

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5925808号
(P5925808)

(45) 発行日 平成28年5月25日 (2016. 5. 25)

(24) 登録日 平成28年4月28日 (2016. 4. 28)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 487/04 (2006. 01)	C O 7 D 487/04 1 4 1
C O 7 D 498/04 (2006. 01)	C O 7 D 487/04 C S P
C O 7 D 519/00 (2006. 01)	C O 7 D 498/04 1 0 5
A 6 1 K 31/517 (2006. 01)	C O 7 D 519/00 3 1 1
A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)	A 6 1 K 31/517

請求項の数 9 (全 151 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-550832 (P2013-550832)	(73) 特許権者	307012403
(86) (22) 出願日	平成24年1月19日 (2012. 1. 19)		ネルビアーノ・メデイカル・サイエンシー
(65) 公表番号	特表2014-503566 (P2014-503566A)		ズ・エツセ・エルレ・エルレ
(43) 公表日	平成26年2月13日 (2014. 2. 13)		イタリア国、20014・ネルビアーノ (ミラノ)、
(86) 国際出願番号	PCT/EP2012/050765		ピアレ・パストゥール・10
(87) 国際公開番号	W02012/101029	(74) 代理人	110001173
(87) 国際公開日	平成24年8月2日 (2012. 8. 2)		特許業務法人川口国際特許事務所
審査請求日	平成27年1月16日 (2015. 1. 16)	(72) 発明者	カルダレッツリ, マリーナ
(31) 優先権主張番号	11152189.4		イタリア国、イ-20152・ミラン、
(32) 優先日	平成23年1月26日 (2011. 1. 26)		ピア・デツレ・フォルツエ・アルマテ、260
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(72) 発明者	カスシエツリ, フランチエスコ
早期審査対象出願			イタリア国、イ-20020・ダイラーゴ (ミラノ)、
前置審査			ピア・エツセ・ミケーレ・デル・カルソ、1

最終頁に続く

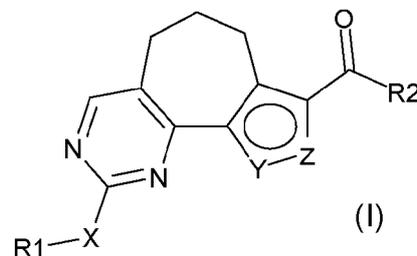
(54) 【発明の名称】 三環式誘導体、これらの調製方法およびこれらのキナーゼ阻害剤としての使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I) :

【化1】



(式中、

R 1 は、場合によって置換されているフェニルであり、

X は、二価の基 - N R ' - であり、R ' は、水素であり、

Y および Z の一方が窒素であり、かつ他方が N - R 3 であり、R 3 は、場合によって置換されている直鎖もしくは分枝の C 1 - C 6 アルキルであるか、あるいは

Y が酸素であり、かつ Z が窒素であるか、あるいは

Y が窒素であり、かつ Z が酸素であり、

R 2 は、基 - N R " R ' ' ' であり、R " および R ' ' ' は、それぞれ独立して、水素

、または場合によって置換されている、直鎖もしくは分枝のC₁ - C₆アルキル、C₃ - C₇シクロアルキル、アリール、アリールアルキルから選択される基である。)の化合物またはこの医薬として許容される塩。

【請求項2】

Xが基 - NH - であり、R²が、基 - NHR²であり、R²は、水素、または場合によって置換されている、直鎖もしくは分枝のC₁ - C₆アルキル、C₃ - C₇シクロアルキル、アリール、アリールアルキルから選択される基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

- 9 - [(4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル)アミノ] - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テ트라ヒドロピラゾロ[4', 3': 6, 7]シクロヘプタ[1, 2 - d]ピリミジン - 3 - カルボキサミド 10
- 9 - [(4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル)アミノ] - N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テ트라ヒドロピラゾロ[4', 3': 6, 7]シクロヘプタ[1, 2 - d]ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 9 - {[2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル]アミノ} - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テ트라ヒドロピラゾロ[4', 3': 6, 7]シクロヘプタ[1, 2 - d]ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - {[2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル]アミノ} - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テ트라ヒドロピラゾロ[4', 3': 6, 7]シクロヘプタ[1, 2 - d]ピリミジン - 3 - カルボキサミド 20
- N - [(1S) - 2 - アミノ - 1 - フェニルエチル] - 9 - ({2 - メトキシ - 4 - [(1 - メチルピペラジン - 4 - イル)カルバモイル]フェニル}アミノ) - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テ트라ヒドロピラゾロ[4', 3': 6, 7]シクロヘプタ[1, 2 - d]ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- エチル 9 - {[2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル]アミノ} - 1, 4, 5, 6 - テ트라ヒドロピラゾロ[4', 3': 6, 7]シクロヘプタ[1, 2 - d]ピリミジン - 3 - カルボキシレート
- N - ベンジル - 9 - {[2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル]アミノ} - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テ트라ヒドロピラゾロ[4', 3': 6, 7]シクロヘプタ[1, 2 - d]ピリミジン - 3 - カルボキサミド 30
- 9 - {[2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル]アミノ} - 1 - メチル - N - フェニル - 1, 4, 5, 6 - テ트라ヒドロピラゾロ[4', 3': 6, 7]シクロヘプタ[1, 2 - d]ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - ({4 - [(4 - ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ] - 2 - メトキシフェニル}アミノ) - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テ트라ヒドロピラゾロ[4', 3': 6, 7]シクロヘプタ[1, 2 - d]ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - [(4 - {[3 - (ジメチルアミノ)プロピル] (メチル)アミノ} - 2 - メトキシフェニル)アミノ] - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テ트라ヒドロピラゾロ[4', 3': 6, 7]シクロヘプタ[1, 2 - d]ピリミジン - 3 - カルボキサミド 40
- N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - ({2 - メトキシ - 4 - [4 - (ピロリジン - 1 - イル)ピペラジン - 1 - イル]フェニル}アミノ) - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テ트라ヒドロピラゾロ[4', 3': 6, 7]シクロヘプタ[1, 2 - d]ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - ({4 - [(3R) - 3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - イル] - 2 - メトキシフェニル}アミノ) - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テ트라ヒドロピラゾロ[4', 3': 6, 7]シクロヘプタ[1, 2 - d]ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - [(4 - {[2 - (ジメチルアミノ)エチル] 50

- (メチル)アミノ}-2-メトキシフェニル)アミノ]-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド
- N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-({ 4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-2-メトキシフェニル}アミノ)-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド
- N-(2-エチルフェニル)-9-{ [2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド 10
- 9-[(4-プロモ-2-メトキシフェニル)アミノ]-1-メチル-N[(1S)-2-(モルホリン-4-イル)-1-フェニルエチル]-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド
- 9-[(4-プロモ-2-メトキシフェニル)アミノ]-N-(2,6-ジメチルフェニル)-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド
- 9-{ [2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-1-メチル-N[(1S)-2-(モルホリン-4-イル)-1-フェニルエチル]-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド 20
- 9-[(4-プロモ-2-メトキシフェニル)アミノ]-N-(2-エチル-6-メチルフェニル)-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド
- N-(2,6-ジメチルフェニル)-9-{ [2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド
- 9-{ [4-(ジメチルアミノ)-2-メトキシフェニル]アミノ}-N-(2,6-ジメチルフェニル)-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド 30
- N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-({ 4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-メトキシフェニル}アミノ)-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド
- N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-{ [2-メトキシ-4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)フェニル]アミノ}-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド
- N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-[(2-メトキシフェニル)アミノ]-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド 40
- N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-({ 2-メトキシ-4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]フェニル}アミノ)-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド
- 9-{ [4-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イルアミノ)-2-メトキシフェニル]アミノ}-N-(2,6-ジエチルフェニル)-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド
- N-(2-エチル-6-メチルフェニル)-9-{ [2-メトキシ-4-(4-メチルピ
- 50

ペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ} - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ
 ピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキ
 サミド

N - シクロヘキシル - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)
 フェニル] アミノ} - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3'
 : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド

N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 1 - メチル - 9 - { [4 - (4 - メチルピペラジン
 - 1 - イル) フェニル] アミノ} - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3'
 : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド

9 - [(4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) アミノ] - N, 1 - ジメチル - 1, 4, 5
 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミ
 ジン - 3 - カルボキサミド

4 - ({ 3 - [(2, 6 - ジエチルフェニル) カルバモイル] - 1 - メチル - 1, 4, 5
 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミ
 ジン - 9 - イル } アミノ) - 3 - メトキシ安息香酸

4 - ({ 3 - [(2, 6 - ジエチルフェニル) カルバモイル] - 1 - メチル - 1, 4, 5
 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミ
 ジン - 9 - イル } アミノ) - 3 - (トリフルオロメトキシ) 安息香酸

N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - ({ 2 - メトキシ - 4 - [(1 - メチルピペリ
 ジン - 4 - イル) カルバモイル] フェニル } アミノ) - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テ
 トラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3
 - カルボキサミド

N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - [(2 - メトキシ - 4 - { [4 - (ピロリジン
 - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル] カルボニル } フェニル) アミノ] - 1 - メチル - 1
 , 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d
] ピリミジン - 3 - カルボキサミド

N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - [(4 - { [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジ
 ン - 1 - イル] カルボニル } - 2 - メトキシフェニル) アミノ] - 1 - メチル - 1, 4,
 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリ
 ミジン - 3 - カルボキサミド

N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - ({ 2 - メトキシ - 4 - [(4 - メチル - 1,
 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } アミノ) - 1 - メチル - 1, 4, 5
 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミ
 ジン - 3 - カルボキサミド

9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } -
 N, 1 - ジメチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シク
 ロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド

N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 1 - メチル - 9 - ({ 4 - [(1 - メチルピペリジ
 ン - 4 - イル) カルバモイル] - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル } アミノ) - 1
 , 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d
] ピリミジン - 3 - カルボキサミド

N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 1 - メチル - 9 - { [4 - { [4 - (ピロリジン -
 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル] カルボニル } - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェ
 ニル] アミノ } - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘ
 プタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド

N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - { [4 - { [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジ
 ン - 1 - イル] カルボニル } - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } - 1 -
 メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1,
 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド

N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 1 - メチル - 9 - ({ 4 - [(4 - メチル - 1, 4

10

20

30

40

50

- ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル} アミノ) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 1 - メチル - 9 - ({ 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] フェニル } アミノ) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 1 - メチル - 9 - [(4 - ニトロフェニル) アミノ] - N - プロピル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド 10
- N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 1 - メチル - 9 - ({ 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] フェニル } アミノ) - N - プロピル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 9 - [(4 - アセチルフェニル) アミノ] - 1 - メチル - N - プロピル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド 20
- N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 1 - エチル - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1 - ピリジン - 4 - イルメチル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルメチル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド 30
- N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド 40
- N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 1 - (3 - ヒドロキシベンジル) - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジ 50

- ン - 1 - イル) フェニル] アミノ} - 1 - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) エチル] - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ} - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - ({ 4 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - メトキシフェニル} アミノ) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] 10
- N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - ({ 4 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - メトキシフェニル} アミノ) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - ({ 4 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - メトキシフェニル} アミノ) - 1 - エチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 1 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 9 - ({ 4 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - メトキシフェニル} アミノ) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド 20
- 9 - [(5 - プロモ - 2 - メチルフェニル) アミノ] - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 1 - メチル - 9 - [(5 - ニトロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) アミノ] - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 1 - メチル - 9 - { [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ} - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] 30
- 1 - メチル - 9 - { [5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ} - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - ({ 4 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - メトキシフェニル} アミノ) - 1 - [2 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) エチル] - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 1 - (2 - アミノエチル) - N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - ({ 4 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - メトキシフェニル} アミノ) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド 40
- N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - ({ 4 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - メトキシフェニル} アミノ) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 1 - メチル - 9 - (フェニルアミノ) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- N - (2 - メトキシエチル) - 1 - メチル - 9 - (フェニルアミノ) - 1, 4, 5, 6 - 50

- テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- N - (2 - メトキシエチル) - 1 - メチル - 9 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ } - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 1 - メチル - N - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] - 9 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ } - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 1 - メチル - 9 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ } - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド 10
- 3 - ({ [9 - (ベンジルアミノ) - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - イル] カルボニル } アミノ) - N , N , N - トリメチルプロパン - 1 - アミニウム
- N - (2 - メトキシエチル) - 1 - メチル - 9 - { [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 1 - メチル - N - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] - 9 - (フェニルアミノ) - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド 20
- 1 - メチル - 9 - { [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - N - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- N - (2 - メトキシエチル) - 1 - メチル - 9 - { [3 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) プロピル] アミノ } - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 1 - メチル - 9 - { [3 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) プロピル] アミノ } - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 2 - メチル - 9 - { [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 2 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド 30
- 9 - [(4 - プロモ - 2 - メトキシフェニル) アミノ] - 2 - メチル - 2 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 2 - メチル - 2 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 9 - [(4 - プロモ - 2 - メトキシフェニル) アミノ] - N - (2 , 6 - ジエチルフェニル) - 2 - メチル - 2 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド 40
- N - (2 , 6 - ジエチルフェニル) - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 2 - メチル - 2 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- N - (2 , 6 - ジエチルフェニル) - 9 - ({ 4 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - メトキシフェニル } アミノ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - イソオキサゾロ [4 ' , 5 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- N - (2 , 6 - ジエチルフェニル) - 9 - [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - イソオキサゾロ [4 ' , 5 50

' : 6, 7]シクロヘプタ[1, 2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド
N-(2, 6-ジエチルフェニル)-9-({ 4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン
-1-イル]-2-メトキシフェニル}アミノ)-5, 6, -ジヒドロ-4H-イソキサ
ザゾロ[4', 3': 6, 7]シクロヘプタ[1, 2-d]ピリミジン-3-カルボキサ
ミドおよび

N-(2, 6-ジエチルフェニル)-9-{ [2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジ
ン-1-イル)フェニル]アミノ}-5, 6-ジヒドロ-4H-イソキサゾロ[4',
3': 6, 7]シクロヘプタ[1, 2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド
から選択される、請求項1に記載の化合物またはこの医薬として許容される塩。

【請求項4】

治療有効量の請求項1に記載の式(I)の化合物、ならびに1種以上の医薬として許容される賦形剤、担体および/または希釈剤を含む医薬組成物。

【請求項5】

1種以上の薬剤をさらに含み、該薬剤が、細胞増殖抑制剤または細胞毒性剤、抗生物質型薬剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、ホルモン剤、免疫学的薬剤、インターフェロン型薬剤、シクロオキシゲナーゼ阻害剤(例えば、COX-2阻害剤)、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、テロメラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、抗成長因子受容体剤、抗-HER剤、抗-EGFR剤、血管形成抑制剤(例えば、血管形成阻害剤)、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、ras-rafシグナル伝達経路阻害剤、細胞周期阻害剤、他のcdk阻害剤、チューブリン結合剤、トポイソメラーゼI阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤のうちの1種以上である、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項6】

請求項1に記載の式(I)の化合物もしくはこの医薬として許容される塩、または治療有効量の該式(I)の化合物と1種以上の医薬として許容される賦形剤、担体および/もしくは希釈剤を含む前記化合物の医薬組成物と、

