂肪族)(例えば、-NHMe)、-N(C₁₋₄脂肪族)₂(例えば、-NMe₂)、OH、-O(C₁₋₄脂肪族)(例えば、-OMe)、C₁₋₄脂肪族(例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、またはt-ブチル、および-CO₂(C₁₋₄脂肪族)が挙げられる。

【0332】

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

10

【0333】

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

(a) R^xは、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、またはC₁₋₄脂肪族基であり、そしてR^yはT-R³もしくはL-Z-R³であり、ここで、Tは原子価結合であるかもしくはメチレンであり、そしてR³は-R、-N(R⁴)₂、もしくは-ORであるか；あるいはR^xおよびR^yは、それらの介在原子と一緒にあって、酸素、硫黄、または窒素より選択される0~2個のヘテロ原子を有する、縮合された、不飽和または部分的な不飽和の5~6員環を形成し、ここでR^xおよびR^yによって形成されたこの縮合環の置換可能な環炭素の各々は、独立して、オキソ、T-R³、またはL-Z-R³によって置換され、そしてR^xおよびR^yによって形成されたこの環の置換可能な環窒素の各々は、独立して、R⁴によって置換され；

20

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

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

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

30

【0334】

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

(a) R^yは、T-R³またはL-Z-R³であり、ここでTは、原子価結合またはメチレンであり、そしてR³は、-R、-OR、または-N(R⁴)₂より選択され、ここでRは、水素、C₁₋₆脂肪族、または5~6員環のヘテロシクリル、フェニル、または5~6員環のヘテロアリールより選択されるか；あるいはR^xおよびR^yは、それらの介在原子と一緒にあって、ベンゾ環、ピリド環、シクロペント環、シクロヘキソ環、シクロヘプト環、チエノ環、ピペリジノ環、またはイミダゾ環を形成し、ここでR^xおよびR^yによって形成されたこの縮合環の各々の置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、T-R³、またはL-Z-R³によって置換され、そしてR^xおよびR^yによって形成されたこの環の、各々の置換可能な環窒素は、独立して、R⁴によって置換され；

40

(b) R¹は、T-(環D)であり、ここでTは、原子価結合であり、そして環Dは、5~6員の単環式環であるかまたは8~10員環の二環式のアリール環またはヘテロアリール環であり；

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

(d) R³は、-R、-H、-OR、または-N(R⁴)₂より選択され、ここでR

50

は水素、 C_{1-6} 脂肪族、または 5 ~ 6 員のヘテロシクリル、フェニル、または 5 ~ 6 員のヘテロアリアルより選択され、そして L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^4)-$ である。

【0335】

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

(a) R^X は、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、メチルアミノまたはアセトアミドであり、そして R^Y は 2 - ピリジル、4 - ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、*t* - ブチル、アルコキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アルキルアミノアルコキシもしくはジアルキルアミノアルコキシ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル、またはメトキシメチルであるか；あるいは R^X および R^Y は、それらの介在原子と一緒に、ベンゾ環、ピリド環、ピペリジノ環、またはシクロヘキソ環を形成し、ここでこの環は、必要に応じて、 $-H$ 、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-COR$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-CN$ 、 $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$ 、 $-O(CH_2)_{2-4}-R$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4COR$ 、 $-NR^4SO_2R$ 、または $-SO_2N(R^4)_2$ で置換され、ここで R は、水素または必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基であり；

(b) R^1 は、T - (環 D) であり、ここで T は原子価結合であり、そして環 D は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、または $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ より選択される 1 つまたは 2 つの基で、必要に応じて置換された 5 ~ 6 員環のアリアル環またはヘテロアリアル環であり；

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

(d) R^3 は、 $-R$ 、 $-OR$ 、または $-N(R^4)_2$ より選択され、ここで、R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、5 ~ 6 員のヘテロシクリル、フェニル、または 5 ~ 6 員のヘテロアリアルより選択され、そして L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NH-$ であり；そして

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

【0336】

代表的な式 IV a の化合物を、以下の表 9 に示す。

【0337】

10

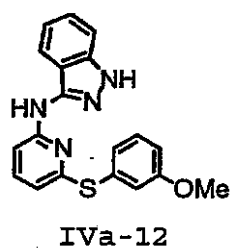
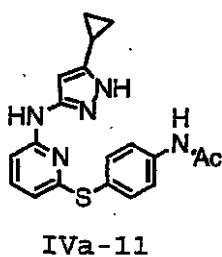
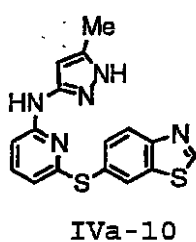
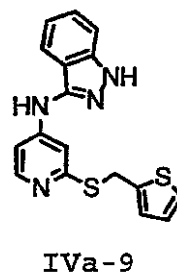
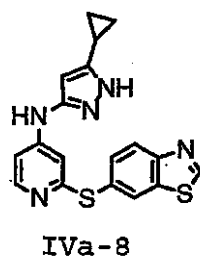
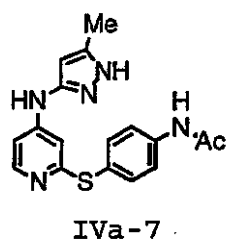
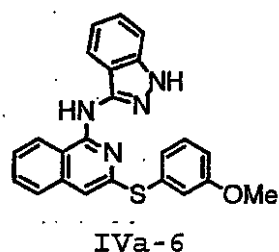
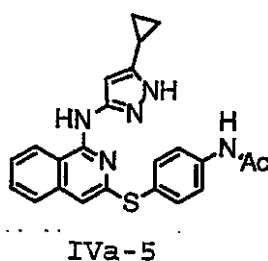
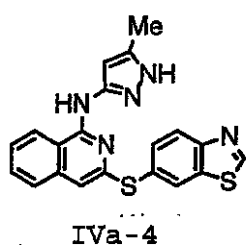
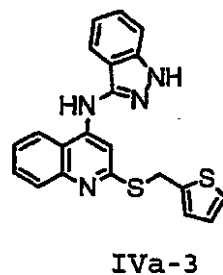
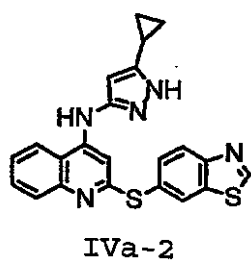
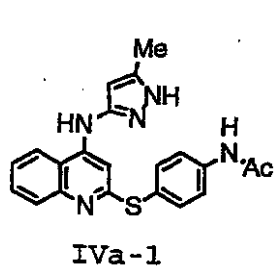
20

30

40

【表 9】

表 9.



10

20

30

40

50

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

【0338】

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

【0339】

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

【0340】

本発明の別の局面は、GSK-3インヒビターを用いて、GSK-3-媒介性疾患を処

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

【0341】

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

10

【0342】

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

【0343】

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

【0344】

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

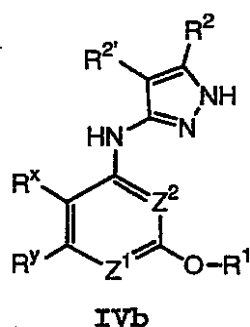
20

【0345】

本発明の別の実施形態は、以下の式 I V b の化合物：

【0346】

【化34】



30

またはそれらの薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関し、ここで：Z¹は、窒素またはC-R⁸であり、そしてZ²は窒素またはCHであり、ここでZ¹またはZ²のうちの1つが窒素であり；

40

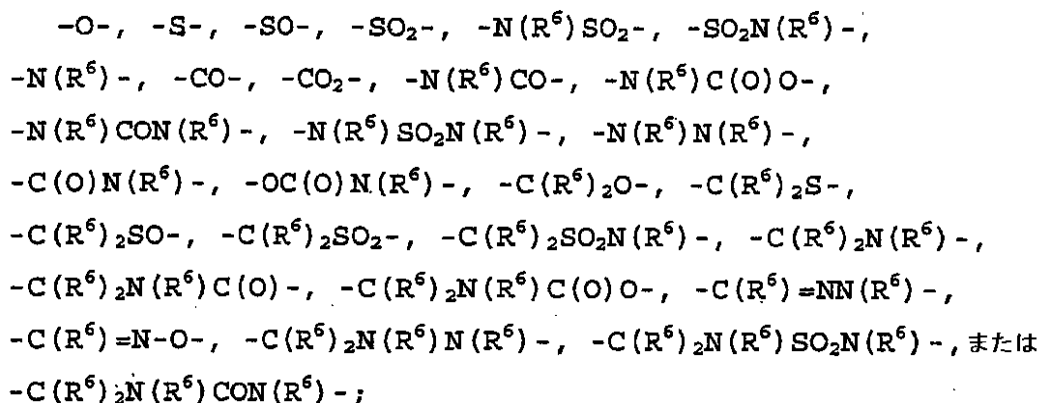
R^XおよびR^Yは、独立して、T-R³またはL-Z-R³より選択されるか、あるいはR^XおよびR^Yは、それらの介在原子と一緒に、酸素、硫黄、または窒素より選択される0~3の環ヘテロ原子を含む、縮合された、不飽和または部分的に不飽和の、5~7員環を形成し、ここでR^XおよびR^Yによって形成されたこの縮合環の各々の置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、T-R³、または、L-Z-R³によって置換され、そしてR^XおよびR^Yによって形成されたこの環の各々の置換可能な環窒素は、独立して、R⁴によって置換され；R¹はT-(環D)であり；環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルもしくはカルボシクリルより選択される5~7員環の単環式環であるかまたは8~10員環の二環式環であり、このヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄より選択される1~4個の環ヘテロ原子を有し、ここで環Dの

50

各々の置換可能な環状炭素は、独立して、オキソ、 $T-R^5$ 、または $V-Z-R^5$ によって置換され、そして環Dの各々の置換可能な環窒素は、独立して、 R^4 によって置換され；Tは、原子価結合または C_{1-4} アルキリデン鎖であり；Zは、 C_{1-4} アルキリデン鎖であり；Lは、

【0347】

【化34A】



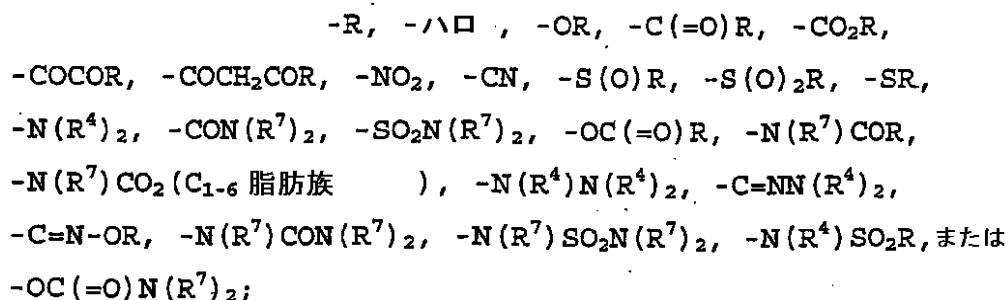
10

であり； R^2 および $R^{2'}$ は、独立して、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ より選択されるか、または R^2 および $R^{2'}$ は、それらの介在原子と一緒に、窒素、酸素、または硫黄より選択される0~3個の環へテロ原子を含む、縮合された、不飽和または部分的に不飽和の、5~8員環を形成し、ここで R^2 および $R^{2'}$ によって形成されたこの縮合環の各々の置換可能な環状炭素は、独立して、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、または $V-R^6$ によって置換され、そして R^2 および $R^{2'}$ によって形成されたこの環の各々の置換可能な環窒素は、独立して、 R^4 によって置換され； R^3 は、

20

【0348】

【化34B】



30

より選択され；各々のRは、独立して、水素または C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール環、5~10個の環原子を有するヘテロアリール環、もしくは5~10個の環原子を有するヘテロシクリル環より選択される必要に応じて置換された基より選択され；各々の R^4 は、独立して、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ （必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-CON(R^7)_2$ 、または $-SO_2R^7$ より選択され；各々の R^5 は、独立して、以下より選択され

40

【0349】

【化 3 4 C】

- R, ハ口, -OR,
- C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR,
 -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR,
 -N(R⁴)CO₂(必要に応じて置換された C₁₋₆ 脂肪族),
 -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂,
 -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁴)₂ より選択され;
- V は、-O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-,
 -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-,
 -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-,
 -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-,
 -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-,
 -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-,
 -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, または
 -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)- であり;
- W は、-C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-,
 -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-,
 -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-,
 -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-,
 -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-,
 -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-, または -CON(R⁶)- であり;

各々の R⁶ は、独立して、水素または必要に応じて置換された C₁₋₄ 脂肪族基より選択されるか、あるいは同じ窒素原子の 2 つの R⁶ 基は、窒素原子と一緒にあって、5 ~ 6 員のヘテロシクリル環またはヘテロアリアル環を形成し；各々の R⁷ は、独立して、水素または必要に応じて置換された C₁₋₆ 脂肪族基より選択されるか、あるいは同じ窒素上の 2 つの R⁷ 基は、その窒素と一緒にあって、5 ~ 8 員環のヘテロシクリル環またはヘテロアリアル環を形成し；そして R⁸ は、

【0 3 5 0】

【化 3 4 D】

- R, ハ口, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR,
 -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂,
 -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂(必要に応じて
 置換された C₁₋₆ 脂肪族), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂,
 -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, または
 -OC(=O)N(R⁴)₂

より選択される。

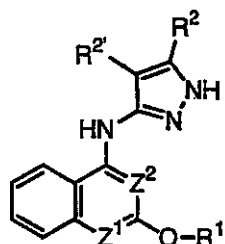
【0 3 5 1】

式 I V b の R^x および R^y によって形成される好ましい環としては、0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、5 員、6 員、または 7 員の不飽和または部分的に不飽和な環が挙げられ、

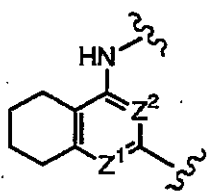
ここでこの R^X / R^Y 環は、必要に応じて置換されている。これは、ピリミジン環を含む二環式環構造を提供する。式 IV b の好ましいピリミジン環構造を、以下に示す。

【 0 3 5 2 】

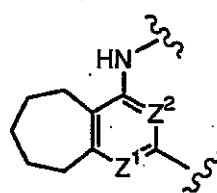
【 化 3 5 】



IVb-A

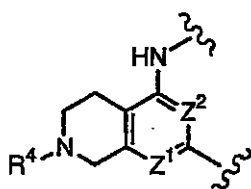


IVb-B

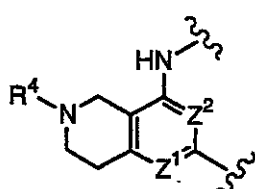


IVb-C

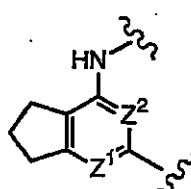
10



IVb-D

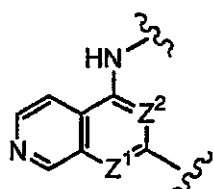


IVb-E

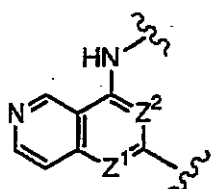


IVb-F

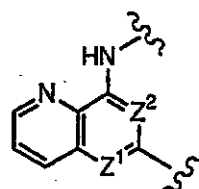
20



IVb-J

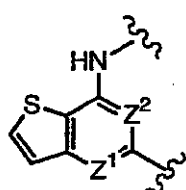


IVb-K

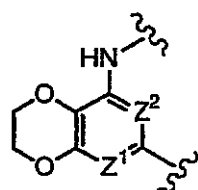


IVb-L

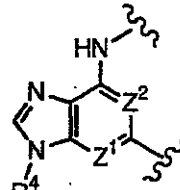
30



IVb-P

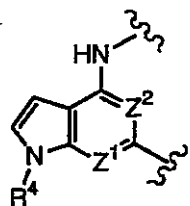


IVb-R



IVb-V

40



IVb-W

より好ましい式 IV b のピリミジン環構造としては、IV b - A、IV b - B、IV b - D、IV b - E、IV b - J、IV b - P、および IV b - V が挙げられ、最も好ましくは、IV b - A、IV b - B、IV b - D、IV b - E、および IV b - J が挙げられる。なおより好ましい式 IV b のピリジン環構造は、上記の環構造であり、ここで Z^1 は、

50

窒素であり、そして Z^2 は、CHである。

【0353】

好ましい式 I V b の R^X 基としては、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、または C_{1-4} 脂肪族基（例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、またはイソプロピル）が挙げられる。

【0354】

好ましい式 I V b の R^Y 基としては、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ が挙げられ、ここで T は、原子価結合またはメチレンであり、L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^4)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-CO-$ であり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-N(R^4)_2-$ 、または $-OR$ である。好ましい R^Y 基の例としては、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、*t*-ブチル、アルコキシアルキルアミノ（例えば、メトキシエチルアミノ）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシメチルまたはメトキシエチル）、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ（例えば、エチルアミノまたはジメチルアミノ）、アルキルアミノアルコキシまたはジアルキルアミノアルコキシ（例えば、ジメチルアミノプロピルオキシ）、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル（例えば、フェニルまたは八口置換フェニル）が挙げられる。

10

【0355】

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

20

【0356】

【化35A】

$-R$, ハ口,

$-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$, $-O(CH_2)_{2-4}-R$, $-OR$, $-N(R^4)-(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$,

$-N(R^4)-(CH_2)_{2-4}-R$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$,

$-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$,

$-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6}

脂肪族), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$,

30

$-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, または

$-OC(=O)N(R^4)_2$,

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

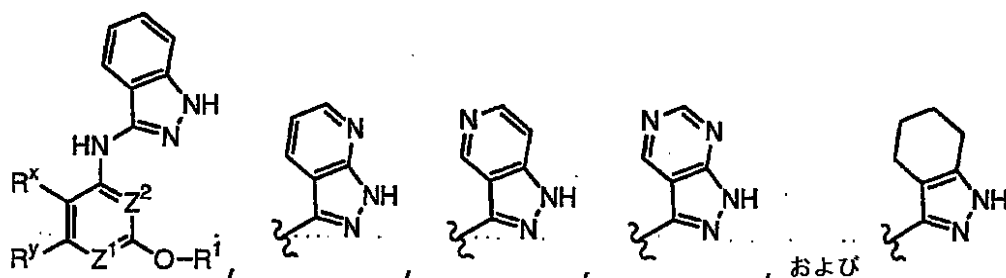
40

【0357】

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

【0358】

【化 3 6】



10

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

【0359】

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

20

【0360】

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

【0361】

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

30

【0362】

式IVbの環D上で、好ましいT- R^5 置換基またはV-Z- R^5 置換基としては、-ハロ、-CN、- NO_2 、- $N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、-OR、- $C(O)R$ 、- CO_2R 、- $CONH(R^4)$ 、- $N(R^4)COR$ 、- $N(R^4)CO_2R$ 、- $SO_2N(R^4)_2$ 、- $N(R^4)SO_2R$ 、- $N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、および- $N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで、Rは、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリール環または5~6員環のヘテロシクリル環より選択される。より好ましい R^5 置換基としては、-Cl、-Br、-F、-CN、- CF_3 、-COOH、-CONHMe、-CONHEt、- NH_2 、-NHAc、- $NHSO_2Me$ 、- $NHSO_2Et$ 、- $NHSO_2(n$ -プロピル)、- $NHSO_2$ (イソプロピル)、- $NHCOEt$ 、- $NHCOCH_2NHCH_3$ 、- $NHCOCH_2N(CO_2t$ -Bu)CH₃、- $NHCOCH_2N(CH_3)_2$ 、- $NHCOCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、- $NHCOCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、- $NHCO$ (シクロプロピル)、- $NHCO$ (イソブチル)、- $NHCOCH_2$ (モルホリン-4-イル)、- $NHCOCH_2CH_2$ (モルホリン-4-イル)、-

40

50

NHCO_2 (t-ブチル)、 $-\text{NH}$ (C_{1-4} 脂肪族) (例えば、 $-\text{NHMe}$)、 $-\text{N}$ (C_{1-4} 脂肪族) $_2$ (例えば、 $-\text{NMe}$)、 OH 、 $-\text{O}$ (C_{1-4} 脂肪族) (例えば、 $-\text{OMe}$)、 C_{1-4} 脂肪族 (例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、または t-ブチル)、および $-\text{CO}_2$ (C_{1-4} 脂肪族) が挙げられる。

【0363】

式 I V b の好ましい R^8 基としては、それが存在する場合、 R 、 OR 、および $\text{N}(\text{R}^4)_2$ が挙げられる。好ましい R^8 の例としては、メチル、エチル、 NH_2 、 NH_2CH_2 、 CH_2NH 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 、(ピペリジン-1-イル) $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 、および $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ が挙げられる。

【0364】

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

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

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

(c) 環 D は、5~7員の単環式アリールもしくは8~10員の二環式アリールまたはヘテロアリール環である；および (d) R^2 は、 $-\text{R}$ または $-\text{T}-\text{W}-\text{R}^6$ であり、そして $\text{R}^{2'}$ は、水素であり、あるいは R^2 および $\text{R}^{2'}$ は、一緒に、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成する。

【0365】

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

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

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

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

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

【0366】

10

20

30

40

50

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

(a) R^x は、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、メチルアミノ、またはアセトアミドであり、そして R^y は、2 - ピリジル、4 - ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、*t* - ブチル、アルコキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アルキルアミノアルコキシもしくはジアルキルアミノアルコキシ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル、またはメトキシメチルから選択され；あるいは R^x および R^y が、これらの間に介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環、ピリド環、ピペリジノ環、またはシクロヘキソ環を形成し、ここで前記環は、必要に応じて、- 八口、- R、- OR、- COR、- CO₂R、- CON(R⁴)₂、- CN、- O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂、- O(CH₂)₂₋₄-R、- NO₂、- N(R⁴)₂、- NR⁴COR、- NR⁴SO₂R、または - SO₂N(R⁴)₂ で置換され、ここで R は、水素または必要に応じて置換された C₁₋₆ の脂肪族基である；

(b) R^1 は、T - (環 D) であり、ここで T は、原子価結合であり、そして環 D は、- 八口、- CN、- NO₂、- N(R⁴)₂、必要に応じて置換された C₁₋₆ の脂肪族、- OR、- C(O)R、- CO₂R、- CONH(R⁴)、- N(R⁴)COR、- N(R⁴)CO₂R、- SO₂N(R⁴)₂、- N(R⁴)SO₂R、- N(R⁶)COCH₂N(R⁴)₂、- N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂、または - N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂ から選択される 1 つまたは 2 つの基で必要に応じて置換される 5 ~ 6 員のアリールまたはヘテロアリール環である；

(c) R^2 は、水素またはアリール、ヘテロアリールもしくは C₁₋₆ の脂肪族基から選択される置換された基または置換されていない基であり、そして $R^{2'}$ は、水素である；および (d) R^3 は、- R、- OR または - N(R⁴)₂ から選択され、ここで、R は、水素、C₁₋₆ 脂肪族、5 ~ 6 員のヘテロシクリル、フェニル、または 5 ~ 6 員のヘテロアリールから選択され、そして L は、- O -、- S -、または - NH - である；および (e) 環 D は、- 八口、- CN、- NO₂、- N(R⁴)₂、必要に応じて置換された C₁₋₆ 脂肪族基、- OR、- C(O)R、- CO₂R、- CONH(R⁴)、- N(R⁴)COR、- N(R⁴)CO₂R、- SO₂N(R⁴)₂、- N(R⁴)SO₂R、- N(R⁶)COCH₂N(R⁴)₂、- N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂、または - N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂ から選択される 3 個までの置換基によって置換され、ここで R は、水素、C₁₋₆ 脂肪族、フェニル、5 ~ 6 員のヘテロアリール環、または 5 ~ 6 員の複素環式環から選択される。

【 0 3 6 7 】

式 I V b の代表的な化合物が、以下の表 1 0 に示される。

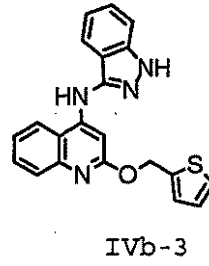
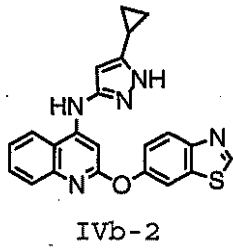
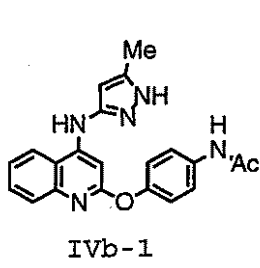
【 0 3 6 8 】

10

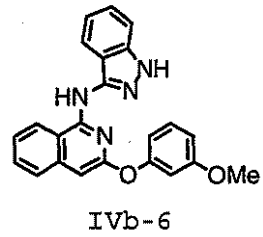
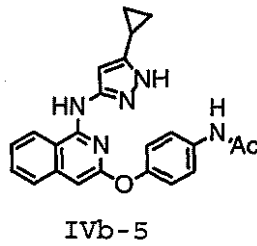
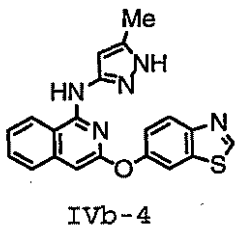
20

30

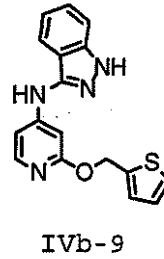
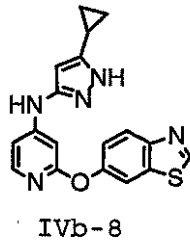
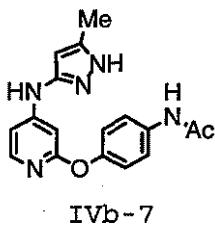
【表 10】

表10.

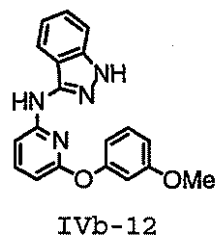
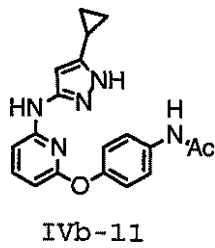
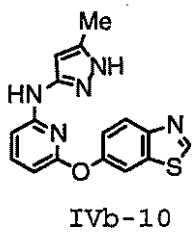
10

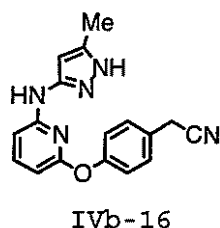
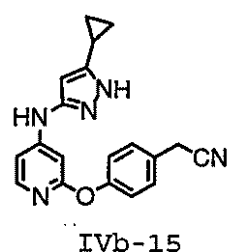
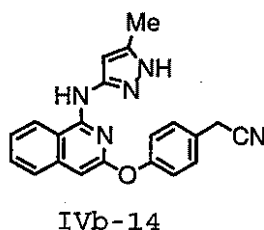
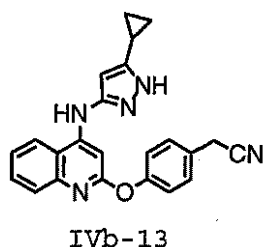


20



30





10

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

【0369】

20

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

【0370】

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

【0371】

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

30

【0372】

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

40

【0373】

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

【0374】

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

50

【0375】

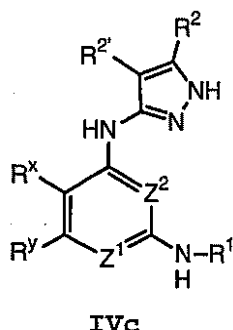
Aurora-2またはGSK-3の阻害を指向する各前述の方法、またはそれによって緩和される疾患の処置は、好ましくは、上記の式IVbの好ましい化合物を用いて実行される。

【0376】

本発明の別の実施形態は、式IVcの化合物：

【0377】

【化37】



10

もしくは薬学的に受容可能な誘導体またはこれらのプロドラッグに関し、ここで：

20

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

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

R¹は、T-(環D)であり；

30

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

Tは、原子価結合またはC₁~4アルキリデン鎖であり；

Zは、C₁~4アルキリデン鎖であり；

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

40

R²およびR^{2'}は、-R、-T-W-R⁶から独立して選択されるか、またはR²およびR^{2'}は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から

50

選択される、0～3個の環ヘテロ原子を有する、縮合された不飽和または部分的に不飽和の、5～8員環を形成し、ここで、 R^2 および $R^{2'}$ によって形成される前記縮合環の各置換可能な環炭素は、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、もしくは $-V-R^6$ によって独立して置換され、そして R^2 および $R^{2'}$ によって形成される前記環の各置換可能な窒素は、 R^4 によって独立して置換され；

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

10

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

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-CON(R^7)_2$ 、もしくは $-SO_2R^7$ から独立して選択され；

各 R^5 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、もしくは $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択され；

20

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

30

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

40

各 R^6 は、水素、または必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基から独立して選択されるか、あるいは同一の窒素原子上の2つの R^6 基が、前記窒素原子と一緒に、5～6員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；各 R^7 は、水素、もしくは必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素上の2つの R^7 は、該窒素と一緒に、5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；そして

R^8 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択され；

50

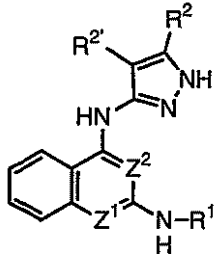
$R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択される。

【0378】

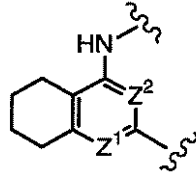
式IVcの R^x および R^y によって形成される好ましい環としては、0~2個のヘテロ原子を有する、不飽和または部分的に不飽和の、5員環、6員環または7員環が挙げられ、ここで、 R^x/R^y 環は、必要に応じて置換される。これは、ピリジン環を含む二環式環系が提供する。式IVcの好ましいピリジン環系が、以下に示される。

【0379】

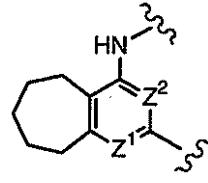
【化38】



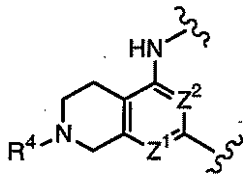
IVc-A



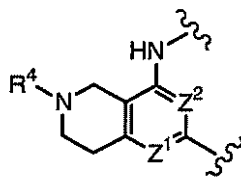
IVc-B



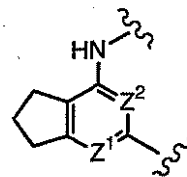
IVc-C



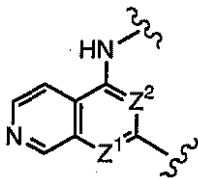
IVc-D



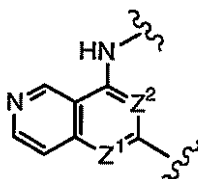
IVc-E



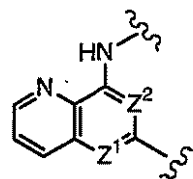
IVc-F



IVc-J



IVc-K

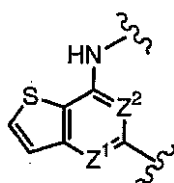


IVc-L

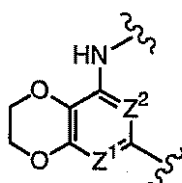
10

20

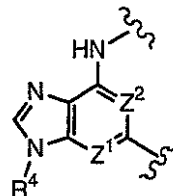
30



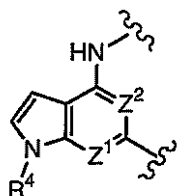
IVc-P



IVc-R



IVc-V



IVc-W

10

式IVcのより好ましいピリジン環系としては、IVc-A、IVc-B、IVc-D、IVc-E、IVc-J、IVc-P、およびIVc-V、最も好ましくは、IVc-A、IVc-B、IVc-D、IVc-E、およびIVc-Jが挙げられる。なおより好ましい、式IVcのピリジン環系は、上記のものを含み、ここで、Z¹は、窒素であり、そしてZ²は、CHである。

20

【0380】

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

【0381】

式IVcの好ましいR^y基としては、T-R³またはL-Z-R³が挙げられ、ここでTは、原子価結合またはメチレンであり、Lは、-O-、-S-、もしくは-N(R⁴)-、-C(R⁶)₂O-、-CO-であり、そしてR³は、-R、-N(R⁴)₂、もしくは-ORである。好ましいR^y基の例としては、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ペペリジニル、モルホリニル、ペペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、t-ブチル、アルコキシアルキルアミノ（例えば、メトキシエチルアミノ）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシメチルもしくはメトキシエチル）、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ（例えば、エチルアミノまたはジメチルアミノ）、アルキルアミノアルコキシまたはジアルキルアミノアルコキシ（例えば、ジメチルアミノプロピルオキシ）、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル（例えば、フェニルもしくは八口置換フェニル）が挙げられる。

30

【0382】

式IVcのR^x基およびR^y基が一緒になって場合に形成される環は、置換されてもよく、または置換されなくてもよい。適切な置換基としては、-R、八口、-O(CH₂)₂-₄-N(R⁴)₂、-O(CH₂)₂-₄-R、-OR、-N(R⁴)-(CH₂)₂-₄-N(R⁴)₂、-N(R⁴)-(CH₂)₂-₄-R、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-SO₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁴)₂、-SO₂N(R⁴)₂、-OC(=O)R、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂（必要に応じて置換されたC₁-₆脂肪族）、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁴)CON(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、または-OC(=O)N(R⁴)₂が挙げられ、RおよびR⁴は、上記に定義されるとおりである。好ましいR^x/R

40

50

^y 環置換基としては、- 八口、- R、- OR、- COR、- CO₂R、- CON(R⁴)₂、- CN、- O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂、- O(CH₂)₂₋₄-R、- NO₂、- N(R⁴)₂、- N(R⁴)COR、- N(R⁴)SO₂R、- SO₂N(R⁴)₂が挙げられ、ここで、Rは、水素または必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族である。

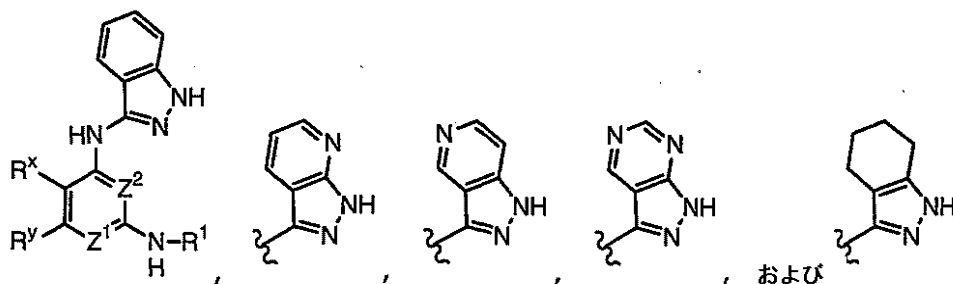
【0383】

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

10

【0384】

【化39】



20

式IVcのR²/R^{2'}縮合環における好ましい置換基としては、以下の1つ以上が挙げられる：- 八口、- N(R⁴)₂、- C₁₋₄アルキル、- C₁₋₄八口アルキル、- NO₂、- O(C₁₋₄アルキル)、- CO₂(C₁₋₄アルキル)、- CN、- SO₂(C₁₋₄アルキル)、- SO₂NH₂、- OC(O)NH₂、- NH₂SO₂(C₁₋₄アルキル)、- NHC(O)(C₁₋₄アルキル)、- C(O)NH₂、および- CO(C₁₋₄アルキル)(ここで、(C₁₋₄アルキル)は、直鎖、分枝鎖、または環式のアルキル基である)。好ましくは、(C₁₋₄アルキル)は、メチルである。

30

【0385】

式IVcのピラゾール環系が単環式である場合、好ましいR²基としては、水素、またはアリール、ヘテロアリールもしくはC₁₋₆脂肪族から選択される置換された基または置換されていない基が挙げられる。このような好ましいR²基の例としては、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、i-プロピル、シクロペンチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピル、およびベンジルキシプロピルが挙げられる。好ましいR^{2'}基は、水素である。

【0386】

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

40

【0387】

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

【0388】

式IVcの環Dにおいて、好ましいT-R⁵またはV-Z-R⁵置換基としては、- 八口、- CN、- NO₂、- N(R⁴)₂、必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族基、-

50

OR、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、および $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで、Rは、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリール環、もしくは5~6員の複素環式環から選択される。より好ましい R^5 置換基としては、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONHEt$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHAc$ 、 $-NHSO_2Me$ 、 $-NHSO_2Et$ 、 $-NHSO_2(n\text{-プロピル})$ 、 $-NHSO_2(\text{イソプロピル})$ 、 $-NHCOEt$ 、 $-NHCOCH_2NHCH_3$ 、 $-NHCOCH_2N(CO_2t\text{-Bu})CH_3$ 、 $-NHCOCH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHCO(\text{シクロプロピル})$ 、 $-NHCO(\text{イソブチル})$ 、 $-NHCOCH_2(\text{モルホリン-4-イル})$ 、 $-NHCOCH_2CH_2(\text{モルホリン-4-イル})$ 、 $-NHCOCH_2CH_2CH_2(\text{モルホリン-4-イル})$ 、 $-NHCO_2(t\text{-ブチル})$ 、 $-NH(C_{1-4}\text{脂肪族})$ (例えば、 $-NHMe$)、 $-N(C_{1-4}\text{脂肪族})_2$ (例えば、 $-NMe_2$)、 OH 、 $-O(C_{1-4}\text{脂肪族})$ (例えば、 $-OMe$)、 C_{1-4} 脂肪族(例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、もしくは $t\text{-ブチル}$)および $-CO_2(C_{1-4}\text{脂肪族})$ が挙げられる。存在する場合、式IVcの好ましい R^8 基としては、R、OR、および $N(R^4)_2$ が挙げられる。好ましい R^8 の例としては、メチル、エチル、 NH_2 、 $NH_2CH_2CH_2NH$ 、 $N(CH_3)_2CH_2CH_2NH$ 、 $N(CH_3)_2CH_2CH_2O$ 、(ピペリジン-1-イル) CH_2CH_2O 、および $NH_2CH_2CH_2O$ が挙げられる。好ましい式IVc化合物は、1つ以上、より好ましくは全ての以下からなる群から選択される特徴を有する：

10

20

30

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

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

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

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

【0389】

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

40

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

(b) R^1 は、 $T-(\text{環D})$ であり、ここでTは、原子価結合であり、そして環Dは、

50

5～6員の単環式アリアルもしくは8～10員の二環式アリアルまたはヘテロアリアル環である；

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

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

【0390】

10

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

(a) R^x は、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、メチルアミノ、またはアセトアミドであり、そして R^y は、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、t-ブチル、アルコキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アルキルアミノアルコキシもしくはジアルキルアミノアルコキシ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル、またはメトキシメチルから選択され；あるいは R^x および R^y が、これらの間に介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環、ピリド環、ピペリジノ環、またはシクロヘキソ環を形成し、ここで前記環は、必要に応じて、-ハロ、-R、-OR、-COR、-CO₂R、-CON(R^4)₂、-CN、-O(CH₂)₂₋₄-N(R^4)₂、-O(CH₂)₂₋₄-R、-NO₂、-N(R^4)₂、-NR⁴COR、-NR⁴SO₂R、または-SO₂N(R^4)₂で置換され、ここでRは、水素または必要に応じて置換された C_{1-6} の脂肪族基である；

20

(b) R^1 は、T-(環D)であり、ここでTは、原子価結合であり、そして環Dは、-ハロ、-CN、-NO₂、-N(R^4)₂、必要に応じて置換された C_{1-6} の脂肪族、-OR、-C(O)R、-CO₂R、-CONH(R^4)、-N(R^4)COR、-N(R^4)CO₂R、-SO₂N(R^4)₂、-N(R^4)SO₂R、-N(R^6)COCH₂N(R^4)₂、-N(R^6)COCH₂CH₂N(R^4)₂、または- N(R^6)COCH₂CH₂CH₂N(R^4)₂ から選択される1つまたは2つの基で必要に応じて置換された、5～6員のアリアルまたはヘテロアリアル環である；

30

(c) R^2 は、水素、またはアリアル、ヘテロアリアル、もしくは C_{1-6} の脂肪族基から選択される、置換された基または置換されていない基であり、そして $R^{2'}$ は、水素である；および (d) R^3 は、-R、-ORまたは $-N(R^4)_2$ から選択され、ここで、Rは、水素、 C_{1-6} 脂肪族、5～6員のヘテロシクリル、フェニル、または5～6員のヘテロアリアルであり、そしてLは、-O-、-S-、または-NH-から選択される；および (e) 環Dは、-ハロ、-CN、-NO₂、-N(R^4)₂、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、-OR、-C(O)R、-CO₂R、-CONH(R^4)、-N(R^4)COR、-N(R^4)CO₂R、-SO₂N(R^4)₂、-N(R^4)SO₂R、-N(R^6)COCH₂N(R^4)₂、-N(R^6)COCH₂CH₂N(R^4)₂、または- N(R^6)COCH₂CH₂CH₂N(R^4)₂ から選択される3個までの置換基によって置換され、ここでRは、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5～6員のヘテロアリアル環、または5～6員の複素環式環である。

40

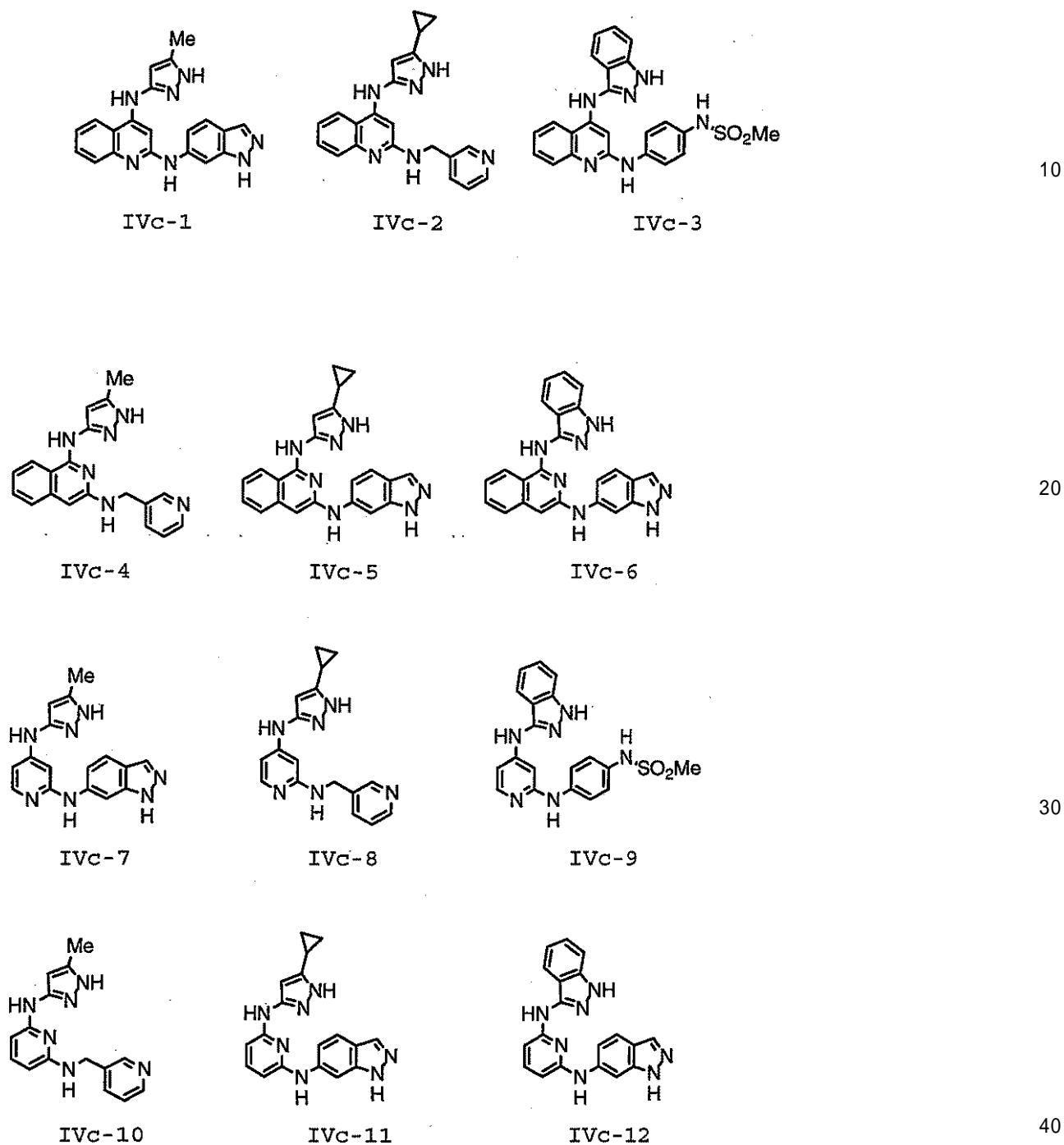
【0391】

式IVcの代表的な化合物が、以下の表11に示される

【0392】

【表 1 1】

表11



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

【0393】

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

【0394】

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

【0395】

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

【0396】

本発明の1つの局面は、必要とする患者におけるグリコーゲンの合成を高める方法および/またはグルコースの血中レベルを低下する方法に関し、この方法は、患者に、治療有効量の式 I V c の化合物もしくはこれらの薬学的組成物を投与する工程を包含する。この方法は、特に糖尿病患者に対して有用である。別の方法は、過剰リン酸化 Tau タンパク質の生成を阻害することに関し、これは、アルツハイマー病の進行を止めるかまたは遅延することにおいて有用である。別の方法は、 τ -カテニンのリン酸化を阻害することに関し、これは、精神分裂病を処置するために有用である。

10

【0397】

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

【0398】

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

20

【0399】

Aurora - 2 もしくは GSK - 3 の阻害、またはそれによって緩和される疾患の処置に関する前述の各方法は、好ましくは、上記のような式 I V c の好ましい化合物を用いて実行される。

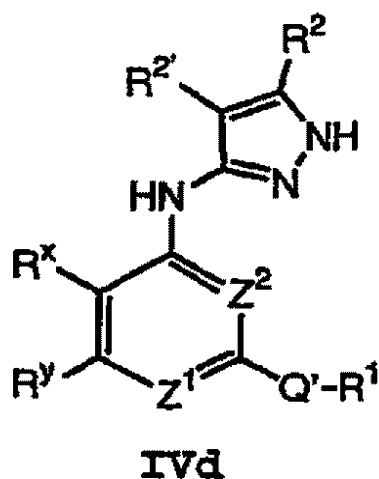
【0400】

本発明の別の実施形態は、式 I V d の化合物：

【0401】

30

【化40】



40

または薬学的に受容可能な誘導体またはこれらのプロドラッグに関し、ここで：

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

50

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

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

R¹ は、T-(環D)であり；

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

Tは、原子価結合またはC₁~4アルキリデン鎖であり、ここで、Q' が $-C(R^{6'})_2-$ である場合、前記C₁~4アルキリデン鎖のメチレン基は、必要に応じて、-O-、-S-、-N(R⁴)-、-CO-、-CONH-、-NHCO-、-SO₂-、-SO₂NH-、-NH-SO₂-、-CO₂-、-OC(O)-、-OC(O)NH-、または -NHCO₂- によって置換され；

Zは、C₁~4アルキリデン鎖であり；

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

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

R³ は、-R、-ハロ、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-COCH₂COR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-S(O)₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁷)₂、-SO₂N(R⁷)₂、-OC(=O)R、-N(R⁷)COR、-N(R⁷)CO₂(C₁~6脂肪族)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁷)CON(R⁷)₂、-N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂、-N(R⁷)SO₂R、または -OC(=O)N(R⁷)₂ から選択され；

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

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

10

20

30

40

50

各 R^5 は、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択され;

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

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

各 R^6 は、水素、または必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素原子上の2つの R^6 基は、窒素原子と一緒にあって、5~6員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリアル環を形成し;

各 R^6' は、水素、もしくは C_{1-4} 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の炭素原子上の2つの R^6' は、一緒にあって、3~6員の炭素環式環を形成し;

各 R^7 は、水素、もしくは必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素上の2つの R^7 は、窒素と一緒にあって、5~8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリアル環を形成し;そして

R^8 は、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択される。

【0402】

式IVdの R^x および R^y によって形成される好ましい環としては、0~2個のヘテロ原子を有する不飽和または部分的に不飽和の5員環、6員環または7員環が挙げられ、ここで、前記 R^x/R^y 環は、必要に応じて置換される。これは、ピリジン環を含む二環式環系を提供する。式IVaの好ましいピリジン環系が、以下に示される。

【0403】

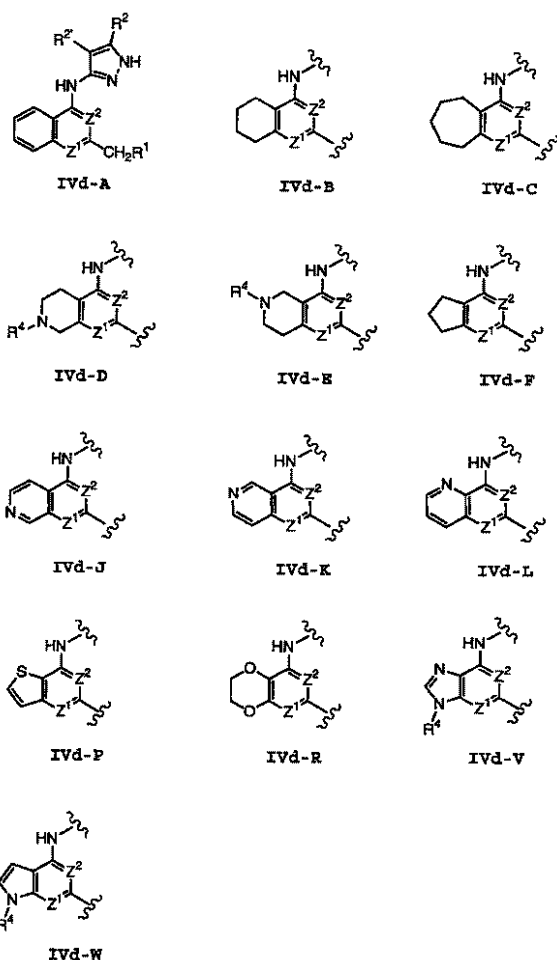
10

20

30

40

【化 4 1】



10

20

30

式IVdのより好ましいピリジン環系としては、IVd-A、IVd-B、IVd-D、IVd-E、IVd-J、IVd-P、およびIVd-V、最も好ましくは、IVd-A、IVd-B、IVd-D、IVd-E、およびIVd-Jが挙げられる。なおより好ましい、式IVdのピリジン環系は、上記のものを含み、ここで、 Z^1 は、窒素であり、そして Z^2 は、CHである。

40

【0404】

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

【0405】

式IVdの好ましい R^y 基としては、 $T - R^3$ または $L - Z - R^3$ が挙げられ、ここでTは、原子価結合またはメチレンであり、Lは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-N(R^4)$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-CO-$ であり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-N(R^4)_2$ 、もし

50

くは -OR である。好ましい R^y 基の例としては、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、t-ブチル、アルコキシアシルアミノ（例えば、メトキシエチルアミノ）、アルコキシアシル（例えば、メトキシメチルもしくはメトキシエチル）、アシルアミノもしくはジアシルアミノ（例えば、エチルアミノもしくはジメチルアミノ）、アシルアミノアルコキシもしくはジアシルアミノアルコキシ（例えば、ジメチルアミノプロピルオキシ）、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル（例えば、フェニルもしくはハロ置換フェニル）が挙げられる。

【0406】

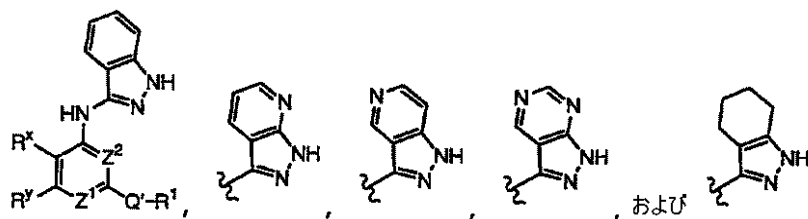
式IVdのR^x基およびR^y基が一緒になって、形成される環は、置換されてもよく、置換されなくてもよい。適切な置換基としては、-R、ハロ、-O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂、-O(CH₂)₂₋₄-R、-OR、-N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂、-N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-R、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-SO₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁴)₂、-SO₂N(R⁴)₂、-OC(=O)R、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂（必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族）、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁴)CON(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、または-OC(=O)N(R⁴)₂が挙げられ、RおよびR⁴は、上記に定義されるとおりである。好ましいR^x/R^y環置換基としては、-ハロ、-R、-OR、-COR、-CO₂R、-CON(R⁴)₂、-CN、-O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂、-O(CH₂)₂₋₄-R、-NO₂、-N(R⁴)₂、-NR⁴COR、-NR⁴SO₂R、-SO₂N(R⁴)₂が挙げられ、ここで、Rは、水素または必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族である。

【0407】

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

【0408】

【化42】



式IVdのR²/R^{2'}縮合環における好ましい置換基としては、以下の1つ以上が挙げられる：-ハロ、-N(R⁴)₂、-C₁₋₄アルキル、-C₁₋₄ハロアルキル、-NO₂、-O(C₁₋₄アルキル)、-CO₂(C₁₋₄アルキル)、-CN、-SO₂(C₁₋₄アルキル)、-SO₂NH₂、-OC(O)NH₂、-NH₂SO₂(C₁₋₄アルキル)、-NHC(O)(C₁₋₄アルキル)、-C(O)NH₂、および-CO(C₁₋₄アルキル)、ここで、(C₁₋₄アルキル)は、直鎖、分枝鎖、または環式のアルキル基である。好ましくは、(C₁₋₄アルキル)基は、メチルである。

【0409】

式IVdのピラゾール環系が単環式である場合、好ましいR²基としては、水素、またはアリール、ヘテロアリールもしくはC₁₋₆脂肪族基から選択される置換された基または置換されていない基が挙げられる。このような好ましいR²基の例としては、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、i-プロピル、シクロペンチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピル、およびベンジルオキシプロピルが挙げられる。好ましいR²

10

20

30

40

50

基は、水素である。

【0410】

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

【0411】

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

10

【0412】

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

20

30

【0413】

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

【0414】

式IVdの好ましいQ'基としては、-C(R^{6'})₂または1,2-シクロプロパンジイルが挙げられ、ここで、各R^{6'}は、水素またはメチルから独立して選択される。より好ましいQ'基は、-CH₂-である。

40

【0415】

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

(a) R^xは、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、またはC₁₋₄脂肪族基であり、そしてR^yは、T-R³またはL-Z-R³であり、ここで、Tは原子価結合またはメチレンであり、そしてR³は、-R、-N(R⁴)₂、または-ORであり；あるいはR^xおよびR^yは、これらの間に介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄、または窒素から選択された、0~2個のヘテロ原子を有する、縮合された、不飽和、または部分的に不飽和の5~6員環を形成し、ここで、R^xおよびR^yによって形成された前記縮合環の各置換可能な環炭素は、オキソ、T-R³またはL-Z-R³によって独立して置換され、そしてR^xおよびR^yによって形成された前記環の各置換可能

50

な環窒素は、 R^4 によって独立して置換される；

(b) R^1 は、 $T - (\text{環} D)$ であり、ここで T は、原子価結合またはメチレン単位であり、そしてここで前記メチレン単位は、必要に応じて、 $-O-$ 、 $-NH$ 、または $-S-$ によって置換される；

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

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

【0416】

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

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

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

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

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

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

【0417】

なおより好ましい式 IVd の化合物は、以下からなる群から選択される 1 つ以上、そしてより好ましくは全ての特徴を有する：

(a) R^x は、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、メチルアミノ、またはアセトアミドであり、そして R^y は、2 - ピリジル、4 - ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、 t - ブチル、アルコキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アルキルアミノアルコキシもしくはジアルキルアミノアルコキシ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル、またはメトキシメチルから選択されるか；あるいは R^x および R^y が、これらの間に介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環、ピリド環、ピペリジノ環、またはシクロヘキソ環を形成し、ここで前記環は、必要に応じて、 $-H$ 、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-COR$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-CN$ 、 $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$ 、 $-O(CH_2)_{2-4}-R$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4COR$ 、 $-NR^4SO_2R$ 、または $-SO_2N(R^4)_2$ で置換され、ここで R は、水素または必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基である；

(b) R^1 は、 $T - (\text{環} D)$ であり、ここで T は、原子価結合であり、そして環 D は、

10

20

30

40

50

- 八口、-CN、-NO₂、-N(R⁴)₂、必要に応じて置換されたC₁-₆脂肪族、
-OR、-C(O)R、-CO₂R、-CONH(R⁴)、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂R、-SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、-N(R⁶)COCH₂N(R⁴)₂、
-N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂、または-N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂から選択される1つまたは2つの基で必要に応じて置換される、5~6員のアリールまたはヘテロアリール環である；

(c) R²は、水素またはアリール、ヘテロアリールもしくはC₁-₆脂肪族基から選択される置換された基または置換されていない基であり、そしてR^{2'}は、水素である；
および

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

10

(e) 環Dは、-八口、-CN、-NO₂、-N(R⁴)₂、必要に応じて置換されたC₁-₆脂肪族基、-OR、-C(O)R、-CO₂R、-CONH(R⁴)、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂R、-SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、-N(R⁶)COCH₂N(R⁴)₂、
-N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂、または-N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂から選択される3個までの置換基によって置換され、ここでRは、水素、C₁-₆脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリール環、または5~6員の複素環式環から選択される；および

(f) Q'は、-CH₂-である。

20

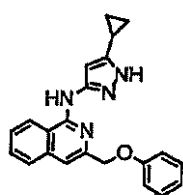
【0418】

式IVdの代表的な化合物が、以下の表12に示される

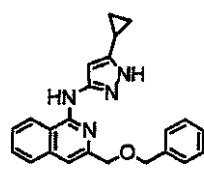
【0419】

【表12】

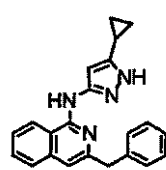
表12



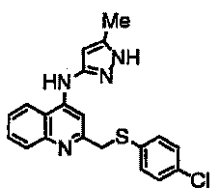
IVd-1



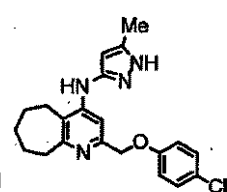
IVd-2



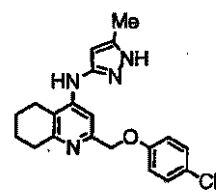
IVd-3



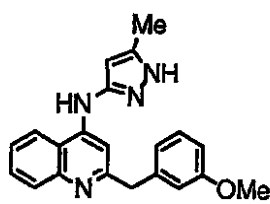
IVd-4



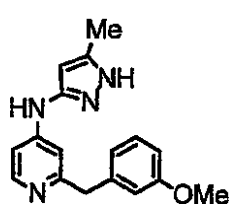
IVd-5



IVd-6



IVd-7



IVd-8

30

40

50

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

【0420】

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

【0421】

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

10

【0422】

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

【0423】

本発明の1つの局面は、必要とする患者におけるグリコーゲン合成を高める方法および/またはグルコースの血中レベルを低下させる方法に関し、この方法は、患者に、治療有効量の式 I V d の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。この方法は、特に糖尿病患者に対して有用である。別の方法は、過剰リン酸化 Tau タンパク質の生成の阻害に関し、これは、アルツハイマー病の進行を止めるかまたは遅くすることにおいて有用である。別の方法は、 τ -カテニンのリン酸化の阻害に関し、これは精神分裂病を処置するために有用である。

20

【0424】

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

【0425】

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

30

【0426】

Aurora-2 または GSK-3 の阻害に関する各前述の方法、またはそれによって緩和される疾患の処置は、好ましくは、上記のような式 I V d の好ましい化合物を用いて実行される。

【0427】

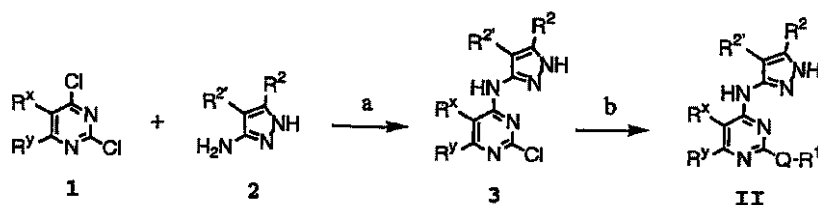
本発明の化合物は、一般スキーム I ~ V II、それに従う一般の方法、および以下の調製の例によって例示されるような、類似化合物についての当業者に公知の方法によって、一般に調製され得る。

40

【0428】

【化43】

スキーム I



50

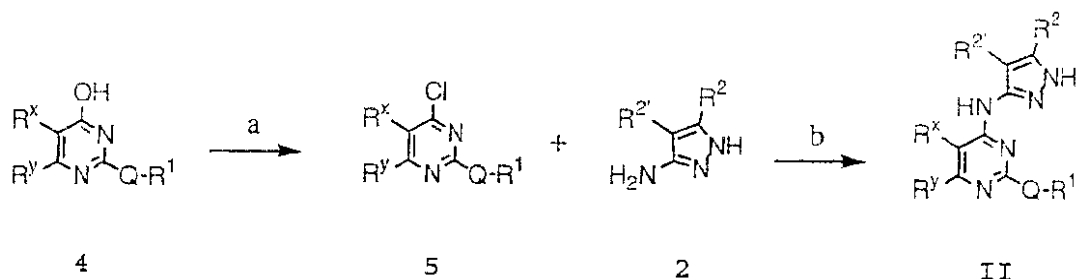
試薬：(a) EtOH、Et₃N、室温；(b) R¹-OH (Q = S、NHもしくはO) または R¹-CH₂-M / 触媒 (Mは、AlもしくはMgもしくはSnであり、触媒 = Pd^oもしくはNi^o) 上記のスキームIは、本化合物の調製のための一般経路を示す。ジクロロ化された開始物質1は、J. Indian. Chem. Soc., 61, 690~693 (1984) または J. Med. Chem., 37, 3828~3833 (1994) で報告される方法に類似した方法を用いて調製され得る。Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 11, 1175~1180, (2000) または J. Het. Chem., 21, 1161~1167, (1984) に記載されるような様式における、アミノピラゾール (またはアミノインダゾール) 2 との1の反応は、可変性のモノクロロ中間体3を提供する。R¹-Qによって3のクロロ基を置換するための条件は、Qリンカー部分の性質に依存し、そして一般にこの分野において公知である。例えば、J. Med. Chem., 38, 14, 2763~2773, (1995) (ここで、Qは、N-リンクである)、または Chem. Pharm. Bull., 40, 1, 227~229, (1992) (S-リンク)、または J. Het. Chem., 21, 1161~1167, (1984) (O-リンク) または Bioorg. Med. Chem. Lett., 8, 20, 2891~2896, (1998) (C-リンク) を参照のこと。

【0429】

(スキームII)

【0430】

【化44】



試薬：(a) POCl₃, Pr₃N, 110 ; (b) EtOH, Et₃N, 室温。

【0431】

上記のスキームIIは、本化合物の調製のための代替的な経路を示す。出発物質4を、類似化合物について記載される様式と同様な様式で調製し得る。Chem. Heterocycl. Compd., 35, 7, 818-820 (1999) (ここで、QはN-結合である)、Indian J. Chem. Sect. B, 22, 1, 37-42 (1983) (N-結合)、Pestic. Sci., 47, 2, 103-114 (1996) (O-結合)、J. Med. Chem., 23, 8, 913-918 (1980) (S-結合)、または Pharmazie, 43, 7, 475-476 (1988) (C-結合) を参照のこと。4の塩素化は、中間体5を与える。J. Med. Chem., 43, 22, 4288-4312 (2000) (QはN-結合である)、Pestic. Sci., 47, 2, 103-114 (1996) (O-結合)、J. Med. Chem., 41, 20, 3793-3803 (1998) (S-結合)、または J. Med. Chem., 43, 22, 4288-4312 (2000) (C-結合) を参照のこと。本発明の化合物を提供するためのアミノピラゾール (またはアミノインダゾール) 2を用いた中間体5における4-Cl基の置換を、類似化合物について公知の方法に従って実施し得る。J. Med. Chem., 38, 14, 2763-2773 (1995) (ここで、QはN-結合である)、Bioorg. Med. Chem. Lett., 7, 4, 421-424 (1997) (O-結合)、Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 8, 7

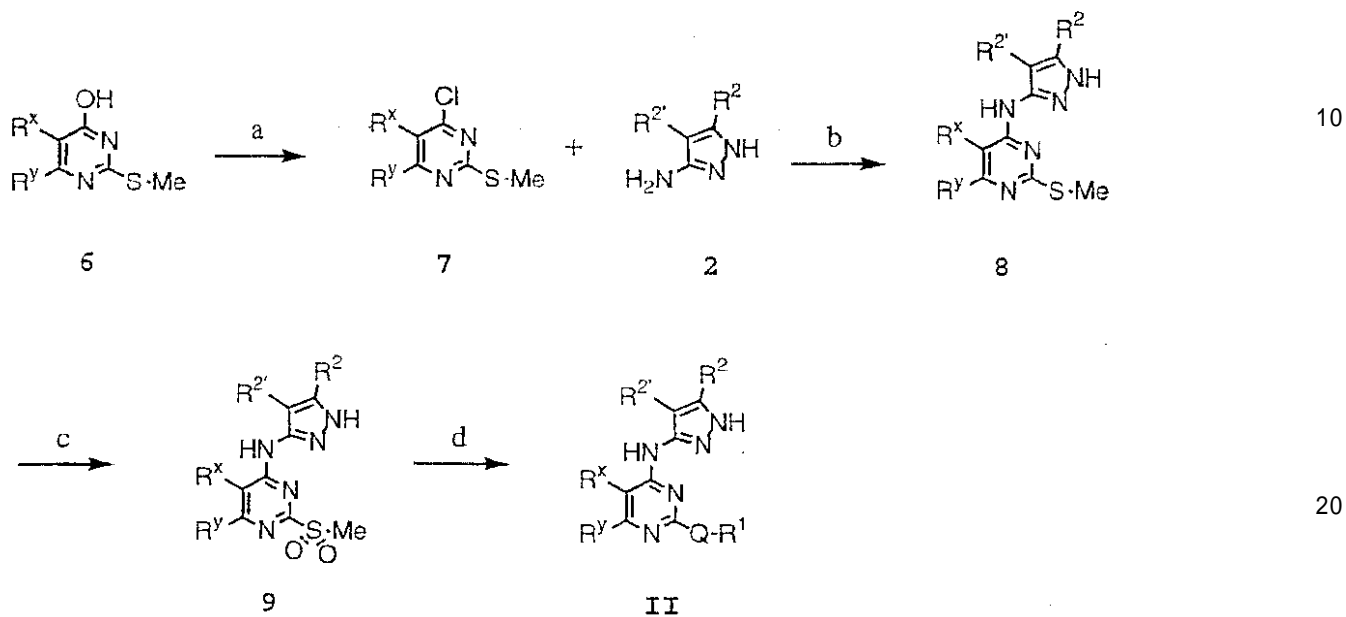
03-706(2000)(S-結合)、またはJ. Med. Chem., 41, 21, 4021-4035(1998)(C-結合)を参照のこと。

【0432】

(スキームIII)

【0433】

【化45】



試薬：(a) POCl_3 ；(b) EtOH , Et_3N , 室温；(c) オキソン(Oxone)；(d) $\text{R}^1\text{-QH}$ ($\text{Q} = \text{S}$, NH または O)または $\text{R}^1\text{-CH}_2\text{-M}$ /触媒 (M は Al または Mg または Sn であり、触媒は Pd^0 または Ni^0 である)。

【0434】

上記のスキームIIIは、本化合物を調製するための別の代替的な経路を示す。出発物質6を、塩素化して中間体7を与え得る。アミノピラゾール(またはアミノインダゾール)2を用いた7中の4-クロロ基の置換は、中間体8を与え、中間体8は、メチルスルファニル基が酸化されると、メチルスルホン9を与える。9のメチルスルホニル基を、 $\text{R}^1\text{-QH}$ で容易に置換して、所望される生成物Iを与え得る。J. Am. Chem. Soc., 81, 5997-6006(1959)(ここで、QはN-結合である)またはBioorg. Med. Chem. Lett., 10, 8, 821-826(2000)(S-結合)を参照のこと。

【0435】

(スキームIV)

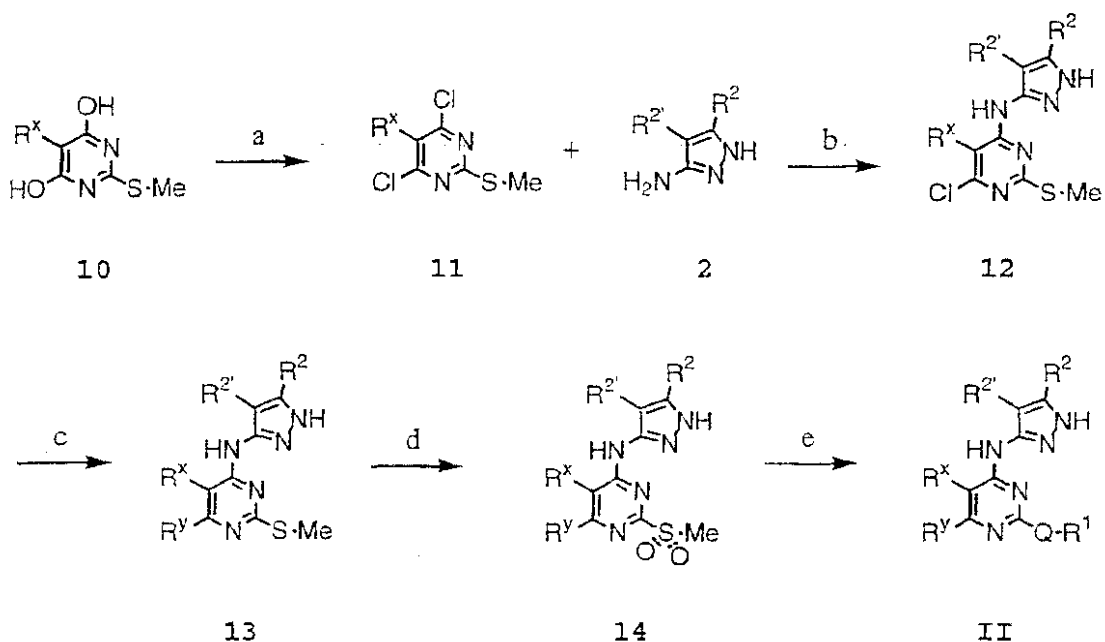
【0436】

10

20

30

【化 4 6】



10

20

試薬：(a) POCl_3 ；(b) EtOH ， Et_3N ，室温；(c) $\text{R}^y\text{-H}$ ($\text{R} = \text{S}$ ， NH または O)；(d) オキシソ；(e) $\text{R}^1\text{-QH}$ ($\text{Q} = \text{S}$ ， NH または O)または $\text{R}^1\text{-CH}_2\text{-M}$ / 触媒 (M は Al または Mg または Sn であり、触媒は Pd^0 または Ni^0 である)。

【0437】

上記のスキームIVは、本化合物の調製のための一般的な経路を示し、ここで、 R^y は、窒素、酸素または硫黄のヘテロ原子を介してピリミジンコアに結合されている基である。出発の4,6-ジヒドロキシ-2-メチルスルファニルピリミジン10を、*J. Med. Chem.*，27, 12, 1621-1629 (1984)に記載されるように調製し得る。中間体11のクロロ基を、米国特許第2585906号 (ICI, 1949)中に報告される手順と同様な手順に従って、アミノピラゾール(またはアミノインダゾール)2で、次いで、別のアミン(またはアルコールもしくはチオール)で順次置換し得る。次いで、13のメチルスルファニル基を、酸化して、メチルスルホン14を与え得る。14のメチルスルホニル基の置換は、所望の生成物IIを与える。

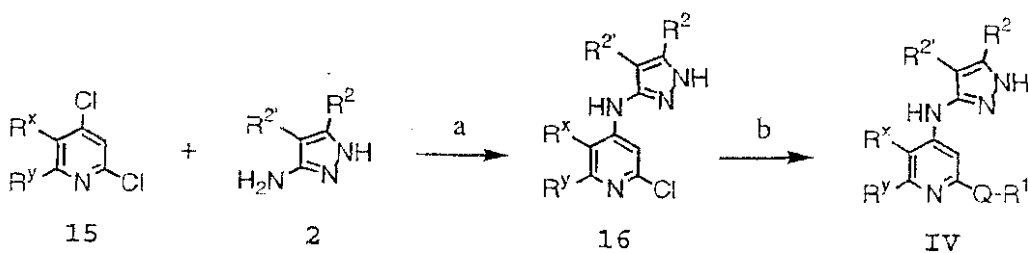
30

【0438】

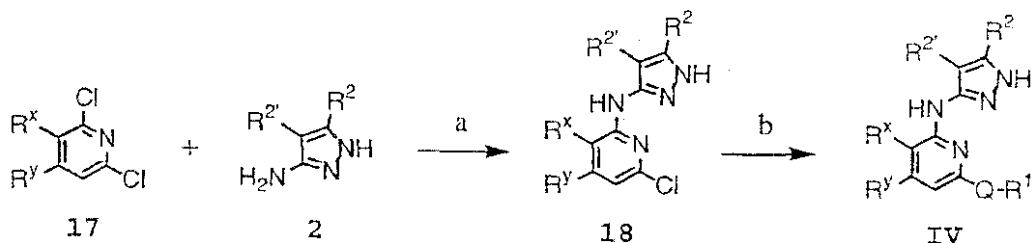
(スキームV)

【0439】

【化 4 7】



10



上記のスキーム V は、式 IV a、IV b、IV c、および IV d の化合物の調製についての一般的な経路を示す。工程 (a) および工程 (b) は、上記のスキーム I において記載される対応する工程に類似する。Indian J. Chem. Sect. B, 34, 9, 1995, 778 - 790; J. Chem. Soc., 1947, 899 - 905; J. Chem. Soc., 34, 9, 1948, 777 - 782; および Indian J. Chem., 1967, 467 - 470 を参照のこと。