1種以上の化学療法剤とを、抗癌療法における同時、個別または逐次使用のための組み合わせた調製物として含み、

前記癌は卵巣癌、黒色腫、膵臓癌、結腸癌、白血病、乳癌、肺癌及び星状細胞腫からなる群から選択される、製品またはキット。

【請求項7】

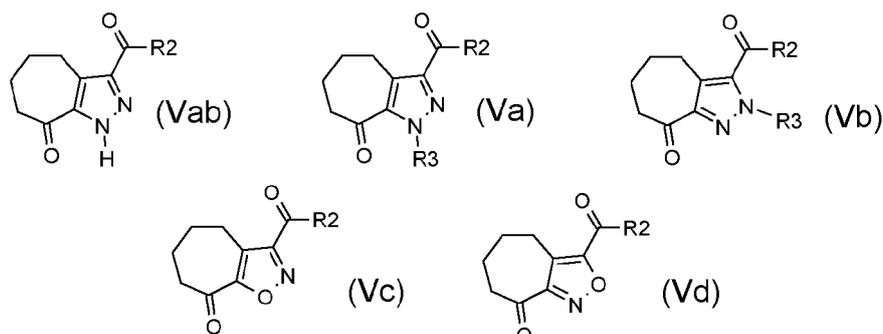
疾患を治療するための医薬組成物であって、有効量の請求項1に記載の式(I)の化合物を含み、前記疾患は卵巣癌、黒色腫、膵臓癌、結腸癌、白血病、乳癌、肺癌及び星状細胞腫からなる群から選択される、医薬組成物。

【請求項8】

請求項1に記載の式(I)の化合物を調製する方法であって、以下のステップ:

ステップH)式(Vab)、式(Va)、式(Vb)、式(Vc)または式(Vd):

【化2】



(式中、R3は、請求項1で定義された通りであり、R2はエトキシもしくはメトキシまたは基NR''R''''もしくは基N(OR''')R''であり、

ここで、R''およびR''''は請求項1に記載の式(I)で定義された通りである)

の化合物を、N,N-ジメチルホルムアミド誘導体と反応させて、式(VII):

10

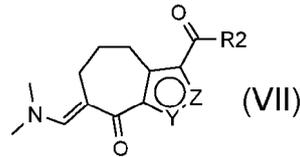
20

30

40

50

【化3】

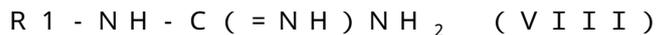


(式中、R₂はエトキシもしくはメトキシもしくは基NR''R'''もしくは基N(OR''')R''であり、ここで、R''およびR'''は、請求項1に記載の式(I)で定義された通りであり、

YおよびZは請求項1で定義された通りである)

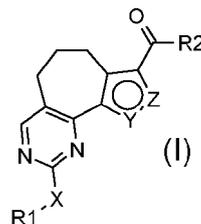
の化合物を得るステップと、

ステップI2) 次いで、前記式(VII)の化合物を、式(VIII)



(式中、R₁は、請求項1で定義された通りである)のグアニジン誘導体またはこの塩と反応させて、式(I)：

【化4】



(式中、R₁は、請求項1で定義されている通りであり、XはNHであり、R₂はエトキシもしくはメトキシまたは基NR''R'''もしくはN(OR''')R''であり、R''およびR'''は、請求項1に記載の式(I)で定義された通りであり、YおよびZは請求項1で定義された通りである)

の化合物を得、場合によって、当該化合物を式(I)の他の誘導体に変換するステップ、を含む、方法。

【請求項9】

R₂含有樹脂の使用を含む、請求項8に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、三環式誘導体、これらの調製方法、これらを含む医薬組成物ならびに、特に癌および細胞増殖障害の治療における、これらの治療剤としての使用に関する。

【0002】

したがって、本発明の化合物は、タンパク質キナーゼ活性の調節不全に起因する疾患を治療する際に有用である。本発明はまた、これらの化合物を調製する方法、これらの化合物を含む医薬組成物、およびこれらの化合物を含む医薬組成物を用いて疾患を治療する方法を提供する。

【背景技術】

【0003】

タンパク質キナーゼ(PK)の機能不全は、多数の疾患の顕著な特徴である。ヒト癌に関連する癌遺伝子および癌原遺伝子の多くが、PKをコードする。PKの活性増強は、例えば、良性前立腺肥大、家族性腺腫性ポリポーシス、神経線維腫症、乾癬、アテローム性動脈硬化症に伴う血管平滑細胞増殖、肺線維症、関節炎、糸球体腎炎および術後狭窄や再狭窄などの多くの非悪性疾患にも関係している。

【0004】

PKは、炎症状態ならびにウイルスおよび寄生虫の増殖にも関係している。PKは、神

10

20

30

40

50

経変性障害の病因および発症にも主要な役割も果たし得る。

【0005】

PK機能不全または調節解除への一般的な言及は、例えば、*Current Opinion in Chemical Biology* 1999年、3、459-465頁および*Carcinogenesis* 2008年、29、1087-1091頁を参照されたい。

【0006】

癌療法における有糸分裂阻害剤の使用は、広範なヒト癌の治療のための、広く受け入れられている臨床戦略である。タキサン（パクリタキセルおよびドセタキセル）およびビンカアルカロイド（例えば、ピンクリスチンおよびビンブラスチン）は、微小管を安定化または不安定化することのいずれかによって作用し、有糸分裂を介して進行する細胞における破滅的結果をもたらす。それらは、いくつかの腫瘍型に対して一次治療薬であり、シスプラチン難治性卵巣癌、乳癌、肺癌、膀胱癌および食道癌における二次治療薬である（タキサン）。しかしながら、細胞運動、食作用および軸索輸送などの過程における微小管の役割のために、末梢神経障害などのある種の毒性がこれらの薬剤によって頻繁に観察される。有糸分裂を介した進行は、すべての増殖性細胞の必要条件であり、したがって、有糸分裂に標的を有する癌療法は一般に、広範な腫瘍型に適用可能である。

【0007】

いくつかのタンパク質キナーゼは、細胞周期の統合（orchestration）に重要な役割を果たし、それらの一部は、Cdk-2およびAurora-Aを含めて腫瘍学の背景において既に標的療法の対象である。有糸分裂の忠実度は、最も重要であり、いくつかの「チェックポイント」が、正常細胞に存在して、細胞周期の間に染色体の完全性を維持する。

【0008】

紡錘体形成チェックポイント（SAC）は、細胞分裂後に2つの娘細胞への適切な染色体分離に特に必要である。これは、中期板に整列した姉妹染色分体が、有糸分裂紡錘体への重複染色体すべての両極結合の前に分離しないことを確実にする（Musacchio A.およびSalmon D. *Nat Rev Mol Cell Biol*、5月；8（5）：379-93頁、2007年に概説されている。）。

【0009】

単一の非整列染色体でさえも、SACシグナルを誘発するために十分であり、これは、後期促進複合体/サイクロソーム（APC/C）に仲介されるポリユビキチン化の阻害、および2つの重要な有糸分裂成分、すなわち、サイクリンB1およびセキュリンの分解を最終的にもたらず厳密に調節された経路である。セキュリンは特に、姉妹染色分体の分離および後期移行を得るために必要であり、代わりにサイクリンB1は、有糸分裂停止を促進するマスター有糸分裂キナーゼCDK1を不活性化する（Musacchio A.およびSalmon D. *Nat Rev Mol Cell Biol*、5月；8（5）：379-93頁、2007年に概説されている。）。

【0010】

大きな群のタンパク質が、SAC機能に役割を果たすことが既に確認されており、すなわち、TTKとしても知られている、ヒトMPS1（単極紡錘体1）キナーゼは、確かに主要な役割を有する。MPS1は、酵母から哺乳動物まで高度に保存された二重チロシンおよびセリン/トレオニンキナーゼである。ヒトゲノムは、他のタンパク質キナーゼと高い配列類似性を有さない、ちょうど1つのMPS1遺伝子ファミリーメンバーをコードする。

【0011】

MPS1は、リン酸化後に有糸分裂で上方制御および活性化される細胞周期調節酵素である（Stucke VMら、*Embo J*、21（7）：1723頁、002）。

【0012】

サッカロマイセス・セレヴィシエ（*Saccharomyces cerevisia*

10

20

30

40

50

e)では、MPS1は、紡錘体極体複製(Winey M.ら、J. Cell Biol 114:745頁、1991年)、紡錘体形成(Jones, M.H.ら、Curr. Biol. 15:160頁、2005年)および紡錘体形成チェックポイント(WeissおよびWiney、J. Cell Biol 132:111頁、1996年)を制御する。代わりに、高等真核生物では、MPS1キナーゼ活性は、SAC調節および機能に主に関与する(Jelluma, N.ら、Cell 132:233頁、2008年)。

【0013】

RNA干渉実験は、MPS1の不在下で、SAC機能が損なわれること、すなわち、有糸分裂の長さは減少し、細胞は中期板整列なしに急速に分裂し、これは、最終的に異常な異数性発現、分裂期細胞死を引き起こし、細胞生存ともはや両立し得ないことを示す(Jelluma N.ら、Cell 132:233頁、2008年; Tighe A.ら、J. Cell Biol 2008年; Jelluma N.ら、Plos ONE 3(6):e2415頁、2008年)。さらに、これらの結果を支持するために、小分子ATP-拮抗剤MPS1阻害剤が記載されており、その明らかでない選択性プロファイルにもかかわらず、SAC機能を不活性化させ、ノコダゾールおよびタキソール仲介有糸分裂停止を不活性化させ、主として腫瘍形成性細胞株において細胞死を促進することができることが示された(Schmidtら、EMBO Rep, 6(9):866頁、2005年)。

【0014】

腫瘍の大部分が異数性であるにもかかわらず、MPS1は、癌において突然変異していることがまったく見出されておらず、代わりに、膀胱癌、未分化甲状腺癌、乳癌および前立腺癌のような種々の起源のいくつかの腫瘍で上方制御されることが見出されている(Yuan B.ら、Clin Cancer Res, 12(4):1121頁、2006年)。さらに、それは、乳癌および肺癌、髄芽腫、膠腫、中皮腫およびリンパ腫における臨床転帰を予測する、CINおよび異数性腫瘍で過剰発現される上位25個の遺伝子の痕跡の中に見出された(Carter S.L.ら、Nat Genet. 38(9):1043頁、2006年)。最終的に、それは、転移性腫瘍において非常に高くなっており、p53突然変異乳癌で過剰発現されることが見出された(Bertheau P.ら、Plos Med 4(3):e90頁、2007年)。

【0015】

MAD2、BUBR1またはBUBR1のような他のSAC成分も、種々の腫瘍で上方調節されていることが見出されている(deCarcer G.ら、Curr Med Chem 14(9):969頁、2007年)という事実と合わせて、SAC機能は、腫瘍性の高度に異数性の細胞が分離し得るように保持するために、必要不可欠であり得るよう見え、SAC阻害剤の腫瘍選択性は、特に結腸癌、肺癌および乳癌のような高度異数性の腫瘍について予見される(Kops G.J.ら、Nat. Rev Cancer, 5:773頁、2005年)。

【0016】

最後に、大量の異数性誘発およびSAC調節解除が、腫瘍易発性マウスにおける腫瘍形成を減少させることが示され、SAC阻害が腫瘍増殖阻害を与え得るという仮説を支持した(Weaverら、Cancer Cell 11(1):25頁、2007年)。したがって、これらの理由のために、MPS1機能の薬理的減衰は、いくつかの多様な癌の治療において治療上の利益を有し得る。

【0017】

リンパ腫マウスモデルにおけるプロウイルス突然変異誘発によって活性化遺伝子として最初に同定されたPIM(この出願を通してPIM1、PIM2および/またはPIM3)は、タンパク質-セリン/トレオニンキナーゼである。PIMキナーゼは、正常組織で不十分に発現され、リンパ腫、白血病、前立腺癌、膀胱癌および胃癌を含めて、離散的な数のヒト癌で過剰発現されるまたはさらには突然変異させられる[Shahら、Eur. J. Cancer, 44, 2144-51頁、(2008年)]。

10

20

30

40

50

【0018】

PIMキナーゼは、構成的に活性であり、増えつつあるイソフォーム特異的なのみならず一般的な基質（いくつかの細胞周期調節因子および細胞死メディエータを含む。）の修飾を介して、それらの活性はインピトロおよびインピボで腫瘍細胞増殖および生存を支持する。PIM1（しかしPIM2ではない。）も、ケモカイン受容体の表面発現を調節することによって正常および悪性の造血性細胞のホーミングおよび遊走を仲介するようみえる [Braultら Haematologica 95 1004 - 1015頁 (2010年)]。

【0019】

PIM1およびPIM2キナーゼが、いくつかの急性骨髄性白血病（AML）関連腫瘍形成遺伝子の腫瘍形成作用の仲介に関与し得るという証拠が増している。特に、FLT3 - 突然変異（ITDおよびKD突然変異、AMLの30%に存在）および/またはMLL遺伝子を巻き込んだ転座の腫瘍形成性の役割（AMLの20%に生じる。）、[Kumarら、J. Mol. Biol. 348、189 - 193頁、(2005年)]。PIM1は、WT骨髄細胞においてよりもFLT3 - ITDで形質転換されたAML細胞においてより多く発現される。データは、PIM2のみならずPIM1の阻害が、AML細胞のFLT3 - ITD依存性死を仲介し得ることを示唆する。興味深いことに、小分子チロシンキナーゼ阻害剤に対して耐性を与えるFLT3突然変異により形質転換された細胞は、RNAiによるPIM2またはPIM1およびPIM2のノックダウンに依然として感受性であった、[Kimら、Blood 105、1759 - 67頁、(2005年)]。

【0020】

さらに、PIM2は、過剰発現され、慢性リンパ性白血病（CLL）、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）または骨髄腫などのB細胞系統に由来するいくつかの悪性腫瘍の進行と関連することが報告された [Cohenら Leuk. Lymphoma 94 51頁 2004年、Huttmannら Leukemia 20 1774頁 (2006年)]。

【0021】

興味深いことに、PIMおよびAKT/PKBは、最もありそうには、BAD、p21 WAF1/CIP1、p27^{KIP1}またはCot/Tp1-2のような重複基質によって、造血性細胞の増殖および生存を仲介する際に部分的に重複する役割を果たすようみえる [Choudharyら、Mol Cell 36 326 - 39頁 (2009年)]。

【0022】

PIMキナーゼは、mTOR阻害（ラパマイシン）耐性、増殖および生存を制御することが示されている。したがって、いくつかの生存キナーゼを標的とする小分子阻害剤の組合せが、強力な癌療法のプラットフォームのために不可欠であり得る [Amaravadiら J. Clin. Invest. 2005年、115 (10) 2618 - 24頁]。e1F4E結合タンパク質1（4E-BP1）を介した腫瘍形成性タンパク質合成は、mTOR非依存性であって、PIM-2により制御されるようにみえる。この観察は、腫瘍形成性e1F4F翻訳開始複合体が、小分子PIM2阻害剤で阻止され得ることを示唆する [Tamburini J.ら Blood 2009年、114 (8)、1718 - 27頁およびBrault L.ら Haematologica 2010年、95 (6) 1004 - 1015頁]。

【0023】

免疫抑制剤としてならびに炎症状態、アレルギー疾患および免疫障害の治療および予防のために当技術分野で知られたテトラヒドロベンゾシクロヘプテン誘導体は、WO2009/089305に開示されている。

【0024】

タンパク質キナーゼ阻害剤として当技術分野で知られたテトラヒドロシクロヘプタピリミジン誘導体は、WO2005/037843に開示されている。

10

20

30

40

50

【先行技術文献】

【特許文献】

【0025】

【特許文献1】国際公開第2009/089305号

【特許文献2】国際公開第2005/037843号

【非特許文献】

【0026】

【非特許文献1】Current Opinion in Chemical Biology 1999年、3、459 - 465頁

【非特許文献2】Carcinogenesis 2008年、29、1087 - 1091頁 10

【非特許文献3】Musacchio A. および Salmon D. Nat Rev Mol Cell Biol、5月; 8(5): 379 - 93頁、2007年