20

【0440】

上記スキーム I ~ IV に示される合成的な変換は、以下の方法によってさらに例示される。

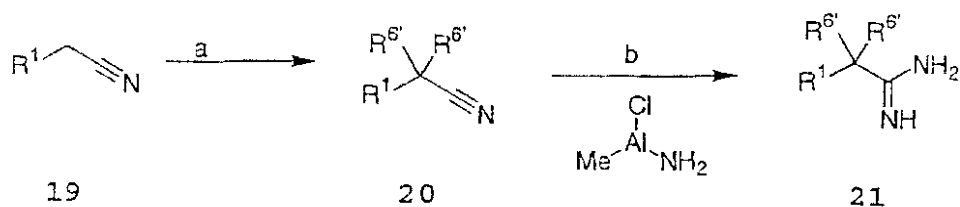
【0441】

(スキーム VI)

【0442】

30

【化 4 8】



上記のスキーム VI は、Q が $-\text{C}(\text{R}^{6'})_2-$ である化合物を調製するために使用されるアリールグアニジン中間体を調製するための一般的な経路を示す。化合物 20 を調製するための工程 (a) での 19 のモノアルキル化またはビスアルキル化を、Jeffery, J. E. ら, J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1996 (21) 2583 - 2589; Gnecco, D. ら, Org. Prep. Proced. Int., 1996, 28 (4), 478 - 480; Fedorynski, M. および Janczyk, A., Org. Prep. Proced. Int., 1995, 27 (3), 355 - 359; Suzuki, S. ら, Can. J. Chem., 1994, 71 (2) 357 - 361; および Prasad, G. ら, J. Org. Chem., 1991, (25), 7188 - 7190 により記載される方法と実質的に同様な方法を使用することによって達成し得る。化合物 20 から化合物 21 を調製するための工程 (b) の方法を、Mo

40

50

ss, R. S., *Tetrahedron Lett*, 1995, (48), 8761-8764 および Garigipati, R., *Tetrahedron Lett*, 1990, (14), 1969-1972 により記載される方法と実質的に同様な方法を使用することによって達成し得る。

【0443】

次いで、スキームVIに従って調製されるアリールグアニジン中間体を、上記のスキームI~Vに記載される方法および当業者に公知の方法によって本発明の化合物を調製するために使用し得る。

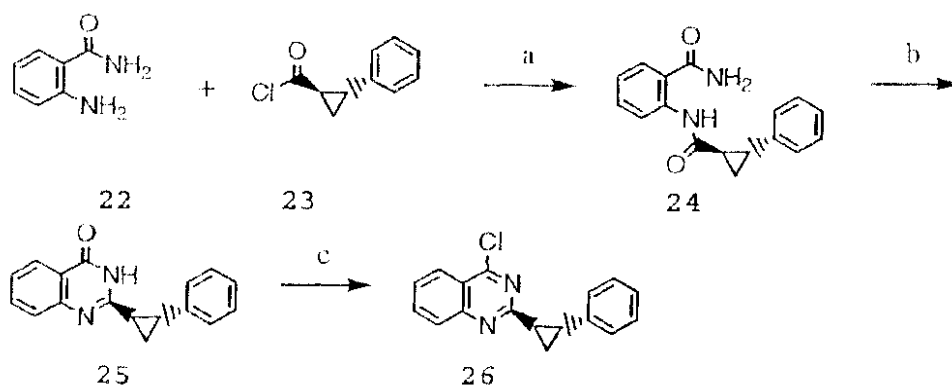
【0444】

(スキームVII)

10

【0445】

【化49】



20

上記のスキームVIIは、Qが1, 2-シクロプロパンジイルである式IIの化合物を調製するために使用され得る一般的な方法を示す。次いで、化合物26を、上記のスキームI工程(b)に記載される方法を使用して、所望されるアミノ-ピラゾール化合物を調製するために使用し得る。

【0446】

(方法A) エタノール(220 mL)中の2, 4-ジクロロキナゾリン(12.69 g、63 mmol)および3-アミノ-5-メチルピラゾール(6.18 g、63 mmol)の溶液に、トリエチルアミン(8.13 mL、63 mmol)を添加し、そして反応混合物を、室温で3時間攪拌する。次いで、淡黄色の沈殿物を濾過により収集し、冷エタノールで洗浄し、そして減圧下で乾燥して、(2-クロロキナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

30

【0447】

上記で調製された(2-クロロキナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(155 mg、0.6 mmol)および3-クロロアニリン(0.316 mL、2.99 mmol)を、tert-ブタノール(3 mL)中で20時間にわたって還流する。この混合物を、減圧下で濃縮し、そして残渣を、EtOH/H₂O(1 mL/3 mL)中に懸濁する。K₂CO₃(83 mg、0.6 mmol)を添加して、そして懸濁液を、室温で2時間攪拌する。形成される固体を収集し、そして減圧下で乾燥して、生成物[2-(3-クロロフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

40

【0448】

(方法B) THF(2 mL)中の水素化ナトリウム(45 mg、1.12 mmol)を、3-メトキシフェノール(0.94 g、7.6 mmol)で処理し、そして反応混合物を発泡しなくなるまで攪拌する。THFを減圧下で除去し、そして上記で調製された(2-クロロキナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(150 mg、0.51 mmol)を添加する。反応混合物を、100 で20時間

50

攪拌し、次いで、 K_2CO_3 水溶液中に注ぎ、そして室温で2時間攪拌する。形成される固体を収集し、そしてエタノールから再結晶して、生成物[2-(3-メトキシフェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

【0449】

(方法C) オキシ塩化リン(10 mL)中の4-ヒドロキシ-2-フェノキシメチルキナゾリン(2 g、7.93 mmol)の溶液に、トリプロピルアミン(3.02 mL、15.8 mmol)を添加し、そして反応混合物を、110 で30分間加熱する。過剰なオキシ塩化リンを減圧下でエバポレートし、残渣を氷冷 $NaHCO_3$ 水溶液に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出する。有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、濾過し、そしてエバポレートする。得られた残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、ヘキサン/AcOEt 勾配)で精製して、4-クロロ-2-フェノキシメチルキナゾリンを得る。

10

【0450】

THF(30 mL)中の上記4-クロロ-2-フェノキシメチルキナゾリン(0.5 g、1.85 mmol)の溶液に、3-アミノ-5-シクロプロピルピラゾール(0.47 g、3.69 mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を65 で24時間加熱する。溶媒をエバポレートし、そしてエタノールを添加する。白色固体が生成され、そしてこれを濾過により収集し、そして減圧下で乾燥して、(5-cシクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェノキシメチル-キナゾリン-4-イル)-アミンを得る。

20

【0451】

(方法D) THF(5 mL)中の上記の調製した(2-クロロキナゾリン-4-イル)-(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(123 mg、0.43 mmol)の溶液に、 $NiCl_2(dppp)$ (12 mg、 $2.1 \cdot 10^{-5}$ mol)、続いてTHF中の1M 塩化ベンジルマグネシウム(2.15 mL、2.15 mmol)を添加する。この溶液を50 で20時間加熱し、次いで、反応混合物を NH_4Cl 水溶液でクエンチし、そして生成物を酢酸エチル中で抽出する。この溶媒をエバポレートし、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望される(2-ベンジル-キナゾリン-4-イル)-(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

30

【0452】

(方法E) (2-クロロキナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(200 mg、0.77 mmol)および4-アセトアミドチオフェノール(644 mg、3.85 mmol)の溶液を、tert-ブタノール(3 mL)中で20時間にわたって還流する。この混合物にジエチルエーテル(10 mL)を添加し、そして固体が形成され、この固体を濾過により収集する。この固体をEtOH/ H_2O 1 mL/3 mL中に懸濁し、次いで K_2CO_3 (110 mg、0.8 mmol)を添加し、そしてこの懸濁液を室温で2時間攪拌する。固体が形成され、そしてこれを収集し、そして減圧下で乾燥して、生成物[2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

40

【0453】

(方法F) DMF(10 mL)中の2,4-ジクロロ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン(500 mg、2.46 mmol)および3-アミノ-5-シクロプロピルピラゾール(303 mg、2.46 mmol)の溶液に、トリエチルアミン(0.357 mL、2.56 mmol)、続いてヨウ化ナトリウム(368 mg、2.46 mmol)を添加し、そして反応混合物を、90 で20時間加熱する。反応混合物を、酢酸エチルと飽和 $NaHCO_3$ 水溶液との間で分配する。有機層をブラインで洗浄し、そして減圧下でエバポレートする。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、ヘキサン/AcOEt 勾配)により精製して、(2-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

50

【0454】

上記で調製された(2-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを、方法Lに記載されるように2-ナフタレンメルカプタンと反応させて、所望の(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(ナフタレン-2-イルスルファニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル]-アミンを得る。

【0455】

(方法G) THF/水(1/1、10mL)の混合物中の(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(3-メトキシカルボニルフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン(110mg、0.26mmol)の溶液を、1M LiOH(0.75mL、0.75mmol)で処理する。この混合物を室温で20時間攪拌し、次いで1M HCl(0.75mL、0.75mmol)で中和する。固体が形成され、そしてこれを濾過により収集して、所望の[2-(3-カルボキシフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]- (5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

10

【0456】

(方法H) ジクロロエタン(3mL)中の[2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-7-メトキシ-キナゾリン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(23mg、5.54 \cdot 10⁻⁵mol)の溶液を、ジクロロメタン中の1M BBr₃(222 μ L、2.21 \cdot 10⁻⁴)で処理する。この混合物を、DCM中の1M BBr₃(222 μ L、2.21 \cdot 10⁻⁴mol)を添加する前に、80 $^{\circ}$ Cで4時間加熱する。この反応混合物を、80 $^{\circ}$ Cでさらに3時間加熱する。溶媒をエバポレートし、そして残留するBBr₃をクエンチするために、メタノールを残渣に添加する。この溶媒を減圧下でエバポレートし、そしてこの操作を3回繰り返す。1M HCl(2mL)を固体残渣に添加し、そして懸濁液を室温で15時間攪拌する。固体を濾過により収集し、そして水/EtOH混合物(3/1、8mL)中に懸濁する。この混合物を、NaHCO₃で中和し、そして室温で2時間攪拌する。次いで、この固体を濾過により収集し、水およびジエチルエーテルでリンスして、所望の[2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-7-ヒドロキシ-キナゾリン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

20

30

【0457】

(方法I) DMF(1mL)中の[2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-7-ヒドロキシ-キナゾリン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(32mg、7.87 \cdot 10⁻⁵mol)の溶液に炭酸カリウム(65mg、4.72 \cdot 10⁻⁴mol)を添加し、そしてこの反応混合物を80 $^{\circ}$ Cまで加熱する。次いで、N-(3-クロロプロピル)モルホリン(39mg、2.36 \cdot 10⁻⁴mol)を添加し、そして混合物を80 $^{\circ}$ Cで4時間攪拌し、室温まで冷却し、そして溶媒をエバポレートする。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の[2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-キナゾリン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

40

【0458】

(方法J) メタノール(5mL)中の[2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-7-ニトロキナゾリン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(147mg、3.38 \cdot 10⁻⁴mol)の溶液にPd/C 10%(40mg)を添加し、そして反応混合物をバルーン圧力で水素を用いて45 $^{\circ}$ Cで20時間処理する。この触媒を、セライトのパッドを通して濾過し、次いでこれを希塩酸で洗浄する。合わせた黄色の濾液をエバポレートし、そして得られた固体残渣をメタノールから結晶化して、所望の[2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-7-ヒドロキシアミノキナゾリン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る

50

。

【0459】

(方法K) [2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-7-ニトロキナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(182 mg、 $4.18 \cdot 10^{-4}$ mol)を、EtOH/水/AcOH混合物(25/10/1、36 mL)中に溶解し、そして反応物を90 で加熱する。鉄粉(93 mg)を添加し、そしてこの混合物を90 で4時間攪拌し、室温まで冷却し、そしてセライトのパッドを通して濾過する。このパッドをメタノールで洗浄し、そして合わせた濾液を減圧下で濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、DCM/MeOH 勾配)により精製して、所望の[2-(4-アセトアミド-フェニルスルファニル)-7-アミノキナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

10

【0460】

(方法L) DMF(7 mL)中の2,4-ジクロロ-6-フェニル-ピリミジン(300 mg、 1.33 mmol)および3-アミノ-5-メチルピラゾール(129 mg、 1.33 mmol)の溶液に、トリエチルアミン(195 μ L、 1.40 mmol)、続いてヨウ化ナトリウム(200 mg、 1.33 mmol)を添加し、そして反応混合物を90 で15時間攪拌する。得られた溶液を、酢酸エチルと水との間で分配し、そして有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、次いで減圧下で濃縮する。残渣をメタノール中で粉碎し、そして得られた白色固体を濾過により収集して、(2-クロロ-6-フェニル-ピリミジン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(236 mg、62%)を得る。

20

【0461】

上記で調製した(2-クロロ-6-フェニル-ピリミジン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(60 mg、 0.21 mmol)を、tert-ブタノール(5 mL)中の4-アセトアミドチオフェノール(176 mg、 1.05 mmol)と合わせ、そしてこの混合物を20時間、還流しながら加熱する。この反応混合物を室温まで冷却し、そして酢酸エチルとNaHCO₃水溶液との間で分配する。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、そして減圧下で濃縮する。得られた残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、DCM/MeOH 勾配)によって精製して、[2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-6-フェニル-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(74 mg、85%)を得る。

30

【0462】

(方法M) EtOH/水の混合物(1/1、140 mL)中の4,6-ジヒドロキシメルカプトピリミジン(8 g、 55 mmol)の懸濁液に、NaOH(2.33 g、 58.3 mmol)、続いて塩化4-メトキシベンジル(7.90 mL、 58.3 mmol)を添加する。この溶液を60 で1.5時間、次いで室温でさらに6時間攪拌する。得られた白色沈殿物を濾過により収集して、4,6-ジヒドロキシ-2-(4-メトキシ-ベンジルスルファニル)-ピリミジンを得る。

40

【0463】

上記で調製した4,6-ジヒドロキシ-2-(4-メトキシ-ベンジルスルファニル)-ピリミジン(2.5 g、 9.46 mmol)をPOCl₃(20 mL)中に懸濁し、そしてトリプロピルアミン(3.60 mL、 18.9 mmol)をこの混合物に滴下する。次いで、この反応を110 で4時間加熱する。褐色溶液を室温まで冷却し、そして溶媒をエバポレートする。残渣を氷冷NaHCO₃に注ぎ、次いで生成物を酢酸エチルで抽出する。有機相をMgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン/AcOEt 勾配)により精製して、4,6-ジクロロ-2-(4-メトキシ-ベンジルスルファニル)-ピリミジンを得る。

【0464】

BuOH(20 mL)中の上記で調製した4,6-ジクロロ-2-(4-メトキシ-ベ

50

ンジルスルファニル) - ピリミジン (9 1 5 m g、 3 . 0 4 m m o l) および 3 - アミノ - 5 - メチルピラゾール (3 1 0 m g、 3 . 1 9 m m o l) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0 . 5 6 m L、 3 . 1 9 m m o l)、続いてヨウ化ナトリウム (4 5 5 m g、 3 . 0 4 m m o l) を添加する。この反応混合物を 1 2 0 で 1 5 時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂、ヘキサン / A c O E t 勾配) により精製して、[6 - クロロ - 2 - (4 - メトキシ - ベンジルスルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミンを得る。

【 0 4 6 5 】

1 - メチルピペラジン (1 0 m L) 中の上記で調製された [6 - クロロ - 2 - (4 - メトキシ - ベンジルスルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (5 0 0 m g、 1 . 3 8 m m o l) を 1 3 0 で 1 5 時間加熱する。次いで、溶媒を減圧下で除去し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂、ジクロロメタン / M e O H 勾配) により精製して、所望の生成物 [2 - (4 - メトキシ - ベンジルスルファニル) - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミンを得る。

10

【 0 4 6 6 】

(方法 N) ジクロロエタン (5 m L) 中の [2 - (4 - アセトアミド - フェニル - スルファニル) - 6 - (4 - メトキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (1 0 0 m g、 2 . 2 4 . 1 0 ⁻⁴ m o l) の溶液を、DCM中の 1 M B B r ₃ (8 9 6 μ L、 8 . 9 6 . 1 0 ⁻⁴ m o l) で処理する。次いで、この混合物を、DCM中の 1 M B B r ₃ (8 9 6 μ L、 8 . 9 6 . 1 0 ⁻⁴ m o l) を添加する前に、8 0 で 4 時間加熱する。次いで、この反応混合物を、8 0 でさらに 3 時間加熱する。溶媒をエバポレートし、そしてあらゆる残留する B B r ₃ をクエンチするために、メタノールを残渣に添加する。溶媒を減圧下でエバポレートし、そしてこのエバポレーション工程を 3 回繰り返す。1 M H C l (8 m L) を固体残渣に添加し、そして懸濁液を室温で 1 5 時間攪拌する。固体を濾過により収集し、そして水 / E t O H の混合物 (3 / 1 2 4 m L) 中に懸濁する。この混合物を N a H C O ₃ で中和し、そして室温で 2 時間攪拌する。次いで、固体を濾過により収集し、水およびジエチルエーテルでリンスして、[2 - (4 - アセトアミド - フェニル - スルファニル) - 6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミンを得る。

20

30

【 0 4 6 7 】

D M F (3 m L) 中の上記で調製した [2 - (4 - アセトアミド - フェニル - スルファニル) - 6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (7 0 m g、 1 . 6 2 . 1 0 ⁻⁴ m o l) の溶液に、炭酸カリウム (1 3 4 m g、 9 . 7 1 . 1 0 ⁻⁴ m o l) を添加する。この反応混合物を、塩酸 1 - ジメチルアミノ - 3 - クロロプロパン (7 7 m g、 4 . 8 6 . 1 0 ⁻⁴ m o l) を添加する前に、8 0 まで加熱する。この混合物を 8 0 で 4 時間攪拌し、室温まで冷却し、そして溶媒をエバポレートする。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 { 2 - (4 - アセトアミド - フェニル - スルファニル) - 6 - [4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - フェニル] - ピリミジン - 4 - イル } - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミンを得る。

40

【 0 4 6 8 】

(方法 O) T H F (1 0 0 m L) 中の [6 - メトキシカルボニル - 2 - (4 - プロピオニルアミノ - フェニル - スルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (2 g、 4 . 8 5 m m o l) の溶液に、水素化ホウ素リチウム (0 . 3 2 g、 1 4 . 5 m m o l) を添加する。この反応混合物を 5 0 で 1 . 5 時間攪拌する。次いで、この反応を希塩酸でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和 N a H C O ₃ 水溶液およびブラインで順次洗浄し、M g S O ₄ で乾燥し

50

、そしてエバポレートする。固体残渣を酢酸エチル中で粉砕し、そして得られた白色固体を濾過により収集して、所望の生成物 [6 - ヒドロキシメチル - 2 - (4 - プロピオニルアミノ - フェニル - スルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミンを得る。

【 0 4 6 9 】

(方法 P) BuOH (6 0 m L) 中の 4 , 6 - ジクロロ - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン (5 g , 2 5 . 6 m m o l) および 3 - アミノ - 5 - メチルピラゾール (2 . 6 1 g , 2 6 . 9 m m o l) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (4 . 6 9 m L , 2 6 . 9 m m o l) 、続いてヨウ化ナトリウム (3 . 8 4 g , 2 5 . 6 m m o l) を添加する。この反応混合物を 1 2 0 で 1 5 時間攪拌する。次いで、溶媒を減圧下で除去し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー (Si O ₂ 、ヘキサン / AcOEt 勾配) により精製して、 [6 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミンを得る。

10

【 0 4 7 0 】

上記で調製した [6 - クロロ - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (2 . 4 2 g , 9 . 4 6 m m o l) を、モルホリン (1 0 m L) 中、 1 3 0 で 1 5 時間加熱する。次いで、溶媒を減圧下で除去し、そして固体残渣を EtOH 中で粉砕し、そして濾過により収集して、 [2 - メチルスルファニル - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミンを得る。

20

【 0 4 7 1 】

MeOH (1 0 m L) 中の上記で調製した [2 - メチルスルファニル - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (5 0 0 m g , 1 . 6 3 m m o l) の懸濁液に、水 (1 0 m L) 中のオキソン (3 . 0 g) の溶液を添加する。この反応混合物を室温で 1 5 時間攪拌し、そして大部分の溶媒をエバポレートする。残渣を DCM と飽和 NaHCO₃ 水溶液との間で分配する。有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、濾過し、そしてエバポレートする。残渣を MeOH 中で粉砕し、そして得られた白色固体を濾過により収集して、 [2 - メチルスルホニル - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミンを得る。

30

【 0 4 7 2 】

上記で調製した [2 - メチルスルホニル - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (1 7 8 m g , 0 . 5 2 m m o l) および 4 - アセトアミドチオフェノール (1 7 6 m g , 1 . 0 5 m m o l) を、tert - ブタノール (5 m L) 中で 2 0 時間にわたって還流する。反応混合物を室温まで冷却し、そして酢酸エチルと NaHCO₃ 水溶液との間で分配する。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、そして減圧下で濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 [2 - (4 - アセトアミドフェニルスルファニル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミンを得る。

40

【 0 4 7 3 】

本明細書中に記載される本発明がより完全に理解され得るために、以下の実施例を説明する。これらの実施例は、説明の目的のみのためであり、そしてどのような様式においても本発明を制限するとは解釈されるべきでないことは理解されるべきである。

【 実施例 】**【 0 4 7 4 】**

(合成実施例) 以下の HPLC 法を、以下に述べる合成実施例に指定されるような化合物の分析に使用した。本明細書中で使用される場合、用語「R_t」とは、指定された HPLC 法を使用して、化合物に関して観察される保持時間をいう。

【 0 4 7 5 】

50

(HPLC法A) カラム：C18、3 μ m、2.1 \times 50mm、Jones Chromatographyによる「Lighting」。

【0476】

勾配：4分間にわたる100%水(1%アセトニトリル、0.1%TFAを含有する)~100%アセトニトリル(0.1%TFAを含有する)、100%アセトニトリルで1.4分間保持し、そして初期条件に戻る。総実行時間は7.0分間。流速：0.8mL/分。

【0477】

(HPLC法B) カラム：C18、5 μ m、4.6 \times 150mm、Raininによる「Dynamax」。

10

【0478】

勾配：20分間にわたる100%水(1%アセトニトリル、0.1%TFAを含有する)~100%アセトニトリル(0.1%TFAを含有する)、100%アセトニトリルで7.0分間保持し、そして初期条件に戻る。総実行時間は31.5分間。流速：1.0mL/分。

【0479】

(HPLC法C) カラム：シアノ(Cyano)、5 μ m、4.6 \times 150mm、Varianによる「Microsorb」。

【0480】

勾配：20分間にわたる99%水(0.1%TFA)、1%アセトニトリル(0.1%TFAを含有する)~50%水(0.1%TFA)、50%アセトニトリル(0.1%TFAを含有する)、8.0分間保持し、そして初期条件に戻る。総実行時間は30分間。流速：1.0mL/分。

20

【0481】

(HPLC法D) カラム：Waters(YMC)ODS-AQ 2.0 \times 50mm、S5、120A。

【0482】

勾配：5.0分間にわたる90%水(0.2%ギ酸)、10%アセトニトリル(0.1%ギ酸を含有する)~10%水(0.1%ギ酸)、90%アセトニトリル(0.1%ギ酸を含有する)、0.8分間保持し、そして初期条件に戻る。総実行時間は7.0分間。流速：1.0mL/分。

30

【0483】

(HPLC法E) カラム：50 \times 2.0mm、Hypersil C18 BDS；5 μ m。

【0484】

勾配：2.1分間にわたる100%水(0.1%TFA)~5%水(0.1%TFA)、95%アセトニトリル(0.1%TFAを含有する)の溶離、2.3分後に初期条件に戻る。

【0485】

流速：1mL/分。

40

【0486】

(実施例1)((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニルスルファニル-キナゾリン-4-イル)-アミン(IIa-1))：上記の方法Eと類似の様式で調製し、淡黄色の固体(融点>300(dec.))を得た；

【0487】

【化50】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.07(3H, s), 5.54(1H, s), 7.38(1H, m), 7.56-7.45(4H, m), 7.65(2H, m), 7.73 (1H, m), 8.55(1H, d), 10.43(1H, s), 12.05(1H, br s); IR (固体) 3259, 3170, 3109, 1618, 1594, 1565, 1525, 1476; MS 334.0 (M+H)⁺

(実施例2) ([2-(4-クロロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIa-2)): 上記の方法Eと類似の様式で調製し、淡黄色の固体(融点259-260)を得た;

10

【0488】

【化51】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.12 (3H, s), 5.40 (1H, s), 7.60 (1H, t), 7.64 (2H, d), 7.76 (3H, d), 7.92 (1H, t), 8.70 (1H, d) 11.50 (1H, br s); IR (固体) 1627, 1606, 1557, 1484, 1473, 1433, 1400, 1339, 1286, 1219; MS 368.0 (M+H)⁺

20

(実施例3) ([2-(2,4-ジクロロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIa-3)): 上記の方法Eと類似の様式で調製し、淡黄色の固体(融点258-259)を得た;

【0489】

【化52】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.12 (3H, s), 5.40 (1H, s), 7.54 (1H, t), 7.63 (1H, m), 7.68 (1H, d), 7.86 (1H, t), 7.92 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.66 (1H, d) 11.20 (1H, br s); IR (固体) 1623, 1610, 1551, 1488, 1435, 1410, 1339, 1284, 1217; MS 402.0 (M+H)⁺

30

(実施例4) ([2-(4-メトキシフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIa-4)): 上記の方法Eと類似の様式で調製し、淡黄色の固体(融点264-268)を得た;

【0490】

【化53】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.04 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.43 (1H, s), 7.12 (2H, d), 7.53 (1H, t), 7.61 (3H, d), 7.84 (3H, t), 8.63 (1H, d), 11.09 (1H, br s), 12.30 (1H, br s); IR (固体) 1622, 1598, 1552, 1492, 1404, 1340, 1292, 1249, 1219, 1171, 1161; MS 364.1 (M+H)⁺

40

(実施例5) ([2-(2-エチルフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]

50

- (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 5)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、淡黄色の固体 (融点 2 0 5 - 2 0 8) を得た ;

【 0 4 9 1 】

【 化 5 4 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.05

(3H, s), 5.19 (1H, s), 7.38 (1H, t), 7.52-7.64 (3H, m),

7.68 (2H, d), 7.90 (1H, t), 8.68 (1H, d); IR (固体)

3262, 2967, 1632, 1605, 1558, 1492, 1434, 1403, 1344,

1294, 1224, 1162; MS 362.1 (M+H)⁺

10

(実施例 6) ({ 2 - [2 , 4 - ビス (トリフルオロメチル) フェニルスルファニル] - キナゾリン - 4 - イル } - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 6)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、淡黄色の固体 (融点 > 3 0 0) を得た ;

【 0 4 9 2 】

【 化 5 5 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 1.98 (3H, s), 5.37 (1H, s), 7.50

(1H, t), 7.59 (2H, d), 7.84 (1H, d), 8.32 (1H, s), 8.40

(2H, s), 8.66 (1H, d), 10.73 (1H, br s); IR (固体)

1628, 1603, 1577, 1548, 1512, 1493, 1448, 1417, 1354,

1275, 1196, 1124; MS 470.1 (M+H)⁺

20

(実施例 7) ([2 - (2 - クロロフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - 5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 7)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、淡黄色の固体 (融点 2 6 2 - 2 6 3) を得た ;

【 0 4 9 3 】

【 化 5 6 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.05

(3H, s), 5.35 (1H, s), 7.52 (2H, t), 7.65 (2H, m), 7.74

(1H, d), 7.83 (1H, t), 7.88 (1H, d), 8.62 (1H, d), 10.97

(1H, br s); IR (固体) 1621, 1603, 1569, 1544, 1491;

1448, 1400, 1376, 1336, 1288, 1208; MS 368.0 (M+H)⁺

30

40

(実施例 8) ([2 - (2 , 3 - ジクロロフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 8)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、淡黄色の固体 (融点 > 3 0 0) を得た ;

【 0 4 9 4 】

【化57】

 $^1\text{H NMR (DMSO) } \delta$

2.05 (3H, s), 5.34 (1H, s), 7.50 (2H, m), 7.60 (1H, d),
 7.75 (1H, t), 7.88 (2H, m), 8.62 (1H, d), 10.72 (1H, br
 s); IR (固体) 1632, 1609, 1561, 1532, 1492, 1432, 1400,
 1380, 1345, 1298, 1228, 1162, 1125; MS 402.0 (M+H)⁺

(実施例9) ([2-(3-クロロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]
 -(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIa-9)): 上記の方法
 Eと類似の様式で調製し、淡黄色の固体(融点248-249)を得た;

10

【0495】

【化58】

 $^1\text{H NMR (DMSO) } \delta$ 2.05

(3H, s), 5.42 (1H, s), 7.55 (2H, m), 7.66 (3H, m), 7.81
 (1H, s), 7.85 (1H, t), 8.62 (1H, d), 11.10 (1H, br s); IR
 (固体) 1628, 1611, 1551, 1487, 1432, 1410, 1341, 1292,
 1217, 1165; MS 368.0 (M+H)⁺

20

(実施例10) ([2-(1-メチルイミダゾール-2-イルスルファニル)-キナゾ
 リン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIa-1
 0)): 上記の方法Eと類似の様式で調製し、オフホワイトの固体(融点255-256
)を得た;

【0496】

【化59】

 $^1\text{H NMR (DMSO) } \delta$

2.19 (3H, s), 3.59 (1H, s), 5.51 (1H, s), 7.18 (1H, s),
 7.45 (1H, t), 7.57 (1H, s), 7.59 (1H, d), 7.77 (1H, t),
 8.57 (1H, d), 10.57 (1H, s), 12.13 (1H, br s); IR (固体)
 1628, 1565, 1550, 1532, 1492, 1430, 1376, 1333, 1292,
 1278, 1211; MS 338.2 (M+H)⁺

30

(実施例11) ([2-(2-ヒドロキシフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-
 イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIa-11)): 上記
 の方法Eと類似の様式で調製し、淡黄色の固体(融点273-275)を得た;

40

【0497】

【化60】

 $^1\text{H NMR (DMSO) } \delta$ 2.06

(3H, s), 5.41 (1H, s), 6.99 (1H, t), 7.07 (1H, d), 7.50
 (1H, t), 7.57-7.62 (2H, m), 7.73 (1H, d), 7.94 (1H, t),
 8.71 (1H, d), 10.29 (1H, br s), 11.66 (1H, br s); IR
 (固体) 1623, 1597, 1552, 1485, 1442, 1404, 1354, 1341,
 1289, 1221, 1165; MS 350.1 (M+H)⁺

50

(実施例 12) ([2-(2,4-ジフルオロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-12)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、淡黄色の固体 (融点 256 - 258) を得た ;
【0498】
【化61】

¹H NMR (DMSO)

2.10 (3H, s), 5.41 (1H, s), 7.33 (1H, t), 7.51-7.58 (2H, m), 7.65 (1H, d), 7.82-7.91 (2H, m), 8.63 (1H, d), 11.06 (1H, br s); IR (固体) 1626, 1608, 1556, 1482, 1409, 1341, 1288, 1270, 1219, 1162, 1140; MS 370.1 (M+H)⁺

10

(実施例 13) ([2-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-13)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、淡黄色の固体 (融点 229 - 232) を得た ;
【0499】
【化62】

¹H NMR (DMSO) δ

2.05 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.39 (1H, s), 6.95 (1H, d), 7.30 (2H, d), 7.60 (1H, t), 7.77 (1H, d), 7.94 (1H, t), 8.72 (1H, d), 11.66 (1H, br s); IR (固体) 1625, 1607, 1551, 1503, 1436, 1404, 1342, 1290, 1254, 1237, 1218, 1161, 1137; MS 394.1 (M+H)⁺

20

(実施例 14) ([2-(3-メチルフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-14)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、淡黄色の固体 (融点 249 - 250) を得た ;
【0500】
【化63】

30

¹H NMR (DMSO) δ 2.06

(3H, s), 2.36 (3H, s), 5.31 (1H, s), 7.45 (2H, d), 7.48-7.58 (3H, m), 7.61 (1H, d), 7.88 (1H, t), 8.68 (1H, d), 11.66 (1H, br s); IR (固体) 1617, 1587, 1558, 1496, 1441, 1387, 1341, 1283, 1221, 1162, 1140; MS 348.1 (M+H)⁺

40

(実施例 15) ([2-(2-メトキシフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-15)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、淡黄色の固体 (融点 237 - 239) を得た ;
【0501】

【化 6 4】

 $^1\text{H NMR (DMSO)} \delta$ 2.07

(3H, s), 3.71 (3H, s), 5.35 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.23 (1H, d), 7.55 (1H, t), 7.60-7.67 (3H, m), 7.87 (1H, t), 8.66 (1H, d), 11.20 (1H, br s); IR (固体) 1632, 1606, 1561, 1480, 1430, 1405, 1344, 1292, 1276, 1251, 1224; MS 364.1 (M+H)⁺

10

(実施例 16) ([2 - (2 - ナフタレンイルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 16)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、淡黄色の固体 (融点 267 - 270) を得た ;

【0502】

【化 6 5】

 $^1\text{H NMR (DMSO)} \delta$ 2.05

(3H, s), 5.09 (1H, s), 7.57 (1H, t), 7.62-7.75 (4H, m), 7.90 (1H, t), 8.07 (3H, t), 8.40 (1H, s), 8.66 (1H, d), 11.28 (1H, br s); IR (固体) 1624, 1606, 1550, 1487, 1435, 1407, 1341, 1285, 1216, 1158; MS 384.1 (M+H)⁺

20

(実施例 17) ([2 - (2, 6 - ジクロロフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 17)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、淡茶色の固体 (融点 > 300) を得た ;

【0503】

【化 6 6】

 $^1\text{H NMR (DMSO)} \delta$ 2.11

(3H, s), 5.49 (1H, s), 7.49 (1H, t), 7.59-7.67 (2H, m), 7.76 (2H, d), 7.81 (1H, d), 8.60 (1H, d), 10.60 (1H, s); IR (固体) 1618, 1599, 1565, 1533, 1486, 1424, 1401, 1361, 1344, 1285, 1246, 1216, 1188, 1172; MS 402.0 (M+H)⁺

30

(実施例 18) ([2 - (3, 4 - ジクロロフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 18)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、淡黄色の固体 (融点 268 - 272) を得た ;

【0504】

【化 6 7】

 $^1\text{H NMR (DMSO)} \delta$

2.11 (3H, s), 5.47 (1H, s), 7.56 (1H, t), 7.68-7.72 (2H, m), 7.83 (2H, d), 7.88 (1H, t), 8.05 (1H, d), 8.66 (1H, d); IR (固体) 1628, 1607, 1556, 1488, 1436, 1441, 1399, 1367, 1341, 1288, 1216, 1166; MS 402.0 (M+H)⁺

40

(実施例 19) ([2 - (ベンズイミダゾール - 2 - イルスルファニル) - キナゾリン

50

- 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 1 9)
) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、灰色の固体 (融点 1 9 2 - 1 9 6) を得た ;
 【 0 5 0 5 】
 【 化 6 8 】

 $^1\text{H NMR (DMSO)} \delta$

1.60 (3H, s), 5.48 (1H, s), 7.44 (2H, m), 7.53 (1H, t),
 7.69 (2H, d), 7.76 (2H, m), 7.85 (1H, t), 8.64 (1H, d),
 10.79 (1H, s); IR (固体) 1618, 1606, 1569, 1537, 1487,
 1411, 1395, 1369, 1343, 1288, 1273, 1170; MS 374.1 (M+H)⁺

10

(実施例 2 0) ([2 - (2 - アミノフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 2 0)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、明るい黄色の固体 (融点 2 5 7 - 2 5 9) を得た ;
 【 0 5 0 6 】
 【 化 6 9 】

 $^1\text{H NMR (DMSO)} \delta$ 2.11-

2.30 (3H, 2xbr s), 6.10 (1H, br s), 7.10-7.80 (7H, m),
 8.60 (1H, br s), 9.80 (1H, br s), 10.80 (1H, br s); IR
 (固体) 1623, 1591, 1567, 1538, 1496, 1483, 1410, 1351

20

(実施例 2 1) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニルスルファニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I a - 2 1)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、黄色の固体 (融点 2 3 3 - 2 3 6) を得た ;
 【 0 5 0 7 】
 【 化 7 0 】

 $^1\text{H NMR (DMSO)} \delta$ 0.89

(2H, d), 0.98 (2H, d), 1.67 (1H, m), 5.48 (1H, s), 7.54 -
 7.73 (7H, m), 7.89 (1H, t), 8.68 (1H, d), 11.60 (1H, br
 s); IR (固体) 1629, 1606, 1577, 1546, 1509, 1484, 1438,
 1413, 1370, 1291, 1219; MS 360.3 (M+H)⁺

30

(実施例 2 2) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (3 - メトキシカルボニルフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I a - 2 2)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 2 2 4 - 2 2 5) を得た ;
 【 0 5 0 8 】

40

【化 7 1】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 0.52 (2H, m), 0.86 (2H, m), 1.67 (1H, m), 3.86 (3H, s), 5.60 (1H, s), 7.45 (1H, t), 7.56 (1H, d), 7.66 (1H, t), 7.76 (1H, t), 7.93 (1H, d), 8.10 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.57 (1H, d), 10.48 (1H, br s), 12.07 (1H, br s); IR (固体) 1724, 1617, 1593, 1567, 1526, 1478, 1432, 1400, 1361, 1343, 1283, 1260, 1218, 1169, 1128; MS 418.3 (M+H)⁺

10

(実施例 2 3) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (3 - メチルフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I a - 2 3)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 2 4 1 - 2 4 3) を得た ;
【 0 5 0 9 】

【化 7 2】

 $^1\text{H NMR}$

(DMSO) δ 0.55-0.63 (2H, m), 1.87-1.97 (1H, m), 1.67-1.79

20

(1H, m), 2.35 (3H, s), 5.72 (1H, s), 7.30-7.60 (6H, m), 7.68-7.78 (1H, m), 8.50-8.60 (1H, d), 10.38 (1H, s), 12.02 (1H, s); IR (固体) 1617, 1594, 1568, 1529, 1480, 1401, 1344, 1287, 1176, 758, 665, 656; MS (M+H)⁺

(実施例 2 4) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (3 - メトキシフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I a - 2 4)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 2 3 2 - 2 3 4) を得た ;
【 0 5 1 0 】

30

【化 7 3】

 $^1\text{H NMR}$

(DMSO) δ 0.55-0.62 (2H, m), 0.88-0.97 (2H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 3.79 (3H, s), 5.79 (1H, s), 7.08 (1H, d), 7.22-7.29 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.60 (1H, d), 7.79 (1H, t), 8.57 (1H, d), 10.40 (1H, s), 12.04 (1H, s); IR (固体) 3100, 1618, 1592, 1567, 1527, 1477, 1402, 1345, 1284, 1246, 1231, 1171, 1041, 1001, 969, 826, 761, 692, 667; MS (M+H)⁺

40

(実施例 2 5) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I a - 2 5)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 2 5 0 - 2 5 2) を得た ;

【 0 5 1 1 】

【化 7 4】

 ^1H NMR

(DMSO) δ 0.54-0.60 (2H, m), 0.83-0.91 (2H, m), 1.68-1.77 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.79 (1H, s), 7.10 (1H, d), 7.20-7.26 (2H, m), 7.45 (1H, t), 7.57 (1H, d), 7.77 (1H, t), 8.55 (1H, d), 10.45 (1H, s), 12.04 (1H, m); IR (固体) 1617, 1593, 1567, 1530, 1504, 1479, 1457, 1439, 1398, 1364, 1347, 1288, 1269, 1250, 1232, 1181, 1169, 1138, 1037, 1020, 997, 972, 882, 846, 804, 764, 750; MS (M+H)⁺

10

(実施例 26) ([2-(3-カルボキシフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]- (5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-26)) : 方法 G に従って、IIa-22 から調製し、黄色の固体 (融点 > 300) を得た ;

【0512】

【化 7 5】

20

^1H NMR (DMSO) δ 0.53 (2H, d), 0.86 (2H, d), 1.65 (1H, m), 5.37 (1H, s), 7.55 (1H, t), 7.68 (1H, t), 7.81 (1H, d), 7.88 (1H, t), 7.95 (1H, d), 8.15 (1H, d), 8.15 (1H, s), 8.71 (1H, d), 11.32 (1H, br s); IR (固体) 1702, 1626, 1609, 1559, 1490, 1412, 1355, 1293, 1222, 1170; MS 404.7(M+H)⁺

(実施例 27) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(ナフタレン-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン (IIa-27)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 285 - 288) を得た ;

30

【0513】

【化 7 6】

 ^1H NMR (DMSO) δ

0.25 (2H, br s), 0.52 (2H, br s), 0.87 (1H, m), 5.54 (1H, br s), 7.42 - 7.77 (4H, m), 8.00 (3H, m), 8.30 (1H, br s), 8.56 (1H, br d), 10.42 and 11.88 (1H, 2 x br s); IR (固体) 1615, 1592, 1562, 1527, 1476, 1398, 1366, 1287, 1240, 1216, 1167, 1158, 1142, 1128, 996, 965; MS 410.7(M+H)⁺

40

(実施例 28) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(2,4-ジフルオロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン (IIa-28)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 250 - 253) を得た ;

【0514】

50

【化 7 7】

¹H

NMR (DMSO) δ 0.61 (2H, m), 0.91 (2H, m), 1.74 (1H, m),
 5.67 (1H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 7.44-7.48 (3H, m), 7.53-
 7.81 (2H, brm), 8.55 (1H, m), 10.47 and 12.10 (1H, 2 x br
 s); IR (固体) 1614, 1598, 1565, 1525, 1479, 1423, 1398,
 1366, 1345, 1285, 1267, 1243, 1213, 1168, 1143, 1114,
 1026, 995, 968; MS 396.6(M+H)⁺

10

(実施例 29) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(ナ
 フタレン-2-イルスルファニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イ
 ル] - アミン (IIa-29)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融
 点 244) を得た ;

【0515】

【化 7 8】

¹H NMR (DMSO) δ 0.13 (2H, s), 0.45 (2H, s), 0.79 (1H,
 s), 1.73 (4H, s), 2.42 (2H, s), 2.58 (2H, s), 5.28 (1H,
 s), 7.58 (2H, d), 7.61 (2H, d), 7.97 (3H, d), 8.23 (1H,
 s), 8.56 (1H, s), 11.63 (1H, s); IR (固体) 1594, 1561,
 1514, 1477, 1423, 1333, 1279, 1251, 990, 808, 744, 657,
 651; MS 414.7(M+H)⁺

20

(実施例 30) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(2
 , 3-ジクロロフェニルスルファニル) - キナゾリン-4-イル] - アミン (IIa-3
 0)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 250 - 252
) を得た ;

30

【0516】

【化 7 9】

¹H

NMR (DMSO) δ 0.60 (2H, d), 0.93 (2H, d), 1.70 (1H, m),
 5.54 (1H, s), 7.47 (2H, m), 7.57 (1H, d), 7.76 (1H, t),
 7.86 (2H, d), 8.57 (1H, d), 10.48 (1H, s), 12.04 (1H, s);
 IR (固体) 1616, 1601, 1570, 1528, 1486, 1432, 1400,
 1367, 1335, 1285, 1246, 1210, 1159, 1146, 1051, 1033,
 1021, 997; MS 428.6(M+H)⁺

40

(実施例 31) ([2-(3-クロロフェニルスルファニル) - キナゾリン-4-イル
] (5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (IIa-31)) :
 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 235 - 238) を得
 た ;

【0517】

【化 8 0】

 ^1H NMR (DMSO) δ

0.58 (2H, d), 0.92 (2H, d), 1.75 (1H, m), 5.71 (1H, s),
 7.44 (1H, t), 7.50 - 7.63 (4H, m), 7.73 (1H, s), 7.75
 (1H, t), 8.57 (1H, d), 10.46 (1H, s), 12.08 (1H, s); IR
 (固体) 1616, 1593, 1562, 1528, 1479, 1456, 1406, 1367,
 1343, 1286, 1244, 1216, 1176, 1067, 1051, 997; MS
 394.7(M+H)⁺

10

(実施例 3 2) ([2 - (2 - クロロフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] (5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 3 2)) :
 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 2 5 5 - 2 5 7) を得た ;

【 0 5 1 8 】

【化 8 1】

 ^1H NMR (DMSO) δ

0.59 (2H, d), 0.91 (2H, d), 1.71 (1H, m), 5.62 (1H, s),
 7.45 (2H, m), 7.57 (1H, m), 7.69 (1H, d), 7.75 (1H, t),
 7.85 (1H, d), 8.56 (1H, d), 10.43 (1H, s), 12.03 (1H, s);
 IR (固体) 1619, 1596, 1564, 1529, 1480, 1446, 1398,
 1370, 1343, 1289, 1246, 1218, 1165, 1148, 1089, 1054,
 1030, 997; MS 394.7(M+H)⁺

20

(実施例 3 3) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (3 , 4 - ジメチルフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I a - 3 3)) :
 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 2 5 5 - 2 5 6) を得た ;

30

【 0 5 1 9 】

【化 8 2】

 ^1H

NMR (DMSO) δ 0.56 (2H, m), 0.90 (2H, m), 1.67 (1H, m),
 2.26 and 2.29 (6H, 2 x s), 5.75 (1H, br s), 7.26 (1H, m),
 7.35-7.55 (4H, m), 7.74 (1H, m), 8.54 (1H, br s), 10.44
 and 12.06 (2H, 2 x br s); IR (固体) 1617, 1596, 1569,
 1526, 1479, 1459, 1404, 1366, 1343, 1287, 1243, 1218,
 1167, 1145, 1017, 996, 966; MS 388.3(M+H)⁺

40

(実施例 3 4) ([2 - (ベンズイミダゾール - 2 - イルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 3 4)) :
 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 2 0 1 - 2 0 3) を得た ;

【 0 5 2 0 】

50

【化 8 3】

¹H

NMR (DMSO) δ 0.44 (2H, m), 0.71 (2H, m), 1.17 (1H, m),
5.72 (1H, m), 7.23 (2H, m), 7.51-7.81 (5H, m), 8.59 (1H,
m), 10.59, 12.06 および 13.17 (3H, 3 x br s); IR (固体)
1617, 1601, 1572, 1532, 1485, 1402, 1374, 1341, 1290,
1273, 1209, 1168, 1024, 1010, 965; MS 400.2(M+H)⁺

10

(実施例 35) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(4-
-メトキシカルボニルフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン(II a-35)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体(融点 245-
246)を得た;

【0521】

【化 8 4】

¹H NMR (DMSO) δ 0.47 (2H, br s), 0.80 (2H, br s),
1.62 (1H, m), 3.85 (3H, s), 5.69 (1H, br s), 7.46 (1H,
m), 7.58 (1H, m), 7.76-7.81 (3H, m), 8.02-8.05 (2H, m),
8.57 (1H, m), 10.48 および 12.11 (2H, 2 x br s); IR (固体)
1721, 1712, 1616, 1596, 1572, 1564, 1523, 1481, 1435,
1404, 1360, 1346, 1277, 1181, 1114, 1106, 996, 971; MS
418.2(M+H)⁺

20

(実施例 36) ([2-(4-アセトアミド-フェニルスルファニル)-キナゾリン-
4-イル]-[5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-アミン(II a-
36)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体(融点 239-24
1)を得た;

30

【0522】

【化 8 5】

¹H

NMR (DMSO) δ 0.57 (2H, m), 0.83 (2H, m), 1.69 (1H, m),
2.02 (3H, s), 5.73 (1H, br s), 7.41 (1H, m), 7.53-7.57
(3H, m), 7.73-7.75 (3H, m), 8.54 (1H, m), 10.18, 10.39
および 11.98 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1665, 1618, 1607,
1586, 1572, 1564, 1529, 1482, 1387, 1343, 1320, 1287,
1243, 1221, 1162, 1005, 968; MS 417.2(M+H)⁺

40

(実施例 37) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(ナ
フタレン-1-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン(II a-37)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体(融点 271-273)
を得た;

【0523】

【化 8 6】

¹H

NMR (DMSO) δ 0.46-0.47 (2H, m), 0.87-0.89 (2H, m), 1.57 (1H, m), 5.01 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.52-7.54 (3H, m), 7.64 (1H, m), 7.75 (1H, m), 7.98 (1H, m), 8.06 (1H, m), 8.17 (1H, m), 8.28 (1H, m), 8.50 (1H, m), 10.29 (1H, br s), 11.84 (1H, br s); IR (固体) 1615, 1592, 1567, 1528, 1483, 1401, 1362, 1343, 1285, 1242, 1219, 1173, 998, 963; MS 410.2(M+H)⁺

10

(実施例 38) ([2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (II a-38)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 268 - 271) を得た
【0524】

【化 8 7】

¹H NMR (DMSO) δ 2.02

(3H, s), 2.09 (3H, s), 5.56 (1H, s), 7.40 (1H, t), 7.55 (3H, m), 7.75 (3H, d), 8.55 (1H, d), 10.21 (1H, s), 10.40 (1H, s), 12.03 (1H, s); IR (固体) 1662, 1620, 1599, 1572, 1531, 1438, 1397, 1370, 1358, 1341, 1323, 1312, 1278, 1265, 1245, 1216, 1161, 1006, 966; MS 391.2(M+H)⁺

20

(実施例 39) ([2-(4-メタンスルホニルアミノ-フェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (II a-39)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 219 - 222) を得た;

30

【0525】

【化 8 8】

¹H

NMR (DMSO) δ 2.15 (3H, s), 2.61 (3H, s), 5.84 (1H, s), 6.91 (2H, d), 7.22 (2H, d), 7.36 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.69 (1H, s), 8.53 (1H, d), 10.31 (1H, s), 11.96 (1H, s); IR (固体) 1621, 1602, 1584, 1567, 1528, 1486, 1351, 1287, 1253, 1207, 1179, 1102, 1091, 983; MS 427.0(M+H)⁺

40

(実施例 40) ([2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-7-メトキシ-キナゾリン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (II a-40)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 291 - 293) を得た;

【0526】

【化 8 9】

¹H NMR

(DMSO) δ 2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 3.87 (3H, s), 5.55 (1H, s), 6.96 (1H, s), 6.99 (1H, d), 7.55 (2H, d), 7.73 (2H, d), 8.45 (1H, d), 10.21 (1H, s), 10.23 (1H, s), 11.99 (1H, s); IR (固体) ; MS 421.2(M+H)⁺

(実施例 4 1) ([2 - (4 - アセトアミドフェニルスルファニル) - 8 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロポキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 4 1)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 2 6 2 - 2 6 4) を得た ;

【 0 5 2 7 】

【化 9 0】

¹H NMR (DMSO) δ 1.94 (2H, quint.), 2.03 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.38 (4H, s), 2.45 (2H, t), 3.58 (4H, s), 4.11 (2H, t), 5.60 (1H, s), 7.24 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.57 (2H, d), 7.73 (2H, d), 8.07 (1H, d), 10.20 (1H, s), 10.24 (1H, s), 12.02 (1H, br s); IR (固体) 3245, 3045, 2954, 2918, 2845, 1663, 1609, 1586, 1527, 1468, 1391, 1332, 1268, 1254, 1159, 1136, 1114, 1054, 995, 823 ; MS 534.4(M+H)⁺

(実施例 4 2) ([2 - (4 - メトキシカルボニルフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 4 2)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 2 5 7 - 2 6 0) を得た ;

【 0 5 2 8 】

【化 9 1】

¹H

NMR (DMSO) δ 1.95 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.51 (1H, br s), 7.39 (1H, br s), 7.51 (1H, br s), 7.70 (1H, br s), 7.81 (2H, d), 8.04 (2H, d), 8.51 (1H, br s), 10.48 (1H, br s), 12.03 (1H, br s); IR (固体) 1718, 1618, 1599, 1568, 1531, 1481, 1434, 1395, 1362, 1342, 1286, 1247, 1216, 1156, 1116, 1018, 1003, 968 ; MS 392.2(M+H)⁺

(実施例 4 3) ([2 - (4 - カルボキシフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 4 3)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 2 6 3 - 2 6 5) を得た ;

【 0 5 2 9 】

10

20

30

40

【化 9 2】

 ^1H NMR (DMSO) δ 1.98

(3H, s), 5.50 (1H, s), 7.46 (1H, t), 7.60 (1H, d), 7.78
 (3H, m), 8.02 (2H, d), 8.58 (1H, d), 10.58 (1H, s), 12.50
 (1H, br s); IR (固体) 1623, 1605, 1574, 1560, 1533,
 1490, 1401, 1349, 1318, 1285, 1249, 1216, 1174, 1131,
 1088, 1018; MS 378.2(M+H)⁺

10

(実施例 4 4) ([2 - (4 - アセトアミドフェニルスルファニル) - 8 - メトキシ -
 キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I
 a - 4 4)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 2 4 7 -
 2 4 9) を得た ;

【 0 5 3 0 】

【化 9 3】

 ^1H

NMR (DMSO) 1.99 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.40
 (1H, s), 7.31 (1H, d), 7.38 (1H, t), 7.57 (2H, d), 7.76
 (2H, d), 8.11 (1H, d), 10.28 (1H, s), 10.61 (1H, s),
 12.11 (1H, br s); IR (固体) 3234, 3052, 2938, 1673,
 1618, 1591, 1536, 1481, 1459, 1390, 1372, 1345, 1317,
 1267, 1249, 1158, 1058, 985, 830; MS 421.2(M+H)⁺

20

(実施例 4 5) ([2 - (4 - アセトアミドフェニルスルファニル) - 7 - (3 - モル
 ホリン - 4 - イル - プロポキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラ
 ゴール - 3 - イル) - アミン (I I a - 4 5)) : 方法 I に従って、I I a - 7 4 から調
 製され、オフホワイトの固体 (融点 1 5 3 (d e c .)) を得た ;

30

【 0 5 3 1 】

【化 9 4】

 ^1H

NMR (DMSO) δ 2.02 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.29 (2H,
 quint.), 3.16 (2H, m), 3.36 (4H, m), 3.57 (4H, m), 4.11
 (2H, m), 5.58 (1H, s), 7.22-7.29 (2H, m), 7.55 (2H, d),
 7.76 (2H, d), 8.07 (1H, d), 10.26 (1H, br s), 10.35 (1H,
 s), 12.06 (1H, br s); IR (固体) 1673, 1614, 1591, 1532,
 1486, 1391, 1336, 1254, 1109, 1063, 995; MS 534.2(M+H)⁺

40

(実施例 4 6) ([2 - (4 - ブロモフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル
] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 4 6)) : 上記の
 方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 > 3 0 0) を得た ;

【 0 5 3 2 】

【化 9 5】

^1H NMR (DMSO) δ 2.15 (3H, s), 5.63 (1H, br s), 7.44 (1H, m), 7.55-7.62 (3H, m), 7.69-7.77 (3H, m), 8.56 (1H, m), 10.47 および 12.12 (2H, 2 x br s); IR (固体) 1615, 1597, 1565, 1525, 1478, 1396, 1362, 1339, 1285, 1218, 1158, 1034, 1009, 967; MS 412.1/414.1(M+H)⁺

10

(実施例 47) ([2 - (3 - プロモフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (IIa - 47)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 > 280 - 281) を得た ; 【0533】

【化 9 6】

^1H NMR (DMSO) δ 2.12 (3H, s), 5.54 (1H, br s), 7.46 (1H, m), 7.55-7.68 (3H, m), 7.75-7.88 (3H, m), 8.81 (1H, m), 10.49 および 12.11 (2H, 2 x br s); IR (固体) 1617, 1600, 1567, 1530, 1483, 1399, 1362, 1342, 1282, 1200, 1168, 1054, 1034, 1005, 967; MS 412.2/414.2(M+H)⁺

20

(実施例 48) ([2 - (4 - イソプロパンスルホニルアミノ - フェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (IIa - 48)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 294 - 297) を得た ;

【0534】

30

【化 9 7】

^1H NMR (DMSO) δ 1.26 (6H, d), 2.13 (3H, s), 5.75 (1H, s), 7.34 (2H, d), 7.41 (1H, t), 7.54 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.73 (1H, t), 8.53 (1H, d), 10.16 (1H, s), 10.42 (1H, s), 12.07 (1H, br s); IR (固体) 1613, 1593, 1560, 1530, 1482, 1384, 1364, 1346, 1320, 1290, 1265, 1243, 1216, 1169, 1141, 1084, 1056, 1019, 999, 969, 916; MS 455.2(M+H)⁺

40

(実施例 49) ([2 - (4 - イソブチルイルアミノ - フェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (IIa - 49)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 285 - 287) を得た ;

【0535】

【化 9 8】

¹H

NMR (DMSO) δ 1.12-1.13 (6H, m), 1.99 (3H, s), 2.64 (1H, m), 5.52 (1H, br s), 7.41 (1H, m), 7.54-7.57 (3H, m), 7.72-7.77 (3H, m), 8.54 (1H, m), 10.12, 10.41 および 12.04 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1704, 1680, 1617, 1590, 1566, 1516, 1481, 1395, 1358, 1341, 1286, 1247, 1214, 1155, 1052, 1032, 1006, 969; MS 419.3(M+H)⁺

10

(実施例 5 0) ((5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (4 - プロピオニルアミノ - フェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I a - 5 0)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 2 8 1 - 2 8 2) を得た ;

【 0 5 3 6 】

【化 9 9】

¹H NMR (DMSO) δ 1.11-1.13 (3H, m), 1.98 (3H, s), 2.33 (2H, m), 5.51 (1H, br s), 7.41 (1H, m), 7.55-7.57 (3H, m), 7.71-7.78 (3H, m), 8.54 (1H, m), 10.11, 10.41 および 12.04 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1654, 1621, 1599, 1571, 1527, 1476, 1398, 1358, 1341, 1286, 1244, 1216, 1155, 1006, 969; MS 405.3(M+H)⁺

20

(実施例 5 1) ([2 - (4 - シクロプロパンカルボニルアミノ - フェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 5 1)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 3 0 0 - 3 0 3) を得た ;

【 0 5 3 7 】

【化 1 0 0】

¹H NMR (DMSO) δ 0.82-0.84 (4H, m), 1.83 (1H, m), 2.01 (3H, s), 5.55 (1H, br s), 7.39-7.41 (2H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.72-7.77 (2H, m), 8.53-8.55 (2H, m), 10.40, 10.46 および 12.03 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1664, 1614, 1591, 1560, 1526, 1480, 1432, 1390, 1344, 1288, 1240, 1194, 1177, 1152, 997; MS 417.2(M+H)⁺

40

(実施例 5 2) ([2 - (4 - アセトアミド - フェニルスルファニル) - 8 - ヒドロキシキナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 5 2)) : 黄褐色の固体 (融点 2 5 8 - 2 5 9) ;

【 0 5 3 8 】

【化101】

 $^1\text{H NMR (DMSO)} \delta$ 1.99

(3H, s), 2.09 (3H, s), 5.45 (1H, s), 7.10 (1H, d), 7.22 (1H, t), 7.57 (2H, d), 7.75 (2H, d), 7.95 (1H, d), 9.35 (1H, s), 10.22 (1H, s), 10.26 (1H, s), 12.00 (1H, br s);
 IR (固体) 3295, 3272, 3181, 3109, 1654, 1591, 1527, 1482, 1459, 1386, 1368, 1314, 1268, 1141, 1077, 991, 814;
 MS 407.2(M+H)⁺

10

(実施例53) ([2-(4-アセトアミド-フェニルスルファニル)-7-ニトロキナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIa-53)): 上記の方法Eと類似の様式で調製し、黄色の固体を得た;

【0539】

【化102】

 $^1\text{H NMR (DMSO)}$

δ 2.02 (3H, s), 2.09 (3H, s), 5.54 (1H, s), 7.58 (2H, d), 7.75 (2H, d), 8.08 (1H, d), 8.22 (1H, s), 8.80 (1H, d), 10.24 (1H, s), 10.85 (1H, s), 12.15 (1H, s); IR (固体);
 MS 436.2(M+H)⁺

20

(実施例54) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-{2-[4-(プロパン-1-スルホニルアミノ)-フェニルスルファニル]-キナゾリン-4-イル}-アミン(IIa-54)): 上記の方法Eと類似の様式で調製し、白色の固体(融点272-273)を得た;

【0540】

【化103】

$^1\text{H NMR (DMSO)} \delta$ 0.95 (3H, t), 1.71 (2H, m), 2.13 (3H, s), 3.18 (2H, t), 5.70 (1H, s), 7.31 (2H, d), 7.41 (1H, t), 7.52 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.73 (1H, t), 8.55 (1H, d), 10.16 (1H, s), 10.42 (1H, s), 12.07 (1H, s); IR (固体) 1615, 1594, 1563, 1530, 1481, 1389, 1362, 1346, 1325, 1291, 1245, 1147, 969; MS 455.2(M+H)⁺

40

(実施例55) ([2-(4-エチルスルホニルアミノ-フェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIa-55)): 上記の方法Eと類似の様式で調製し、オフホワイトの固体(融点279-280)を得た;

【0541】

【化 1 0 4】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 1.28 (3H, t), 2.19 (3H, s), 3.25 (2H, m), 5.76 (1H, s), 7.36 (2H, d), 7.48 (1H, t), 7.53 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.80 (1H, t), 8.61 (1H, d), 10.23 (1H, s), 10.49 (1H, s), 12.13 (1H, s); IR (固体) 1615, 1597, 1564, 1532, 1506, 1485, 1455, 1388, 1361, 1347, 1323, 1294, 1218, 1150, 1033, 1016, 998, 968, 918; MS 441.2 (M+H)⁺

10

(実施例 5 6) ([2 - (4 - アセトアミド - フェニルスルファニル) - 7 - ヒドロキシアミノキナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 5 6)) : 方法 J に従って、I I a - 5 3 から調製し、黄色の固体を得た ;

【 0 5 4 2】

【化 1 0 5】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 1.97 (3H, s), 2.11 (3H, s), 5.19 (1H, s), 6.88-6.91 (2H, m), 7.65 (2H, d), 7.85 (2H, d), 8.44 (1H, d), 9.27 (1H, br s), 10.49 (1H, s), 11.38 (1H, s), 14.58 (1H, br s); IR (固体) ; MS 422.2 (M+H)⁺

20

(実施例 5 7) ([2 - (4 - イソブタンカルボニルアミノ - フェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 5 7)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 2 8 1 - 2 8 2) を得た ;

【 0 5 4 3】

【化 1 0 6】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 0.95-0.97 (6H, m), 2.00 (3H, s), 2.12 (1H, m), 2.23-2.25 (2H, m), 5.56 (1H, s), 7.41 (1H, m), 7.54-7.57 (3H, m), 7.72-7.78 (3H, m), 8.54 (1H, m), 10.14, 10.41 および 12.03 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1737, 1658, 1618, 1599, 1566, 1530, 1483, 1432, 1394, 1364, 1343, 1313, 1287, 1242, 1216, 1167, 1151, 1003, 967; MS 433.2 (M+H)⁺

40

(実施例 5 8) ([2 - (4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - フェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 5 8)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 2 4 3 - 2 4 6) を得た ;

【 0 5 4 4】

【化 1 0 7】

^1H NMR (DMSO) δ 1.50 (9H, s), 1.97 (3H, s), 5.40 (1H, s), 7.07 (2H, br s), 7.36 (1H, br s), 7.47 (2H, d), 7.58 (2H, d), 8.12 (1H, br s), 9.58 (1H, s), 11.24 (1H, br s); IR (固体) 1701, 1593, 1559, 1515, 1482, 1396, 1365, 1346, 1308, 1288, 1237, 1154, 1051, 1020, 969; MS 449.2(M+H)⁺

10

(実施例 59) ([2 - (4 - アセトアミド - フェニルスルファニル) - 7 - アミノキナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (II a - 59)) : 方法 K に従って、II a - 53 から調製し、オフホワイトの固体 (融点 264 - 265) を得た;

【0545】

【化 1 0 8】

 ^1H NMR (DMSO) δ

1.99 (3H, s), 2.09 (1H, s), 5.53 (1H, s), 5.97 (2H, s), 6.47 (1H, s), 6.68 (1H, d), 7.52 (2H, d), 7.71 (2H, d), 8.15 (1H, d), 9.83 (1H, br s), 10.19 (1H, s), 10.87 (1H, br s); IR (固体); MS 406.2(M+H)⁺

20

(実施例 60) ((5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - {2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - アセチルアミノ) - フェニルスルファニル] - キナゾリン - 4 - イル} - アミン (II a - 60)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 266 - 267) を得た

【0546】

【化 1 0 9】

^1H NMR (DMSO) δ 2.03 (3H, s), 2.57 (4H, m), 3.23 (2H, s), 3.69 (4H, m), 5.58 (1H, s), 7.40 (1H, t), 7.55-7.62 (3H, m), 7.75 (1H, t), 7.80 (2H, d), 8.54 (1H, d), 10.02 (1H, s), 10.41 (1H, s), 12.03 (1H, s); IR (固体) 1686, 1598, 1564, 1533, 1515, 1484, 1387, 1362, 1348, 1291, 1113, 868, 801, 773; MS 476.4(M+H)⁺

40

(実施例 61) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (4 - メチルスルホニルアミノ - フェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (II a - 61)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 235 - 238) を得た;

【0547】

【化 1 1 0】

^1H NMR (DMSO) δ 0.61 (2H, s), 0.92 (2H, d), 1.82 (1H, br s), 2.98 (3H, s), 5.90 (1H, s), 7.23 (2H, d), 7.41 (1H, t), 7.54 (3H, m), 7.72 (1H, t), 8.55 (1H, d), 10.16 (1H, br s), 10.38 (1H, s), 11.99 (1H, s); IR (固体) 1621, 1605, 1573, 1532, 1494, 1455, 1375, 1342, 1316, 1290, 1232, 1143, 1113, 985, 972; MS 453.3(M+H)⁺

10

(実施例 6 2) ([2 - (4 - アミノ - フェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 6 2)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 > 3 0 0) を得た

【0 5 4 8】

【化 1 1 1】

^1H NMR (DMSO) δ 2.16 (3H, s), 5.58 (1H, s), 6.78 (2H, d), 7.36 (2H, d), 7.64 (2H, m), 7.94 (1H, t), 8.74 (1H, d), 11.82 (1H, br s); IR (固体) 1615, 1591, 1561, 1532, 1495, 1480, 1387, 1363, 1344, 1288, 1244, 1148, 966; MS 349.2(M+H)⁺

20

(実施例 6 3) ([2 - (4 - アセトアミド - フェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 6 3)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体を得た ;

【0 5 4 9】

【化 1 1 2】

^1H NMR (DMSO) δ 2.11 (3H, s), 5.93 (1H, s), 7.31-7.68 (8H, m), 8.54 (1H, s), 10.17 (1H, s), 10.54 (1H, s), 12.38 (1H, s); IR (固体) ; MS 377.4(M+H)⁺

30

(実施例 6 4) ((5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - {2 - [4 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ブチリルアミノ) - フェニルスルファニル] - キナゾリン - 4 - イル} - アミン (I I a - 6 4)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 2 4 0 - 2 4 3) を得た ;

【0 5 5 0】

【化 1 1 3】

^1H NMR (DMSO) δ 1.77 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.31-2.38 (8H, m), 3.57 (4H, m), 5.54 (1H, s), 7.39-7.76 (7H, m), 8.53 (1H, br m), 10.15 (1H, s), 10.41 (1H, s), 12.00 (1H, br s); IR (固体) ; MS 504.3(M+H)⁺

40

(実施例 6 5) ((5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - {2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチルカルバモイル) - フェニルスルファニル] - キナゾリン -

50

4 - イル } - アミン (I I a - 6 5)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 2 4 6 - 2 4 8) を得た ;

【 0 5 5 1 】

【 化 1 1 4 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 1.97 (3H, s), 2.43 (4H, br s), 3.30 (2H, s), 3.42 (2H, m), 3.58 (4H, br s), 5.52 (1H, s), 7.43 (1H, t), 7.55 (1H, d), 7.76 (3H, m), 7.97 (2H, d), 8.56

10

(2H, m), 10.45 (1H, s), 12.05 (1H, br s); IR (固体)

1637, 1618, 1596, 1568, 1530, 1484, 1396, 1362, 1343,

1286, 1247, 1216, 1159, 1116, 1006, 967; MS 490.3(M+H)⁺

(実施例 6 6) ([8 - メトキシ - 2 - (4 - メチルスルホニルアミノ - フェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 6 6)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 2 7 5 - 2 7 7) を得た ;

20

【 0 5 5 2 】

【 化 1 1 5 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.10 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.58 (1H, s), 7.24 (1H, d), 7.26-7.36 (3H, m), 7.60 (2H, d), 8.07 (1H, d), 10.13 (1H, s), 11.26 (1H, s), 12.03 (1H, s); IR (固体) 3379, 1622, 1595, 1531, 1481, 1467, 1344, 1326, 1271, 1248, 1143, 1061, 993, 975, 924, 829; MS 457.2(M+H)⁺

30

(実施例 6 7) ({ 2 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エチルカルバモイル) - フェニルスルファニル] - キナゾリン - 4 - イル } - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 6 7)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 1 9 2 - 1 9 3) を得た ;

【 0 5 5 3 】

【 化 1 1 6 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 1.99 (3H, s), 2.20 (6H, s), 2.42 (2H, t), 3.40 (2H, q), 5.56 (1H, s), 7.43 (1H, t), 7.57 (1H, d), 7.77 (3H, m), 7.92 (2H, d), 8.56 (2H, m), 10.44 (1H, s), 12.04 (1H, br s); IR (固体) 1650, 1618, 1593, 1561, 1525, 1481, 1419, 1395, 1361, 1337, 1287, 1247, 1214, 1165, 1004, 969; MS 448.3(M+H)⁺

40

(実施例 6 8) ({ 2 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - アセチルアミノ) - フェニルスルファニル] - キナゾリン - 4 - イル } - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 6 8)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 2

50

4 1 - 2 4 3) を得た ;

【 0 5 5 4 】

【 化 1 1 7 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.00 (3H, s), 2.33 (6H, s), 3.14 (2H, s), 5.60 (1H, s), 7.40 (1H, t), 7.58 (3H, m), 7.77

(1H, t), 7.76 (2H, d), 8.58 (1H, d), 10.04 (1H, s),

10.42 (1H, s), 11.99 (1H, s).; IR (固体) 1707, 1617,

10

1601, 1571, 1509, 1485, 1420, 1397, 1365, 1304, 1290,

1243, 1215, 1161, 970, 847, 813, 765, 716, 683, 656; MS

434.3(M+H)⁺

(実施例 69) ([8 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルスルホニルアミノ - フェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 69)) : 淡緑色の固体 (融点 291 - 293) ;

【 0 5 5 5 】

【 化 1 1 8 】

$^1\text{H NMR}$

20

(DMSO) δ 2.10 (3H, s), 3.09 (3H, s), 5.57 (1H, s), 7.11

(1H, d), 7.24 (1H, t), 7.31 (2H, d), 7.62 (2H, d), 7.96

(1H, d), 9.32 (1H, s), 10.16 (1H, s), 11.28 (1H, s),

12.02 (1H, s); IR (固体) 3256, 1596, 1531, 1460, 1392,

1317, 1334, 1296, 1267, 1146, 993, 968, 931, 824; MS

443.2(M+H)⁺

30

(実施例 70) ({ 2 - [4 - (3 - ジメチルアミノ - プロピルカルバモイル) - フェニルスルファニル] - キナゾリン - 4 - イル } - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 70)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、ピンクの固体 (融点 210 - 213) を得た ;

【 0 5 5 6 】

【 化 1 1 9 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 1.48 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.24

(6H, s), 2.38 (2H, br s), 2.93 (2H, s), 5.57 (1H, s), 7.48

(1H, t), 7.62 (1H, d), 7.80 (3H, m), 8.02 (2H, d), 8.61

40

(1H, d) 8.74 (1H, s), 10.50 (1H, s), 12.15 (1H, br s); IR

(固体) 1682, 1618, 1595, 1567, 1528, 1484, 1400, 1361,

1344, 1285, 1247, 1219, 1172, 1084, 1006, 969; MS

462.3(M+H)⁺

(実施例 71) ({ 2 - [4 - (3 - ジメチルアミノ - プロピオニルアミノ) - フェニルスルファニル] - キナゾリン - 4 - イル } - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 71)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの

50

固体（融点 280 (dec.)）を得た；

【0557】

【化120】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.09 (3H, s), 2.60 (6H, s),
2.93 (2H, m), 3.10 (2H, m), 5.64 (1H, s), 7.47 (1H, t),
7.59-7.70 (3H, m), 7.80-7.87 (3H, m), 8.61 (1H, d), 10.47
(1H, s), 10.48 (1H, s), 12.15 (1H, s).; IR (固体) 1670,
1619, 1598, 1586, 1571, 1534, 1515, 1481, 1397, 1364,
1348, 1286, 1178, 1162, 764; MS 448.4 (M+H)⁺

10

（実施例 72）（[2 - (4 - アセトアミド - フェニルスルファニル) - 8 - メトキシ
- キナゾリン - 4 - イル] - (5 - シクロプロピル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - ア
ミン (IIa - 72)）：上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体（融
点 265 - 268）を得た；

【0558】

【化121】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 0.49-0.56 (2H, m), 0.79-0.83 (2H,
m), 1.55-1.70 (1H, m), 2.06 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.61
(1H, s), 7.25 (1H, d), 7.33 (1H, t), 7.56 (2H, d), 7.74
(2H, d), 8.07 (1H, d), 10.17 (1H, s), 10.26 (1H, s),
11.94 (1H, br s); IR (固体) 3250, 1671, 1617, 1595,
1536, 1480, 1460, 1396, 1373, 1335, 1254, 1160, 1131,
1071, 1011, 984, 869, 815; MS 447.4 (M+H)⁺

20

（実施例 73）（[2 - (4 - アセトアミドフェニルスルファニル) - 8 - (3 - ジメ
チルアミノ - プロポキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2H - ピラゾール
- 3 - イル) - アミン (IIa - 73)）：上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホ
ワイトの固体（融点 170 - 172）を得た；