【非特許文献4】Stucke VM、Embo J. 21(7): 1723頁、002

【非特許文献5】Winey M、J. Cell Biol 114: 745頁、1991年

【非特許文献6】Jones, M. H.、Curr. Biol. 15: 160頁、2005年

【非特許文献7】Weiss および Winey、J. Cell. Biol 132: 111頁、1996年 20

【非特許文献8】Jelluma, N、Cell 132: 233頁、2008年

【非特許文献9】Tighe A.、J. Cell Biol 2008年

【非特許文献10】Jelluma N.、Plos ONE 3(6): e2415頁、2008年

【非特許文献11】Schmidt、EMBO Rep、6(9): 866頁、2005年

【非特許文献12】Yuan B.、Clin Cancer Res、12(4): 1121頁、2006年

【非特許文献13】Carter SL、Nat Genet. 38(9): 1043頁、2006年 30

【非特許文献14】Bertheau P.、Plos Med 4(3): e90頁、2007年

【非特許文献15】deCarcer G.、Curr Med Chem 14(9): 969頁、2007年

【非特許文献16】Kops G. J.、Nat. Rev Cancer、5: 773頁、2005年

【非特許文献17】Weaver、Cancer Cell 11(1): 25頁、2007年

【非特許文献18】Shah、Eur. J. Cancer、44、2144 - 51頁、(2008年) 40

【非特許文献19】Braulit Haematologica 95 1004 - 1015頁(2010年)

【非特許文献20】Kumar、J. Mol. Biol. 348、189 - 193頁、(2005年)

【非特許文献21】Kim、Blood 105、1759 - 67頁、(2005年)

【非特許文献22】Cohen Leuk. Lymphoma 94 51頁 2004年

【非特許文献23】Huttmann Leukemia 20 1774頁(2006年) 50

【非特許文献24】Choudharyら、Mol Cell. 36 326-39頁(2009年)

【非特許文献25】Amaravadi Rら J. Clin. Invest. 2005年、115(10)2618-24頁

【非特許文献26】Tamburini J.ら Blood 2009年、114(8)、1718-27頁

【非特許文献27】Brault L.ら Haematologica 2010年、95(6) 1004-1015頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0027】

これらの進展にもかかわらず、前記疾患のための有効な薬剤に対する必要性が依然としてある。

【課題を解決するための手段】

【0028】

本発明者らは、今や以下に記載される式(I)の化合物が、キナーゼ阻害剤であり、したがって、抗腫瘍剤として療法に有用であり、毒性および副作用の両方に関して、現在利用できる抗腫瘍薬と関連する前述の欠点がないことを見出した。

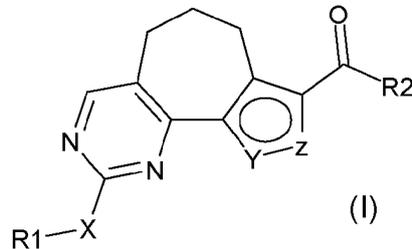
【0029】

したがって、本発明の第1の目的は、式(I)

20

【0030】

【化1】



の置換三環式化合物であって、式中、

30

R1は、水素、ハロゲン、または場合によって置換されている、アミノ、直鎖もしくは分枝のC₁-C₆アルキル、C₃-C₇シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルから選択される基であり、

Xは、単結合、または-NR'、-CONR'、-NH-CO-NH、-O、-S、-SO₂および-OSO₂から選択される二価の基であり、R'は、水素、または場合によって置換されている、直鎖もしくは分枝のC₁-C₆アルキル、C₃-C₇シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルから選択される基であり、

YおよびZの一方が窒素であり、他方がN-R₃であり、R₃は、水素、または場合によって置換されている、直鎖もしくは分枝のC₁-C₆アルキル、C₃-C₇シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルから選択される基であるか、または基-(CH₂)_nであり、nは、2もしくは3であり、R₂と環を形成するか、あるいは

40

Yが酸素であり、Zが窒素であるか、あるいは

Yが窒素であり、Zが酸素であり、

R₂は、-NR''R''', -N(OR''')R''およびOR''から選択される基であり、R''およびR'''は、それぞれ独立して、水素、または場合によって置換されている、直鎖もしくは分枝のC₁-C₆アルキル、C₃-C₇シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリル

50

アルキルから選択される基であるか、あるいはR''およびR'''は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、N、OおよびSの中から選択される1個のさらなるヘテロ原子を場合によって含有する、5から6員のヘテロアリアルもしくはヘテロシクリル基を形成してもよい

置換三環式化合物またはこの医薬として許容される塩を提供することである。

【0031】

本発明はまた、標準的な合成変換からなる方法によって調製される、式(I)で表される置換三環式誘導体、および異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、錯体、代謝産物、プロドラッグ、担体、N-オキシドを合成する方法を提供する。

【0032】

本発明はまた、タンパク質キナーゼ活性の調節不全、特にABL、ACK1、AKT1、ALK、AUR1、AUR2、BRK、BUB1、CDC7/DBF4、CDK2/CYCA、CHK1、CK2、EEF2K、EGFR1、EphA2、EphB4、ERK2、FAK、FGFR1、FLT3、GSK3ベータ、ハスピン、IGFR1、IKK2、IR、JAK1、JAK2、JAK3、KIT、LCK、LYN、MAPKAPK2、MELK、MET、MNK2、MPS1、MST4、NEK6、NIM1、P38アルファ、PAK4、PDGFR、PDK1、PERK、PIM1、PIM2、PIM3、PKAアルファ、PKCベータ、PLK1、RET、ROS1、SULU1、Syk、TLK2、TRKA、TYK、VEGFR2、VEGFR3、ZAP70、とりわけMPS1、PIM1、PIM2、PIM3に起因するおよび/またはそれらに関連する疾患を治療する方法を提供する。

【0033】

本発明の好ましい方法は、癌、細胞増殖性障害、ウイルス感染、自己免疫障害および神経変性障害からなる群から選択される、タンパク質キナーゼ活性の調節不全に起因するおよび/またはそれらに関連する疾患を治療することである。

【0034】

本発明の別の好ましい方法は、限定されるものではないが、癌種、例えば、膀胱癌、乳癌、結腸癌、腎癌、肝癌、肺癌(小細胞肺癌を含む。)、食道癌、胆嚢癌、卵巣癌、膵癌、胃癌、子宮頸癌、甲状腺癌、前立腺癌および皮膚癌(扁平上皮癌を含む。);リンパ系の造血器腫瘍(白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、毛様細胞リンパ腫およびバーキットリンパ腫を含む。);骨髄系の造血器腫瘍(急性および慢性の骨髄性白血病、骨髄異形成症候群および前骨髄球性白血病を含む。);間葉起源の腫瘍(線維肉腫および横紋筋肉腫を含む。);中枢および末梢神経系の腫瘍(星状細胞腫、神経芽細胞腫、膠腫およびシュワン細胞腫を含む。);他の腫瘍(黒色腫、精上皮腫、奇形癌、骨肉腫、乾皮症、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、甲状腺濾胞癌、カボジ肉腫および中皮腫、高度に異数性の腫瘍ならびに有糸分裂チェックポイントを過剰発現する腫瘍を含む。)を含む、特定の型の癌を治療することである。

【0035】

本発明の別の好ましい方法は、特定の細胞増殖障害、例えば、良性前立腺肥大、家族性腺腫性ポリポーシス、神経線維腫症、乾癬、アテローム性動脈硬化症を伴う血管平滑細胞増殖、肺線維症、関節炎、糸球体腎炎ならびに術後の狭窄および再狭窄などを治療することである。

【0036】

本発明の別の好ましい方法は、免疫細胞関連疾患および障害、例えば、炎症疾患および自己免疫疾患、例えば、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、炎症性腸疾患(IBD)、クローン病、過敏性腸症候群、膵炎、潰瘍性大腸炎、憩室症、重症筋無力症、脈管炎、乾癬、強皮症、喘息、アレルギー、全身性硬化症、白斑、関節炎(骨関節炎など)、若年性関節リウマチ、強直性脊椎炎などを治療することである。

【0037】

本発明の別の好ましい方法は、ウイルス感染を治療すること、特にHIV感染患者におけるAIDS発症の予防である。

【0038】

本発明の別の好ましい方法は、神経変性障害、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンチントン病を治療することである。

【0039】

さらに、本発明の方法はまた、腫瘍血管形成および転移の阻害、ならびに臓器移植拒絶反応および宿主対移植片疾患の治療を提供する。

【0040】

本発明はまた、治療有効量の上で定義された通りの式(I)の化合物、ならびに1種以上の医薬として許容される賦形剤、担体および/または希釈剤を含む医薬組成物を提供する。

10

【0041】

本発明はさらに、細胞増殖抑制剤または細胞毒性剤、抗生物質型薬剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、ホルモン剤、免疫学的薬剤、インターフェロン型薬剤、シクロオキシゲナーゼ阻害剤(例えば、COX-2阻害剤)、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、テロメラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、抗成長因子受容体剤、抗-HER剤、抗-EGFR剤、血管形成抑制剤(例えば、血管形成阻害剤)、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、ras-rafシグナル伝達経路阻害剤、細胞周期阻害剤、他のcdk阻害剤、チューブリン結合剤、トポイソメラーゼI阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤などと

20

組み合わせ、放射線療法または化学療法のレジメンなどの公知の抗癌治療と組み合わせて式(I)の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0042】

本発明はさらに、タンパク質キナーゼを有効量の上で定義された通りの式(I)の化合物と接触させることを含む、タンパク質キナーゼ活性を阻害するインビトロ法を提供する。

【0043】

さらに、本発明は、上で定義された通りの式(I)の化合物もしくはこの医薬として許容される塩またはこれらの医薬組成物および1種以上の化学療法剤を、抗癌療法における同時、個別または逐次使用のための複合調製物として含む製品またはキットを提供する。

30

【0044】

別の態様において、本発明は、医薬品として使用するための、上で定義された通りの式(I)の化合物またはこの医薬として許容される塩を提供する。

【0045】

さらに、本発明は、抗癌活性を有する医薬品の製造における、上で定義された通りの式(I)の化合物またはこの医薬として許容される塩の使用を提供する。

【0046】

最後に、本発明は、癌を治療する方法において使用するための、上で定義された通りの式(I)の化合物またはこの医薬として許容される塩を提供する。

【0047】

40

特に断りのない限り、式(I)の化合物それ自体およびこの任意の医薬組成物またはこれらを含む任意の治療上の処置に言及する場合、本発明は、本発明の化合物の水和物、溶媒和物、錯体、代謝産物、プロドラッグ、担体、N-オキシドおよび医薬として許容される塩のすべてを含む。

【0048】

言い換えれば、上で定義された通りの式(I)の化合物から容易に得られ得る場合、これらの異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、錯体、代謝産物、プロドラッグ、担体およびN-オキシドも、本発明の目的である。

【0049】

式(I)の化合物の代謝産物は、この同じ式(I)の化合物が、例えば、これを必要と

50

している哺乳動物への投与後に、インピボで変換される任意の化合物である。典型的には、しかしながら限定的な例を示すことなく、式 (I) の化合物の投与後に、この同じ誘導体は、例えば、ヒドロキシル化誘導体のようなより可溶性の誘導体を含む、様々な化合物に変換されてもよく、これらの化合物は容易に排泄される。したがって、このようにして生じる代謝経路に依存して、これらのヒドロキシル化誘導体のいずれも、式 (I) の化合物の代謝産物とみなされ得る。

【 0 0 5 0 】

プロドラッグは、式 (I) による活性親薬剤をインピボで放出する任意の共有結合化合物である。

【 0 0 5 1 】

N - オキドは、窒素および酸素が配位結合によって結合されている、式 (I) の化合物である。

【 0 0 5 2 】

不斉中心または異性体中心の別の形態が、本発明の化合物に存在する場合、エナンチオマーおよびジアステレオマーを含めて、このような 1 つ以上の異性体の形態はすべて、本明細書に包含されることが意図される。不斉中心を含有する化合物は、ラセミ混合物、エナンチオマー的に豊富な混合物として使用されてもよい、またはこのラセミ混合物は、周知の技術を用いて分離されてもよく、個々のエナンチオマーは、単独で使用されてもよい。化合物が不飽和炭素 - 炭素二重結合を有する場合、シス (Z) およびトランス (E) の異性体は両方とも、本発明の範囲内である。

【 0 0 5 3 】

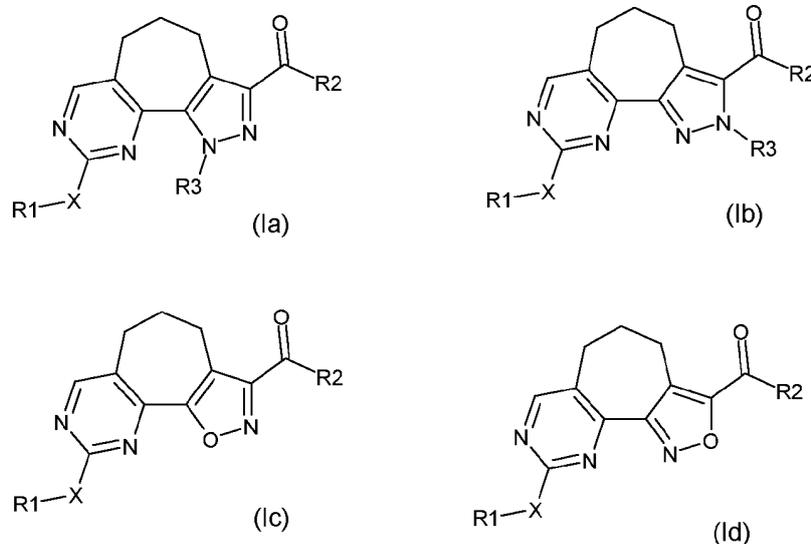
化合物が互変異性型、例えば、ケト - エノール互変異性体で存在し得る場合、それぞれの互変異性型は、平衡状態でまたは大部分は一方の型で存在するかどうかにかかわらず、本発明の範囲内に含まれると企図される。

【 0 0 5 4 】

以下に、Y が N - R 3 であり、Z が N である場合、本発明の化合物は、一般式 (I a) を有し； Y が N であり、Z が N - R 3 である場合、本発明の化合物は、一般式 (I b) を有し； Y が O であり、Z が N である場合、本発明の化合物は、一般式 (I c) を有し； Y が N であり、Z が O である場合、本発明の化合物は、一般式 (I d) を有する：

【 0 0 5 5 】

【 化 2 】



(式中、R 1、X、R 2 および R 3 は上で定義された通りである。)。

【 0 0 5 6 】

特に断りのない限り、式 (I a) または式 (I b) の化合物において R 3 が水素である場合、互変異性型的一方のみが示され、残りの一方もやはり本発明の範囲内に含まれると

10

20

30

40

50

意図されなければならない：

【 0 0 5 7 】

【 化 3 】



【 0 0 5 8 】

「アリール」という用語には、環の少なくとも1つが芳香族である、縮合されてまたは単結合で互いに連結されてのいずれかで、1から2つの環部分を有する炭素環式またはヘテロ環式炭化水素が包含され；存在する場合、ヘテロアリール基とも呼ばれる任意の芳香族ヘテロ環式炭化水素は、N、OおよびSから選択される1から3個のヘテロ原子を有する5から6員の環を含む。

【 0 0 5 9 】

本発明によるアリール基の例は、例えば、フェニル、ビフェニル、 - または - ナフチル、ジヒドロナフチル、チエニル、ベンゾチエニル、フリル、ベンゾフラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、イソインドリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、ジヒドロキノリニル、キノキサリニル、ベンゾジオキサリル、インダニル、インデニル、トリアゾリルなどである。

【 0 0 6 0 】

「ヘテロシクリル」（「ヘテロシクロアルキル」としても知られる。）という用語によって、1個以上の炭素原子が窒素、酸素および硫黄などのヘテロ原子で置き換えられている、3から7員の飽和または部分不飽和炭素環式環が意図される。ヘテロシクリル基の非限定的な例は、例えば、ピラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピラゾリン、チアゾリン、チアゾリジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、1,3-ジオキサラン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンなどである。

【 0 0 6 1 】

「 C_3 - C_7 シクロアルキル」という用語によって、特に断りのない限り、1つ以上の二重結合を含有し得るが、完全に共役した π -電子系を有しない、3から7員の全炭素単環式環が意図される。シクロアルキル基の例は、限定することなく、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、シクロエプタン、シクロエプテン、シクロエプタジエンである。

【 0 0 6 2 】

「直鎖または分枝の C_1 - C_6 アルキル」（したがって、 C_1 - C_4 アルキルを包含する。）という用語によって、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 sec -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシルなどの基のいずれかが意図される。

【 0 0 6 3 】

「直鎖または分枝の C_2 - C_6 アルケニル」という用語によって、例えば、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、1-ヘキセニルなどの基のいずれかが意図される。

【 0 0 6 4 】

「直鎖または分枝の C_2 - C_6 アルキニル」という用語によって、例えば、エチニル、2-プロピニル、4-ペンチニルなどの基のいずれかが意図される。

【 0 0 6 5 】

本発明によれば、特に断りのない限り、上の R_1 、 R_2 、 R_3 、 R' 、 R'' および R''' 基のいずれかは、これらの自由な位置のいずれかで、1個以上の基、例えば、ハロゲ

10

20

30

40

50

ン、ニトロ、オキソ(=O)、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、ポリフッ素化アルキル、ポリフッ素化アルコキシ、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、メチレンジオキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルオキシ、アルキリデンアミノオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、アミノ、ウレイド、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロシクリルアミノ、ホルミルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、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、アリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、ヒドロキシアミノカルボニルアルコキシイミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルスルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ヘテロシクリルアミノスルホニル、アリールチオ、アルキルチオ、ホスホネートおよびアルキルホスホネートから独立して選択される、1から6個の基で場合によって置換されていてもよい。

【0066】

次に、適切であれば、上の置換基のそれぞれは、1つ以上の前述の基でさらに置換されていてもよい。

【0067】

この点において、「ハロゲン」という用語によって、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子が意図される。

【0068】

「シアノ」という用語によって、-CN残基が意図される。

【0069】

「ニトロ」という用語によって、-NO₂基が意図される。

【0070】

「アルケニル」または「アルキニル」という用語によって、二重または三重結合をさらに有する前述の直鎖または分枝の $C_2 - C_6$ アルキル基のいずれかが意図される。本発明のアルケニルまたはアルキニル基の非限定的な例は、例えば、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、1-ヘキセニル、エチニル、2-プロピニル、4-ペンチニルなどである。

【0071】

「ポリフッ素化アルキル」または「ポリフッ素化アルコキシ」という用語によって、2個以上のフッ素原子で置換されている上記の直鎖または分枝の $C_1 - C_6$ アルキルまたはアルコキシ基のいずれか、例えば、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロピル、トリフルオロメトキシなどが意図される。

【0072】

「アルコキシ」、「アリールオキシ」、「ヘテロシクリルオキシ」およびこれらの誘導体という用語によって、酸素原子(-O-)を介して分子の残りに連結された上記の $C_1 - C_6$ アルキル、アリールまたはヘテロシクリル基のいずれかが意図される。

【0073】

上記のすべてから、その名称が、例えば、アリールアミノなどの複合名称であるいずれかの基は、それが由来する部分によって、例えば、アリールが上で定義された通りであるアリールでさらに置換されているアミノ基によって、通常解釈される通りに意図されなければならないことは当業者に明らかである。

【0074】

10

20

30

40

50

同様に、例えば、アルキルチオ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、シクロアルコキシカルボニルなどの用語のいずれにも、アルキル、アルコキシ、アリール、 $C_3 - C_7$ シクロアルキルおよびヘテロシクリル部分が上で定義された通りである基が含まれる。

【0075】

式(I)の化合物の医薬として許容される塩には、無機または有機酸、例えば、硝酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、リン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、フマル酸、乳酸、シュウ酸、マロン酸、リンゴ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、イセチン酸およびサリチル酸との酸付加塩が含まれる。好ましくは、本発明の化合物の酸付加塩は、塩酸塩またはメシラート塩から選択される。

10

【0076】

式(I)の化合物の医薬として許容される塩には、無機または有機塩基、例えば、アルカリまたはアルカリ土類金属、特にナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウムまたはマグネシウムの水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩、非環式または環式アミン、好ましくはメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ピペリジンなどとの塩も含まれる。

【0077】

好ましい式(I)の化合物は、

Xが基-NH-であり、 R_2 が-NHR'、-N(OR'')R'および-OR''(ここで、R''は、水素であり、または直鎖もしくは分枝の $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルから選択される場合によって置換されている基である。)から選択される基であり、R'、Y、Z、R₁およびR₃が上で定義された通りである、化合物である。

20

【0078】

他の好ましい化合物は、Xが基-O-であり、 R_2 が-NHR'、-N(OR'')R'および-OR''(ここで、R''は、水素であり、または直鎖もしくは分枝の $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルから選択される場合によって置換されている基である。)から選択される基であり、R'、Y、Z、R₁およびR₃が上で定義された通りである、式(I)の化合物である。

30

【0079】

他の好ましい化合物は、Xが基-S-であり、 R_2 が-NHR'、-N(OR'')R'および-OR''(ここで、R''は、水素であり、または直鎖もしくは分枝の $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルから選択される場合によって置換されている基である。)から選択される基であり、R'、Y、Z、R₁およびR₃が上で定義された通りである、式(I)の化合物である。

40

【0080】

他の好ましい化合物は、Xが結合であり、 R_2 が-NHR'、-N(OR'')R'および-OR''(ここで、R''は、水素であり、または直鎖もしくは分枝の $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルから選択される場合によって置換されている基である。)から選択される基であり、R'、Y、Z、R₁およびR₃が上で定義された通りである、式(I)の化合物である。

【0081】

他の好ましい化合物は、Xが基-NH-であり、 R_2 が基-NHR'または-N(OR'')R''(ここで、R''は、水素であり、または直鎖もしくは分枝の $C_1 - C_4$ アル

50

キルおよびアリールから選択される場合によって置換されている基である。)であり、R'、Y、Z、R₁およびR₃が上で定義された通りである、式(I)の化合物である。

【0082】

他の好ましい化合物は、Xが基-O-であり、R₂が基-NHR''または-N(OR')R''(ここで、R''は、水素であり、または直鎖もしくは分枝のC₁-C₄アルキルおよびアリールから選択される場合によって置換されている基である。)であり、R'、Y、Z、R₁、R₃が上で定義された通りである、式(I)の化合物である。

【0083】

他の好ましい化合物は、Xが基-S-であり、R₂が基-NHR''または-N(OR')R''(ここで、R''は、水素であり、または直鎖もしくは分枝のC₁-C₄アルキルおよびアリールから選択される場合によって置換されている基である。)であり、R'、Y、Z、R₁、R₃が上で定義された通りである、式(I)の化合物である。

【0084】

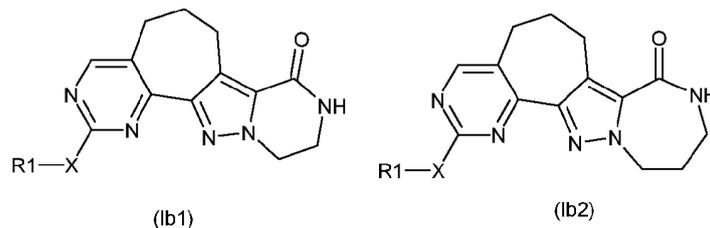
他の好ましい化合物は、Xが結合であり、R₂が基-NHR''または-N(OR')R''(ここで、R''は、水素であり、または直鎖もしくは分枝のC₁-C₄アルキルおよびアリールから選択される場合によって置換されている基である。)であり、R'、Y、Z、R₁、R₃が上で定義された通りである、式(I)の化合物である。

【0085】

他の好ましい化合物は、R₂がNHであり、R₃が基-(CH₂)_n-(ここで、nは、2または3である。)である、式(I)の化合物、すなわち、式(Ib1)および式(Ib2)

【0086】

【化4】



30

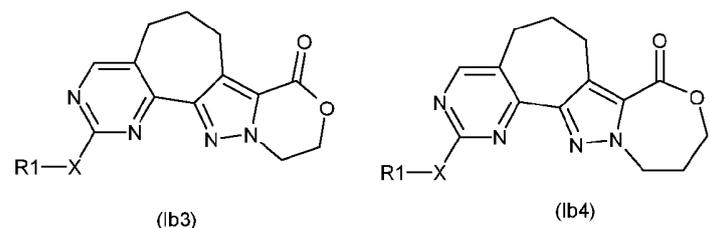
(式中、XおよびR₁は、式(I)で定義された意味のいずれかを有する。)の化合物である。

【0087】

他の好ましい化合物は、R₂がOであり、R₃が基-(CH₂)_n-(ここで、nは、2または3である。)である、式(I)の化合物、すなわち、式(Ib3)および式(Ib4)

【0088】

【化5】



40

(式中、XおよびR₁は、式(I)で定義された意味のいずれかを有する。)の化合物である。

【0089】

好ましい具体的な式(I)の化合物は、以下に列挙される化合物：

50

- 1) 9 - [(4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) アミノ] - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 2) 9 - [(4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) アミノ] - N - (2 , 6 - ジエチルフェニル) - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 3) 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 4) N - (2 , 6 - ジエチルフェニル) - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド 10
- 5) N - [(1 S) - 2 - アミノ - 1 - フェニルエチル] - 9 - ({ 2 - メトキシ - 4 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルバモイル] フェニル } アミノ) - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 6) エチル 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキシレート 20
- 7) N - ベンジル - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 8) 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1 - メチル - N - フェニル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 9) N - (2 , 6 - ジエチルフェニル) - 9 - ({ 4 - [(4 - ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ] - 2 - メトキシフェニル } アミノ) - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド 30
- 10) N - (2 , 6 - ジエチルフェニル) - 9 - [(4 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] (メチル) アミノ } - 2 - メトキシフェニル) アミノ] - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 11) N - (2 , 6 - ジエチルフェニル) - 9 - ({ 2 - メトキシ - 4 - [4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル] フェニル } アミノ) - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 12) N - (2 , 6 - ジエチルフェニル) - 9 - ({ 4 - [(3 R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] - 2 - メトキシフェニル } アミノ) - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド 40
- 13) N - (2 , 6 - ジエチルフェニル) - 9 - [(4 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] (メチル) アミノ } - 2 - メトキシフェニル) アミノ] - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 14) N - (2 , 6 - ジエチルフェニル) - 9 - ({ 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - メトキシフェニル } アミノ) - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド 50

- 15) N - (2 - エチルフェニル) - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル]アミノ } - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 16) 9 - [(4 - プロモ - 2 - メトキシフェニル)アミノ] - 1 - メチル - N - [(1S) - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 1 - フェニルエチル] - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 17) 9 - [(4 - プロモ - 2 - メトキシフェニル)アミノ] - N - (2, 6 - ジメチルフェニル) - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド 10
- 18) 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル]アミノ } - 1 - メチル - N - [(1S) - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 1 - フェニルエチル] - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 19) 9 - [(4 - プロモ - 2 - メトキシフェニル)アミノ] - N - (2 - エチル - 6 - メチルフェニル) - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 20) N - (2, 6 - ジメチルフェニル) - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル]アミノ } - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド 20
- 21) 9 - { [4 - (ジメチルアミノ) - 2 - メトキシフェニル]アミノ } - N - (2, 6 - ジメチルフェニル) - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 22) N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - ({ 4 - [4 - (ジメチルアミノ)ピペリジン - 1 - イル] - 2 - メトキシフェニル } アミノ) - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 23) N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)フェニル]アミノ } - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド 30
- 24) N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - [(2 - メトキシフェニル)アミノ] - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 25) N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - ({ 2 - メトキシ - 4 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル)アミノ]フェニル } アミノ) - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 26) 9 - { [4 - (1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタ - 3 - イルアミノ) - 2 - メトキシフェニル]アミノ } - N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド 40
- 27) N - (2 - エチル - 6 - メチルフェニル) - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル]アミノ } - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 28) N - シクロヘキシル - 9 { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル]アミノ } - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド 50

- 29) N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 1 - メチル - 9 - { [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 30) 9 - アミノ - N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 31) 1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 9 - (メチルスルファニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 32) 9 - [(4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) アミノ] - N, 1 - ジメチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド 10
- 33) 4 - ({ 3 - [(2, 6 - ジエチルフェニル) カルバモイル] - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 9 - イル } アミノ) - 3 - メトキシ安息香酸
- 34) 4 - ({ 3 - [(2, 6 - ジエチルフェニル) カルバモイル] - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 9 - イル } アミノ) - 3 - (トリフルオロメトキシ) 安息香酸
- 35) N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - ({ 2 - メトキシ - 4 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルバモイル] フェニル } アミノ) - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド 20
- 36) N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - [(2 - メトキシ - 4 - { [4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル] カルボニル } フェニル) アミノ] - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 37) N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - [(4 { [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] カルボニル } - 2 - メトキシフェニル) アミノ] - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド 30
- 38) N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - ({ 2 - メトキシ - 4 - [(4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } アミノ) - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 39) 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - N, 1 - ジメチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4' 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 40) N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 1 - メチル - 9 - ({ 4 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルバモイル] - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル } アミノ) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド 40
- 41) N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 1 - メチル - 9 - { [4 - { [4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル] カルボニル } - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4' 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 42) N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - { [4 - { [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] カルボニル } - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 43) N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 1 - メチル - 9 - ({ 4 - [(4 - メチル - 50

- 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)カルボニル] - 2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル
 }アミノ) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7]シクロヘプ
 タ [1, 2 - d]ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 44) 9 - アミノ - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' :
 6, 7]シクロヘプタ [1, 2 - d]ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 45) 1 - メチル - 9 - ({ 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)スルホニル]フ
 ェニル}アミノ) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7]シク
 ロヘプタ [1, 2 - d]ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 46) 1 - メチル - 9 - [(4 - ニトロフェニル)アミノ] - N - プロピル - 1, 4, 5
 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7]シクロヘプタ [1, 2 - d]ピリミ
 ジン - 3 - カルボキサミド 10
- 47) 1 - メチル - 9 - (メチルスルファニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾ
 ロ [4', 3' : 6, 7]シクロヘプタ [1, 2 - d]ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 48) N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 9 - { [2
 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル]アミノ} - 1, 4, 5
 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7]シクロヘプタ [1, 2 - d]ピリミ
 ジン - 3 - カルボキサミド
- 49) N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピ
 ペラジン - 1 - イル)フェニル]アミノ} - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4
 ', 3' : 6, 7]シクロヘプタ [1, 2 - d]ピリミジン - 3 - カルボキサミド 20
- 50) 1 - メチル - 9 - ({ 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)スルホニル]フ
 ェニル}アミノ) - N - プロピル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3'
 : 6, 7]シクロヘプタ [1, 2 - d]ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 51) 9 - [(4 - アセチルフェニル)アミノ] - 1 - メチル - N - プロピル - 1, 4,
 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7]シクロヘプタ [1, 2 - d]ピリ
 ミジン - 3 - カルボキサミド
- 52) N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 1 - エチル - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4
 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル]アミノ} - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ
 ピラゾロ [4', 3' : 6, 7]シクロヘプタ [1, 2 - d]ピリミジン - 3 - カルボキ
 サミド 30
- 53) N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピ
 ペラジン - 1 - イル)フェニル]アミノ} - 1 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 1, 4
 , 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7]シクロヘプタ [1, 2 - d]ピ
 リミジン - 3 - カルボキサミド
- 54) N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピ
 ペラジン - 1 - イル)フェニル]アミノ} - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イ
 ルメチル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7]シクロヘプ
 タ [1, 2 - d]ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 55) N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 9 - { [2
 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル]アミノ} - 1, 4,
 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7]シクロヘプタ [1, 2 - d]ピリ
 ミジン - 3 - カルボキサミド 40
- 56) N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピ
 ペラジン - 1 - イル)フェニル]アミノ} - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) -
 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7]シクロヘプタ [1, 2 -
 d]ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 57) N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 1 - (3 - ヒドロキシベンジル) - 9 - { [2
 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル]アミノ} - 1, 4,
 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7]シクロヘプタ [1, 2 - d]ピリ
 ミジン - 3 - カルボキサミド 50