30

【0559】

【化122】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 1.91 (2H,
quint.), 2.03 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.17 (6H, s), 2.40
(2H, t), 4.10 (2H, t), 5.59 (1H, s), 7.23 (1H, d), 7.30
(1H, t), 7.57 (2H, d), 7.73 (2H, d), 8.06 (1H, d), 10.20
(1H, s), 10.24 (1H, s), 12.02 (1H, br s); IR (固体)
3234, 3108, 1675, 1614, 1592, 1531, 1484, 1395, 1371,
1338, 1316, 1253, 1161, 1137, 1062, 1038, 994, 958, 823;
MS 492.4 (M+H)⁺

40

（実施例 74）（[2 - (4 - アセトアミドフェニルスルファニル) - 7 - ヒドロキシ
- キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I
Ia - 74)）：方法 H に従って、IIa - 40 から調製し、オフホワイトの固体（融点
246 - 248）を得た；

50

【 0 5 6 0 】

【 化 1 2 3 】

 $^1\text{H NMR (DMSO) } \delta$

2.00 (3H, s), 2.08 (3H, s), 5.52 (1H, s), 6.78 (1H, s),
 6.87 (1H, d), 7.54 (2H, d), 7.72 (2H, d), 8.37 (1H, d),
 10.06 (1H, s); 10.17 (1H, s), 10.37 (1H, s), 11.95 (1H, br
 s); IR (固体) 1661, 1633, 1594, 1572, 1539, 1492, 1420,
 1389, 1359, 1298, 1223, 1176, 1148, 1087, 1026, 1010,
 965; MS 407.4 (M+H)⁺

10

(実施例 75) ([2 - (4 - アセトアミドフェニルスルファニル) - 7 - (3 - ジメ
 チルアミノ - プロポキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール
 - 3 - イル) - アミン (I I a - 7 5)) : 上記の方法 I と類似の様式で調製し、オフホ
 ワイトの固体 (融点 2 4 9 - 2 5 0) を得た ;

【 0 5 6 1 】

【 化 1 2 4 】

 $^1\text{H NMR (DMSO) } \delta$

1.90 (2H,
 quint.), 2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.19 (6H, s), 2.42
 (2H, m), 4.12 (2H, t), 5.55 (1H, s), 6.93 (1H, s), 6.98
 (1H, d), 7.55 (2H, d), 7.73 (2H, d), 8.43 (1H, d), 10.21
 (1H, s), 10.23 (1H, s), 11.98 (1H, br s); IR (固体)
 3272, 1677, 1615, 1571, 1558, 1530, 1501, 1434, 1420,
 1394, 1344, 1320, 1292, 1263, 1222, 1168, 1048, 1034,
 1005, 967, 864, 844; MS 492.4 (M+H)⁺

20

30

(実施例 76) ((2 - { 4 - [2 - (tert - ブトキシカルボニル - メチル - アミ
 ノ) - アセチルアミノ] - フェニルスルファニル } - キナゾリン - 4 - イル) - (5 - メ
 チル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 7 6)) : 上記の方法 E と類似
 の様式で調製し、白色の固体 (融点 2 2 8 - 2 2 9 (dec .)) を得た ;

【 0 5 6 2 】

【 化 1 2 5 】

 $^1\text{H NMR (DMSO) } \delta$

1.37 (3H, s),
 1.40 (3H, s), 2.02 + 2.03 (3H, 2xs), 2.88 + 2.90 (3H,
 2xs), 4.01 + 4.02 (2H, 2xs), 5.52 + 5.57 (1H, 2xs), 7.47
 (1H, t), 7.55-7.63 (3H, m), 7.75-7.80 (3H, m), 8.60
 (1H, d), 10.28 + 10.30 (1H, 2xs), 10.45 (1H, s), 12.08
 (1H, s).; IR (固体) 1698, 1683, 1653, 1617, 1594, 1559,

40

1538, 1532, 1507, 1488, 1457, 1418, 1397, 1364, 1346,
 1307, 1287, 1246, 1151, 842, 827, 759; MS 520.4 (M+H)⁺

50

(実施例 77) ({ 2 - [4 - (2 - メチルアミノ - アセチルアミノ) - フェニルスルファニル] - キナゾリン - 4 - イル } - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 77)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 242 - 244) を得た ;

【 0 5 6 3 】

【 化 1 2 6 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.01 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.32 (2H, s), 5.58 (1H, s), 7.45 (1H, t), 7.50-7.60 (3H, m), 7.75 (1H, t), 7.80 (2H, d), 8.55 (1H, d), 10.10 (1H, br s), 10.42 (1H, s), 12.02 (1H, s); IR (固体) 1674, 1619, 1598, 1570, 1525, 1483, 1417, 1363, 1345, 1298, 1285, 1247, 1160, 966, 827, 804, 784, 763, 712, 670, 653; MS 420.4 (M+H)⁺

10

(実施例 78) ([2 - (4 - アセトアミドフェニルスルファニル) - 8 - フルオロ - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 78)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 257 - 259) を得た ;

【 0 5 6 4 】

【 化 1 2 7 】

$^1\text{H NMR}$

(DMSO) δ 2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 5.49 (1H, s), 7.42 (1H, t), 7.57-7.68 (3H, m), 7.75 (2H, d), 8.40 (1H, d), 10.28 (1H, s), 10.75 (1H, s); $^{19}\text{F NMR}$ (DMSO) δ -127.3; IR (固体) 1690, 1670, 1637, 1609, 1588, 1543, 1519, 1493, 1456, 1434, 1395, 1366, 1332, 1315, 1289, 1254, 1242, 1032, 838, 829, 808, 744; MS 409.4 (M+H)⁺

30

(実施例 79) ((1 H - インダゾール - 3 - イル) - (2 - フェニルスルファニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I a - 79)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体を得た ;

【 0 5 6 5 】

【 化 1 2 8 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 7.07 (m, 3H), 7.19 (t, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.83 (t, 1H), 8.53 (d, 1H), 10.71 (s, 1H), 12.85 (s, 1H); MS 370.1 (M+H)⁺

40

(実施例 80) ({ 2 - [(2 - ヒドロキシエチル) フェニルアミノ] - キナゾリン - 4 - イル } - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 1)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、茶色の固体 (融点 217) を得た ;

50

【 0 5 6 6 】

【 化 1 2 9 】

^1H NMR (DMSO) δ 1.99 (3H, s), 3.69 (2H, t), 4.05 (2H, t), 5.00 (1H, br s), 5.53 (1H, br s), 7.09 (1H, m), 7.25-7.40 (4H, m), 7.40-7.48 (2H, m), 7.54 (1H, m), 8.34 (1H, m), 10.07 (1H, s), 11.67 (1H, br s); IR (固体) 3395, 3155, 3052, 2934, 1623, 1598, 1577, 1475, 1434, 1393; MS 361.2 (M+H)⁺

10

(実施例 8 1) ([2 - (メチルフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 2)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 1 5 4 - 1 5 6) を得た ;

【 0 5 6 7 】

【 化 1 3 0 】

^1H NMR (DMSO) δ 2.03 (3H, s), 3.51 (3H, s), 5.70 (1H, s), 7.13 (1H, m), 7.36-7.25 (3H, m), 7.48-7.37 (3H, m), 7.58 (1H, m), 8.38 (1H, d), 9.98 (1H, s), 11.91 (1H s); IR (固体) 1621, 1598, 1578, 1540, 1494, 1473, 1398, 1374; MS 331.0 (M+H)⁺

20

(実施例 8 2) ((5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - { 2 - [N - メチル - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ] - キナゾリン - 4 - イル } - アミン (I I c - 3)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、黄色の固体 (融点 1 7 7) を得た ;

【 0 5 6 8 】

【 化 1 3 1 】

^1H NMR (DMSO) δ 0.45 (2H, s), 0.84 (2H, s), 1.80 (1H, s), 3.16 (3H, s), 4.93 (2H, s), 6.18 (1H, br s), 7.10 (1H, t), 7.34 (2H, s), 7.55 (1H, t), 7.64 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.52 (1H, s), 10.03 (1H, s), 12.17 (1H, s); IR (固体) 3104, 2995, 2936, 1618, 1591, 1559, 1541, 1518, 1477, 1409, 1386, 1350, 1300, 1018, 991, 873, 827; MS 372.3 (M+H)⁺

30

40

(実施例 8 3) ((5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニルアミノ - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I c - 4)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体を得た ;

【 0 5 6 9 】

【化 1 3 2】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO @60°C) δ 2.27(3H, s), 6.47(1H, br s), 6.92(1H, m), 7.31(3H, m), 7.53(1H, m), 7.70 (1H, m), 7.91 (2H, m), 8.37 (2H, d), 9.16 (1H, br s), 10.05 (1H, br s), 12.15 (1H, br s); IR (固体) 1623, 1601, 1573, 1541, 1478; MS 317.0 (M+H)⁺

(実施例 8 4) ((2 - ベンジルアミノ - キナゾリン - 4 - イル) - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 5)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 2 2 5 - 2 2 7) を得た ;

【 0 5 7 0】

【化 1 3 3】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.20 (3H, s), 4.62(2H, d), 7.18 (1H, s), 7.43-7.60(8H, m), 8.22 (1H, s), 9.99 (1H, br s), 12.05 (1H, br s); IR (固体) 1630, 1609, 1578, 1538, 1511; MS 331.0 (M+H)⁺

(実施例 8 5) ((2 - シクロヘキシルアミノ - キナゾリン - 4 - イル) - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 6)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 2 8 0 (d e c .)) を得た ;

【 0 5 7 1】

【化 1 3 4】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 1.11-1.44(5H, m), 1.56 (1H, m), 1.71(2H, m), 1.92 (2H, m), 2.26(3H, s), 3.75(1H, s), 6.63 (1H, br s), 7.04 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.51(1H, m), 8.26(1H, s), 9.97(1H, br s), 12.08(1H, br s), 12.75(1H, br s); IR (固体) 2927, 2853, 1619, 1596, 1569, 1522, 1482; MS 323.0 (M+H)⁺

(実施例 8 6) ([2 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 7)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフグリーンの固体 (融点 > 2 5 0) を得た ;

【 0 5 7 2】

【化 1 3 5】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.23 (3H, s), 4.15 (4H, m), 6.32 (1H, br s), 6.76 (1H, d), 7.16 (1H, t), 7.22 (1H, dd), 7.39 (1H, d), 7.57 (1H, t), 7.66 (1H, s), 8.34 (1H, d), 9.07 (1H, br s), 10.20 (1H, br s), 12.15 (1H, br s); IR (固体) 3445, 3045, 2968, 2927, 2868, 1618, 1595, 1577, 1559, 1509, 1441, 1377, 1073; MS 375.1 (M+H)⁺

10

20

30

40

50

(実施例 87) ((2-シクロヘキシルメチルアミノ-キナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(I I c-8)):上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体(融点 211)を得た;

【0573】

【化136】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 0.85-1.30 (5H, m), 1.50-1.85 (6H, m), 2.22 (3H, s), 3.19 (2H, s), 6.50-7.00 (1H, br s), 7.06 (1H, br s), 7.29 (1H, br s), 7.51 (1H, t), 8.26 (1H, br s), 9.97 (1H, br s), 12.04 (1H, br s), 12.75 (1H, br s); IR (固体) 3333, 2927, 2850, 2831, 1627, 1609, 1577, 1540, 1508, 1449, 1422, 1340, 988; MS 337.4 (M+H)⁺

10

(実施例 88) ([2-(1H-インダゾール-6-イルアミノ)-キナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(I I c-9)):上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体(融点 > 250)を得た;

【0574】

【化137】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.24 (3H, s), 5.93 and 6.89 (1H, 2xbr s), 7.05-8.15 (6H, m), 8.25-8.90 (2H, m), 9.25 and 9.97 (1H, 2xbr s), 10.11 および 10.57 (1H, 2xbr s), 12.15 および 12.80 (2H, 2xbr s); IR (固体) 3456, 3315, 2923, 1613, 1600, 1577, 1549, 1467; MS 357.1 (M+H)⁺

30

(実施例 89) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(ピリジン-3-イルメチルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-アミン(I I c-10)):上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体(融点 218)を得た;

【0575】

【化138】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.20 (3H, s), 4.59 (2H, s), 6.30 (1H, br s), 7.10 (1H, s), 7.33 (2H, s), 7.54 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.61 (1H, s), 10.0 (1H, br s), 12.15 (1H, br s); IR (固体) 3308, 2945, 2919, 2858, 1623, 1593, 1577, 1552, 1501, 1475, 1449, 1383; MS 332.1 (M+H)⁺

40

(実施例 90) ([2-(3-クロロフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(I I c-11)):上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体(融点 > 250)を得た;

【0576】

50

【化 1 3 9】

^1H NMR (DMSO) δ 2.29 (3H, s), 5.30-6.98 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.28 (2H, s), 7.51 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.46 (1H, s), 9.35 and 10.00 (1H, 2xbr s), 10.14 および 10.64 (1H, 2xbr s), 12.20 および 12.82 (1H, 2xbr s); IR (固体) 3447, 3078, 2945, 2914, 2863, 1618, 1600, 1572, 1549, 1472, 1440, 1403, 1372; MS 351.1 (M+H)⁺

10

(実施例 9 1) ([2 - (4 - クロロフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 1 2)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 > 2 5 0) を得た ;

【 0 5 7 7 】

【化 1 4 0】

^1H NMR (DMSO) δ 2.27 (3H, s), 5.20-6.80 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.33 (2H, s), 7.51 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.99 (2H, d), 8.42 (1H, s), 9.29 および 9.93 (1H, 2xbr s), 10.13 および 10.55 (1H, 2xbr s), 12.19 および 12.81 (1H, 2xbr s); IR (固体) 3439, 3057, 2957, 1618, 1600, 1586, 1572, 1550, 1504, 1486, 1431, 1413, 1367; MS 351.1 (M+H)⁺

20

(実施例 9 2) ([2 - (4 - フルオロベンジルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 1 3)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 2 1 6) を得た ;

【 0 5 7 8 】

【化 1 4 1】

^1H NMR (DMSO) δ 2.20 (3H, s), 4.56 (2H, d), 6.30 (1H, br s), 7.05-7.20 (3H, m), 7.31 (1H, d), 7.42 (2H, s), 7.54 (1H, t), 8.32 (1H, s), 10.01 および 10.34 (1H, 2xbr s), 12.09 および 12.75 (1H, 2xbr s); IR (固体) 3333, 2854, 1632, 1609, 1577, 1536, 1508, 1367; MS 349.3 (M+H)⁺

40

(実施例 9 3) ({ 2 - [2 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニルアミノ] - キナゾリン - 4 - イル } - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 1 4)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 2 2 2) を得た ;

【 0 5 7 9 】

【化 1 4 2】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.09 (3H, s), 2.80 (2H, t), 3.61 (2H, t), 4.87 (1H, br s), 5.85 (1H, br s), 7.30-7.53 (5H, m), 7.63 (1H, d), 7.86 (1H, t), 8.68 (1H, d), 10.11 (1H, br s), 11.55 (1H, br s), 12.49 (1H, br s), 13.50 (1H, br s); IR (固体) 3193, 3171, 3111, 3084, 1636, 1577, 1559, 1509, 1486, 1413, 1340, 1058; MS 361.3 (M+H)⁺

10

(実施例 9 4) ([2 - (4 - シアノメチルフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 1 5)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 > 2 5 0) を得た ;

【 0 5 8 0 】

【化 1 4 3】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 2.23 (3H, s), 4.09 (2H, s), 6.28 (1H, br s), 7.41 (2H, d), 7.48 (1H, t), 7.57-7.63 (3H, m), 7.87 (1H, t), 10.70 (1H, s), 11.56 (1H, s), 12.63 (1H, br s), 13.25 (1H, br s); IR (固体) 3294, 3271, 3093, 1641, 1586, 1568, 1550, 1513, 1481, 1413, 1336, 1158, 999; MS 356.2 (M+H)⁺

20

(実施例 9 5) ([2 - (3 - ヒドロキシメチルフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 1 6)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 > 2 5 0) を得た ;

【 0 5 8 1 】

【化 1 4 4】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.20 (3H, s), 4.53 (2H, s), 5.22 (1H, br s), 6.31 (1H, br s), 7.24 (1H, d), 7.33-7.53 (4H, m), 7.61 (1H, d), 7.86 (1H, t), 8.67 (1H, d), 10.61 (1H, br s), 11.52 (1H, br s), 12.59 (1H, br s), 13.10 (1H, br s); IR (固体) 3401, 3209, 3108, 3071, 2975, 2916, 1632, 1609, 1595, 1554, 1485, 1421, 1371, 1348, 1046, 1005, 813; MS 347.3 (M+H)⁺

30

40

(実施例 9 6) ([2 - (3 - ヒドロキシフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 1 7)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 > 2 5 0) を得た ;

【 0 5 8 2 】

【化 1 4 5】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.22 (3H, s),
 6.42 (1H, br s), 6.72 (1H, d), 6.97 (2H, s), 7.21 (1H,
 t), 7.47 (1H, t), 7.60 (1H, d), 7.85 (1H, t), 8.67 (1H,
 d), 9.76 (1H, s), 10.53 (1H, s), 11.53 (1H, s), 12.58
 (1H, br s), 12.99 (1H, br s); IR (固体) 3354, 3027,
 2893, 2817, 1654, 1588, 1541, 1490, 1436, 1418, 1332,
 1154, 1004; MS 333.2 (M+H)⁺

10

(実施例 97) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェ
 ニルアミノ-キナゾリン-4-イル)-アミン(I Ic-18)): 上記の方法 A と類似
 の様式で調製し、オフホワイトの固体(融点 234)を得た;

【0583】

【化 1 4 6】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 0.74
 (2H, s), 0.92 (2H, s), 1.91 (1H, s), 5.83 and 6.54 (1H,
 2xbr s), 6.94 (1H, t), 7.30 (3H, m), 7.50 (1H, s), 7.65
 (1H, s), 7.91 (2H, d), 8.27 (1H, s), 9.13 および 9.77 (1H,
 2xbr s), 10.07 および 10.52 (1H, 2xbr s), 12.19 および 12.82
 (1H, 2xbr s); IR (固体) 3443, 1622, 1595, 1577, 1554,
 1486, 1449, 1413, 1376, 1340, 1235, 1171, 988, 806; MS
 343.2 (M+H)⁺

20

(実施例 98) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(3
 -メチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-アミン(I Ic-19)): 上記
 の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体(融点 117)を得た;

30

【0584】

【化 1 4 7】

$^1\text{H NMR}$
 (DMSO) δ 0.72 (2H, s), 0.92 (2H, s), 1.90 (1H, m), 2.32
 (3H, s), 6.20 (1H, br s), 6.80 (1H, d), 7.20 (1H, t),
 7.27 (1H, br s), 7.51 (1H, br s), 7.55-7.85 (3H, m), 8.43
 (1H, br s), 9.50 (1H, br s), 10.44 (1H, s), 12.55 (1H, br
 s); IR (固体) 3303, 1618, 1581, 1554, 1536, 1495, 1472,
 1436, 1413, 1372, 1336, 1240, 990; MS 357.4 (M+H)⁺

40

(実施例 99) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(6
 -メトキシピリジン-3-イルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-アミン(I Ic-2
 0)): 上記の方法 A と類似の様式で調製し、ピンクの固体(融点 120)を得た;

【0585】

【化 1 4 8】

¹H

NMR (DMSO) δ 0.72 (2H, s), 0.91 (2H, s), 1.89 (1H, m),
 3.85 (3H, s), 6.20 (1H, br s), 6.82 (1H, d), 7.25 (1H,
 s), 7.48 (1H, m), 7.66 (1H, t), 8.13 (1H, br s), 8.42
 (1H, br s), 8.61 (1H, br s), 9.50 (1H, br s), 10.48 (1H,
 br s), 12.55 (1H, br s); IR (固体) 3457, 3439, 1622,
 1604, 1577, 1554, 1481, 1422, 1386, 1363, 1272, 1235,
 1035, 985, 821; MS 374.2 (M+H)⁺

10

(実施例 100) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(
 インダン-5-イルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-アミン(I I c-21)): 上
 記の方法 A と類似の様式で調製し、淡茶色の固体(融点 199-204)を得た;

【0586】

【化 1 4 9】

¹H NMR (DMSO) δ 0.69

(2H, br s), 0.91 (2H, br s), 1.90 (1H, m), 2.02 (2H, m),
 2.68 (1H, m), 2.83 (3H, m), 6.46 (1H, br s), 7.18 (1H,
 d), 7.26 (1H, br s), 7.50 (1H, d), 7.67 (1H, t), 7.75
 (1H, br s), 8.45 (1H, br s), 9.70 (1H, br s), 10.60 (1H,
 br s), 12.30 および 12.80 (1H, 2xbr s); IR (固体) 1621,
 1601, 1572, 1552, 1495, 1474, 1439, 1425, 1408, 1382,
 1363, 1319, 1267; MS 383.3 (M+H)⁺

20

30

(実施例 101) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(
 1H-インドール-6-イルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-アミン(I I c-22
)): 上記の方法 A と類似の様式で調製し、暗褐色の固体(融点 > 300)を得た;

【0587】

【化 1 5 0】

¹H NMR (DMSO) δ 0.69 (2H,

br s), 0.89 (2H, br s), 1.88 (1H, m), 5.77 および 6.74 (1H,
 2xbr s), 6.35 (1H, s), 7.22 (3H, br s), 7.45 (2H, d),
 7.65 (1H, s), 8.35 (2H, br s), 8.86, 9.70 および 10.01 (1H,
 3xbr s), 10.49, 12.12 および 12.84 (1H, 3xbr s), 10.94 (s,
 1H); IR (固体) 1623, 1603, 1571, 1549, 1495, 1477, 1460,
 1419, 1383, 1336, 1264, 1250, 1238; MS 382.4 (M+H)⁺

40

(実施例 102) ([2-(4-アセトアミド-3-メチルフェニルアミノ)-キナゾ
 リン-4-イル]- (5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(I I c-23)): 上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体(融点 > 188 (dec.))を得た;

50

【 0 5 8 8 】

【 化 1 5 1 】

^1H NMR (DMSO) δ 0.72 (2H, br s), 0.94 (2H, br s), 1.92 (1H, m), 2.03 (3H, s), 2.19 (3H, s), 5.80 および 6.69 (1H, 2xbr s), 7.22 (2H, br s), 7.49 (1H, br s), 7.70 (3H, m), 8.35 (1H, br s), 9.01, 9.59 および 10.01 (1H, 3xbr s), 9.19 (1H, s), 10.53, 12.16 および 12.81 (1H, 3xbr s); IR (固体) 1637, 1624, 1578, 1542, 1502, 1474, 1428, 1403, 1343, 1320, 1307, 1250; MS 414.4 (M+H)⁺

10

(実施例 103) ([2 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 24)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、淡茶色の固体 (融点 244 - 246) を得た ;

【 0 5 8 9 】

【 化 1 5 2 】

 ^1H

NMR (DMSO) δ 0.69 (2H, br s), 0.94 (2H, br s), 1.91 (1H, m), 2.32 (3H, s), 5.89 and 6.63 (1H, 2xbr s), 7.28 (2H, m), 7.49 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.80 (1H, br s), 7.86 (1H, s), 8.40 (1H, br s), 9.17, 9.81 および 10.06 (1H, 3xbr s), 10.58, 12.19 および 12.78 (1H, 3xbr s); IR (固体) 1615, 1578, 1549, 1475, 1419, 1397, 1365, 1331, 1296, 1261, 1238, 1187, 1139; MS 391.4 (M+H)⁺

20

30

(実施例 104) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (4 - エチルフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I c - 25)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、淡茶色の固体 (融点 250 - 251) を得た ;

【 0 5 9 0 】

【 化 1 5 3 】

 ^1H

NMR (DMSO) δ 0.72 (2H, br s), 0.91 (2H, br s), 1.19 (3H, t), 1.91 (1H, m), 2.58 (2H, q), 5.81 および 6.64 (1H, 2xbr s), 7.15 (2H, d), 7.22 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.78 (2H, s), 8.36 (1H, br s), 9.03, 9.66 および 10.05 (1H, 3xbr s), 10.49, 12.20 および 12.80 (1H, 3xbr s); IR (固体) 1603, 1574, 1546, 1509, 1497, 1474, 1439, 1417, 1386; MS 371.5 (M+H)⁺

40

(実施例 105) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (4 - プロピルフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I c - 26)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 255 - 256) を得

50

た；

【0591】

【化154】

¹H

NMR (DMSO) δ 0.72 (2H, br s), 0.91 (5H, t), 1.60 (2H, m),
1.90 (1H, m), 2.58 (2H, q), 5.81 および 6.63 (1H, 2xbr s),
7.12 (2H, d), 7.21 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.63 (1H, s),
7.77 (2H, s), 8.36 (1H, br s), 9.01, 9.70 および 10.11 (1H,
3x br s), 10.51, 12.17 および 12.80 (1H, 3xbr s); IR (固体)
1595, 1571, 1545, 1499, 1477, 1442, 1413, 1388; MS 385.6
(M+H)⁺

10

(実施例106) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-{2-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニルアミノ]-キナゾリン-4-イル}-アミン(I Ic-27)): 上記の方法Aと類似の様式で調製し、淡茶色の固体(融点255-256)を得た；

【0592】

【化155】

¹H NMR (DMSO) δ 0.73 (2H, br s), 0.91 (5H, t), 1.90
(1H, m), 2.69 (2H, t), 3.60 (2H, q), 4.62 (1H, t), 5.81
および 6.65 (1H, 2xbr s), 7.15 (2H, d), 7.22 (1H, s), 7.46
(1H, s), 7.63 (1H, s), 7.77 (2H, s), 8.36 (1H, br s),

20

9.05, 9.69 および 10.02 (1H, 3xbr s), 10.52, 12.17 および 12.79
(1H, 3xbr s); IR (固体) 1632, 1569, 1546, 1483, 1452,
1434, 1402, 1371, 1267, 1231; MS 387.4 (M+H)⁺

30

(実施例107) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェネチルアミノ-キナゾリン-4-イル)-アミン(I Ic-28)): 上記の方法Aと類似の様式で調製し、白色の固体(融点>250)を得た；

【0593】

【化156】

¹H NMR (DMSO) δ 0.66 (2H,
m), 0.84 (2H, m), 1.83 (1H, m), 2.90 (2H, t), 3.56 (2H,
m), 6.29 (1H, br s), 7.01 (1H, t), 7.12-7.38 (6H, m),
7.48 (1H, t), 8.42 (1H, s), 10.91 (1H, br s), 13.11 (1H,
br s); IR (固体) 2922, 1650, 1627, 1577, 1550, 1500,
1482, 1395, 1368, 1004, 832; MS 371.3 (M+H)⁺

40

(実施例108) ([2-(2-シクロヘキシルエチルアミノ)-キナゾリン-4-イル]- (5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(I Ic-29)): 上記の方法Aと類似の様式で調製し、白色の固体(融点>250)を得た；

50

【 0 5 9 4 】

【 化 1 5 7 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 0.70 (2H, s), 0.80-1.00 (4H, m), 1.05-1.30 (4H, m), 1.30-1.50 (3H, m), 1.55-1.80 (5H, m), 1.87 (1H, s), 5.40-6.70 (2H, br s), 7.04 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.49 (1H, s), 8.25 (1H, s), 10.06 (1H, br s), 11.93 (1H, br s); IR (固体) 3448, 2920, 2852, 1618, 1600, 1568, 1550, 1486, 1418, 1395, 1367, 1258, 1008, 985; MS 377.4 (M+H)⁺

10

(実施例 109) ([2-(4-カルボキシメトキシフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]- (5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I I c - 30)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、黄色の固体 (融点 > 250) を得た ;

【 0 5 9 5 】

【 化 1 5 8 】

 $^1\text{H NMR}$

(DMSO) 0.72 (2H, m), 0.91 (2H, m), 1.90 (1H, m), 4.62 (2H, s), 6.24 (1H, s), 6.88 (2H, s), 7.21 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.78 (2H, m), 8.35 (1H, m), 9.31 (1H, s), 10.25 (1H, s), 11.70 (1H, br s); IR (固体)

20

1663, 1595, 1563, 1509, 1422, 1331, 1240, 1176, 1053, 999; MS 417.3 (M+H)⁺

30

(実施例 110) ([2-(4-シアノメチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]- (5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I I c - 31)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 222) を得た ;

【 0 5 9 6 】

【 化 1 5 9 】

 $^1\text{H NMR}$ (DMSO)

δ 0.74 (2H, m), 0.93 (2H, m), 1.92 (1H, m), 3.97 (2H, s), 5.82 and 6.65 (1H, 2xbr s), 7.29 (3H, m), 7.50 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.92 (2H, m), 8.39 (1H, m), 9.21 および 9.85 (1H, 2xbr s), 9.90 および 10.56 (1H, 2xs), 12.19 および 12.80 (1H, 2xbr s); IR (固体) 1641, 1622, 1595, 1581, 1554, 1513, 1486, 1463, 1408, 1372, 985, 821; MS 382.3 (M+H)⁺

40

(実施例 111) ([2-(ベンゾチアゾール-6-イルアミノ)-キナゾリン-4-イル]- (5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I I c - 32)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 255 - 256) を得た ;

【 0 5 9 7 】

50

【化 1 6 0】

¹H NMR (DMSO) δ

0.73 (2H, m), 0.92 (2H, m), 1.92 (1H, m), 5.83 and 6.63 (1H, 2xbr s), 7.27 (1H, br s), 7.59 (1H, br s), 7.68 (1H, br s), 7.79 (1H, br s), 7.98 (1H, br s), 8.41 (1H, br s), 8.97 (1H, br s), 9.19 (1H, s), 9.58 および 10.10 (1H, 2xbr s), 10.57, 12.21 および 12.85 (1H, 3xbr s); IR (固体) 1624, 1592, 1575, 1512, 1472, 1411, 1377, 1333, 1244; MS 400.3 (M+H)⁺

10

(実施例 1 1 2) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (3, 4 - ジメチルフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I c - 3 3)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 2 4 5 - 2 4 6) を得た ; 【 0 5 9 8 】

【化 1 6 1】

¹H NMR

(DMSO) δ 0.72 (2H, br s), 0.90 (2H, br s), 1.90 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.23 (3H, s), 5.77 および 6.63 (1H, 2xbr s),

20

7.09 (1H, d), 7.23 (1H, br s), 7.47 (1H, br s), 7.59 (1H, br s), 7.64 (1H, br s), 8.36 (1H, br s), 9.02, 9.55 および 10.07 (1H, 3xbr s), 10.49, 12.31 および 12.80 (1H, 3xbr s); IR (固体) 1620, 1600, 1574, 1552, 1497, 1474, 1436, 1416, 1385, 1262; MS 371.5 (M+H)⁺

30

(実施例 1 1 3) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - フェノキシエチルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I c - 3 4)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 2 0 3) を得た ; 【 0 5 9 9 】

【化 1 6 2】

¹H NMR (DMSO)

δ 0.70 (2H, m), 0.88 (2H, m), 1.87 (1H, m), 3.73 (2H, d), 4.16 (2H, s), 5.75 and 6.70 (1H, 2xbr s), 6.93 (1H, t), 6.90-7.20 (3H, m), 7.20-7.45 (3H, m), 7.55 (1H, s), 7.76 (1H, br s), 8.32 (1H, s), 9.95 および 10.35 (1H, 2xs), 12.13 および 12.75 (1H, 2xbr s); IR (固体) 3434, 1622, 1600, 1572, 1554, 1499, 1476, 1422, 1399, 1385, 1303, 1267, 1226, 1212, 1052, 829; MS 387.4 (M+H)⁺

40

(実施例 1 1 4) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (

50

チオフェン - 2 - メチルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I c - 3 5))
 : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 2 1 2) を得た ;
 【 0 6 0 0 】
 【 化 1 6 3 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 0.67 (2H, m), 0.90 (2H, m), 1.86 (1H, m), 4.74 (2H, d), 5.76 および 6.66 (1H, 2xbr s), 6.95 (1H, s), 6.90-7.20 (2H, m), 7.20-8.45 (5H, m), 9.94 および 10.40 (1H, 2xs), 12.13 および 12.71 (1H, 2xbr s); IR (固体) 3444, 2948, 2847, 1622, 1600, 1559, 1500, 1481, 1418, 1390, 1358, 1336, 1313, 1263, 1217, 1185, 1149, 990, 821; MS 363.4 (M+H)⁺

10

(実施例 1 1 5) ([2 - (4 - カルボキシメチルフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 3 6)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、茶色の固体 (融点 > 2 1 0 (d e c .)) を得た ;
 【 0 6 0 1 】
 【 化 1 6 4 】

20

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 0.64 (2H, br s), 0.92 (2H, m), 1.92 (1H, m), 3.50 (2H, s), 5.76 および 6.54 (1H, 2xs), 7.19 (1H, s), 7.24 (1H, m), 7.49 (1H, d), 7.64 (1H, t), 7.84 (2H, d), 8.37 (1H, m), 10.27 および 12.25 (1H, 2xbr s); IR (固体) 1648, 1591, 1555, 1512, 1489, 1428, 1411, 1374; MS 401.4 (M+H)⁺

30

(実施例 1 1 6) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (1 H - インダゾール - 5 - イルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I c - 3 7)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、紫色の固体 (融点 2 6 8 - 2 7 1) を得た ;
 【 0 6 0 2 】
 【 化 1 6 5 】

 $^1\text{H NMR}$

(DMSO) δ 0.69 (2H, br s), 0.90 (2H, m), 1.88 (1H, m), 5.86 and 6.58 (1H, 2xs), 7.22 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.71 (2H, m), 8.01 (1H, s), 8.37 (2H, s), 8.58, 9.05 および 9.58 (1H, 3xbr s), 10.01, 10.68 および 12.38 (1H, 3xbr s), 12.90 (1H, s); IR (固体) 1626, 1605, 1576, 1546, 1512, 1495, 1476, 1447, 1431, 1416, 1393, 1261, 1224; MS 383.3 (M+H)⁺

40

(実施例 1 1 7) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (ピリジン - 3 - イルメチルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I c - 3 8)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、黄色の固体 (融点 1 9 3) を得た ;

50

【 0 6 0 3 】

【 化 1 6 6 】

¹H NMR (DMSO)

δ 0.69 (2H, m), 0.89 (2H, m), 1.86 (1H, m), 4.60 (2H, s),
 5.76, 6.22 および 6.66 (1H, 3xbr s), 7.10 (1H, s), 7.33
 (2H, s), 7.54 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.44
 (1H, s), 8.61 (1H, s), 10.00 および 10.32 (1H, 2xs), 12.15
 および 12.63 (1H, 2xbr s); IR (固体) 2927, 2850, 1623,
 1600, 1577, 1536, 1477, 1418, 1332, 1254, 814; MS 358.3
 (M+H)⁺

10

(実施例 118) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(3-メトキシカルボニルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-アミン (I I c - 39)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 228 - 231) を得た ;

【 0 6 0 4 】

【 化 1 6 7 】

¹H NMR (DMSO) δ 0.73 (2H, br s), 0.91 (2H, m), 1.92 (1H,
 m), 3.88 (3H, s), 5.99 および 6.79 (1H, 2xs), 7.27 (1H, s),
 7.46 (3H, m), 7.68 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.48 (2H, s),
 9.36, 9.84 および 10.00 (1H, 3xbr s), 10.63, 12.17 および 12.79
 (1H, 3xbr s); IR (固体) 1716, 1615, 1591, 1579, 1557,
 1473, 1432, 1416, 1379, 1334, 1298, 1276, 1226, 1191,
 1142, 1110, 1020, 985; MS 401.3 (M+H)⁺

20

30

(実施例 119) ([2-(3-カルボキシフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-[5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-アミン (I I c - 40)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 298 - 302) を得た ;

【 0 6 0 5 】

【 化 1 6 8 】

¹H NMR (DMSO) δ

0.73 (2H, br s), 0.91 (2H, m), 1.90 (1H, m), 7.26 (1H,
 s), 7.35 (1H, t), 7.50 (2H, d), 7.66 (1H, t), 8.31 (2H,
 m), 8.41 (1H, d); IR (固体) 1661, 1597, 1578, 1558,
 1517, 1486, 1424, 1385; MS 387.3 (M+H)⁺

40

(実施例 120) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(3-エチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-アミン (I I c - 41)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 186 - 188) を得た ;

【 0 6 0 6 】

【化 1 6 9】

¹H

NMR (DMSO) δ 0.73 (2H, br s), 0.91 (2H, br s), 1.22 (3H, t), 1.90 (1H, m), 2.62 (2H, d), 5.81 および 6.70 (1H, 2 x br s), 6.78 (1H, d), 7.20 (2H, s), 7.48 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.38 (1H, br s), 9.03, 9.74 および 10.03 (1H, 3 x br s), 10.55, 12.16 および 12.82 (1H, 3 x br s); IR (固体) 1614, 1580, 1549, 1534, 1493, 1471, 1433, 1409, 1374, 1340, 1240, 1182, 1165, 1138; MS 371.3 (M+H)⁺

10

(実施例 1 2 1) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(2,3-ジメチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-アミン (I I c - 4 2)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0 6 0 7】

【化 1 7 0】

mp 241-242°C; ¹H

20

NMR (DMSO) δ 0.58 (2H, br s), 0.86 (2H, d), 1.77 (1H, br s), 2.11 (3H, br s), 2.28 (3H, s), 5.77 および 6.14 (1H, 2 x br s), 7.01 (1H, s), 7.11 (1H, t), 7.22 (1H, br s), 7.29 (1H, d), 7.56 (1H, s), 8.36 (1H, br s), 8.49, 8.98 および 9.98 (1H, 3 x br s), 10.48, 12.04 および 12.68 (1H, 3 x br s); IR (固体) 1622, 1603, 1573, 1552, 1495, 1471, 1440, 1428, 1412, 1384, 1268; MS 371.4 (M+H)⁺

30

(実施例 1 2 2) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(3,4-ジメトキシフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-アミン (I I c - 4 3)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、灰色の固体を得た。

【0 6 0 8】

【化 1 7 1】

mp 144°C; ¹H NMR (DMSO) δ

0.69 (2H, s), 0.86 (2H, d), 1.89 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.67 (3H, s), 5.76 (1H, br s), 6.12 (1H, d), 6.31 (1H, s), 6.66 (1H, d), 6.94 (1H, d), 7.27 (1H, t), 7.50 (1H, d), 7.68 (1H, t), 8.45 および 9.36 (1H, br s, 回転異性体), 9.42 および 10.54 (1H, s, 回転異性体), 12.29 および 12.82 (1H, br s, 回転異性体); IR (固体) 3331, 3000, 2959, 2931, 2836, 1627, 1604, 1577, 1536, 1509, 1463, 1441, 1418, 1336, 1259, 1232, 1200, 1027; MS 403.8 (M+H)⁺

40

50

(実施例 123) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(3-メトキシフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-アミン(I Ic-44)): 上記の方法 A と類似の様式で調製して、灰色の固体を得た。

【0609】

【化172】

mp 207-211°C; ¹H NMR

(DMSO) δ 0.73 (2H, br s), 0.91 (2H, br s), 1.91 (1H, m),
3.77 (3H, s), 5.81 および 6.71 (1H, 2 x br s), 6.53 (1H, d),
7.19 - 7.85 (7H, m), 8.34 (1H, s), 9.08, 9.79 および 10.06

10

(1H, 3 x br s), 10.56, 12.16 および 12.82 (1H, 3 x br s); IR

(固体) 1611, 1580, 1549, 1533, 1498, 1477, 1430, 1409,

1374, 1337, 1253, 1204, 1180, 1157, 1141, 1041, 1030,

992; MS 373.7 (M+H)⁺

20

(実施例 124) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニルアミノ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリニン-4-イル)-アミン(I Ic-45)): 上記の方法 C と類似の様式で調製した。

【0610】

(実施例 125) ([2-(ピフェニル-3-イルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-[5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-アミン(I Ic-46)): 上記の方法 A と類似の様式で調製して、薄茶色の固体を得た。

【0611】

【化173】

mp 153°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.73

(2H, s), 0.90 (2H, d), 1.89 (1H, m), 5.83 および 6.70 (1H,
br s, 回転異性体), 7.25 (2H, d), 7.32 (2H, m), 7.50 (3H,
t), 7.68 (3H, m), 8.00 (1H, d), 8.22 (1H, br s), 8.40
(1H, br s), 9.20 および 9.89 (1H, br s, 回転異性体), 10.06 および
10.46 (1H, s, 回転異性体), 12.17 および 12.84 (1H, br s,

30

回転異性体); IR (固体) 3333, 1627, 1609, 1581, 1540, 1504,

1472, 1449, 1426, 1335, 1248, 1216, 1102, 988, 819; MS

419.3 (M+H)⁺

40

(実施例 126) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(3-フェニルプロピ-1-イルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-アミン(I Ic-47)): 上記の方法 A と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0612】

【化 1 7 4】

mp 189°C; ¹H NMR (DMSO)

δ 0.71 (2H, s), 0.91 (2H, s), 1.89 (3H, s), 2.69 (2H, s),
 3.37 (2H, s), 5.76 および 6.66 (1H, br s, 回転異性体), 6.95-
 7.60 (8H, m), 8.10-8.40 (1H, m), 9.89 および 10.30 (1H, br
 s, 回転異性体), 12.10 および 12.75 (1H, br s, 回転異性体); IR
 (固体) 1622, 1595, 1572, 1545, 1499, 1481, 1417, 1390,
 1367, 1048, 997, 829; MS 385.4 (M+H)⁺

10

(実施例 1 2 7) ([2 - (4 - アセトアミド - 3 - メチルフェニルアミノ) キナゾリ
 ン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 4 8
)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、薄茶色の固体を得た。

【 0 6 1 3】

【化 1 7 5】

mp

251°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.04 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.56
 (3H, s), 5.92 および 6.80 (1H, br s, 回転異性体), 7.22 (2H,
 s), 7.48 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.73 (2H, s), 8.40 (1H,
 s), 9.05 and 9.74 (1H, br s, 回転異性体), 9.20 (1H, s),
 10.05 and 10.54 (1H, br s, 回転異性体), 12.15 および 12.82
 (1H, br s, 回転異性体); IR (固体) 3309, 2972, 2936, 1641,
 1604, 1577, 1536, 1504, 1468, 1423, 1409, 1377, 1341,
 1304, 1259, 1223, 1100, 1009, 864; MS 388.2 (M+H)⁺

20

30

(実施例 1 2 8) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (
 インダン - 2 - イルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I c - 4 9)) : 上
 記の方法 A と類似の様式で調製して、茶色の固体を得た。

【 0 6 1 4】

【化 1 7 6】

mp 233-234°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.65 (2H, s),

0.84 (2H, s), 1.83 (1H, s), 2.91 (2H, m), 3.33 (2H, s),
 4.72 (1H, s), 6.07 (1H, br s), 7.00-7.60 (8H, m), 8.29
 (1H, s), 10.30 (1H, br s), 12.24 (1H, br s); IR (固体)
 3425, 2941, 2836, 1622, 1595, 1572, 1540, 1495, 1476,
 1426, 1394, 1248, 1025, 1007, 870, 833; MS 383.3 (M+H)⁺

40

50

(実施例 1 2 9) ([2 - (3 - メチルフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] -
 (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 5 0)) : 上記の方法

Aと類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0615】

【化177】

mp 240-242°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.25
(3H, s), 2.30 (3H, s), 5.95 (1H, br s), 6.76 (1H, d),
7.10-7.35 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.55-7.85 (3H, m), 8.40
(1H, s), 9.05 および 9.74 (1H, br s, 回転異性体), 10.07 および
10.55 (1H, br s, 回転異性体), 12.14 and 12.81 (1H, br s,

10

回転異性体); IR (固体) 3443, 2914, 2859, 1622, 1586, 1549,
1536, 1481, 1445, 1408, 1372, 1330, 1267, 1239, 1184,
1166, 1139, 993, 838, 806; MS 331.3 (M+H)⁺

(実施例130) ([2-(2-クロロ-5-メチルフェニルアミノ)-キナゾリン-
4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIC-51))

20

: 上記の方法Aと類似の様式で調製して、灰色の固体を得た。

【0616】

【化178】

mp 246-247°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.19
(3H, s), 2.31 (3H, s), 6.37 (1H, br s), 6.94 (1H, d),
7.23 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.64 (1H, t),
7.97 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.42 (1H, br s), 10.17 (1H,
br s), 12.19 (1H, br s); IR (固体) 3409, 2918, 2850,
1627, 1591, 1573, 1545, 1513, 1486, 1463, 1418, 1386,
1332, 1291, 1259, 1182, 1000, 827; MS 365.2 (M+H)⁺

30

(実施例131) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-{2-[
4(モルホリン-1-イル)フェニルアミノ]-キナゾリン-4-イル}-アミン (IIC-52)) : 上記の方法Aと類似の様式で調製して、灰色の固体を得た。

【0617】

【化 1 7 9】

mp 275-276°C;

^1H NMR (DMSO) δ 0.71, (2H, s), 0.90 (2H, s), 1.89 (1H, s), 3.05 (4H, s), 3.75 (4H, s), 5.78 および 6.61 (1H, br s, 回転異性体), 6.93 (2H, s), 7.20 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.50-7.90 (3H, m), 8.39 (1H, s), 8.95 および 9.58 (1H, br s, 回転異性体), 10.07 および 10.47 (1H, br s, 回転異性体), 12.16 and 12.81 (1H, br s, 回転異性体); IR (固体) 3245, 2990, 2972, 2959, 2936, 2918, 1618, 1577, 1559, 1509, 1477, 1445, 1413, 1382, 1264, 1223, 1150, 1109, 1050, 923, 882, 823; MS 428.3 (M+H)⁺

10

(実施例 1 3 2) ([2 - (ベンゾチアゾール - 6 - イルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 5 3)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

20

【 0 6 1 8 】

【化 1 8 0】

mp 236-239°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.25

(3H, s), 6.35 (1H, br s), 7.22 (1H, t), 7.53 (1H, d), 7.62 (1H, t), 7.76 (1H, d), 7.98 (1H, d), 8.39 (1H, d), 9.05 (1H, s), 9.17 (1H, s), 9.59 (1H, br s), 10.30 (1H, br s), 12.35 (1H, br s); IR (固体) 1622, 1605, 1567, 1546, 1505, 1473, 1441, 1417, 1385, 1341, 1297, 1273, 1253, 1192, 1130; MS 374.1 (M+H)⁺

30

(実施例 1 3 3) ([2 - (3 , 4 - ジメチルフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 5 4)) 上記の方法 A と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

40

【 0 6 1 9 】

【化 1 8 1】

mp 249-251°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.18 (3H, br s), 2.21 (3H, br s), 2.24 (3H, br s), 5.92 および 6.80 (1H, 2 x br s), 7.05 (1H, br s), 7.21 (1H, br s), 7.46 (1H, br s), 7.64 (3H, br s), 8.37 (1H, br s), 9.00, 9.51 および 9.73 (1H, 3 x br s), 10.12, 10.54 および 12.17 (1H, 3 x br s); IR (固体) 1616, 1582, 1547, 1505, 1473, 1452, 1413, 1368, 1334, 1294, 1246, 1210, 1188, 1170, 1139; MS 345.3 (M+H)⁺

10

(実施例 1 3 4) ([2 - (3 - エチルフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 5 5)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【 0 6 2 0 】

【化 1 8 2】

mp 238-239°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 1.21 (3H, t), 2.25 (3H, br s), 2.61 (2H, q), 5.92 および 6.80 (1H, 2 x br s), 6.78 (1H, d), 7.21 (2H, br s), 7.48 (1H, br s), 7.65 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.40 (1H, br s), 9.09, 9.58 および 10.10 (1H, 3 x br s), 10.54, 12.26 および 12.81 (1H, 3 x br s); IR (固体) 1619, 1556, 1535, 1471, 1441, 1407, 1377, 1341, 1274, 1246, 1185, 1167, 1139, 995; MS 345.5 (M+H)⁺

20

30

(実施例 1 3 5) ([2 - (3 - メトキシフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 5 6)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【 0 6 2 1 】

【化 1 8 3】

mp 212-215°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.25 (3H, br s), 3.77 (3H, s), 5.92 および 6.84 (1H, 2 x br s), 6.55 (1H, d), 7.13 (2H, m), 7.41-7.50 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.41 (1H, br s), 9.10, 9.79 および 10.10 (1H, 3 x br s), 10.55, 12.13 および 12.82 (1H, 3 x br s); IR (固体) 1610, 1576, 1532, 1494, 1468, 1425, 1337, 1277, 1256, 1201, 1159; MS 347.4 (M+H)⁺

40

(実施例 1 3 6) ([2 - (4 - アセトアミド - 3 - シアノフェニルアミノ) - キナゾ

50

リン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 5 7)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【 0 6 2 2 】

【 化 1 8 4 】

mp 294-

296°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.08 (3H, s), 2.28 (3H, s), 6.67 (1H, br s), 7.27 (1H, s), 7.43 (1H, d), 7.53 (1H, s), 7.68 (1H, s), 8.04 (1H, d), 8.45 (2H, s), 9.41, 10.35 および 12.18 (2H, 3 x br s), 10.00 (1H, s); IR (固体) 1620, 1583, 1558, 1237, 1508, 1477, 1446, 1413, 1373, 1341, 1292, 1259, 1241, 1180, 1162, 1142, 1105, 1030, 1000; MS 399.2 (M+H)⁺

10

(実施例 1 3 7) [2 - (2 - メトキシビフェニル - 5 - イルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 5 8)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

20

【 0 6 2 3 】

【 化 1 8 5 】

222-223°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.22 (3H, s), 3.75 (3H, s), 6.82 (1H, br s), 7.05-7.11 (1H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.30-7.36 (1H, m), 7.40-7.50 (3H, m), 7.49-7.55 (2H, m), 7.55-7.70 (1H, m), 7.70-7.82 (1H, m), 7.90-8.02 (1H, m), 8.30-8.50 (1H, m); IR (solid) 1625, 1604, 1574, 1556, 1496, 1473, 1444, 1403, 1384, 1258, 1234, 1182, 1018, 824, 806, 755, 698; MS 423.4 (M+H)⁺

30

(実施例 1 3 8) ([2 - (4 - アセトアミドフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 5 9)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【 0 6 2 4 】

【 化 1 8 6 】

mp 253-256°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.02 (3H, s), 2.25 (3H, br s), 5.92 および 6.77 (1H, 2 x br s), 7.21 (1H, s), 7.49 (3H, s), 7.63 (1H, s), 7.83 (2H, d), 8.38 (1H, br s), 9.03 および 10.05 (1H, 2 x br s), 9.81 (1H, s), 12.13 および 12.80 (1H, 2 x br s); IR (固体) 1669, 1635, 1617, 1574, 1535, 1512, 1486, 1422, 1394, 1366, 1316, 1268, 1231, 1184, 1119, 1101; MS 374.1 (M+H)⁺

40

50

(実施例139) ([2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-フェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I I c - 60)) : 上記の方法Aと類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0625】
【化187】

mp 238-

242°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 1.48 (9H, s), 2.24 (3H, s), 6.23 (1H, br s), 7.12 (1H, s), 7.36 (3H, s), 7.54 (1H, s), 7.67 (2H, d), 8.30 (1H, d), 9.14 (2H, br s), 10.24 および 12.19 (1H, 2 x br s); IR (固体) 1698, 1620, 1555, 1520, 1475, 1443, 1405, 1371, 1310, 1241, 1167, 1055, 996; MS 432.1 (M+H)⁺

10

(実施例140) ([2-(4-シアノフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I I c - 61)) : 上記の方法Aと類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

20

【0626】
【化188】

mp 293-298°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.25

(3H, s), 6.50 (1H, br s), 7.27 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.71 (2H, d), 8.40 (1H, s), 9.76 (1H, br s), 10.34 (1H, br s), 12.33 (1H, br s); IR (固体) 1633, 1605, 1571, 1517, 1505, 1469, 1418, 1337, 1255, 1174, 1000; MS 342.1 (M+H)⁺

30

(実施例141) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(6-オキソ-6,10b-ジヒドロ-4aH-ベンゾ[c]クロメン(chromen)-2-イルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-アミン (I I c - 62)) : 上記の方法Aと類似の様式で調製して、淡黄色の固体を得た。

【0627】

【化 1 8 9】

mp 293-

298°C; ^1H NMR (DMSO) δ 1.72 (3H, br s), 6.23 (1H, br s), 7.50 (1H, t), 7.66 (2H, t), 7.75 (1H, t), 7.87 (1H, t), 7.77 (1H, t), 8.26 (1H, d), 8.33 (1H, d), 8.58-8.72 (2H, m), 10.55 (1H, s), 11.55 (1H, s), 12.40 (1H, s); IR (固体) 1707, 1629, 1607, 1579, 1540, 1497, 1488, 1471, 1446, 1428, 1417, 1346, 1332, 1298, 1270, 1255, 1207, 1114, 998, 816, 793, 766, 758, 710, 685; MS 435.4 (M+H)⁺

10

(実施例 1 4 2) ([2 - (ピフェニル - 3 - イルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 6 3)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、薄茶色の固体を得た。

【0 6 2 8】

【化 1 9 0】

mp 206-207°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.20

20

(3H, s), 6.80 (1H, br s), 7.24-7.27 (2H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.48-7.52 (3H, m), 7.67-7.69 (3H, m), 7.94 (1H, m), 8.26 (1H, m), 8.42 (1H, m), 9.30 (1H, br s), 10.16 (1H, br s), 12.13 (1H, br s); IR (固体) 1593, 1578, 1544, 1498, 1479, 1414, 1384, 1251, 1209, 1003; MS 393.2 (M+H)⁺

30

(実施例 1 4 3) ([2 - (4 - メトキシカルボニルメチル - 3 - メチルフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 6 4)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0 6 2 9】

【化 1 9 1】

mp 245-

246°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.23 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.64 (2H, s), 5.99 (0.5H, br s), 6.80 (0.5 H, br s), 7.10 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.61-7.80 (3H, m), 8.44 (1H, m), 9.10 (0.5H, br s), 9.78 (0.5H, br s), 10.11 (0.5H, br s), 10.56 (0.5H, br s), 12.18 (0.5H,

40

br s), 12.90 (0.5H, br s); IR (固体) 1732, 1710, 1622, 1581, 1554, 1538, 1508, 1490, 1446, 1411, 1371, 1336, 1306, 1257, 1244, 1204, 1146, 1016, 998, 797, 754, 692; MS 403.4 (M+H)⁺

10

(実施例 1 4 4) ([2 - (4 - カルボキシメチル - 3 - メチルフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 6 5)) : メタノール / 水 (3 / 1, 8 m L) の混合物中の [2 - (4 - メトキシカルボニルメチル - 3 - メチルフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 6 4, 2 0 0 m g, 0 . 5 m m o l) の溶液を 1 M N a O H (2 m L, 2 m m o l) で処理した。この混合物を、2 時間 7 0 にて加熱し、そして次いで、1 M H C l (2 m L, 2 m m o l) で中和した。形成した固体を、濾過により回収し、淡黄色固体として表題化合物 (1 8 5 m g, 9 5 %) を得た。

20

【 0 6 3 0 】

【 化 1 9 2 】

mp 245°C (dec.); ¹H NMR (DMSO) δ 2.27 (6H, 2xs), 3.55 (2H, s), 6.49 (1H, s), 7.13 (1H, d), 7.26 (1H, t), 7.50 (1H, d), 7.62-7.78 (3H, m), 8.42 (1H, d), 9.34 (1H, d), 10.26 (1H, s), 12.36 (1H, s); IR (固体) 1660, 1590, 1562, 1504, 1427, 1385, 810, 776, 751, 693; MS 389.4 (M+H)⁺

30

(実施例 1 4 5) ([2 - (4 - アミノフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 6 6)) : D C M / T F A (5 / 1, 1 2 m L) の混合物中の [2 - (4 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - フェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 6 0, 1 0 0 m g, 0 . 2 3 2 m m o l) の溶液を、室温で 2 時間、攪拌した。溶媒を、減圧下で除去し、そして残渣を K₂CO₃ 溶液で粉砕した。得られた固体を濾過によって回収し、ジエチルエーテルで洗浄し、白色固体として I I c - 6 6 (6 9 m g, 9 0 %) を得た。

40

【 0 6 3 1 】

【 化 1 9 3 】

(69 mg, 90%) as an off-white solid, mp 164-167°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.24 (3H, s), 6.33 (1H, br s), 7.12 (2H, d), 7.48 (3H, m), 7.58 (1H, d), 7.86 (1H, t), 8.64 (1H, d),

10.86 (1H, br s), 11.46 (1H, s); IR (固体) 1681, 1512, 1496, 1433, 1415, 1187, 1129; MS 332.4 (M+H)⁺

(実施例 1 4 6) ([2 - (4 - プロモフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 6 7)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【 0 6 3 2 】

【 化 1 9 4 】

mp 290-293°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.27

10

(3H, s), 6.71 (1H, br s), 7.22 (1H, m), 7.46-7.50 (3H, m), 7.66 (1H, m), 7.92-7.94 (2H, m), 8.38 (1H, m), 9.28, 10.11 および 12.13 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1619, 1572, 1548, 1486, 1436, 1409, 1372, 1238, 1186, 1136, 1071, 997; MS 395.1/397.1 (M+H)⁺

(実施例 1 4 7) ([2 - (4 - イソブチリルアミノ - フェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 6 8)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、黄色の固体を得た。

20

【 0 6 3 3 】

【 化 1 9 5 】

mp 176-179°C; ¹H NMR

(DMSO) δ 1.11 (6H, d), 2.15 (3H, s), 2.62 (1H, m), 6.25 (1H, br s), 7.41 (1H, d), 7.46 (1H, t), 7.63 (1H, d), 7.71 (2H, d), 7.84 (1H, t), 8.64 (1H, d), 10.00 (1H, s), 10.34 (1H, br s), 11.47 (1H, br s), 12.47 (1H, br s); IR (固体) 1676, 1653, 1585, 1561, 1512, 1423, 1407, 1312, 1199, 1177, 1128; MS 402.3 (M+H)⁺

30

(実施例 1 4 8) ((5 - エチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (5 - エチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I c - 6 9)) : エタノール (1 0 m L) 中の 2 , 4 - ジクロロキナゾリン (0 . 5 g 、 2 . 5 1 m m o l) および 3 - アミノ - 5 - エチルピラゾール (5 5 8 m g 、 5 . 0 2 m m o l) の溶液に、トリエチルアミン (0 . 3 5 m L 、 2 . 5 1 m m o l) を加え、そして得られた混合物を、室温で 3 時間攪拌した。得られた淡黄色の沈殿物を、濾過によって回収し、冷エタノールで洗浄し、減圧下で乾燥し、オフホワイトの固体として I I c - 6 9 (3 0 6 m g 、 3 5 %) を得た。

40

【 0 6 3 4 】

【化 1 9 6】

mp 248-252°C; ^1H NMR (DMSO) δ 1.30 (m, 6H), 2.72 (m, 4H), 6.12 (br. s, 1H), 6.54 および 6.90 (br. s, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 8.78 (d, 1H); IR (固体) 1639, 1602, 1591, 1555, 1418; MS 349.2 (M+H)⁺

10

(実施例 149) ((1H-インダゾール-3-イル) - (2-フェニルアミノ-キナゾリン-4-イル) - アミン (I I c - 70)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0635】

【化 1 9 7】

 ^1H NMR

(DMSO) δ 6.90 (m, 3H), 7.11 (t, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.93 (t, 1H), 8.59 (d, 1H), 11.55 (br. s, 1H), 13.15 (s, 1H); MS 353.2 (M+H)⁺

20

(実施例 150) ((1H-インダゾール-3-イル) - [2-(3-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル] - アミン (I I c - 71)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、淡黄色の固体を得た。

【0636】

【化 1 9 8】

 ^1H NMR

(DMSO) δ 7.00 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.37 (td, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.92 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 10.61 (br. s, 1H), 11.42 (br. s, 1H), 13.12 (s, 1H); MS 421.2 (M+H)⁺

30

40

(実施例 151) ((1H-インダゾール-3-イル) - [2-(4-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル] - アミン (I I c - 72)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、淡黄色の固体を得た。

【0637】

【化 1 9 9】

¹H NMR

(DMSO) δ 7.08 (t, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.58 (t, 1H), 7.6 (t, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 8.62 (d, 1H), 10.82 (br. s, 1H), 11.50 (br. s, 1H), 12.20 (s, 1H); MS 421.2 (M+H)⁺

10

(実施例 1 5 2) ([2 - (アダマンタン - 2 - イルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (1 H - インダゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 7 3)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【 0 6 3 8】

【化 2 0 0】

¹H NMR (DMSO) δ 0.83 (br. s, 1H), 0.85 (br. s, 1H), 1.44 (m, 4H), 1.55 (m, 3H), 1.63 (s, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.84 (s, 1H), 3.56 (m, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 11.60 (s, 1H), 13.10 (s, 1H); MS 411.3 (M+H)⁺

20

(実施例 1 5 3) (1 H - インダゾール - 3 - イル) - (2 - メチル - フェニル - アミノ - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I c - 7 4)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【 0 6 3 9】

【化 2 0 1】

¹H NMR (DMSO) δ 3.27 (s, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.93 (t, 2H), 7.04 (t, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.11 (s, 1H), 12.71 (s, 1H); MS 367.2 (M+H)⁺

30

40

(実施例 1 5 4) ([2 - (2 - クロロ - フェニル) - アミノ - キナゾリン - 4 - イル] - (1 H - インダゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 7 5)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【 0 6 4 0】

【化 2 0 2】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 6.81 (t, 1H), 6.87 (td, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.72 (t, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 10.37 (s, 1H), 12.89 (s, 1H); MS 387.1 (M+H)⁺

10

(実施例 155) ((1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチルフェニルアミノ) - キナゾリン-4-イル] - アミン (I I c - 76)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0641】

【化 2 0 3】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 7.01 (t, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.95 (t, 2H), 8.62 (d, 1H), 10.15 (m, 1H), 11.62 (s, 1H), 13.03 (s, 1H); MS 421.2 (M+H)⁺

20

(実施例 156) ([2-(4-シアノメチルフェニルアミノ) - キナゾリン-4-イル] - (1H-インダゾール-3-イル) - アミン (I I c - 77)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0642】

【化 2 0 4】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 13.16 (s, 1H), 11.49 (br. s, 1H), 10.38 (br. s, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.67 (t, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.08 (t, 1H), 6.86 (m, 2H), 3.87 (s, 2H); MS 392.2 (M+H)⁺.

30

40

(実施例 157) ([2-(4-クロロフェニルアミノ) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I I c - 78)) : 上記の方法 C と類似の様式で調製した。MS 355.5 (M+H)⁺ (実施例 158) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - (2-フェニルアミノ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-クロロヘプタピリミジン-4-イル) - アミン) (I I c - 79) : 上記の方法 C と類似の様式で調製した。MS 335.3 (M+H)⁺ (実施例 159) ([2-(ベンズイミダゾール-2-イルアミノ) - 7-ベンジル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I I c - 80)) : 上記の方法 C と類似の様式で調製した; MS 452.0 (M+H)⁺ (実施例 160

50

) ((7 - ベンジル - 2 - フェニルアミノ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 8 1)) : 上記の方法 C と類似の様式で調製した ; M S 4 1 2 . 1 (M + H) ⁺ (実施例 1 6 1) ([6 - ベンジル - 2 - (4 - クロロフェニルアミノ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 8 2)) : 上記の方法 C と類似の様式で調製した ; M S 4 4 6 . 3 (M + H) ⁺ (実施例 1 6 2) ([2 - (ベンズイミダゾール - 2 - イルアミノ) - 6 - ベンジル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 8 3)) : 上記の方法 C と類似の様式で調製した ; M S 4 5 2 . 2 (M + H) ⁺ (実施例 1 6 3) ((6 - ベンジル - 2 - フェニルアミノ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 8 4)) : 上記の方法 C と類似の様式で調製した ; M S 4 1 1 . 9 (M + H) ⁺ (実施例 1 6 4) ((5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニルアミノ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミン (I I c - 8 5)) : 上記の方法 C と類似の様式で調製した ; M S 3 2 2 . 3 (M + H) ⁺ (実施例 1 6 5) ([2 - (4 - シアノメチルフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - イル) - アミン (I I c - 8 6)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【 0 6 4 3 】

【 化 2 0 5 】

¹H NMR (DMSO) δ

13.65 (s, 1H), 12.82 (br. s, 1H), 11.69 (br. s, 1H), 8.55 (dd, 2H), 8.12 (d, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 3.89 (s, 2H); MS 393.1 (M+H)⁺.

(実施例 1 6 6) ([2 - (4 - シアノベンジルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - イル) - アミン (I I c - 8 7)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【 0 6 4 4 】

【 化 2 0 6 】

¹H NMR (DMSO) δ 13.68 (s, 1H),

12.82 (br. s, 1H), 11.70 (br. s, 1H), 8.55 (m, 3H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.59 (m, 4H), 6.96 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 4.23 (s, 2H); MS 393.1 (M+H)⁺.

(実施例 1 6 7) ([2 - (4 - シアノメチルフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 8 8)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【 0 6 4 5 】

【化207】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 13.49 (s, 1H), 11.61 (br. s, 1H), 10.64 (br. s, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.85 (dd, 3H), 3.88 (s, 2H); MS 410.1 (M+H)⁺.

10

(実施例168) ([2-(4-シアノフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(1H-インダゾール-3-イル)-アミン(I Ic-89)): 上記の方法Aと類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0646】

【化208】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 13.14 (s, 1H), 11.31 (br. s, 1H), 10.51 (br. s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.65 (d, 3H), 7.56 (t, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.08 (t, 1H); MS 378.2 (M+H)⁺.

20

(実施例169) ([2-(4-シアノベンジルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(1H-インダゾール-3-イル)-アミン(I Ic-90)): 上記の方法Aと類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0647】

【化209】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 13.12 (s, 1H), 12.91 (br. s, 1H), 11.60 (br. s, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.55 (m, 5H), 7.38 (t, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.84 (br. d, 2H), 4.19 (s, 2H); MS 392.2 (M+H)⁺.

30

(実施例170) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(ナフタレン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-アミン(I Ib-1)): 上記の方法Bと類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0648】

40

【化 2 1 0】

mp 327-328°C; ^1H NMR (DMSO) δ -0.05-0.07 (2H, m), 0.50-0.68 (2H, m), 1.28-1.40 (1H, m), 5.68 (1H, s), 7.40-7.50 (2H, m), 7.50-7.64 (3H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 7.82-8.08 (3H, m), 8.64 (1H, d), 10.58 (1H, s), 12.07 (1H, s); IR (固体) 1621, 1595, 1575, 1554, 1508, 1480, 1410, 1385, 1320, 1254, 1240, 1212, 1166, 830, 819, 758; MS 394.4 (M+H)⁺

10

(実施例 171) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(ナフタレン-2-イルオキシ) - キナゾリン-4-イル] - アミン (I I b - 2)) : 上記の方法 B と類似の様式で調製して、薄茶色の固体を得た。

【0649】

【化 2 1 1】

mp >300°C; ^1H NMR (DMSO) δ 1.62 (3H, s), 5.65 (1H, s), 7.96 (2H, br s), 7.55 (3H, d), 7.76 (2H, m), 7.92 (1H, d), 8.00 (2H, m), 8.58 (1H, d), 10.56 (1H, s), 11.99 (1H, s); IR (固体) 1625, 1601, 1571, 1556, 1479, 1377, 1315, 1250, 1236, 1210, 1159; MS 368.7 (M+H)⁺

20

(実施例 172) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - (2-フェノキシ - キナゾリン-4-イル) - アミン (I I b - 3)) : 上記の方法 B と類似の様式で調製して、黄褐色の固体を得た。

30

【0650】

【化 2 1 2】

mp 287-290°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.10 (3H, s), 5.92 (1H, s), 7.23 (2H, d), 7.29 (1H, t), 7.38 (1H, t), 7.46-7.53 (3H, m), 7.85 (1H, t), 8.58 (1H, d), 10.55 (1H, s), 12.11 (1H, s); IR (固体) 1622, 1602, 1572, 1556, 1542, 1477, 1454, 1402, 1373, 1316, 1249, 1200, 1172, 1158; MS 318.3 (M+H)⁺

40

(実施例 173) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ) - キナゾリン-4-イル] - アミン (I I b - 4)) : 上記の方法 B と類似の様式で調製して、固体を得た。

【0651】

【化 2 1 3】

mp 277-279°C; ^1H NMR

50

(DMSO) δ 0.40-0.50 (2H, m), 0.89-0.96 (2H, m), 1.71-1.87 (5H, m), 2.70-2.83 (4H, m), 5.88 (1H, s), 6.88-6.96 (2H, m), 7.12 (1H, d), 7.39 (1H, t), 7.58 (1H, d), 7.76 (1H, t), 8.58 (1H, d), 10.54 (1H, s), 12.20 (1H, s); IR

(固体) 1731, 1641, 1614, 1570, 1506, 1495, 1464, 1424, 1362, 1340, 1240, 880, 831, 812, 776, 758; MS 398.4 (M+H)⁺

10

(実施例 174) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(3-メチルフェノキシ)-キナゾリン-4-イル] - アミン (IIb-5)) : 上記の方法 B と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0652】

【化214】

mp 283-284°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.49-0.53 (2H, m), 0.89-0.96 (2H, m), 1.72-1.81 (1H, m), 2.40 (3H, s), 5.82 (1H, s), 7.03 (1H, d), 7.08 (1H, s), 7.15 (1H, d), 7.35-7.46 (2H, m), 7.58 (1H, d), 7.78 (1H, t), 8.62 (1H, d), 10.58 (1H, s), 12.25 (1H, s); IR

20

(固体) 1622, 1604, 1576, 1557, 1483, 1419, 1381, 1319, 1253, 1189, 1158, 997, 842, 789, 763; MS 358.4 (M+H)⁺

(実施例 175) ([2-(3-メトキシフェノキシ)-キナゾリン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (IIb-6)) : 上記の方法 B と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

30

【0653】

【化215】

mp 277-278°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.15 (3H, s), 3.78 (3H, s), 6.00 (1H, s), 6.77-6.90 (3H, m), 7.30-7.41 (2H, m), 7.52 (1H, d), 7.70 (1H, t), 8.59 (1H, d), 10.57 (1H, s), 12.10 (1H, s); IR (固体) 1623, 1603, 1575, 1556, 1487, 1456, 1430, 1373, 1316, 1253, 1192, 1142, 1046, 1022, 833, 760; MS 348.4 (M+H)⁺

40

(実施例 176) ([2-(3,4-ジメトキシフェノキシ)-キナゾリン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (IIb-7)) : 上記の方法 B と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0654】

【化216】

mp 277-278°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.09

50

(3H, s), 3.70 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.98 (1H, s), 6.73-6.77 (1H, m), 6.90 (1H, s), 7.00 (1H, d), 7.35-7.45 (1H, m), 7.58 (1H, d), 7.70-7.78 (1H, m), 8.63 (1H, d), 10.55 (1H, s), 12.19 (1H, s).; IR (固体) 1626, 1603, 1576, 1557, 1509, 1481, 1436, 1409, 1382, 1372, 1318, 1249, 1227, 1195, 1180, 1158, 1120, 1029, 965, 835, 803, 767, 753; MS 378.4 (M+H)⁺

10

(実施例177) ([2-(ベンゾ[1,3]ジオキソル-5-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIb-8)) : 上記の方法Bと類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0655】

【化217】

mp 296-299°C (dec.); ¹H NMR

20

(DMSO) δ 2.13 (3H, s), 6.05 (1H, s), 6.09 (2H, s), 6.69 (1H, d), 6.90 (1H, s), 6.98 (1H, d), 7.39 (1H, t), 7.53 (1H, d), 7.70 (1H, t), 8.58 (1H, d), 10.59 (1H, s); IR (固体) 1602, 1577, 1538, 1508, 1499, 1481, 1455, 1401, 1377, 1323, 1251, 1241, 1169, 1121, 1038, 1022, 951, 935, 863, 813, 752; MS 362.4 (M+H)⁺

30

(実施例178) ([2-(3-メトキシカルボニルフェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIb-9)) : 上記の方法Bと類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0656】

【化218】

mp 269-270°C; ¹H NMR (DMSO) δ

40

2.05 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.88 (1H, s), 7.00-7.90 (7H, m), 8.50-8.65 (1H, m), 10.65 (1H, s); IR (固体) 1722, 1626, 1605, 1578, 1559, 1507, 1429, 1378, 1317, 1282, 1272, 1255, 1204, 1185, 1096, 1021, 990, 869, 841, 758; MS 362.4 (M+H)⁺

(実施例179) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェノキシメチル-キナゾリン-4-イル)-アミン(II d-1)) : 上記の方法Cと類似の様式で調製して、黄褐色の固体を得た。

【0657】

【化 2 1 9】

mp 265-267°C; ^1H NMR (DMSO) δ

0.67 (2H, m), 0.93 (2H, m), 1.87 (1H, m), 5.19 (2H, s),
6.55 (1H, br s), 6.90-7.02 (3H, m), 7.26-7.30 (2H, m),
7.54 (1H, m), 7.74-7.83 (2H, m), 8.61 (1H, m), 10.45 (1H,
br s), 12.18 (1H, br s); MS 358.4 (M+H)⁺

10

(実施例 180) ((2-ベンジルオキシメチル-キナゾリン-4-イル)-(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IId-2)): 上記の方法Cと類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0658】

【化 2 2 0】

mp 211-213°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0.65 (2H, m),
0.90 (2H, m), 1.86 (1H, m), 4.63 (2H, s), 4.68 (1H, s),
6.71 (1H, s), 7.28-7.54 (6H, m), 7.76-7.81 (2H, m), 8.61
(1H, m), 10.41 (1H, s), 12.19 (1H, s); MS 372.3 (M+H)⁺

20

(実施例 181) ((2-ベンジル-キナゾリン-4-イル)-(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IId-3)): 上記の方法Dと類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0659】

【化 2 2 1】

mp 219-221°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0.66 (2H, m), 0.95 (2H, m),
1.87 (1H, m), 4.11 (2H, s), 6.31 (1H, s), 7.20-7.50 (6H,
m), 7.71-7.79 (2H, m), 8.55 (1H, m), 10.27 (1H, s), 12.15
(1H, s); MS 342.7 (M+H)⁺

30

(実施例 182) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-メチル-キナゾリン-4-イル)-アミン(IId-4)): 上記の方法Cと類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0660】

【化 2 2 2】

mp 289-290°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.31 (3H, s), 2.71
(3H, s), 6.73 (1H, s), 7.75 (2H, q), 8.04 (1H, t), 8.82
(1H, s), 11.94 (1H, s), 12.65 (1H, s); IR (固体) 3266,
1636, 1607, 1579, 1479, 1407, 769, 668; MS 240.4 (M+H)⁺

40

(実施例 183) ([2-(4-クロロフェノキシメチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-クロロヘプタピリミジン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール

50

- 3 - イル) - アミン (I I d - 5)) : 上記の方法 C と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【 0 6 6 1 】

【 化 2 2 3 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 1.58 (2H, m), 1.68 (2H, m), 1.85 (2H, m),
2.20 (3H, s), 2.90 (2H, m), 3.00 (2H, m), 5.26 (2H, s),
6.15 (1H, s), 7.15 (2H, d), 7.40 (2H, d), 10.25 (1H, br);
MS 384.3 (M+H)⁺.