- 58) N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 59) N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1 - [2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) エチル] - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 60) N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド 10
- 61) N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - ({ 4 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - メトキシフェニル } アミノ) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 62) N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - ({ 4 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - メトキシフェニル } アミノ) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド 20
- 63) N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - ({ 4 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - メトキシフェニル } アミノ) - 1 - エチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 64) N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 1 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 9 - ({ 4 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - メトキシフェニル } アミノ) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 65) 9 - [(5 - ブロモ - 2 - メチルフェニル) アミノ] - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド 30
- 66) 1 - メチル - 9 - [(5 - ニトロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) アミノ] - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 67) 1 - メチル - 9 - { [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 68) 1 - メチル - 9 - { [5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド 40
- 69) N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - ({ 4 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - メトキシフェニル } アミノ) - 1 - [2 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - イソインドール - 2 - イル) エチル] - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 70) 1 - (2 - アミノエチル) - N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - ({ 4 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - メトキシフェニル } アミノ) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 71) N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - ({ 4 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペ 50

- リジン - 1 - イル] - 2 - メトキシフェニル} アミノ) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 72) N - メトキシ - N, 1 - ジメチル - 9 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 73) 1 - メチル - 9 - (フェニルアミノ) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 74) N - (2 - メトキシエチル) - 1 - メチル - 9 - (フェニルアミノ) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド 10
- 75) N - [2 - メトキシエチル] - 1 - メチル - 9 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 76) 1 - メチル - N - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] - 9 { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 77) 1 - メチル - 9 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ {4', 3' : 6, 7} シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド 20
- 78) 3 - ({ [9 - (ベンジルアミノ) - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - イル] カルボニル} アミノ) - N, N, N - トリメチルプロパン - 1 - アミニウム
- 79) 9 - (ベンジルアミノ) - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 80) N - [2 - メトキシエチル] - 1 - メチル - 9 - { [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ} - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 81) 1 - メチル - N - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] - 9 - (フェニルアミノ) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド 30
- 82) 9 - (ベンジルアミノ) - N - (2 - メトキシエチル) - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 83) 1 - メチル - 9 - { [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ} - N - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 84) 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 9 - (メチルスルファニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド 40
- 85) N - (2 - メトキシエチル) - 1 - メチル - 9 - { [3 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) プロピル] アミノ} - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 86) 1 - メチル - 9 - { [3 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) プロピル] アミノ} - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 87) エチル 1 - メチル - 9 - (メチルスルファニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキシレート 50

- 88) エチル 1 - メチル - 9 - フェニル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキシレート
- 89) エチル 1 - メチル - 9 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキシレート
- 90) エチル 9 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキシレート
- 91) エチル 1 - メチル - 9 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキシレート 10
- 92) 1 - メチル - 9 - (メチルスルファニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボン酸
- 93) 2 - メチル - 9 - { [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 2, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 94) 9 - [(4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) アミノ] - 2 - メチル - 2, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 95) 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 2 - メチル - 2, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド 20
- 96) 9 - [(4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) アミノ] - N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 2 - メチル - 2, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 97) N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 2 - メチル - 2, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 98) N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - ({ 4 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - メトキシフェニル } アミノ) - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - イソオキサゾロ [4', 5' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド 30
- 99) N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - イソオキサゾロ [4', 5' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド
- 100) N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - ({ 4 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - メトキシフェニル } アミノ) - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - イソオキサゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミドおよび 40
- 101) N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - イソオキサゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミドである。

【 0 0 9 0 】

さらに好ましいものは、上記化合物 1 - 101 のそれぞれの医薬として許容される塩である。

【 0 0 9 1 】

本発明の式 (I) のいずれかの具体的な化合物 (場合によってこの医薬として許容される塩、水和物、溶媒和物、錯体、代謝産物、プロドラッグ、担体、N - オキシドの形態で

の)への言及については、実験の項および特許請求の範囲を参照されたい。

【0092】

本発明はまた、当技術分野で利用できる技術および容易に入手できる出発物質を用いて、以下に記載される反応経路および合成スキームを用いることによって、上で定義された通りの式(I)の化合物の調製のための方法を提供する。本発明のある種の実施形態の調製は、以下に続く実施例に記載されるが、当業者は、記載される調製が、本発明の他の実施形態を調製するために容易に適合させ得ることを理解する。例えば、本発明による非例示化合物の合成は、当業者に明らかな変更によって、例えば、妨害基を適切に保護することによって、当技術分野で公知の他の適当な試薬に変えることによって、または反応条件のルーチンの変更を行うことによって行われ得る。代替として、本明細書で言及されるまたは当技術分野で公知の他の反応は、本発明の他の化合物を調製するための適合性を有すると認められる。

10

【0093】

上記手順を行う詳細なスキームは、図1、図2および図3に示される。

【図面の簡単な説明】

【0094】

【図1】YおよびZの一方が窒素であり、他方がN-R₃(ここで、R₃は、式(I)で定義された通りである。)である、式(I)の化合物の調製のための中間体である、式(Vab)、式(Va)および式(Vb)の化合物の調製を示す図である。

【図2】Yが酸素であり、Zが窒素であるか、またはYが窒素であり、Zが酸素である、式(I)の化合物の調製のための中間体である、式(Vc)および式(Vd)の化合物の調製を示す図である。

20

【図3】上で定義された通りの式(Vab)、式(Va)、式(Vb)、式(Vc)または式(Vd)の化合物から出発して、式(I)の化合物の調製を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0095】

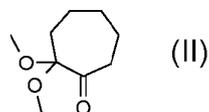
図1を参照して、本発明の方法は、

ステップA) J. Org. Chem., 1987年、2050頁に記載された通りに調製した、式(II) :

【0096】

30

【化6】



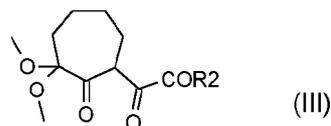
の化合物を、LiN(TMS)₂の存在下でシュウ酸ジエチルまたはシュウ酸ジメチルと反応させるステップ、

ステップB)得られた式(III)

【0097】

【化7】

40



(式中、R₂はエトキシまたはメトキシである。)

の化合物を、代替ステップB1およびステップB1bのいずれか一つによって反応させるステップ、すなわち、

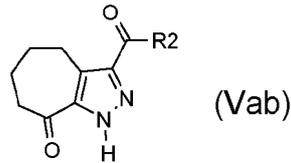
ステップB1)ヒドラジン



と反応させ、

50

ステップ B 1 a) 得られた式 (V a b)
 【 0 0 9 8 】
 【 化 8 】



(式中、 R 2 はエトキシまたはメトキシである。)
 の化合物を、式 (V I)

R 3 - L (V I)

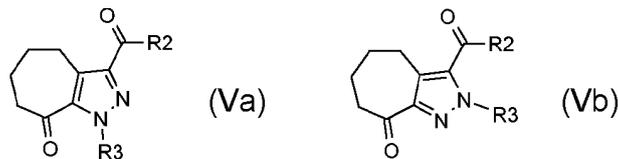
(式中、 L は適当な離脱基、例えば、メシル、トシルおよびハロゲンであり、 R 3 は、水素でないことを除いて上で定義された通りである。)

の化合物でアルキル化して、

式 (V a) および式 (V b)

【 0 0 9 9 】

【 化 9 】



(式中、 R 2 は、エトキシまたはメトキシであり、 R 3 は、水素でないことを除いて上で定義された通りである。)

の化合物の混合物を得、それらの混合物を単一の化合物 (V a) および (V b) に分離するステップ、
 代替として、

ステップ B 1 b) R 2 が、エトキシまたはメトキシであり、 R 3 が、水素でないことを除いて上で定義された通りである化合物 (V b) は、式 (I I I) (式中、 R 2 はエトキシまたはメトキシである。) の化合物を式 (I V b)

R 3 - N H N H 2 (I V b)

(ここで、 R 3 は、水素でないことを除いて上で定義された通りである。)

の化合物と反応させて得ることができるステップ、

ステップ B 2) 得られた式 (V a b)、式 (V a) または式 (V b) (式中、 R 2 はエトキシまたはメトキシであり、 R 3 は、水素でないことを除いて上で定義された通りである。) の化合物を酸性または塩基性条件で加水分解して、それぞれ、式 (V a b)、式 (V a) または式 (V b) (式中、 R 2 はヒドロキシルまたはその対応する塩であり、 R 3 は、水素でないことを除いて上で定義された通りである。) の対応する化合物を得るステップ、

ステップ B 3) 得られた式 (V a b)、式 (V a) または式 (V b) (式中、 R 3 は、水素でないことを除いて上に定義された通りであり、 R 2 はヒドロキシルまたはその対応する塩である。) の化合物を、式 (X) または式 (X I)

N H R ' R ' ' ' (X) N H (O R ' ' ') R " (X I)

(式中、 R " および R ' ' ' は上で定義された通りである。)

のアミンと、適当な縮合剤の存在下で反応させて、式 (V a b)、式 (V a) または式 (V b) (式中、 R 2 は基 N R " R ' ' ' または N (O R ' ' ') R " であり、 R 3 は、水素でないことを除いて上で定義された通りである。) の化合物を得るステップ、

必要または望ましいならば、

ステップ B 4) 得られた式 (V a b) (式中、 R 2 は基 N R " R ' ' ' または N (O R ' ' ') R " である。) の化合物を、式 (V I)

10

20

30

40

50

R 3 - L (VI)

(式中、Lは、適当な離脱基、例えば、メシル、トシル、ハロゲン原子であり、R 3は、水素原子でないことを除いて上で定義された通りである。)

の化合物と反応させて、式(V a) (式中、R 2は基NR " R ' ' 'またはN(OR ' ' ') R "であり、R 3は、水素でないことを除いて上で報告された通りである。)の化合物を得るステップ、

必要または望ましいならば、

ステップC)式(V a)または式(V b) (式中、R 2はN(OR ' ' ') R "であり、R 3は、水素でないことを除いて上で定義された通りである。)の化合物を加水分解して、それぞれ、式(V a)または式(V b) (式中、R 2はヒドロキシルまたはその対応する塩であり、R 3は、水素でないことを除いて上で定義された通りである。)の化合物を得るステップ、

必要または望ましいならば、

ステップD)式(V a b)、式(V a)または式(V b) (式中、R 2は、エトキシまたはメトキシであり、R 3は、水素でないことを除いて上で定義された通りである。)の化合物を反応させて、それぞれ式(V a b)、式(V a)または式(V b) (式中、R 2は基NR " R ' ' 'またはN(OR ' ' ') R "であり、R 3は、水素でないことを除いて上で定義された通りであり、R "およびR ' ' 'は式(I)で定義された通りである。)の化合物を得るステップ

を含む。

【0100】

図2を参照して、本発明の別の方法は、

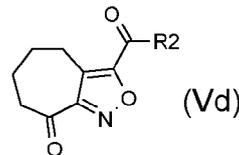
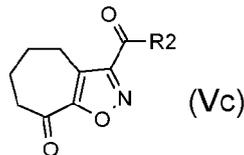
ステップE 1)式(III) (式中、R 2はエトキシまたはメトキシである。)の化合物を、式(IV c)



の化合物と反応させて、式(V c)および式(V d)

【0101】

【化10】



(式中、R 2はエトキシまたはメトキシである。)

の化合物の混合物を得、これらの混合物を単一の化合物(V c)および(V d)に分離するステップ、

ステップE 2)式(V c)または式(V d) (式中、R 2はエトキシまたはメトキシである。)の化合物を、式(X)または式(X I)のアミンと反応させて、式(V c)または式(V d) (式中、R 2は基NR " R ' ' 'またはN(OR ' ' ') R "である。)の化合物を得るステップ、

必要または望ましいならば、

ステップG 1)式(V c)または式(V d) (式中、R 2は、エトキシもしくはメトキシまたは上で定義された通りのN(OR ' ' ') R "である。)の化合物を加水分解して、式(V c)または式(V d) (式中、R 2はヒドロキシルまたはその対応する塩である。)の化合物を得るステップ、

必要または望ましいならば、

ステップG 2)得られた式(V c)または式(V d) (式中、R 2はヒドロキシルまたはその対応する塩である。)の化合物を、式(X)または式(X I) (式中、R "およびR ' ' 'は上で定義された通りである。)のアミンと適切な縮合剤の存在下で反応させて、式(V c)または(V d) (式中、R 2は基NR " R ' ' 'またはN(OR ' ' ') R "

である。)の化合物を得るステップを含む。

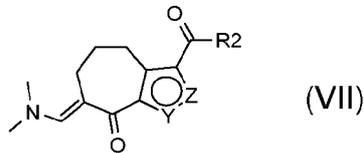
【0102】

図3を参照して、本発明の方法は、

ステップH)上で記載したステップのいずれかによって調製した、式(Vab)、式(Va)、式(Vb)、式(Vc)または式(Vd)の化合物を、N,N-ジメチルホルムアミド誘導体と反応させて、式(VII)

【0103】

【化11】



10

[式中、R₂はエトキシもしくはメトキシまたは基NR''R'''もしくはN(OR''')R''(ここで、R''およびR'''は式(I)で定義された通りである。)であり、YおよびZは上で報告された式(I)に定義された通りである。]

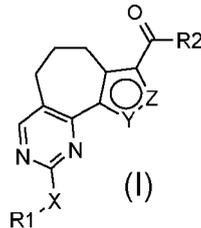
の化合物を得るステップ、

ステップI)次いで、式(VII)の化合物を、代替ステップI1、ステップI2、ステップI3またはステップI4のいずれか一つに従って反応させるステップ、すなわち、

ステップI1)グアニジンまたはこの塩と反応させて、式(I)

【0104】

【化12】

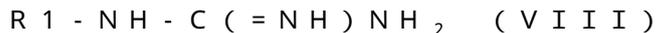


30

[式中、R₁は水素であり、Xはアミノであり、R₂はエトキシもしくはメトキシまたは基NR''R'''もしくはN(OR''')R''(ここで、R''およびR'''は、式(I)で定義された通りである。)であり、ZおよびYは上で定義された通りである。]

の化合物を得、場合によって、これらを式(I)の他の誘導体に変換するステップ、

ステップI2)式(VIII)



(式中、R₁は、水素でないことを除いて式(I)で報告された通りである。)

のグアニジン誘導体またはこの塩と反応させて、式(I)[式中、R₁は、水素でないことを除いて式(I)で報告された通りであり、Xは、NHであり、R₂は、エトキシもしくはメトキシまたは基NR''R'''もしくはN(OR''')R''(ここで、R''およびR'''は、式(I)で定義された通りである。)であり、YおよびZは、上で定義された通りである。]の化合物を得、場合によって、これらを式(I)の他の誘導体に変換するステップ、

ステップI3)式(IX)



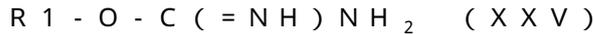
(式中、R₁は、水素でないことを除いて式(I)で報告された通りである。)

のイソチオ尿素またはこの塩と反応させて、式(I)[式中、R₁は、水素でないことを除いて式(I)で報告された通りであり、Xは、Sであり、R₂は、エトキシもしくはメトキシまたは基NR''R'''もしくはN(OR''')R''(ここで、R''およびR'''は、式(I)で定義された通りである。)であり、YおよびZは、上で定義された通

50

りである。]の化合物を得、場合によって、これらを式(I)の他の誘導体に変換するステップ、

ステップI4)式(XXV)



(式中、R1は、水素でないことを除いて式(I)で報告された通りである。)

のイソ尿素誘導体またはこの塩と反応させて、式(I)[式中、R1は、水素でないことを除いて式(I)で報告された通りであり、Xは、Oであり、R2は、エトキシもしくはメトキシまたは基NR''R'''もしくはN(OR''')R''(ここで、R''およびR'''は、式(I)で定義された通りである。)であり、YおよびZは、上で定義された通りである。]の化合物を得、場合によって、これらを式(I)の他の誘導体に変換する

10

ステップ

をさらに含む。

【0105】

上で述べたように、本発明の目的の方法によって調製される式(I)の化合物は、周知の合成条件によって操作することによって式(I)の他の化合物に都合よく変換することができ、以下は、可能な変換の例である：

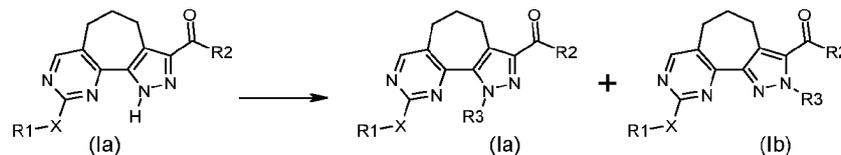
変換1)式(Ia)または式(Ib)(式中、R3は保護基P、例えば、p-メトキシベンジル、トリチルまたはt-ブチルであり、R1、R2およびXは上で定義された通りである。)の化合物を、式(I)(式中、R3は水素原子である。)の対応する化合物に酸性条件下で変換する、

20

変換2)式(Ia)(式中、R3は水素であり、R2はエトキシまたはメトキシであり、R1およびXは上で定義された通りである。)の化合物を、式(Ia)または式(Ib)(式中、R3は、水素でないことを除いて上で定義された通りである。)の対応する化合物に、式R3-L(VI)(式中、R3は、水素でないことを除いて上で定義された通りであり、Lは上で定義された通りである。)の化合物との反応によって変換し、

【0106】

【化13】



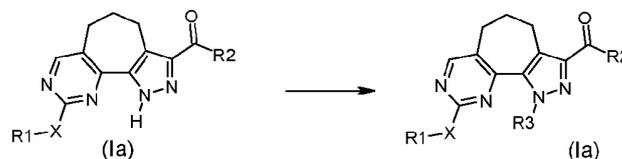
30

これらの混合物を単一の化合物(Ia)および(Ib)に分離する、

変換3)式(Ia)(式中、R3は水素であり、R2は-NR''R'''または-N(OR''')R''であり、R1およびXは上で定義された通りである。)の化合物を、式(Ia)(式中、R3は、水素原子でないことを除いて上で定義された通りである。)の対応する化合物に、上で定義された通りの式R3-L(VI)の化合物との反応によって変換する、

【0107】

【化14】



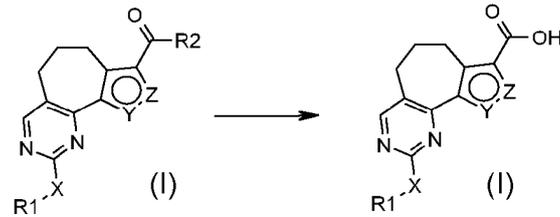
40

変換4)式(I)の化合物(式中、R2はエトキシもしくはメトキシまたはN(OR''')R''であり、R1、X、YおよびZは上で定義された通りである。)の化合物を、式(I)(式中、R2はヒドロキシまたはこの塩である。)の対応する化合物に、酸性または塩基性加水分解によって変換する、

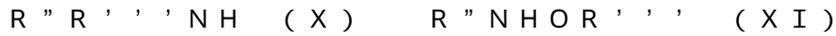
【0108】

50

【化15】



変換5)式(I) (式中、R2はヒドロキシルまたはこの塩であり、R1、X、YおよびZは上で定義された通りである。)の化合物を、式(I) (式中、R2は基-NR''R'''または-N(OR''')R''である。)の対応する化合物に、塩基性条件下および適当な縮合剤の存在下で、式(X)または式(XI)

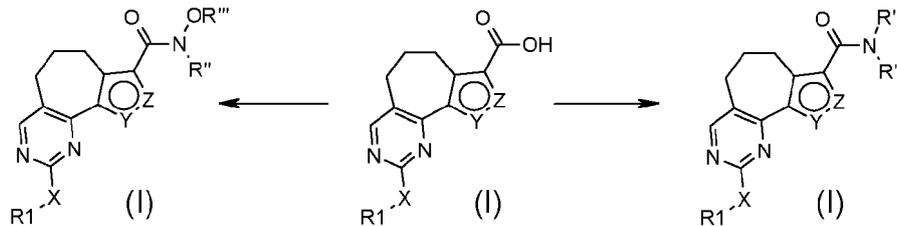


(式中、R''およびR''''は上で定義された通りである。)

の誘導体との反応によって変換する、

【0109】

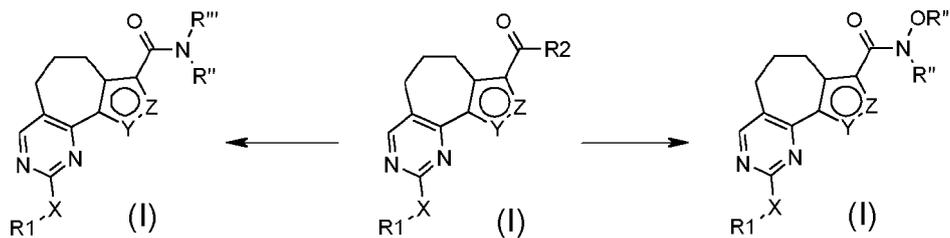
【化16】



変換6)式(I) (式中、R2はエトキシまたはメトキシであり、YおよびZは上で定義された通りである。)の化合物を、式(I) (式中、R2は基-NR''R'''または-N(OR''')R''である。)の対応する化合物に、上で定義された通りの式(X)または式(XI)の誘導体との反応によって変換する、

【0110】

【化17】



変換7)式(Ib) [式中、R3は-(CH2)n-NHBoc (ここで、n=2または3である。)であり、R2はエトキシまたはメトキシであり、R1およびXは上で定義された通りである。]の化合物を、式(Ib1)または式(Ib2) (式中、R1およびXは上で定義された通りである。)の化合物に、酸性条件下で変換して、tert-ブトキシカルボニルアミノ基をアミノ(脱保護)に変換し、これをCs2CO3と反応させて、式(Ib1)または式(Ib2)の2種の化合物のいずれか一方を得る、

【0111】

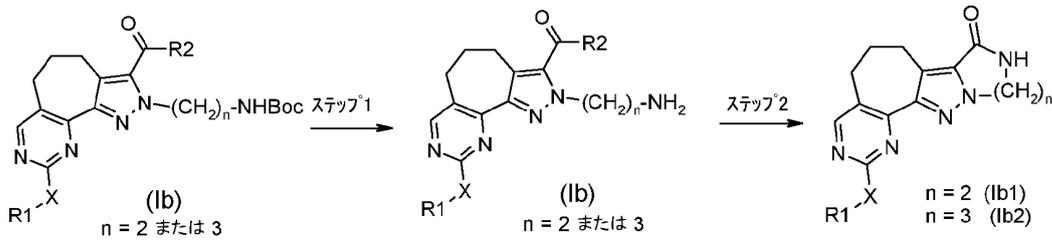
10

20

30

40

【化18】

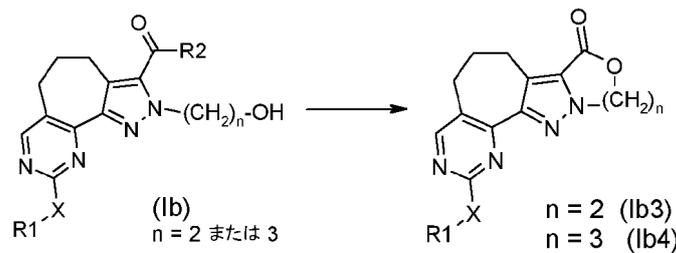


変換7a)式(Ib) [式中、R3は-(CH₂)_n-OH(ここで、n=2または3である。)であり、R2はエトキシまたはメトキシであり、R1およびXは式(I)で定義された通りである。]の化合物を、式(Ib3)または式(Ib4)の対応する化合物に変換する、

10

【0112】

【化19】



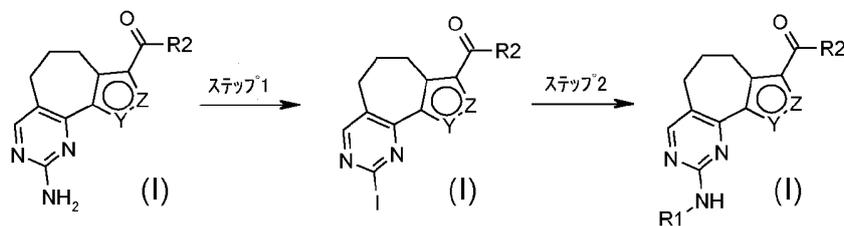
20

変換8)式(I) (式中、R2、YおよびZは式(I)で定義された通りであり、R1は水素であり、Xは-NH-である。)の化合物を、式(I) (式中、R1はヨウ素であり、Xは単結合である。)の対応する化合物に、ヨウ素およびCuIの存在下でイソ-アミルニトリルおよびジヨードメタンまたはヨウ化セシウムとの反応によって変換し、その後、このヨード誘導体を式R1-NH₂(XII) (式中、R1は、場合によって置換されているアリールである。)のアリールアミンと、酢酸パラジウムおよびBINAPの存在下で反応させることによって、R1が、場合によって置換されているアリールであり、Xが、-NH-である対応する化合物を得る、

30

【0113】

【化20】



変換9)式(I) (式中、R2、YおよびZは式(I)で定義された通りであり、R1は水素であり、Xは-NH-である。)の化合物を、式(I) (式中、R1はヨウ素であり、Xは変換8)ステップ1に記載された通りの単結合である。)の化合物に変換し、その後、このヨード誘導体を式(XIII) (式中、R1は、場合によって置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、シクロアルキル-アルキル、アリールアルキルまたはヘテロシクリルアルキルであり、Qは、パラジウムに介在された炭素結合形成を行うことができる、-B(OH)₂、-B(OAlk)₂、-Sn(Alk)₄、ZnHalまたはMgHalなどの適当な基である。)の化合物と反応させることによって、式(I) (式中、R1は、場合によって置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、シクロアルキル-アルキル

40

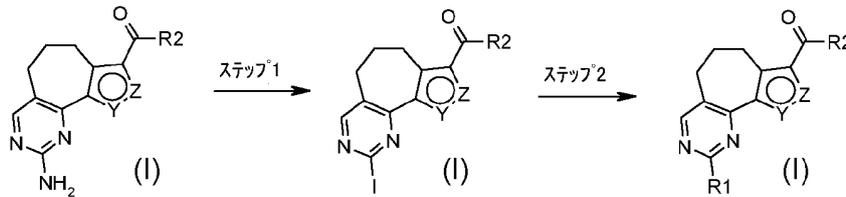
の化合物と反応させることによって、式(I) (式中、R1は、場合によって置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、シクロアルキル-アルキル

50

、アリアルアルキルまたはヘテロシクリルアルキル基であり、Xは、単結合である。)の化合物を得る、

【0114】

【化21】

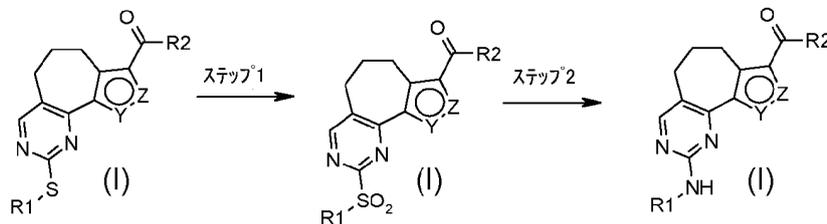


10

変換10)式(I)(式中、R2、YおよびZは式(I)で定義された通りであり、R1は、場合によって置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、シクロアルキル-アルキル、アリアルアルキルまたはヘテロシクリルアルキルであり、Xは-S-である。)の化合物を、最初に式(I)(式中、Xは-SO₂-である。)の対応する化合物に、酸化条件下で変換し、次いで、このスルホニル誘導体を、式R1-NH₂(XII)(式中、R1は、場合によって置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、シクロアルキル-アルキル、アリアルアルキルまたはヘテロシクリルアルキル基である。)のアミンと反応させて、R1が上で定義された通りであり、XがNHである、対応する化合物を得る、

【0115】

【化22】

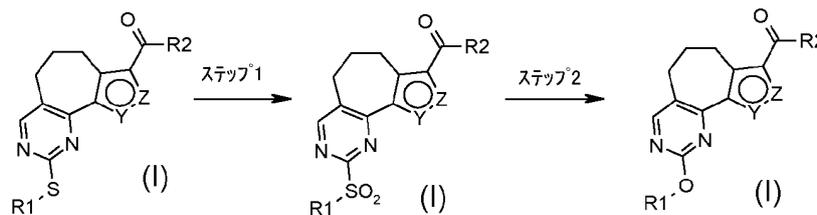


20

変換11)式(I)(式中、R2、YおよびZは式(I)で定義された通りであり、R1は、場合によって置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、シクロアルキル-アルキル、アリアルアルキルまたはヘテロシクリルアルキルであり、Xは-S-である。)の化合物を、最初に式(I)(式中、Xは-SO₂-である。)の対応する化合物に、酸化条件下で変換し、次いでこのスルホニル誘導体を、式R1-OH(XIV)(式中、R1は、場合によって置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、シクロアルキル-アルキル、アリアルアルキルまたはヘテロシクリルアルキル基である。)の化合物と反応させて、R1が上で定義された通りであり、Xが-O-である、対応する化合物を得る、

【0116】

【化23】



40

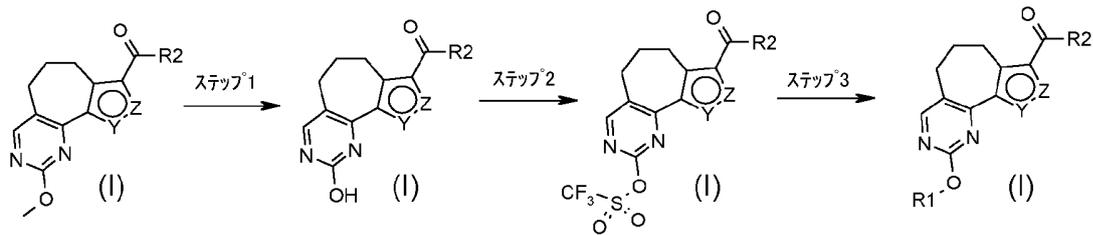
変換12)式(I)(式中、R2、YおよびZは式(I)で定義された通りであり、R1はメチルであり、Xは-O-である。)の化合物を、最初に式(I)(式中、R1は水素である。)の対応する化合物に変換し、次いで、得られた化合物をトリフラート化剤と反応させて、対応するトリフルオロメタンスルホネートを得、最後にこれを式R1-OH(XIV)(式中、R1は、場合によって置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘ

50

テロシクリル、アリール、シクロアルキル - アルキル、アリールアルキルまたはヘテロシクリルアルキル基である。)の化合物と反応させて、R 1 が上で定義された通りであり、X が - O - である、対応する化合物を得る、

【 0 1 1 7 】

【 化 2 4 】



10

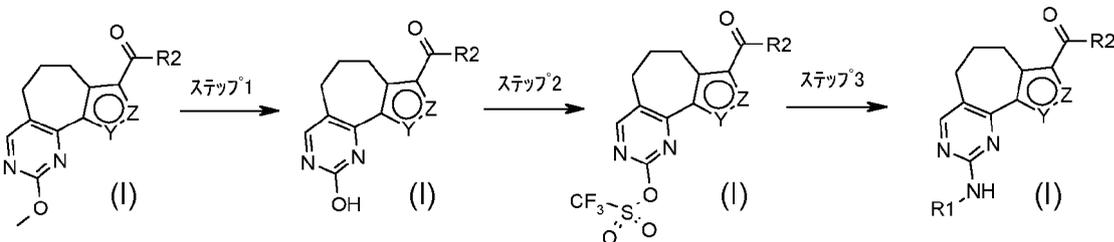
conv.