10

(実施例 1 8 4) ([2 - (4 - クロロフェノキシメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラ
ヒドロ - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミ
ン (I I d - 6)) : 上記の方法 C と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【 0 6 6 2 】

【 化 2 2 4 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO)

δ 1.80 (4H, m), 2.15 (3H, s), 2.55 (2H, m 不明瞭), 2.75
(2H, m), 5.25 (2H, s), 6.12 (1H, s), 7.08 (2H, d), 7.35
(2H, d), 9.80 (1H, br); MS 370.2 (M+H)⁺.

20

(実施例 1 8 5) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (
ナフタレン - 2 - イルスルファニル) - 6 - フェニルピリミジン - 4 - イル] - アミン (
I I I a - 1)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【 0 6 6 3 】

【 化 2 2 5 】

mp 233-234°C;

30

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 0.21 (2H, br s), 0.56 (2H, br s), 1.17
(1H, br m), 5.35 (1H, br s), 7.02 (1H, br s), 7.49 (3H,
m), 7.59 (2H, m), 7.73 (1H, d), 7.88 (2H, m), 8.02 (3H,
m), 8.30 (1H, m), 10.01 (1H, s), 11.75 (1H, br s); IR
(固体); MS 436.7(M+H)⁺

(実施例 1 8 6) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (
3 - メトキシカルボニル - フェニルイルスルファニル) - 6 - フェニルピリミジン - 4 -
イル] - アミン (I I I a - 2)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、白色の固体
を得た。

40

【 0 6 6 4 】

【化 2 2 6】

mp 126-

129°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0.52 (2H, m), 0.87 (2H, m), 1.69 (1H, m), 3.87 (3H, s), 5.47 (1H, s), 7.03 (1H, br s), 7.49 (3H, m), 7.67 (1H, m), 7.87 (2H, m), 7.94 (1H, m), 8.09 (1H, m), 8.23 (1H, m), 10.07 (1H, s), 11.94 (1H, s); IR (固体); MS 444.7(M+H)⁺

10

(実施例 1 8 7) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - アミン (I I I a - 3)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【 0 6 6 5】

【化 2 2 7】

mp 248-250°C; ^1H NMR

(DMSO) δ 0.21 (2H, br s), 0.55 (2H, br s), 0.94 (1H, br m), 5.31 (1H, br s), 6.55 (1H, br s), 7.57-7.66 (3H, m), 7.99-8.03 (4H, m), 8.25 (1H, s), 9.94 (1H, s), 11.75 (1H, br s); IR (固体); MS 360.7(M+H)⁺

20

(実施例 1 8 8) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [5 , 6 - ジメチル - 2 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - アミン (I I I a - 4)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【 0 6 6 6】

【化 2 2 8】

mp >270°C; ^1H

NMR (DMSO) δ 0.14 (2H, d), 0.45 (2H, d), 0.78 (1H, s), 2.05 (3H, s), 2.27 (3H, s), 5.26 (1H, s), 7.60 (3H, d), 7.99 (3H, d), 8.21 (1H, s), 8.66 (1H, s), 11.60 (1H, s); IR (固体) 1560, 1508, 1478, 1288, 1176, 1109, 994, 809, 740, 669; MS 388.7(M+H)⁺

40

(実施例 1 8 9) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [5 - メチル - 2 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - アミン (I I I a - 5)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【 0 6 6 7】

【化 2 2 9】

mp 197°C; ¹H NMR (DMSO)

δ 0.21 (2H, d), 0.51 (2H, d), 0.78 (1H, s), 2.08 (3H, s),
 5.40 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.62 (1H, d), 7.92 (1H, s),
 7.97 (3H, d), 8.22 (1H, s), 8.88 (1H, s), 11.70 (1H, s);
 IR (固体) 1738, 1583, 1563, 1488, 1460, 1364, 1234, 1216,
 808, 656; MS 374.2(M+H)⁺

10

(実施例 1 9 0) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [6 - メ
 チル - 2 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - アミン (
 I I I a - 6)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【 0 6 6 8 】

【化 2 3 0】

mp 232°C; ¹H NMR (DMSO)

δ 0.15 (2H, s), 0.51 (2H, s), 0.92 (1H, s), 2.20 (3H, s),
 5.22 (1H, s), 7.60 (2H, s), 7.67 (1H, d), 7.98 (3H, s),
 8.24 (1H, s), 9.79 (1H, s), 11.60 (1H, s); IR (固体)
 1586, 1508.7, 1485, 1282, 1180, 815, 788, 744, 674, 666;
 MS 374.2(M+H)⁺

20

(実施例 1 9 1) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [6 - (
 モルホリン - 4 - イル) - 2 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル) - ピリミジン - 4
 - イル] - アミン (I I I a - 7)) : EtOH (1 0 m L) 中の 2 , 4 , 6 - トリクロ
 ロピリミジン (6 0 0 m g 、 3 . 2 7 m m o l) および 3 - アミノ - 5 シクロプロピルピ
 ラゾール (4 0 3 m g 、 3 . 2 7 m m o l) の溶液に、トリエチルアミン (4 5 6 μ L 、
 3 . 2 7 m m o l) を加え、そして反応混合物を、室温で 1 5 時間、攪拌した。溶媒を蒸
 発させ、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 、ヘキサン / AcOEt
 勾配) によって精製し、(5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 ,
 6 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) - アミン (7 0 5 m g 、 8 0 %) を得た。

30

【 0 6 6 9 】

t e r t - ブタノール (5 m L) 中の (5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 -
 イル) - (2 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) - アミン (2 1 1 m g 、 0 . 7 8 1
 m m o l) および 2 - ナフタレンチオール (1 2 5 m g 、 0 . 7 8 1 m m o l) の溶液に
 、トリエチルアミン (1 7 4 μ L 、 1 . 2 5 m m o l) を加え、そして得られた混合物を
 、還流で 1 5 時間、加熱した。反応混合物を、室温まで冷却し、エチルアセトンと NaH
 C O₃ 溶液との間で分配した。有機層を、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、そ
 して減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ 、ヘキサン /
 AcOEt 勾配) によって精製し、[6 - クロロ - 2 - (ナフタレン - 2 - イルスルファ
 ニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル)
) - アミンを得た。

40

【 0 6 7 0 】

上記で形成した [6 - クロロ - 2 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル) - ピリミジ
 ン - 4 - イル] - (5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (7 0
 m g 、 1 . 7 8 . 1 0⁻⁴ m o l) を、モルホリン (3 m L) に溶解し、そして混合物を

50

、15時間120 で加熱した。溶媒を蒸発し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、白色固体としてIII a - 7 (50 mg、63%)を得た。

【0671】

【化231】

mp 118-120°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0.34-0.91 (4H, 4xm), 1.28 および 1.78 (1H, 2xm), 3.32 (2H, m), 3.60 (6H, m), 5.38-6.16 (2H, br m), 7.55-7.66 (3H, m), 7.95-8.02 (3H, m), 8.19 および 8.23 (1H, 2xs), 9.28 および 9.31 (1H, 2xbr s), 11.71 and 11.84 (1H, 2xbr s); IR (固体); MS 445.2(M+H)⁺

10

(実施例192) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [6-(1-メチルピペラジン-4-イル) - 2-(ナフタレン-2-イルスルファニル) - ピリミジン-4-イル] - アミン (III a - 8)) : 化合物III b - 7について上記の方法と実質的に類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0672】

【化232】

mp 113-115°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0.35-0.91 (4H, 4xm), 1.31 and 1.78 (1H, 2xm), 2.17 および 2.19 (3H, 2xs), 2.29 (4H, m), 3.35 (2H, m), 3.61 (2H, m), 5.38-6.20 (2H, br m), 7.55-7.66 (3H, m), 7.95-8.02 (3H, m), 8.17 および 8.23 (1H, 2xs), 9.26 and 9.32 (1H, 2xbr s), 11.71 および 11.85 (1H, 2xbr s); IR (固体); MS 458.3(M+H)⁺

20

30

(実施例193) ([6-(2,6-ジメチルフェニル) - 2-(ナフタレン-2-イルスルファニル) - ピリミジン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (III a - 9)) : 上記の方法と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0673】

【化233】

mp 148-152°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.10 (6H, s), 2.26 (3H, d), 5.09 および 6.31 (1H, 2x br s), 7.03 (3H, s), 7.22 (1H, s), 7.59 (2H, t), 7.69 (1H, d), 7.99 (3H, d), 8.28 (1H, s), 9.93 (1H, s), 11.67 (1H, br s); IR (固体) 2970, 1739, 1436, 1365, 1229, 1217, 1205; MS 438.3(M+H)⁺

40

50

(実施例194) ([6-(2-メチルフェニル)-2-(ナフタレン-2-イルスルファニル)-ピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIIIa-10)) : 上記の方法Lと類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0674】

【化234】

mp 211-

214°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 1.41 (3H, s), 2.30 (3H, s), 5.26

および 6.55 (1H, 2x br s), 7.34 (5H, m), 7.62 (2H, t), 7.70

10

(1H, d), 7.99 (3H, t), 8.30 (1H, s), 9.97 (1H, s), 11.73

(1H, br s); IR (固体) 2356, 1615, 1582, 1483, 1265, 851,

822, 761; MS 424.0(M+H)⁺

(実施例195) ([2-(4-アセトアミド-フェニルスルファニル)-6-フェニル-ピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIIIa-11)) : 上記の方法Lと類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0675】

20

【化235】

mp 153-155°C; $^1\text{H NMR}$

(DMSO) δ 2.01 (3H, s), 2.08 (3H, s), 5.43 (1H, s), 6.96

(1H, br s), 7.49-7.88 (9H, m), 10.00 (1H, br s), 10.23

(1H, s), 11.86 (1H, br s); MS 417.2(M+H)⁺

(実施例196) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(ナフタレン-2-イルスルファニル)-6-フェニル-ピリミジン-4-イル]-アミン (IIIIa-12)) : 上記の方法Lと類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

30

【0676】

【化236】

mp 237-239°C; $^1\text{H NMR}$

(DMSO) δ 1.39 (3H, br s), 5.12 (1H, br s), 6.98 (1H, br

s), 7.50 (3H, m), 7.62-7.63 (2H, m), 7.72 (1H, d), 7.90

(2H, m), 8.03-8.05 (3H, m), 8.31 (1H, s), 10.00 (1H, s),

11.73 (1H, br s); IR (固体) ; MS 410.2(M+H)⁺

40

(実施例197) ([2-(4-イソブチリルイルアミノ-フェニルスルファニル)-6-フェニルピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIIIa-13)) : 上記の方法Lと類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。mp 201-202。

【0677】

【化 2 3 7】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 1.05-1.13 (6H, m), 1.97 (3H, s), 2.65 (1H, m), 5.37 (1H, br s), 6.93 (1H, br s), 7.50-7.58 (5H, m), 7.78-7.90 (4H, m), 9.99, 10.12 および 11.84 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1676, 1614, 1586, 1573, 1514, 1483, 1395, 1299, 1262, 1242, 1214, 1168, 1089, 988; MS 445.3 (M+H)⁺

10

(実施例 1 9 8) ([6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 1 4)) : 上記の方法 M と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【 0 6 7 8 】

【化 2 3 8】

 $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ

2.18 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.36 (4H, m), 2.41 (3H, s), 3.46 (4H, m), 5.91 (1H, s), 6.41 (1H, br s), 9.20 (1H, s), 11.87 (1H, s); IR (固体); MS 320.3 (M+H)⁺

20

(実施例 1 9 9) ((5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [6 - フェニル - 2 - (4 - プロピオニルアミノ - フェニルスルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - アミン (I I I a - 1 5)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、淡いピンクの固体を得た。

【 0 6 7 9 】

【化 2 3 9】

mp 204-

206°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 1.09-1.13 (3H, m), 2.00 (3H, s), 2.33-2.37 (2H, m), 5.40 (1H, br s), 6.95 (1H, br s), 7.50 (3H, m), 7.56-7.58 (2H, m), 7.76-7.78 (2H, m), 7.88 (2H, m), 9.99, 10.15 および 11.85 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1678, 1623, 1580, 1534, 1496, 1453, 1398, 1307, 1245, 1203, 1119, 1049, 1030, 1004; MS 431.2 (M+H)⁺

40

(実施例 2 0 0) ([2 - (4 - シクロプロパンカルボニルアミノ - フェニルスルファニル) - 6 - フェニルピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 1 6)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【 0 6 8 0 】

【化 2 4 0】

mp 253-255°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 0.82-0.83 (4H, m), 1.83 (1H, m), 2.00 (3H, s), 5.41 (1H, br s), 6.88 (1H, br s), 7.42-7.50 (3H, m), 7.56-7.58 (2H, m), 7.76-7.78 (2H, m), 7.89 (2H, m), 9.99, 10.47 および 11.85 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1672, 1621, 1591, 1581, 1573, 1537, 1495, 1448, 1405, 1390, 1312, 1254, 1246, 1202, 1192, 1179, 1119.2, 1005, 959; MS 443.2(M+H)⁺

10

(実施例 2 0 1) ((5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - { 6 - フェニル - 2 - [4 - (プロパン - 1 - スルホニルアミノ) - フェニルスルファニル] - ピリミジン - 4 - イル } - アミン (I I I a - 1 7)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【 0 6 8 1】

【化 2 4 1】

mp

20

232-235°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 0.94 (3H, t), 1.71 (2H, m), 2.12 (3H, s), 3.13 (2H, t), 5.59 (1H, s), 7.31 (2H, d), 7.49 (3H, s), 7.59 (2H, d), 7.85 (2H, s), 10.00 (1H, br s), 10.16 (1H, s), 12.05 (1H, br s); IR (固体) 1628, 1587, 1545, 1525, 1496, 1455, 1311, 1255, 1236, 1212, 1186, 1140, 1032, 1001, 934; MS 481.2(M+H)⁺

30

(実施例 2 0 2) ([2 - (4 - エタンスルホニルアミノ - フェニルスルファニル) - 6 - フェニル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 1 8)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、淡黄色の固体を得た。

【 0 6 8 2】

【化 2 4 2】

mp 251-

254°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 1.21 (3H, t), 2.12 (3H, s), 3.15 (2H, q), 5.59 (1H, s), 7.32 (2H, d), 7.49 (3H, s), 7.57 (2H, d), 7.85 (2H, s), 9.99 (1H, br s), 10.15 (1H, br s), 11.90 (1H, br s); IR (固体) 1621, 1585, 1542, 1523, 1495, 1455, 1315, 1257, 1208, 1142, 1049, 1033, 1002, 932; MS 467.2(M+H)⁺

40

(実施例 2 0 3) ([2 - (4 - アセトアミドフェニル - スルファニル) - 6 - (2 -

50

メチルフェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 19)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【 0 6 8 3 】

【 化 2 4 3 】

mp 212-

214°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.01 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.24 (3H, s), 5.43 (1H, s), 6.56 (1H, br s), 7.49-7.88 (9H, m), 10.00 (1H, br s), 10.23 (1H, s), 11.86 (1H, br s); IR (固体) 1701, 1634, 1588, 1555, 1496, 1390, 1307, 1208, 1169, 823, 803; MS 431.4 (M+H)⁺

10

(実施例 2 0 4) ([2 - (4 - イソブタンカルボニルアミノ - フェニル - スルファニル) - 6 - フェニル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 2 0)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【 0 6 8 4 】

【 化 2 4 4 】

20

mp 241-243°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0.95-0.96 (6H, m), 2.00 (3H, s), 2.11 (1H, m), 2.23-2.25 (2H, m), 5.43 (1H, br s), 6.95 (1H, br s), 7.50-7.58 (5H, m), 7.77-7.89 (4H, m), 10.00, 10.13 および 11.84 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1660, 1628, 1589, 1575, 1543, 1525, 1496, 1451, 1398, 1357, 1314, 1301, 1251, 1206, 1108, 995; MS 459.2 (M+H)⁺

30

(実施例 2 0 5) ([2 - (4 - アセトアミド - フェニル - スルファニル) - 5 - メチル - 6 - フェニル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 2 1)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、淡いピンクの固体を得た。

【 0 6 8 5 】

【 化 2 4 5 】

mp 276-

277°C; ^1H NMR (DMSO) δ 1.98 (3H, s), 2.08 (6H, s), 5.41 (1H, br s), 7.47-7.55 (7H, m), 7.72-7.74 (2H, m), 8.89, 10.20 および 11.87 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1676, 1591, 1555, 1540, 1519, 1493, 1393, 1375, 1303, 1260, 1230, 1176, 1148, 1045, 1011, 969; MS 431.2 (M+H)⁺

40

(実施例 2 0 6) ([2 - (4 - アセトアミド - フェニル - スルファニル) - 6 - (4

50

-メトキシフェニル)-ピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(III a-22)):上記の方法Lと類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0686】

【化246】

mp

241-245°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 1.99 (3H, s), 2.06 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.44 (1H, s), 7.03 (2H, d), 7.53 (2H, d), 7.71 (2H, s), 7.83 (2H, s), 10.12 (1H, s), 10.23 (1H, s), 11.84 (1H, s); IR (固体) 1627, 1606, 1571, 1511, 1313, 1257, 1181, 830; MS 447.2 (M+H)⁺

10

(実施例207) ([6-(3-アセトアミドフェニル)-2-(4-アセトアミドフェニル-スルファニル)-ピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(III a-23)):上記の方法Lと類似の様式で調製して、茶色の固体を得た。

【0687】

【化247】

mp 227-

230°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.01 (3H, s), 2.11 (6H, s), 5.34 (1H, s), 6.99 (1H, br s), 7.41 (1H, t), 7.49-7.62 (3H, m), 3.71-3.76 (3H, m), 8.19 (1H, s), 10.09-10.18 (2H, br s), 10.23 (1H, s), 12.20 (1H, br s); IR (固体) 1635, 1573, 1533, 1488, 1372, 1318, 1297, 827, 798; MS 474.3 (M+H)⁺

30

(実施例208) ([2-(4-イソプロパンスルホニルアミノ-フェニル-スルファニル)-6-フェニル-ピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(III a-24)):上記の方法Lと類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0688】

【化248】

mp

255-257°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 1.28 (6H, d), 2.14 (3H, s), 3.32 (1H, s), 5.60 (1H, s), 7.36 (2H, d), 7.49 (3H, s), 7.60 (2H, d), 7.85 (2H, s), 10.00 (1H, br s), 10.11 (1H, s), 11.92 (1H, br s); IR (固体) 1625, 1587, 1574, 1545, 1525, 1495, 1313, 1295, 1257, 1234, 1136, 1000, 934; MS 481.2 (M+H)⁺

40

50

(実施例 209) ({ 2 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - アセチルアミノ) - フェニル
スルファニル] - 6 - フェニル - ピリミジン - 4 - イル } - (5 - メチル - 2 H - ピラゾ
ール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 25)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して
、オフホワイトの固体を得た。

【 0 6 8 9 】

【 化 2 4 9 】

mp 213-215°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.00 (3H, s),
2.31 (6H, s), 3.15 (2H, s), 5.45 (1H, s), 6.83 (1H, br
s), 7.46-7.51 (3H, m), 7.59 (2H, d), 7.80-7.92 (5H, m),
9.98 (1H, s), 10.05 (1H, s); IR (固体) 1701, 1617, 1587,
1571, 1509, 1480, 1456, 1304, 1284, 1254, 1238, 1213,
1181, 1156, 987, 833, 782, 754, 695; MS 460.3 (M+H)⁺

10

(実施例 210) ([2 - (3 - クロロ - ベンジルスルファニル) - 6 - モルホリン -
4 - イル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - ア
ミン (I I I a - 26)) : 上記の方法 M と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【 0 6 9 0 】

【 化 2 5 0 】

mp 224-225°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.17 (3H, s), 3.40-3.50 (4H, m), 3.60-3.71
(4H, m), 4.30 (2H, s), 5.95 (1H, brs), 6.41 (1H, brs),
7.23-7.55 (4H, m), 9.31 (1H, s), 11.89 (1H, brs); IR
(固体) 1557, 1476, 1442, 1401, 1314, 1232, 1121, 1018;
MS 417.4 (M+H)⁺

20

30

(実施例 211) ([2 - (3 - クロロ - ベンジルスルファニル) - 6 - (2 - メトキ
シ - エチルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 -
イル) - アミン (I I I a - 27)) : 上記の方法 M と類似の様式で調製して、白色の固
体を得た。

【 0 6 9 1 】

【 化 2 5 1 】

mp 101-

102°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.15 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.28-
3.41 (4H, m), 4.29 (2H, s), 5.78 (1H, brs), 6.20 (1H,
brs), 7.10 (1H, brs), 7.21-7.50 (4H, m), 9.01 (1H, brs);
IR (固体) 1598, 1555, 1527, 1336, 1293, 1117, 1079, 974,
783; MS 405.4 (M+H)⁺

40

(実施例 212) ([2 - ベンジルスルファニル - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 -
イル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミ
ン (I I I a - 28)) : 上記の方法 M と類似の様式で調製して、黄色のゴム質を得た。

50

【 0 6 9 2 】

【 化 2 5 2 】

 ^1H NMR (CDCl_3)

δ 2.23 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.31-2.64 (4H, m), 3.30-3.65 (4H, m), 4.38 (2H, s), 5.83 (1H, s), 6.23 (1H, br s), 7.17-7.49 (5H, m), 7.98-8.18 (1H, m); IR (固体) 1555, 1494, 1371, 1315, 1286, 1233, 999, 977, 801, 774, 709; MS 396.4 (M+H)⁺

10

(実施例 2 1 3) ([2 - ベンジルスルファニル - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 2 9)) : 上記の方法 M と類似の様式で調製して、オフホワイトの発泡体を得た。

【 0 6 9 3 】

【 化 2 5 3 】

 ^1H NMR (CDCl_3) δ

2.31 (3H, s), 3.39-3.80 (8H, m), 4.39 (2H, s), 5.84 (1H, s), 6.25 (1H, brs), 7.20-7.50 (5H, m), 8.10 (1H, s); IR (固体) 1557, 1486, 1442, 1314, 1229, 1213, 1121, 767, 698; MS 383.4 (M+H)⁺

20

(実施例 2 1 4) ([2 - (3 - クロロ - ベンジルスルファニル) - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 3 0)) : 上記の方法 M と類似の様式で調製して、白色の発泡体を得た。

30

【 0 6 9 4 】

【 化 2 5 4 】

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.31 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.40-2.51 (4H, m), 3.56-3.69 (4H, m), 4.34 (2H, s), 5.85 (1H, s), 6.29 (1H, brs), 6.89 (1H, s), 7.18-7.50 (4H, m); IR (固体) 1553, 1514, 1484, 1446, 1277, 1228, 999, 799; MS 430.4 (M+H)⁺

40

(実施例 2 1 5) ([2 - (4 - メトキシ - ベンジルスルファニル) - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 3 1)) : 上記の方法 M と類似の様式で調製して、黄色のオイルを得た。

【 0 6 9 5 】

【化 2 5 5】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.28 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.44-2.45 (4H, m), 3.62 (4H, m), 3.80 (3H, s), 4.34 (2H, s), 5.32 (1H, s), 6.28 (1H, br s), 6.83-6.85 (2 H, m), 7.34-7.36 (2H, m); IR (固体) 1659, 1554, 1508, 1485, 1449, 1366, 1318, 1302, 1277, 1230, 1166, 1146, 1030, 999, 973, 948; MS 443.4 (M+H)⁺

10

(実施例 2 1 6) ([2 - (4 - アセトアミド - フェニル - スルファニル) - 6 - tert - ブチル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (III a - 3 2)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0 6 9 6】

【化 2 5 6】

mp 227-228°C;

20

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 1.10 (3H, br s), 1.20 (9H, s), 2.00 (3H, s), 2.35 (2H, q), 5.35 (1H, br s), 6.55 (1H, br s), 7.55 (2H, d), 7.75 (2H, d), 10.1 (1H, br s), 1.15 (1H, s), 12.1 (1H, br s); IR (固体); MS (M+H)⁺

(実施例 2 1 7) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [6 - フェニル - 2 - (4 - プロピオニルアミノ - フェニル - スルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - アミン (III a - 3 3)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

30

【0 6 9 7】

【化 2 5 7】

mp 208-

209°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 0.52 (2H, m), 0.80 (2H, m), 1.08-1.10 (3H, m), 1.65 (1H, br s), 2.33-2.37 (2H, m), 5.50 (1H, br s), 7.03 (1H, br s), 7.47 (3H, m), 7.50-7.58 (2H, m), 7.76-7.77 (2H, m), 7.88-7.98 (2H, m), 10.00, 10.11 および 11.86 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1676, 1617, 1575, 1539, 1520, 1485, 1459, 1418, 1395, 1304, 1255, 1243, 1215, 1161, 1071, 990; MS 457.4 (M+H)⁺

40

(実施例 2 1 8) ([2 - (3 - クロロ - ベンジルスルファニル) - 6 - (ピペリジン - 1 - イル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル)

50

- アミン (I I I a - 3 4)) : 上記の方法 M と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【 0 6 9 8 】

【 化 2 5 8 】

mp 234-235°C;

¹H NMR (DMSO) δ 1.40-1.64 (6H, m), 2.13 (3H, s), 3.42-3.51 (4H, m), 4.27 (2H, s), 5.85 (1H, br s), 6.46 (1H, brs), 7.23-7.41 (3H, m), 7.48 (1H, s), 9.18 (1H, s), 11.83 (1H,

10

s); IR (固体) 1598, 1546, 1483, 1398, 1317, 1227, 974, 798, 779; MS 415.4 (M+H)⁺

(実施例 2 1 9) ((5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - { 2 - [4 - (モルホリンスルホンイル) - ベンジルスルファニル] - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル } - アミン (I I I a - 3 5)) : 上記の方法 M と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

20

【 0 6 9 9 】

【 化 2 5 9 】

¹H NMR (DMSO) δ 2.24 (3H, s), 2.90-3.01 (4H, m), 3.29-3.36 (4H, m), 3.48-3.57 (4H, m), 3.67-3.75 (4H, m), 4.43 (2H, s), 5.82-6.10 (2H, m), 7.50-7.70 (5H, m); IR (固体) 1550, 1483, 1441, 1346, 1308, 1255, 1160, 1112, 941, 726; MS 532.5 (M+H)⁺

30

(実施例 2 2 0) ({ 6 - (2 - メトキシ - エチルアミノ) - 2 - [4 (モルホリンスルホニル) - ベンジルスルファニル] - ピリミジン - 4 - イル } - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 3 6)) : 上記の方法 M と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【 0 7 0 0 】

【 化 2 6 0 】

mp 193-195°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.15 (3H, s), 2.79-2.89 (4H, m), 3.34 (3H, s), 3.40-3.51 (4H, m), 3.59-3.67 (4H, m), 4.41 (2H, s), 5.76-5.72 (1H, m), 6.20 (1H, brs), 7.10 (1H, brs), 7.61-7.74 (4H, m), 9.03 (1H, brs), 11.81 (1H, brs); IR (固体) 1593, 1555, 1484, 1350, 1298, 1255, 1160, 1107, 936; MS 520.5 (M+H)⁺

40

(実施例 2 2 1) { 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - [4 - (モルホリンスルホニル) - ベンジルスルファニル] - ピリミジン - 4 - イル } - (5 - メチル - 2

50

H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 3 7)) : 上記の方法 M と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【 0 7 0 1 】

【 化 2 6 1 】

mp 206-207°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.09 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.26-2.40 (4H, m), 2.78-2.88 (4H, m), 3.38-3.49 (4H, m), 3.56-3.67 (4H, m), 4.41 (2H, s), 5.82 (1H, brs), 6.42 (1H, brs), 7.60-7.74 (4H, m), 9.26 (1H, s),

10

11.89 (1H, brs); IR (固体) 1583, 1558, 1479, 1346, 1231, 1160, 1112, 998, 969, 926; MS 545.5 (M+H)⁺

(実施例 2 2 2) ([6 - メトキシメチル - 2 - (4 - プロピオニルアミノ - フェニル - スルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 3 8)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

20

【 0 7 0 2 】

【 化 2 6 2 】

¹H NMR

(DMSO) δ 1.03-1.14 (3H, m), 2.00 (3H, s), 2.29-2.40 (2H, m), OMe 下 DMSO, 4.22 (2H, m), 5.26 (1H, brs), 6.45 (1H, brs), 7.44-7.56 (2H, m), 7.68-7.80 (2H, m), 9.86 (1H, brs), 10.11 (1H, s), 11.79 (1H, brs); IR (固体) 1670, 1593, 1517, 1479, 1393, 1360, 1269, 1174, 1107; MS 399.4 (M+H)⁺

30

(実施例 2 2 3) ([2 - (4 - メトキシカルボニル - フェニル - スルファニル) - 6 - メトキシメチル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 3 9)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【 0 7 0 3 】

【 化 2 6 3 】

40

mp 204-

205°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.89 (3H, brs), 3.85 (3H, s), OMe 下 DMSO, 4.23 (2H, s), 5.22 (1H, brs), 6.51 (1H, brs), 7.70-7.81 (2H, m), 7.96-8.06 (2H, m), 9.99 (1H, brs), 11.85 (1H, brs); IR (固体) 1721, 1621, 1583, 1519, 1484, 1289, 1271, 1178, 1119, 1109, 997, 841; MS 386.3 (M+H)⁺

50

(実施例 224) ([2-(3,5-ジメトキシ-ベンジルスルファニル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIIIa-40)):上記の方法Mと類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0704】

【化264】

$^1\text{H NMR}$

(DMSO) δ 2.15 (3H, s), 3.40-3.49 (4H, m), 3.60-3.74 (10H, m), 4.25 (2H, s), 5.88 (1H, brs), 6.31-6.61 (5H, m), 9.32 (1H, s), 11.86 (1H, s); IR (固体) 1581, 1556, 1470, 1439, 1315, 1232, 1205, 1159, 1144; MS 443.4 (M+H)⁺

10

(実施例 225) ([2-(3,5-ジメトキシ-ベンジルスルファニル)-6-ピロリジン-4-イル-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIIIa-41)):上記の方法Mと類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0705】

【化265】

$^1\text{H NMR}$

(DMSO) δ 1.80-1.97 (4H, m), 2.15 (3H, s), 3.43-3.45 (4H, m), 3.69 (6H, s), 4.26 (2H, s), 5.85 (1H, brs), 6.18 (1H, brs), 6.35 (1H, brs), 6.60 (2H, s), 9.12 (1H, s), 11.88 (1H, s); IR (固体) 1598, 1560, 1474, 1470, 1346, 1303, 1207, 1136, 1050; MS 427.4 (M+H)⁺

30

(実施例 226) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-[6-モルホリン-4-イル-2-(ナフタレン-2-イルメチルスルファニル)-ピリミジン-4-イル]-アミン(IIIIa-42)):上記の方法Mと類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0706】

【化266】

$^1\text{H NMR}$

(DMSO) δ 2.15 (3H, s), 3.37-3.50 (4H, m), 3.59-3.70 (4H, m), 4.48 (2H, s), 5.88 (1H, brs), 6.40 (1H, brs), 7.40-7.60 (3H, m), 7.78-7.95 (4H, m), 9.30 (1H, s), 11.89 (1H, brs); IR (固体) 1607, 1555, 1484, 1441, 1398, 1365, 1308, 1231, 1179, 1112; MS 433.4 (M+H)⁺

40

(実施例 227) ({2-(4-アセトアミド-フェニル-スルファニル)-6-[4-(3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-フェニル]-ピリミジン-4-イル}-5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIIIa-43)):上記の方法Nと

50

類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0707】

【化267】

mp 219-222°C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.97-2.07 (2H, m),
2.14 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.30 (6H, s), 2.52 (2H, t),
4.09 (2H, t), 5.56 (1H, s), 6.80 (1H, br s), 6.99 (2H,
d), 7.60 (2H, d), 7.68-7.78 (3H, m), 7.85 (2H, d); IR
(固体) 1606, 1590, 1512, 1482, 1309, 1250, 1238, 1210,
1178, 1151, 1055, 989, 824, 711, 690, 665, 656; MS 518.4
(M+H)⁺

10

(実施例228) ([2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-6-(モルホリン-4-イル)-ピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIIIa-44)):

上記の方法Pに類似する様式で調製し、白色固体を得た; MS 426.4 (M+H)⁺。

【0708】

20

(実施例229) ([6-ヒドロキシメチル-2-(4-プロピオニルアミノ-フェニル-スルファニル)-ピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIIIa-45)):

方法Oに従って、IIIIa-48から調製し、白色固体を得た;

【0709】

【化268】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 1.08-
1.18 (3H, m), 1.96 (3H, brs), 2.29-2.40 (2H, m), 4.20-
4.40 (3H, m), 5.20-5.46 (2H, m), 6.56 (1H, s), 7.50 (2H,
d), 7.79 (2H, d), 9.90 (1H, brs), 10.13 (1H, s), 11.78
(1H, brs); MS 385.4 (M+H)⁺

30

【0710】

(実施例230) ([2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-ピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIIIa-46)):

上記の方法Lに類似する様式で調製し、灰色固体を得た、

40

【0711】

【化269】

mp 249~250°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ
1.99 (3H, s), 2.08 (3H, s), 5.38 (1H, br s), 6.45 (1H, br
s), 7.50 (2H, d), 7.71 (2H, d), 7.98 (1H, d), 9.89 (1H,
br s), 10.19 (1H, br s), 11.83 (1H, br s); IR (solid)
1657, 1609, 1584, 1515, 1494, 1468, 1395, 1372, 1355,
1330, 1316, 1201, 1175, 1157, 1027, 993; MS 341.4 (M+H)⁺

50

。

【 0 7 1 2 】

(実施例 2 3 1) ([6 - (1 - ブトキシカルボニル) - 2 - (4 - プロピオニルアミノ - フェニル - スルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 4 7)) :

上記の方法 L に類似する様式で調製し、黄色固体を得た、

【 0 7 1 3 】

【 化 2 7 0 】

¹H NMR

10

(DMSO) δ 0.90-0.98 (3H, m), 1.03-1.12 (3H, m), 1.31-1.45 (2H, m), 1.60-1.71 (2H, m), 1.94 (3H, brs), 2.29-2.40

(2H, m), 4.20-4.30 (2H, m), 5.25 (1H, brs), 7.08 (1H, brs), 7.49-7.55 (2H, m), 7.72-7.81 (2H, m), 10.15 (1H, brs), 10.32 (1H, brs), 11.89 (1H, brs); IR (solid) 1736, 1679, 1622, 1584, 1517, 1489, 1284, 1174; MS 455.4 (M+H)⁺

20

。

【 0 7 1 4 】

(実施例 2 3 2) ([6 - メトキシカルボニル - 2 - (4 - プロピオニルアミノフェニル - スルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 4 8)) : 上記の方法 L に類似する様式で調製し、黄色固体を得た ;

【 0 7 1 5 】

【 化 2 7 1 】

¹H NMR

30

(DMSO) δ 1.10 (3H, t), 1.94 (3H, brs), 2.35 (2H, q), 3.84 (3H, s), 5.22 (1H, brs), 7.05 (1H, s), 7.52 (2H, d), 7.79 (2H, d), 10.18 (1H, brs), 10.38 (1H, brs), 11.89 (1H, brs).; IR (solid) 1741, 1679, 1617, 1589, 1512, 1484, 1374, 1284, 1250; MS 413.4 (M+H)⁺

40

。

【 0 7 1 6 】

(実施例 2 3 3) ((5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (6 - フェニル - 2 - フェニルアミノ - ピリミジン - 4 - イル) - アミン (I I I c - 1)) :

白色固体 ; MS 343.4 (M+H)⁺ (実施例 2 3 4) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (6 - フェニル - 2 - フェニルアミノ - ピリミジン - 4 - イル) - アミン (I I I c - 2)) :