変換 1 3) 式 (I) (式中、R 2、Y および Z は式 (I) で定義された通りであり、R 1 はメチルであり、X は - O - である。) の化合物を、最初に式 (I) (式中、R 1 は水素である。) の対応する化合物に変換し、次いで、得られた化合物をトリフラート化剤と反応させて、対応するトリフルオロメタンスルホネートを得、最後にこれを式 R 1 - NH 2 (X I I) (式中、R 1 は、場合によって置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、シクロアルキル - アルキル、アリールアルキルまたはヘテロシクリルアルキル基である。) のアミンと反応させて、R 1 が上で定義された通りであり、X が - NH - である、対応する化合物を得る、

20

【 0 1 1 8 】

【 化 2 5 】



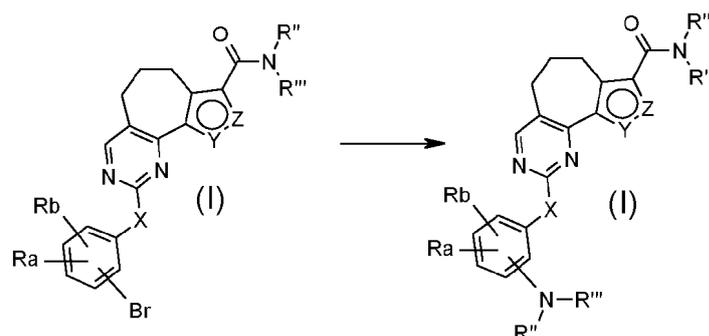
conv.

変換 1 4) 式 (I) (式中、R 2 は N R '' R ''' であり、X は、- S O 2 - および - O S O 2 - を除いて、上で定義された通りであり、Y および Z は式 (I) で定義された通りであり、R 1 は、臭素で置換されているアリール (すなわち、フェニル) である。) の化合物を、式 (I) (式中、R 1 は、N R '' R ''' で置換されているアリール (すなわち、フェニル) である。) の対応する化合物に、式 R '' R ''' - N H (X) のアミンで処理することによって変換して、R 1 が N R '' R ''' で置換されているアリール (すなわちフェニル) である、対応する化合物を得る、

30

【 0 1 1 9 】

【 化 2 6 】



40

(ここで、R a および R b は、独立して、ハロゲン (臭素を除く。)、水素、ニトロ、シアノ、C 1 - C 6 アルキル、ポリフッ素化アルキル、ポリフッ素化アルコキシ、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、

50

C₃ - C₇シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、メチレンジオキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルオキシ、アルキリデンアミノオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、アミノ、ウレイド、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロシクリアミノ、ホルミルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、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、アリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、ヒドロキシアミノカルボニル、アルコキシイミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルスルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ヘテロシクリルアミノスルホニル、アリールチオ、アルキルチオ、ホスホネートまたはアルキルホスホネートである。)、

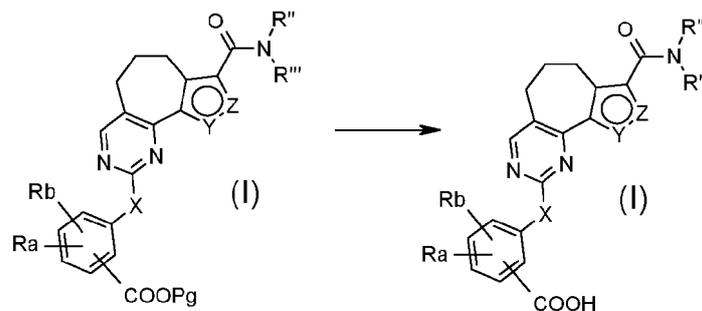
10

変換15)式(I) [式中、R²はNR^{''}R^{'''}であり、X、YおよびZは式(I)で定義された通りであり、R¹は、-COOPg(ここで、Pgは、適当な保護基である。)で置換されているアリール(すなわち、フェニル)である。]の化合物を、式(I)(式中、R¹は、-COOHで置換されているアリール(すなわち、フェニル)である。)の対応する化合物に、文献(Teodora W. Green, Peter G. M. Wutsを参照のこと。)で周知な条件によって変換する、

20

【0120】

【化27】



30

(ここで、RaおよびRbは、独立して、ハロゲン、水素、ニトロ、シアノ、C₁ - C₆アルキル、ポリフッ素化アルキル、ポリフッ素化アルコキシ、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、C₃ - C₇シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、メチレンジオキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルオキシ、アルキリデンアミノオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、アミノ、ウレイド、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロシクリアミノ、ホルミルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、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、アリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、ヒドロキシアミノカルボニル、アルコキシイミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルスルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ヘテロシクリ

40

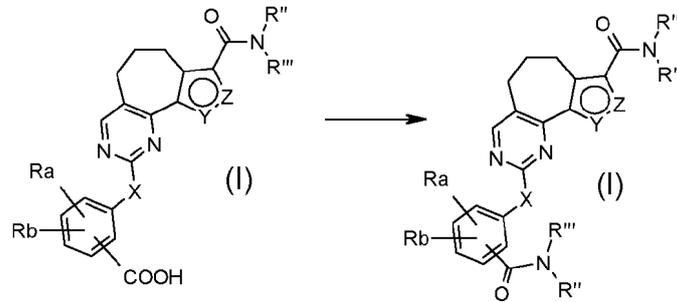
50

ルアミノスルホニル、アリールチオ、アルキルチオ、ホスホネートまたはアルキルホスホネートである。)、

変換16)式(I)(式中、R₂はNR''R'''であり、X、YおよびZは式(I)で定義された通りであり、R₁は、-COOHで置換されているアリール(すなわち、フェニル)である。)の化合物を、式(I)[式中、R₁は、-CONR''R'''(ここで、R''およびR'''は、上で定義された通りである。)で置換されているアリール(すなわち、フェニル)である。]の対応する化合物に、適当な縮合剤の存在下、式R''R'''-NH(X)のアミンで処理することによって変換する、

【0121】

【化28】

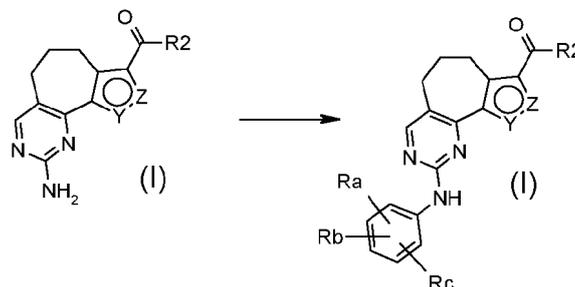


(ここで、R_aおよびR_bは、独立して、ハロゲン原子、水素、ニトロ、シアノ、C₁-C₆アルキル、ポリフッ素化アルキル、ポリフッ素化アルコキシ、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、C₃-C₇シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、メチレンジオキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルオキシ、アルキリデンアミノオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、アミノ、ウレイド、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、ヘテロシクリアミノ、ホルミルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、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、アリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、ヒドロキシアミノカルボニル、アルコキシイミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルスルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ヘテロシクリルアミノスルホニル、アリールチオ、アルキルチオ、ホスホネートまたはアルキルホスホネートである。)、

変換17)式(I)(式中、Xは-NH-であり、R₁は水素であり、R₂、YおよびZは式(I)で定義された通りである。)の化合物を、パラジウムの存在下で、式(XVI)

【0122】

【化29】



10

20

30

40

50

(ここで、R a、R bおよびR cは、独立して、水素、ニトロ、シアノ、C₁ - C₆アルキル、ポリフッ素化アルキル、ポリフッ素化アルコキシ、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、C₃ - C₇シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、メチレンジオキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルオキシ、アルキリデンアミノオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、アミノ、ウレイド、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアアリールアミノ、ヘテロシクリアミノ、ホルミルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、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、アリールアミノカルボニル、ヘテロシクリルアミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、ヒドロキシアミノカルボニル、アルコキシイミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、シクロアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルスルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ヘテロシクリルアミノスルホニル、アリールチオ、アルキルチオ、ホスホネートまたはアルキルホスホネートである。)

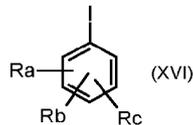
10

のヨード誘導体で処理することによって、式(I) (式中、Xは-NH-であり、R₁はR a、R b、R cで置換されているアリール(すなわち、フェニル)である。)の対応する化合物に変換する、

20

【0123】

【化30】



(式中、R a、R bおよびR cは上で定義された通りである。)

変換18)式(I) (式中、R₂、YおよびZは式(I)で定義された通りであり、R₁はメチルであり、XはOである。)の化合物を、最初に式(I) (式中、R₁は水素である。)の対応する化合物に変換し、次いで、得られた化合物をトリフラート化剤と反応させて、対応するトリフルオロメタンスルホネートを得、最後にこれを式(XIIII)

30

R₁-Q(XIIII)

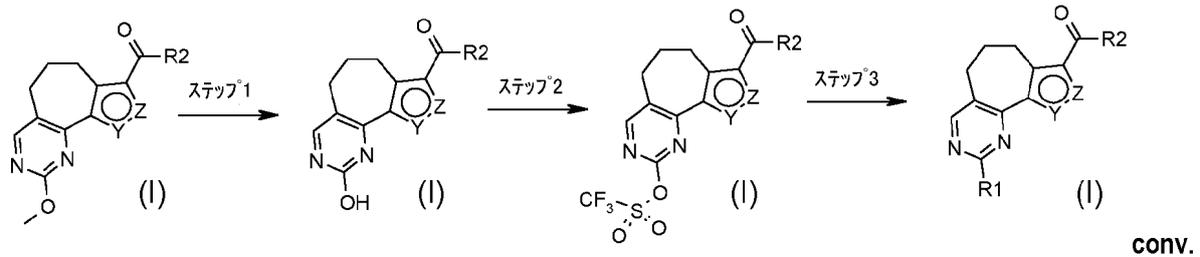
(式中、R₁は、場合によって置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、シクロアルキル-アルキル、アリールアルキルまたはヘテロシクリルアルキルであり、Qは、パラジウムに介在された炭素結合形成を行うことができる、-B(OH)₂、-B(OAlk)₂、-Sn(Alk)₄、ZnHalまたはMgHalなどの適当な基である。)

の化合物と反応させて、式(I) (式中、R₁は上で定義された通りであり、Xは単結合である。)の化合物を得る、

40

【0124】

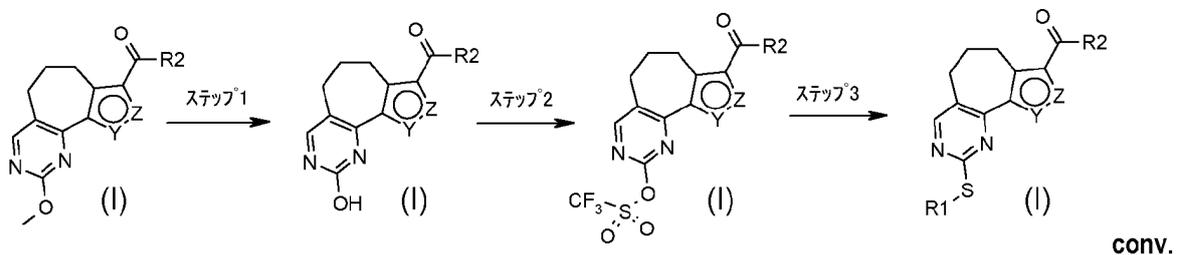
【化31】



変換19)式(I) (式中、R2、YおよびZは式(I)で定義された通りであり、R1はメチルであり、XはOである。)の化合物を、最初に式(I) (式中、R1は水素である。)の対応する化合物に変換し、次いで、得られた化合物をトリフラート化剤と反応させて、対応するトリフルオロメタンスルホネートを得、最後にこれを式R1-SH (X X V I) (式中、R1は、場合によって置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、シクロアルキル-アルキル、アリールアルキルまたはヘテロシクリルアルキル基である。)のチオールと反応させて、R1が上で定義された通りであり、XがSである、対応する化合物を得る、

【0125】

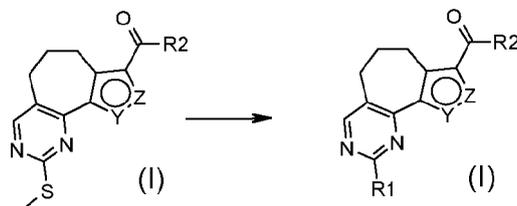
【化32】



変換20)式(I) (式中、R2、YおよびZは式(I)で定義された通りであり、R1はメチルであり、Xは-S-である。)の化合物を、式(I) (式中、R1は、場合によって置換されているアリールであり、Xは単結合である。)の化合物に変換し、これを式R1-B(OH)2 (X I I I a) (式中、R1は、場合によって置換されているアリールである。)のアリールボロン酸と、パラジウム誘導体の存在下で反応させる。

【0126】

【化33】



【0127】

ここで、上記の方法のステップを、試薬および反応条件に関してより詳細に説明する：

【0128】

方法のステップ(ステップA)によれば、2,2-ジメトキシシクロヘプタノンにシュウ酸ジエチルまたはシュウ酸ジメチルと、LiN(TMS)2および適当な溶媒(例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン(THF)またはEt2Oなど)の存在下で反応させる。

【0129】

ステップ(ステップB1)によれば、式(III)の化合物を、ヒドラジン(IVa)と、AcOHもしくは低級アルコール(MeOH、EtOHなど)またはこれらの混合物

10

20

30

40

50

の存在下で反応させる。好ましくは、上記反応は、EtOH中室温で行われ、式(Vab)の化合物を得る。

【0130】

ステップ(ステップB1a)によれば、式(Vab)(式中、R2はエトキシまたはメトキシである。)の化合物を、式(VI)(式中、R3は水素でない。)の適当な化合物と、適当な溶媒(例えば、THF、ジオキサンまたはジメチルホルムアミド(DMF)など)中、塩基(NaH、Na₂CO₃またはCs₂CO₃など)の存在下で室温から100の温度範囲で反応させて、化合物(Va)および(Vb)の混合物を得、これらを従来の方法下で、例えば、分取HPLCによって分離することによる。

【0131】

ステップ(ステップB1b)によれば、式(III)の化合物を、式(IVb)の適当なヒドラジン誘導体と、AcOHもしくは低級アルコール(MeOH、EtOHなど)またはこれらの混合物の存在下で反応させる。好ましくは、上記反応は、EtOH中室温で行って、式(Vb)の化合物を得る。

【0132】

方法のステップ(ステップB2)によれば、式(Vab)、式(Va)または式(Vb)(式中、R2はエトキシまたはメトキシであり、R3は、存在する場合、水素である。)の化合物を、カルボン酸誘導体に、当技術分野で広く知られた条件で変換することができ、例えば、適当な溶媒(低級アルコール、DMFまたはこれらの混合物など)の存在下でNaOHまたはKOHとの反応を含んでもよく、好ましくは、この反応は、EtOH/DMF混合物中NaOHによって約25から約100の範囲の温度で行われる。

【0133】

方法のステップ(ステップB3)によれば、式(Vab)、式(Va)または式(Vb)(式中、R3は上で定義された通りであり、R2はヒドロキシまたは対応する塩である。)の化合物を、式(Vab)、式(Va)または式(Vb)(式中、R2は基NR''R'''またはN(OR''')R''であり、R3は上で定義された通りである。)の誘導体に変換することができる。この反応は、適当な溶媒(DCM、DMF、THFまたはジオキサンなど)中、塩基性条件(好ましくはDIPEAまたはTEAによる。)下、上で定義された通りの式(X)または式(XI)のいずれかのアミンの存在下および適当な凝縮剤(DCC、EDCIまたはTBTUなど)の存在下で行われ、触媒量のPyBOPまたはHOBTも必要としてもよい。