白色固体、

【 0 7 1 7 】

【化 2 7 2】

mp 267~269°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0.63 (2H, m), 0.96 (2H, m),
1.87 (1H, m), 6.07 (1H, s), 6.84 (1H, br s), 7.20 (1H, m),
7.33-8.05 (9H, m), 10.52 (1H, br s), 11.08 (1H, br s),
12.53 (1H, br s); IR (solid); MS 369.7 (M+H)⁺

°

【 0 7 1 8】

10

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

白色固体、

【 0 7 1 9】

【化 2 7 3】

mp 267~270°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0.63 (2H, m), 0.94 (2H, m), 1.87 (1H, m), 2.36 (3H, s), 6.12 (1H, s), 6.81 (1H, br s), 7.03 (1H, m), 7.29-7.94 (8H, m), 10.43 (1H, br s), 11.12 (1H, br s), 12.47 (1H, br s); IR (solid); MS 383.7 (M+H)⁺

20

°

【 0 7 2 0】

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

黄白色固体、

30

【 0 7 2 1】

【化 2 7 4】

mp 294~297°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0.64 (2H, m), 0.97 (2H, m), 1.89 (1H, m), 4.06 (2H, s), 6.07 (1H, s), 6.87 (1H, br s), 7.40 (2H, m), 7.63-7.90 (5H, m), 7.95 (2H, m), 10.51 (1H, br s), 11.02 (1H, br s), 12.57 (1H, br s); IR (solid); MS 408.8 (M+H)⁺

40

°

【 0 7 2 2】

(実施例 2 3 7) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[6-フェニル-2-(ピリジン-3-イルメチルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-アミン(I I I c - 5)):

灰色固体、

【 0 7 2 3】

【化 2 7 5】

mp 191~193°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 0.65 (2H, m), 0.89 (2H, m), 1.83 (1H, m), 4.59 (2H, s), 6.04 (1H, br s), 6.76 (1H, br s), 7.32-7.56 (5H, m), 7.77 (1H, m), 7.88-7.97 (2H, m), 8.43 (1H, m), 8.61 (1H, s), 9.47 (1H, br s), 11.93 (1H, br s); IR (solid); MS 384.8 (M+H)⁺

10

【 0 7 2 4】

(実施例 2 3 8) ([2 - (3 - クロロフェニル) アミノ - 6 - (3 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I c - 6)) :

灰色固体 ;

【 0 7 2 5】

【化 2 7 6】

$^1\text{H NMR}$ (CD₃OD) δ 5.95 (1H, s), 6.65 (1H, s), 6.90 (1H, d), 7.18 (1H, t), 7.32 (1H, d), 7.58 (1H, t), 7.82 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.25 (1H, d), 8.65 (1H, s) ; MS 422.1 (M+H)⁺

20

。(実施例 2 3 9) ([2 - (3 - クロロフェニル) アミノ - 6 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I c - 7)) :

白色固体 ; MS 467.7 (M+H)⁺。

【 0 7 2 6】

(実施例 2 4 0) ((5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (4 - スルファモイルフェニルアミノ) - 6 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - アミン (I I I c - 8)) :

白色固体 ; MS 512.6 (M+H)⁺。

30

【 0 7 2 7】

(実施例 2 4 1) ([2 - (4 - クロロフェニル) アミノ - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - [5 - (フラン - 2 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - アミン (I I I c - 9)) :

白色固体 ; MS 367.1 (M+H)⁺。

【 0 7 2 8】

(実施例 2 4 2) ([2 - (ベンズイミダゾール - 2 - イルアミノ -) 6 - エチル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I c - 1 0)) :

MS 335.5 (M+H)⁺。

40

【 0 7 2 9】

(実施例 2 4 3) [2 - (4 - クロロフェニル) アミノ - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - フェニル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I c - 1 1) :

MS 377.5 (M+H)⁺。

【 0 7 3 0】

(実施例 2 4 4) ([2 - (4 - クロロフェニル) アミノ - 6 - エチル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I c - 1 2

50

)) :

MS 329.4 (M+H)⁺。

【0731】

(実施例245) ((5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(3-クロロフェニル)アミノ-6-(3-ニトロフェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミン(I I I c - 13)) :

灰色固体 ;

【0732】

【化277】

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.32

10

(9H, s), 6.18 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.14 (1H, d), 7.35

(1H, t), 7.58 (1H, d), 7.82 (1H, t), 7.91 (1H, s), 8.35

(1H, d), 8.40 (1H, d), 8.90 (1H, s); MS 464.2 (M+H)⁺

。

【0733】

(実施例246) ([2-(3-クロロフェニル)アミノ-6-(3-ニトロフェニル)-ピリミジン-4-イル]-5-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(I I I c - 14)) :

20

灰色固体 ;

【0734】

【化278】

¹H NMR (CD₃OD) δ 6.66 (1H,

s), 7.12 (1H, d), 7.30-7.45 (5H, m), 7.50 (1H, d), 7.62

(2H, d), 7.78 (1H, t), 7.88 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.42

(1H, d), 8.85 (1H, s); MS 484.1 (M+H)⁺

30

。

【0735】

(実施例247) ([5-(フラン-2-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-6-フェニル-2-フェニルアミノ-ピリミジン-4-イル)-アミン(I I I c - 15)) :

MS 395.4 (M+H)⁺。

【0736】

(実施例248) ([2-(ベンズイミダゾール-2-イルアミノ)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]-5-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(I I I c - 16)) :

40

MS 383.2 (M+H)⁺。

【0737】

(実施例249) ([2-(ベンズイミダゾール-2-イルアミノ)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]-[5-(フラン-2-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-アミン(I I I c - 17)) :

MS 373.4 (M+H)⁺。(実施例250) ([2-(4-クロロフェニルアミノ)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]-5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(I I I c - 18) :

MS 315.4 (M+H)⁺。

50

【0738】

(実施例251) ([2-(4-クロロフェニル)アミノ-5,6-ジメチル-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIIC-19)):

MS 329.4 (M+H)⁺。

【0739】

(実施例252) ((5,6-ジメチル-2-フェニルアミノ-ピリミジン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIIC-20)):

MS 295.5 (M+H)⁺。

【0740】

(実施例253) ([2-(4-クロロフェニル)アミノ-6-メトキシメチル-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIIC-21)):

MS 345.1 (M+H)⁺。

【0741】

(実施例254) ([2-(ベンズイミダゾール-2-イルアミノ)-6-メトキシメチル-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIIC-22)):

MS 351.2 (M+H)⁺。

【0742】

(実施例255) ((6-メトキシメチル-2-フェニルアミノ-ピリミジン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIIC-23)):

MS 311.2 (M+H)⁺。

【0743】

(実施例256) ((6-メチル-2-フェニルアミノ-ピリミジン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIIC-24)):

MS 281.1 (M+H)⁺。

【0744】

(実施例257) ([2-(2-クロロフェノキシメチル)-6-メチルピリミジン-4-イル]-(5-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIID-1)):

MS 392.1 (M+H)⁺。

【0745】

(実施例258) ([2-(2-クロロフェノキシメチル)-6-メチルピリミジン-4-イル]-[5-(フラン-2-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-アミン(IIID-2)):

MS 382.1 (M+H)⁺。

【0746】

(実施例259) ((6-メチル-2-フェノキシメチル-ピリミジン-4-イル)-(5-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIID-3)):

MS 358.2 (M+H)⁺。

【0747】

(実施例260) ([5-(フラン-2-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-(6-メチル-2-フェノキシメチル-ピリミジン-4-イル)-アミン(IIID-4)):

MS 348.2 (M+H)⁺。

【0748】

(実施例261) ([5-(フラン-2-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-(6-メチル-2-フェニルスルファニルメチル-ピリミジン-4-イル)-アミン(IIID-5)):

10

20

30

40

50

MS 364.1 (M+H)⁺。

【0749】

(実施例262) ([6-メチル-2-(4-メチル-フェニルスルファニルメチル)-ピリミジン-4-イル]- (5-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIId-6)) :

MS 388.1 (M+H)⁺。

【0750】

(実施例263) ([5-(フラン-2-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]- [6-メチル-2-(4-メチル-フェニルスルファニルメチル)-ピリミジン-4-イル]-アミン (IIId-7)) :

MS 378.1 (M+H)⁺。

【0751】

(実施例264) ([2-(4-フルオロ-クロロフェノキシメチル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]- (5-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIId-8)) :

MS 376.2 (M+H)⁺。

【0752】

(実施例265) [(2-(4-フルオロ-クロロフェノキシメチル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル)- [5-(フラン-2-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-アミン (IIId-9)) :

MS 366.2 (M+H)⁺。

【0753】

(実施例266) ((6-エチル-2-フェニルスルファニルメチル-ピリミジン-4-イル)- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIId-10)) :

MS 326.2 (M+H)⁺。

【0754】

(実施例267) ((6-エチル-2-フェノキシメチル-ピリミジン-4-イル)- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIId-11)) :

MS 310.2 (M+H)⁺。

【0755】

(実施例268) ([6-エチル-2-(4-フルオロクロロフェノキシメチル)-ピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIId-12)) :

MS 328.2 (M+H)⁺。

【0756】

(実施例269) ([6-エチル-2-(1-メチル-1-フェニル-エチル)ピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIId-13)) :

MS 322.2 (M+H)⁺。

【0757】

(実施例270) ([2-(4-クロロフェノキシメチル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]- (5-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIId-14)) :

MS 392.2 (M+H)⁺。

【0758】

(実施例271) ([2-(4-クロロフェノキシメチル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIId-15)) :

MS 330.2 (M+H)⁺。

10

20

30

40

50

【0759】

(実施例272) ([2-(4-クロロフェノキシメチル)-6-メトキシメチル-ピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I I d - 16)) :

白色固体 ;

【0760】

【化279】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.20 (3H, s), 3.43 (3H, s), 4.49 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.05 (1H, br), 7.05 (2H, d), 7.33 (2H, d), 10.55 (1H, br); MS 360.2 (M+H)⁺

10

。

【0761】

(実施例273) ([2-(4-クロロフェノキシメチル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]- [5-(フラン-2-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-アミン (I I I d - 17)) :

MS 382.2 (M+H)⁺。

【0762】

(実施例274) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニルスルファニルメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-キナゾリン-4-イル)-アミン (I I d - 7)) :

MS 352.5 (M+H)⁺。

20

【0763】

(実施例275) ([2-(4-メチルフェニルスルファニルメチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I I d - 8)) :

MS 380.2 (M+H)⁺。

【0764】

(実施例276) ([2-(1-メチル-1-フェニル-エチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I I d - 9)) :

MS 362.3 (M+H)⁺。(実施例277) ([2-(2,6-ジクロロベンジル)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I I d - 10)) :

MS 388.1 (M+H)⁺。

30

【0765】

(実施例278) ([7-ベンジル-2-(2,6-ジクロロベンジル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I I d - 11)) :

MS 479.5 (M+H)⁺。

40

【0766】

(実施例279) ([6-ベンジル-2-(4-クロロフェノキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I I d - 12)) :

MS 461.2 (M+H)⁺。

【0767】

(実施例280) ([2-(4-クロロフェノキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾ

50

ール - 3 - イル) - アミン (I I d - 1 3) :

MS 371.3 (M+H)⁺。

【0768】

(実施例281) ([2-(2,6-ジクロロベンジル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I I I d - 1 8)) :

MS 348.1 (M+H)⁺。

【0769】

(実施例282) ([2-(2,6-ジクロロベンジル)-5,6-ジメチルピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I I I d - 1 9)) :

白色固体 ;

【0770】

【化280】

¹H NMR (DMSO) □ 8.50 (1H, s), 7.70 (1H, d), 7.3-7.1 (3H, m), 5.25 (1H, s), 4.10 (1H, s), 2.30 (3H, s), 2.10 (3H, s), 1.80 (3H, s); MS 362.1 (M+H)⁺

10

20

。 【0771】

(実施例283) ((1H-インダゾール-3-イル)-[2-(2-フェニル-シクロプロピル)キナゾリン-4-イル]-アミン (I I d - 1 6)) :

【0772】

【化281】

¹H NMR (DMSO) 13.2 (1H, s), 12.0 (1H, s), 8.76 (1H, m), 8.10 (1H, m), 7.85 (2H, m), 7.75 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.30 (2H, m), 7.20 (2H, m), 7.12 (2H, m), 2.35 (2H, m), 1.60 (1H, m), 1.35 (1H, m); MS: m/z, 378.1 MH⁺; HPLC R_t=3.21 min.

30

。 【0773】

(実施例284) ((7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-[2-(2-フェニル-シクロプロピル)-キナゾリン-4-イル]-アミン (I I d - 1 7)) :

【0774】

【化282】

¹H NMR (DMSO) 13.8 (1H, s), 12.05 (1H, s), 8.75 (1H, m), 8.10 (1H, m), 7.85 (2H, m), 7.60 (1H, m), 7.35 (3H, m), 7.25-7.10 (4H, m), 2.35 (2H, m), 1.60 (1H, m), 1.35 (1H, m); MS: m/z, 396.1 MH⁺; HPLC R_t=3.26分

40

。 【0775】

(実施例285) ((5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-[2-(2-フェニルシクロプロピル)-キナゾリン-4-イル]-アミン (I I d - 1 8)) :

50

【 0 7 7 6 】

【 化 2 8 3 】

¹HNMR (DMSO)

13.3(1H, s), 12.0(1H, s), 8.75(1H, m), 8.10(1H, m),
 7.85(2H, m), 7.65(2H, m), 7.35(3H, m) 7.20(1H, m),
 7.10(2H, m) 2.40 (2H, m), 1.65(1H, m), 1.35(1H, m); MS:
 m/z, 396.1 MH⁺; HPLC R_t=3.26分 .

10

。

【 0 7 7 7 】

(実施例 2 8 6) ((5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - フ
 エニル - シクロプロピル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I d - 1 9) :

【 0 7 7 8 】

【 化 2 8 4 】

¹HNMR (DMSO)

12.8 (1H, s), 11.90(1H, s), 8.80(1H, m), 8.10(1H, m),
 7.85(2H, m), 7.30-7.20(5H, m), 6.55 (1H, s) 2.80 (1H, m),
 2.55(1H, m), 2.35 (3H,s) 2.00(2H, m); MS: m/z, 342.1 MH⁺;
 HPLC R_t=3.13 min.

20

。

【 0 7 7 9 】

(生物学的試験) プロテインキナーゼインヒビターとしての化合物の活性を、インビ
 トロ、インビボまたは細胞株において、アッセイし得る。インビトロアッセイとしては、
 活性化されたプロテインキナーゼのリン酸化活性、またはATPase活性のどちらかの
 阻害を決定するアッセイが挙げられる。インビトロアッセイの代替物は、プロテインキナ
 ーゼへ結合するためのインヒビターの能力を、定量化する。インヒビター結合を、結合す
 る前にインヒビターを放射標識すること、インヒビター/プロテインキナーゼ複合体を単
 離すること、および結合した放射標識量を決定することによって、測定し得る。あるいは
 、新規インヒビターを、既知の放射性リガンドに結合するプロテインキナーゼとともにイン
 キュベートするような競合実験を行うことによって、インヒビター結合を決定し得る。

30

【 0 7 8 0 】

(生物学的試験実施例 1) (G S K - 3 の阻害のための K_i の決定) 標準的結合酵
 素系 (F o x ら、 (1 9 9 8) P r o t e i n S c i . 7、 2 2 4 9) を使用して、化
 合物を、GSK-3 (A A 1 - 4 2 0) 活性を阻害するためのそれらの能力について
 、スクリーニングした。反応を、100mM HEPES (pH 7 . 5)、10mM
 M g C l₂、25mM N a C l、300μM N A D H、1mM D T T および 1 . 5
 % D M S O を含む溶液中で、行った。このアッセイにおける最終基質濃度は、20μM
 のATP (S i g m a C h e m i c a l s , S t L o u i s , M O) および300μ
 M のペプチド (H S S P H Q S (P O₃H₂) E D E E E、A m e r i c a n P e p t
 i d e、S u n n y v a l e、C A) であった。反応を、30 かつ 20nM G S K -
 3 で行った。この結合酵素系の成分の最終濃度は、2 . 5mM のホスホエノールピルベ
 ート、300μM のNADH、30μg / ml のピルベートキナーゼおよび10μg / m
 l の乳酸デヒドロゲナーゼであった。

40

【 0 7 8 1 】

アッセイのストック緩衝溶液を、ATPおよび目的の試験化合物を除いて上記に列挙し

50

た全ての試薬を含むように、調製した。このアッセイストック緩衝溶液(175 μ l)を、0.002 μ M ~ 30 μ Mにわたる最終濃度で、5 μ lの目的の試験化合物を用いて、96ウェルのプレートにおいて10分間30 でインキュベートした。代表的に、12点の滴定を、娘プレート(daughter plate)中で試験化合物のDMSOを用いて連続希釈物を調製することによって(10mMの化合物ストックから)、実施した。この反応を、20 μ lのATP(最終濃度20 μ M)を添加することによって、開始した。反応速度を、10分間かけて30 で、Molecular Devices Spectramaxプレートリーダー(Sunnyvale, CA)を使用することで、得た。 K_i 値を、インヒビター濃度の関数として、速度データから決定した。

【0782】

GSK-3について、0.1 μ Mよりも少ない K_i 値を有する化合物を、以下に示した：IIa-2、IIa-3、IIa-8、IIa-9、IIa-11、IIa-12、IIa-17、IIa-18、IIa-21~IIa-24、IIa-26、IIa-28、IIa-30~IIa-32、IIa-39、IIa-43、IIa-46、IIa-47、IIa-61、IIc-3、IIc-6、IIc-8、IIc-10~IIc-12、IIc-15、IIc-18、IIc-20~IIc-22、IIc-24、IIc-25、IIc-27、IIc-30~IIc-32、IIc-35~IIc-39、IIc-42、IIc-53、IIc-61、IIc-67、IIc-77、IIc-78、IIb-1、IIb-3、IIb-5、IIb-8、IID-1、IIIIa-2、IIIIa-3、IIIIa-6、IIIIa-17、IIIIa-18、IIIIa-24、IIIIa-27、IIIIc-2~IIIIc-5、IIIIc-9、IIIIc-11、IIIIc-12、IIIIc-15、IIIIc-18、IIIIc-19、IIIIc-21、IIIIc-24、IIIIb-1~IIIIb-6、IIIIb-8~IIIIb-10、IIIIb-13、IIIIb-14、IIIIId-20、IIIIId-21、IIId14およびIIId-19。

【0783】

GSK-3について0.1 μ Mと1.0 μ Mとの間の K_i 値を有する化合物を、以下に示した：IIa-1、IIa-4、IIa-5、IIa-7、IIa-14、IIa-15、IIa-20、IIa-29、IIa-34~IIa-36、IIa-38、IIa-41、IIa-42、IIa-48、IIa-54、IIa-55、IIa-62、IIa-63、IIa-66、IIa-69、IIa-78、IIc-1、IIc-2、IIc-4、IIc-5、IIc-7、IIc-9、IIc-13、IIc-14、IIc-16、IIc-17、IIc-19、IIc-23、IIc-26、IIc-28、IIc-29、IIc-33、IIc-34、IIc-40、IIc-41、IIc-43~IIc-45、IIc-47~IIc-52、IIc-54~IIc-57、IIc-59、IIc-63~IIc-66、IIc-72、IIc-75、IIc-76、IIc-79、IIc-6、IIb-7、IIb-9、IID-2、IID-5、IID-6、IIIIa-1、IIIIa-4、IIIIa-5、IIIIa-7、IIIIa-8、IIIIa-10、IIIIa-11、IIIIa-19、IIIIa-22、IIIIa-23、IIIIa-26、IIIIa-29、IIIIa-30、IIIIa-31、IIIIa-33、IIIIa-34、IIIIa-37、IIIIa-42、IIIIc-1、IIIIc-8、IIIIc-20、IIIIc-23、IIIIb-7、IIIIb-11、IIIIb-12、IIIIb-15、IIIIb-16、IIIIId-16、IIIIId-17およびIIIIId-18。

【0784】

GSK-3について1.0 μ Mと7.0 μ Mとの間の K_i 値を有する化合物を、以下に示す：IIa-10、IIa-13、IIa-25、IIa-40、IIa-45、IIa-49、IIa-50~IIa-52、IIa-64、IIa-65、IIa-67、IIa-68、IIa-71、IIa-72、IIa-74、IIa-76、IIa-77、IIa-81、IIc-58、IIc-60、IIc-62、IIc-68~IIc-71、IIc-74、IID-3、IID-4、IIIIa-15、IIIIa-16、IIIIa-21、IIIIa-28、IIIIa-35、IIIIa-36、IIIIa-38、I

10

20

30

40

50

IIa - 41、IIIIa - 43、IIIIa - 45、IIIIa - 49、IIIIc - 10、IIIIc - 16、IIIIc - 17およびIIIIc - 22。

【0785】

(生物学的試験実施例2) (AURORA-2の阻害についての K_i の決定) 標準的結合酵素アッセイ(Foxら(1998) Protein Sci 7, 2249)を使用して、化合物を、Aurora-2を阻害するためのそれらの能力について、以下の方法でスクリーニングした。

【0786】

本発明の化合物のDMSO溶液を、最終濃度が30 μ Mとなるように、0.1M HEPES 7.5、10mM MgCl₂、1mM DTT、25mM NaCl、2.5mMのホスホエノールピルベート、300mM NADH、30mg/mlのピルベートキナーゼ、10mg/mlの乳酸デヒドロゲナーゼ、40mMのATPおよび800 μ Mのペプチド(LRRASLG、American Peptide、Sunnyvale、CA)を含むアッセイストック緩衝液へ添加した。その得られた混合物を、30で10分間、インキュベートした。反応を、10 μ LのAurora-2ストック溶液を添加することによって開始し、このアッセイにおいて、70nMの最終濃度を得た。反応速度を、BioRad Ultramarкプレートリーダー(Hercules、CA)を使用して、30、5分間の読取時間をかけて、340nmでの吸光度を測定することによって、得た。この K_i 値を、インヒビター濃度の関数として、速度データから決定した。

10

20

【0787】

Aurora-2について0.1 μ Mよりも少ない K_i 値を有する化合物を、以下に示した: IIa - 1~IIa - 18、IIa - 21~IIa - 64、IIa - 66、IIa - 68、IIa - 69、IIa - 71~IIa - 78、IIa - 81、IIc - 1~IIc - 13、IIc - 15~IIc - 44、IIc - 46~IIc - 61、IIc - 63~IIc - 65、IIc - 67~IIc - 69、IIb - 1~IIb - 9、IIId - 1~IIId - 3、IIIIa - 1~IIIIa - 8、IIIIa - 10~IIIIa - 13、IIIIa - 15~IIIIa - 32、IIIIa - 36~IIIIa - 41、IIIIa - 44~IIIIa - 49、IIIIc - 1~IIIIc - 5、IIIIc - 12およびIIIIc - 15。

【0788】

Aurora-2について0.1 μ Mと1.0 μ Mとの間の K_i 値を有する化合物を、以下に示した: IIa - 20、IIa - 65、IIa - 67、IIa - 70、IIa - 80、IIc - 14、IIc - 66、IIId - 5、IIId - 6、IIIIa - 14、IIIIa - 33~IIIIa - 35、IIIIc - 9、IIIIc - 11、IIIIb - 1、IIIIb - 2、IIIIb - 7、IIIIb - 10~IIIIb - 13、IIIIb - 15、IIIIb - 16およびIIIIId - 20。

30

【0789】

Aurora-2について1.0 μ Mと10.0 μ Mとの間の K_i 値を有する化合物を、以下に示した: IIa - 10、IIc - 71、IIc - 75、IIc - 76、IIId - 4、IIIIa - 42、IIIIa - 43、IIIIc - 10、IIIIb - 3 - 6、IIIIb - 8、IIIIb - 9、およびIIIIb - 14。

40

【0790】

(生物学的試験実施例3) (CDK-2阻害アッセイ) 標準的結合酵素アッセイ(Foxら(1998) Protein Sci 7, 2249)を使用して、化合物を、CDK-2を阻害するためのそれらの能力について、以下の方法でスクリーニングした。

【0791】

本発明の化合物のDMSO溶液を、最終濃度が30 μ Mとなるように、0.1M HEPES 7.5、10mM MgCl₂、1mM DTT、25mM NaCl、2.5mMのホスホエノールピルベート、300mM NADH、30mg/mlのピルベートキナーゼ、10mg/mlの乳酸デヒドロゲナーゼ、100mMのATPおよび100 μ

50

Mのペプチド(MAHHHRSPRKRAKKK、American Peptide、Sunnyvale、CA)を含むアッセイストック緩衝液へ添加した。その結果の混合物を、30 で10分間、インキュベートした。反応を、10 μ LのCDK-2/Cyclin Aストック溶液を添加することによって開始し、このアッセイにおいて、25 nMの最終濃度を得た。反応速度を、BioRad Ultramarckプレートリーダー(Hercules、CA)を使用して、30 、5分間の読取時間をかけて、340 nmでの吸光度を測定することによって、得た。この K_i 値を、インヒビター濃度の関数として、速度データから決定した。

【0792】

CDK-2について1 μ Mよりも少ない K_i 値を有する化合物を、以下に示した：IIa-14、IIa-36、IIc-15、IIc-25、IIc-27、IIc-32、IIc-53およびIIIC-4。

10

【0793】

CDK-2について1.0 μ Mと20.0 μ Mとの間の K_i 値を有する化合物を、以下に示した：IIa-38、IIa-40、IIa-44、IIa-52およびIIa-54。(生物学的試験実施例4)(ERK阻害アッセイ)分光学的結合酵素アッセイ(Foxら(1998)Protein Sci 7、2249)によって、化合物を、ERK2の阻害についてアッセイした。本アッセイにおいて、一定濃度の活性化ERK2(10 nM)を、10 mM MgCl₂、2.5 mMのホスホエノールピルベート、200 μ M NADH、150 μ g/mlのピルベートキナーゼ、50 μ g/mlの乳酸デヒドロゲナーゼおよび200 μ Mのエルクチド(erkptide)ペプチドを含む0.1 M HEPES緩衝液(pH 7.5)中で、DMSO中の種々の濃度の化合物(2.5%)とともに、10分間、30 でインキュベートした。反応を、65 μ MのATPを添加することによって、開始した。340 nmでの吸光度の減少速度を測定した。このIC₅₀を、インヒビター濃度の関数として、速度データから計算した。

20

【0794】

ERK-2について1 μ Mよりも少ない K_i 値を有する化合物を、以下に示した：IIc-15、IIc-27、IIc-32、IIc-53およびIIIC-4。ERK-2について1.0 μ Mと20.0 μ Mとの間の K_i 値を示す化合物を、以下に示した：IIc-18、IIc-25およびIIa-36。

30

【0795】

(生物学的試験実施例5)(AKT阻害アッセイ)標準的結合酵素系(Foxら、(1998)Protein Sci.、7、2249)を使用して、化合物を、AKTを阻害するためのそれらの能力について、スクリーニングした。アッセイを、100 mM HEPES 7.5、10 mM MgCl₂、25 mM NaCl、1 mM DTTおよび1.5% DMSOの混合中で、実施した。このアッセイにおける最終基質濃度は、170 μ MのATP(Sigma Chemicals)および200 μ Mのペプチド(RPRAATF、American Peptide、Sunnyvale、CA)であった。アッセイを、30 および45 nMのAKTで行った。この結合酵素系の成分の最終濃度は、2.5 mMのホスホエノールピルベート、300 μ MのNADH、30 μ g/mlのピルベートキナーゼおよび10 μ g/mlの乳酸デヒドロゲナーゼであった。

40

【0796】

アッセイのストック緩衝溶液を、ATK、DTTおよび目的の試験化合物を除いては、上記に列挙した全ての試薬を含むように、調製した。56 μ lのストック緩衝溶液を、384ウェルのプレート中に配置し、続いて、試験化合物を含む2 mMのDMSOストック(最終化合物濃度30 μ M)を1 μ l添加した。このプレートを、約10分間、30 で予めインキュベートし、そして、反応を、10 μ lの酵素(最終濃度45 μ M)および1 mM DTTを添加することによって開始した。反応速度を、BioRad Ultramarckプレートリーダー(Hercules、CA)を使用して、30 、5分間の読込み時間をかけて、得た。試験化合物を含まないアッセイ混合物およびDMSOを含む標

50

準的ウェルに対して50%よりも大きい阻害を示す化合物を、 IC_{50} 値を決定するために、滴定した。

【0797】

AKT-3について1.0 μ Mと20.0 μ Mとの間の K_i 値を示す化合物を、以下に示した：IIC-18、IIC-22、IIC-25、IIC-27、IIC-31、IIC-32、IIC-37、IIC-39、IIC-42およびIIC-53。

【0798】

(生物学的実験実施例6)(SRC阻害アッセイ)化合物を、放射能に基づくアッセイか、または分光学的アッセイのいずれかを使用して、ヒトSrcキナーゼのインヒビターとして、評価した。(Src阻害アッセイA：放射活性に基づくアッセイ)この化合物を、バキュロウイルス細胞で発現され、そして精製された全長組換えヒトSrcキナーゼ(Upstate Biotechnology、カタログ番号14-117製)のインヒビターとして、アッセイした。Srcキナーゼ活性を、組成物のランダムポリGlu-Tyrポリマー基質((Glu:Tyr=4:1(Sigma、カタログ番号P-0275))のチロシンへのATPから ^{33}P の取り込みに従うことによって、測定した。アッセイ成分の最終濃度は、以下であった：0.05M HEPES(pH 7.6)、10mM $MgCl_2$ 、2mM DTT、0.25mg/ml BSA、10 μ M ATP(1反応につき1~2 μ Ci ^{33}P -ATP)、5mg/mlポリGlu-Tyr、および1~2単位の組換えヒトSrcキナーゼ。典型的なアッセイにおいて、ATPを除く全反応成分を、予め混合し、そして、アッセイプレートウェルにアリコートした。DMSO中に溶解したインヒビターをウェルに添加し、2.5%の最終DMSO濃度を得た。このアッセイプレートを、 ^{33}P -ATPとの反応を開始する前に、10分間、30℃にてインキュベートした。反応の20分後、反応物を、20mM Na_3PO_4 を含む150 μ lの10%トリクロロ酢酸(TCA)を用いてクエンチした。次いで、クエンチしたサンプルを、フィルタープレート減圧マニフォールド(manifold)上に組み込まれた96ウェルのフィルタープレート(Whatman、UNI-Filter GF/F Glass Fiber Filter、カタログ番号7700-3310)へ移した。フィルタープレートを、20mM Na_3PO_4 を含む10% TCAを用いて4回洗浄し、次いで、メタノールを用いて4回洗浄した。次いで、200 μ lのシンチレーション流動体を、各ウェルに添加した。このプレートを密封し、そして、フィルターに会合する放射能の量を、TopCountシンチレーションカウンター上で、定量した。組み込まれた放射能を、インヒビター濃度の関数として、プロットした。このデータを、競合阻害剤速度論モデルに適合させ、そして、この化合物についての K_i を得た。(Src阻害アッセイB：分光学的アッセイ)ポリGlu-Tyr基質のヒト組換えSrcキナーゼ触媒リン酸化によってATPから生成されたADPを、結合酵素アッセイ(Foxら、(1998)Protein Sci. 7、2249)を使用して、定量した。このアッセイにおいて、NADHの1分子を、キナーゼ反応において生成された各分子のADPに対して、NADへ酸化される。NADHの消失は、340nmで簡単に理解され得る。

【0799】

アッセイ成分の最終濃度は、以下であった：0.025M HEPES(pH 7.6)、10mM $MgCl_2$ 、2mM DTT、0.25mg/mlポリGlu-Tyr、および25nMの組換えヒトSrcキナーゼ。この結合酵素系の成分の最終濃度は、2.5mMのホスホエノールピルベート、200 μ MのNADH、30 μ g/mlのピルベートキナーゼおよび10 μ g/mlの乳酸デヒドロゲナーゼであった。

【0800】

典型的なアッセイにおいて、ATPを除く全反応成分を、予め混合し、そして、アッセイプレートウェルへアリコートした。DMSO中に溶解したインヒビターをこれらのウェルに添加し、2.5%の最終DMSO濃度を得た。このアッセイプレートを、100 μ MのATPとの反応を開始する前に、10分間、30℃にてインキュベートした。340nmでの吸光度の経時的変化、反応速度を、分子デバイスプレートリーダー上で測定した。

インヒター濃度の関数としての速度データを、競合阻害速度論モデルに適合させ、そして、この化合物についての K_i を得た。

【0801】

SRCに対して100 nMよりも少ない K_i 値を有する化合物を、以下に示した：IIa-8、IIa-21、IIa-23、IIa-24、IIa-27、IIa-28、IIa-30~IIa-33、IIb-1、IIb-4、IIb5、IIc-3、IIc-8、IIc-10、IIc-13、IIc-15、IIc-18、IIc-19、IIc-21~IIc-24、IIc-31~IIc-35、IIc-37~IIc-39、IIc-41~IIc-44、IIc-51、IID-1、IID-2、IIIIa-1、IIIIa-6~IIIIa-8、IIIIa-26~IIIIa-30およびIIIIc-1~IIIIc-5。

10

【0802】

SRCについて100 nMと1 μ Mとの間の K_i 値を有する化合物を、以下に示した：IIa-1、IIa-2、IIa-7、IIa-9、IIa-12、IIa-14、IIa-22、IIa-25、IIa-26、IIa-29、IIa-34~IIa-42、IIa-46、IIa-47、IIa-49~IIa-52、IIa-56、IIa-57、IIa-59、IIa-61、IIa-62、IIa-66、IIa-67、IIa-69、IIa-72、IIa-73、IIa-75、IIb-6、IIb-8、IIc-4~IIc-7、IIc-9、IIc-11、IIc-12、IIc-14、IIc-16、IIc-17、IIc-20、IIc-25~IIc-30、IIc-36、IIc-40、IIc-46~IIc-50、IIc-52~IIc-61、IIc-63~IIc-65、IIc-67、IIc-69、IID-3、IIIIa-2~IIIIa-5、IIIIa-11、IIIIa-14~IIIIa-18、IIIIa-22~IIIIa-24、IIIIa-31、IIIIa-33、IIIIa-35、IIIIa-38~IIIIa-43およびIIIIa-47。

20

【0803】

SRCについて1 μ Mと6 μ Mとの間の K_i 値を有する化合物を、以下に示した：IIa-13、IIa-20、IIa-44、IIa-45、IIa-48、IIa-54、IIa-55、IIa-63、IIa-65、IIa-68、IIa-70、IIa-71、IIa-74、IIa-77、IIa-78、IIa-81、IIb-3、IIb-9、IIc-1、IIc-2、IIc-66、IIc-68、IIIIa-13、IIIIa-21、IIIIa-25、IIIIa-34、IIIIa-36、IIIIa-37およびIIIIa-44。本発明者らは、本発明の多数の実施形態を示したが、本発明者らの基礎的な構成が、本発明の化合物および方法を利用する他の実施形態を提供するために、改変され得ることは、明白である。ゆえに、本発明の範囲は、実施例の方法によって示される特定の実施形態よりもむしろ、添付の請求項によって定義されるということは、理解される。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 409/14	(2006.01)	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 403/14	(2006.01)	C 0 7 D 403/14	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 6 C
A 6 1 K 31/519	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 7
A 6 1 K 31/4709	(2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 5/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 5/00	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
		A 6 1 K 31/506	
(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	デイビッド ベッピントン		
	イギリス国 アールジー 1 4 1 キューエイ バークシャー, バークシャー, ニューバリー, リンデン クローズ スピーン 6		
(72)発明者	ジーン - ダミエン チャリアー		
	イギリス国 オーエックス 1 2 7 エルエル オックスフォードシャー, ワンテージ, グローブ, イースターフィールド 2		
(72)発明者	ロバート ダヴィーズ		
	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, オリエント アベニュー 6 5		
(72)発明者	ジュリアンゴレク		
	イギリス国 エスエヌ 6 8 エルエス ウィルトシャー, アシュバリー, チャペル ロード, マナー ファーム 8		
(72)発明者	デイビッド ケイ		
	イギリス国 エスエヌ 5 4 ディーアール ウィルトシャー, パートン, チャーチ パス 4		
(72)発明者	ロナルド ネグテル		
	イギリス国 オーエックス 1 4 5 エヌダブリュー ウィルトシャー, アピンドン, アンダーセイ ウェイ 9 2		
(72)発明者	サンジェイ パテル		
	イギリス国 オーエックス 1 4 1 ワイジー ウィルトシャー, アピンドン, オールドー クローズ 2		

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB08 BB09 CC22 CC29 CC31 CC62 CC75
CC79 CC82 CC92 DD12 DD14 DD22 DD29 DD31 EE01
4C065 AA04 AA05 BB05 BB11 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ01 KK01
KK03 LL07 PP03 PP09 PP18
4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 BC37 BC42 BC46 BC50 BC73 BC84
CB05 CB09 GA02 GA04 GA07 GA08 GA10 GA12 MA01 MA04
NA14 ZA01 ZA15 ZA16 ZA36 ZA59 ZB11 ZB13 ZB26 ZC03
ZC20