【0134】

ステップ(ステップB4)によれば、式(Vab)(式中、R2はNR''R'''またはN(OR'')R'''であり、R''およびR'''は上で定義された通りである。)の化合物を、式(VI)(R3は、水素でないことを除いて上で定義された通りである。)の適当な化合物と、適当な溶媒(例えば、THF、ジオキサンまたはDMF)中塩基(NaH、Na₂CO₃またはCs₂CO₃など)の存在下で室温から100の範囲の温度で反応させて、化合物(Va)を得る。

【0135】

反応ステップ(ステップC)は、ステップ(ステップB2)で設定した操作条件下で行われ、それぞれ、式(Va)または式(Vb)の所望の化合物をもたらす。

【0136】

方法の反応ステップ(ステップD)によれば、式(Vab)、式(Va)または式(Vb)(式中、R2はエトキシまたはメトキシであり、R3は、水素でないことを除いて上で定義された通りである。)の化合物を、式(Vab)、式(Va)または式(Vb)(式中、R2は式-NR''R'''または式-N(OR''')R''のアミノ基である。)の別の化合物に、当技術分野で周知の方法によって変換して、カルボキシエステル基(-COOR')を、カルボキサミド(-CONH₂)、N-置換カルボキサミド(-CONHR'')、N,N-二置換カルボキサミド(-CONR''R''')およびWeinrebアミド(-CON(OR''')R'')に変換することができる。R''およびR'''

10

20

30

40

50

が水素である場合、好ましくは、この反応は、MeOH / DMF 混合物中水酸化アンモニウムによって約50 から約100 の範囲の温度で行われる。

【0137】

類似の操作条件が、N - 置換カルボキサミドもしくはN, N - 二置換カルボキサミドまたはWeinrebアミドの調製において適用される、またはここで、適当な第一級もしくは第二級アミンまたは置換ヒドロキシルアミンがアンモニアもしくは水酸化アンモニウムの代わりに用いられる。

【0138】

代替として、カルボキシエステル基は、塩化アンモニウムまたは適当な第一級もしくは第二級アミンを用いて、THF中LiN(TMS)₂1Nなどの塩基性条件下、カルボキサミドまたはN - 置換カルボキサミドもしくはN, N - 二置換カルボキサミドまたはWeinrebアミドに変換することができ、好ましくは、この反応は、THFまたはEt₂O中20 から還流の範囲の温度で行われる。

10

【0139】

方法のステップ(ステップE1)によれば(図2)、式(III)の化合物を、ヒドロキシルアミンまたはヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させる。好ましくは、上記反応は、EtOH中室温から還流の範囲の温度で行って、式(Vc)および式(Vd)の両方の化合物の混合物を得る。単一化合物(Vc)および(Vd)へのそれらの分離は、従来の方法下で、例えば、分取HPLCによって行われる。

【0140】

ステップ(ステップE2)の反応は、ステップ(ステップD)で示された操作条件下で行われ、それぞれ、式(Vc)または式(Vd)の所望の化合物をもたらす。

20

【0141】

ステップ(ステップG1)の反応は、ステップ(ステップB2)で示された操作条件下で行われ、それぞれ、式(Vc)または(Vd)の所望の化合物をもたらす。

【0142】

ステップ(ステップG2)の反応は、ステップ(ステップB3)で示された操作条件下で行われ、それぞれ、式(Vc)または(Vd)の所望の化合物をもたらす。

【0143】

方法のステップ(ステップH)によれば(図3)、式(Vab)または式(Va)または式(Vb)または式(Vc)または式(Vd)の化合物を、適当な溶媒(例えば、DMFまたはトルエンなど)中N, N - ジメチルホルムアミド - ジ - tert - ブチルアセテート、N, N - ジメチルホルムアミド - ジイソプロピルアセテート、N, N - ジメチルホルムアミド - ジメチルアセテートまたはN, N - ジメチルホルムアミド - ジエチルアセテートと反応させて、上で定義された通りの式(VII)の対応する化合物を得る。好ましくは、この反応は、室温から約100 の範囲の温度で行われる。

30

【0144】

方法のステップ(ステップI1)によれば、上で定義された通りの式(VII)の化合物を、グアニジンまたはこの塩と反応させて、上で定義された通りの式(I)(式中、Xは-NH-であり、R1は水素である。)の対応する化合物を、ピリジン環形成を介して得る。この反応は、DMFまたはEtOH中80 から還流の範囲の温度で行われる。

40

【0145】

方法のステップ(ステップI2)によれば、上で定義された通りの式(VII)の化合物を、式(VIII)のグアニジン誘導体またはこの塩と反応させて、上で定義された通りの式(I)(式中、Xは-NH-であり、R1は上で定義された通りである。)の対応する化合物を、ピリジン環形成を介して得る。この反応は、好ましくはDMFまたはEtOH中80 から還流の範囲の温度で、恐らくは塩基(例えば、K₂CO₃)の存在下で行われる。

【0146】

方法のステップ(ステップI3)によれば、上で定義された通りの式(VII)の化合

50

物を、式 (IX) (式中、R1 は上で報告された通りである。) のイソチオ尿素誘導体またはこの塩と反応させて、式 (I) (式中、X は -S- であり、R1 は上で定義された通りである。) の対応する化合物を、ピリミジン環形成を介して得る。この反応は、好ましくは DMF または EtOH 中 80 から還流の範囲の温度で行われる。

【0147】

方法のステップ (ステップ I4) によれば、上で定義された通りの式 (VII) の化合物を、式 (XXV) のイソ尿素誘導体またはこの塩と反応させて、式 (I) (式中、X は -O- であり、R1 は上で定義された通りである。) の化合物を、ピリミジン環形成を介して得る。この反応は、好ましくは適当な溶媒 (ジオキサン、DMF または CH₃CN など) 中塩基 (Na₂CO₃ または K₂CO₃ など) の存在下で 50 から 100 の範囲の温度で操作して行われる。

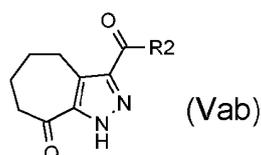
10

【0148】

方法のステップ (ステップ B1) または (ステップ B2) または (ステップ B3) によれば、式 (Va) または式 (Vb) (式中、R3 は水素原子である。) の化合物がともに、式 (Vab)

【0149】

【化34】



20

を有するものと都合よく特定することができる所与の化合物の互変異性型であることは、当業者に明らかである。

【0150】

方法の変換 (変換 1) によれば、式 (Ia) または式 (Ib) (式中、R3 は、p-メトキシベンジル、トリチルまたは t-ブチルから選択される基である。) の化合物を、式 (I) (式中、R3 は水素原子である。) の対応する化合物に、適当な溶媒 (DCM またはジオキサンなど) の存在下、酸性条件 (例えば、TFA または HCl による。) で室温から 70 の範囲の温度で約 1 から約 12 時間の範囲の時間、反応させることによって変換することができる。

30

【0151】

方法の変換 (変換 2) によれば、式 (Ia) (式中、R3 は水素原子である。) の化合物を、式 (Ia) および式 (Ib) (式中、R3 は、水素原子を除いて上で定義された通りである。) の化合物の混合物に、上で定義された通りの式 (VI) (式中、L は適当な離脱基 (例えば、ハロゲン原子、好ましくは塩素、臭素またはヨウ素) である。) の適当な化合物と、適当な溶媒 (例えば、DCM、THF、ジオキサンまたは DMF) 中塩基 (NaH または TEA または Cs₂CO₃ など) の存在下室温から 100 の範囲の温度で約 1 から約 12 時間の範囲の時間、反応させることによって変換することができる。次いで、式 (Ia) および式 (Ib) の化合物は、従来の方法、例えば、クロマトグラフィーまたは分取 HPLC によって、それらの混合物を単一の化合物 (Ia) および (Ib) に分離して単一化合物として得ることができる。

40

【0152】

方法の変換 (変換 3) によれば、式 (Ia) (式中、R3 は水素原子である。) の化合物を、式 (Ia) (式中、R3 は、水素原子を除いて上で定義された通りである。) の化合物に、上で定義された通りの式 (VI) (式中、L は、適切な離脱基 (例えば、ハロゲン原子、好ましくは塩素、臭素またはヨウ素) である。) の適当な化合物と、適当な溶媒 (例えば、DCM、THF、ジオキサンまたは DMF) 中塩基 (NaH または TEA または Cs₂CO₃ など) の存在下で室温から還流の範囲の温度で約 1 から約 12 時間の範囲の時間、反応させることによって変換することができる。

50

【0153】

方法の変換(変換4)によれば、式(I)(式中、R₂はエトキシまたは基-N(OR'₁)R''である。)の化合物を、上で定義された通りの式(I)のカルボン酸誘導体またはこれらの対応する塩に、当技術分野で広く知られた塩基性または酸性加水分解条件によって変換することができる。

【0154】

方法の変換(変換5)によれば、式(I)(式中、R₂はヒドロキシルまたはその塩である。)の化合物を、式(I)(式中、R₂は上で定義された通りの基-NR''R'₁または-N(OR'₁)R''である。)の対応する誘導体に変換することができる。この反応は、適当な溶媒(DCM、DMF、THFまたはジオキサンなど)中、塩基性条件(好ましくはDIEPAAまたはTEAによる。)下、上で定義された通りの式(X)または式(XI)のアミンの存在下および適当な縮合剤(DCC、EDCIまたはTBTUなど)の存在下で行われ、触媒量のPyBOPまたはHOBTも必要としてもよい。

10

【0155】

方法の変換(変換6)によれば、式(I)(式中、R₂はエトキシである。)の化合物を、式(I)(式中、R₂は式-NR''R'₁または-N(OR'₁)R''のアミノ基である。)の別の化合物に、当技術分野で周知の方法によって変換して、カルボキシエステル基をカルボキサミド(-CONH₂)、N-置換カルボキサミド(-CONHR'')、N,N-二置換カルボキサミド(-CONR''R'₁)およびWeinreibaミド(-CON(OR'₁)R'₁)に変換することができる。R''およびR'₁が、水素である場合、好ましくはこの反応は、MeOH/DMF混合物中水酸化アンモニウムまたはヒドロキシルアミンによって約50 から約100 の範囲の温度で行われる。

20

【0156】

類似の操作条件が、N-置換カルボキサミド、N,N-二置換カルボキサミドおよびWeinreibaミドの調製において適用され、ここで、適当な第一級、第二級アミンまたは置換ヒドロキシルアミンが、アンモニアまたは水酸化アンモニウムの代わりに用いられる。

【0157】

代替として、カルボキシエステル基を、カルボキサミド、N-置換カルボキサミド、N,N-二置換カルボキサミドまたはWeinreibaミドに、塩化アンモニウムまたは適当な第一級もしくは第二級アミンを用いて、THF中LiN(TMS)₂1Nなどの塩基性条件下で変換することができ、好ましくは、この反応は、THFまたはEt₂O中20 から還流の範囲の温度で行われる。

30

【0158】

方法の変換(変換7)によれば、式(Ib)[式中、R₂はエトキシであり、R₃は-(CH₂)_n-NH-BOC(ここで、n=2または3である。)である。]の化合物を、式(Ib1)または式(Ib2)の化合物に変換することができる。上記化合物(Ib)は、最初に遊離のアミノ誘導体に、従来の方法によって、例えば、適当な溶媒(ジオキサンなど)中酸性条件(好ましくは、HClによる。)下、還流温度で作業することによって変換され、その後、塩基(Cs₂CO₃など)の存在下、適当な溶媒(例えば、低級アルコール、好ましくはMeOH)中室温から還流の範囲の温度で所望の四環系誘導体に環化される。

40

【0159】

変換(変換7a)によれば、式(Ib)[式中、R₃は-(CH₂)_n-OH(ここで、n=2または3である。)である。]の化合物は、式(Ib3)または式(Ib4)の所望の四環系化合物に、適当な溶媒(ジオキサンまたは低級アルコール、好ましくはMeOHなど)中酸性条件(好ましくはHClまたはp-トルエンスルホン酸による。)下、室温から還流の範囲の温度で変換される。

【0160】

50

方法の変換(変換8)によれば、式(I)(式中、R1は、場合によって置換されているアリールであり、Xは-NHである。)の化合物は、対応するヨード誘導体によって得ることができ、このヨード誘導体は、次に、式(I)(式中、R1は水素であり、Xは-NH-である。)の対応する化合物によって調製されてもよい。ヨード誘導体の調製は、適当な溶媒(THF、Et₂Oまたは1,2-ジメトキシエタン(DME)など)中室温から約70の範囲の温度で約8時間から約48時間の時間行われてもよい。

【0161】

その後のヨード誘導体の変換は、適当な溶媒(DMF、DMEまたはCH₃CNなど)中、触媒量のPd(OAc)₂、BINAPまたはXantphosおよび塩基(K₂CO₃、リン酸カリウムまたはCs₂CO₃など)の存在下で室温から110の範囲の温度で約2から約24時間の範囲の時間行われてもよい。

10

【0162】

方法の変換(変換9)によれば、式(I)(式中、R1は、場合によって置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、シクロアルキル-アルキル、アリールアルキルまたはヘテロシクリルアルキル基であり、Xは単結合である。)の化合物は、炭素-炭素結合の形成に適したクロスカップリング反応のいずれかを利用することにより、上述のヨード誘導体からの対応するヨード誘導体によって得ることができる。当技術分野で周知である前記反応は、適当な有機金属試薬、例えば、有機ホウ素(Suzuki反応)、有機スズ(Stille反応)、有機マグネシウム(Kumada反応)または有機亜鉛(Negishi反応)などとのカップリングを意味する。好ましい反応は、Suzuki反応であり、ここで、適切なアリールまたはヘテロアリールボロン酸誘導体が、場合によって、塩基(炭酸ナトリウムまたは炭酸セシウムまたはフッ化セシウムなど)の存在下、適当な溶媒(DMF、DCM、MeOH、CH₃CNなど)中または溶媒の混合物(DMEおよび水など)中パラジウム系触媒(PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂またはPd₂(dba)₃またはPd(PPh₃)₄)の存在下で室温から100の範囲の温度で用いられる。

20

【0163】

変換(変換10)によれば、式(I)(式中、R1は、場合によって置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、シクロアルキル-アルキル、アリールアルキルまたはヘテロシクリルアルキル基であり、Xは-S-である。)の化合物は、式(I)(式中、Xは-NH-である。)の化合物に、最初にチオ基をスルホニル基に酸化し、これをR-NH-基で置き換えることによって変換することができる。酸化工程は、適当な溶媒、好ましくはDMFまたはDMSOの存在下室温でオキシソンのよって行われてもよく、その後の適当なアミノ誘導体によるスルホニル基の置き換えは、好ましくはDMF、DME、ジオキサソ、CH₃CN、N-メチル-ピロリドンまたはジグリムの存在下、室温から約100の範囲の温度で行われる。

30

【0164】

方法の変換(変換11)によれば、式(I)(式中Xは-O-である。)の化合物は、上述のスルホニル誘導体を式(XIV)(式中、R1は、場合によって置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、シクロアルキル-アルキル、アリールアルキルまたはヘテロシクリルアルキルである。)のアルコールまたはフェノール誘導体と反応させることによって容易に得てもよい。この反応は、適当な溶媒(DMFまたはTHFなど)中塩基(例えば、K₂CO₃またはNa₂CO₃、ブチルリチウム、LiN(TMS)₂、NaHなど)の存在下、室温から約100の範囲の温度で行われてもよい。

40

【0165】

方法の変換(変換12)によれば、式(I)(式中、Xは-OSO₂-であり、R1はトリフルオロメチル基である。)の化合物は、式(I)(式中、Xは-O-であり、R1は水素である。)の対応する化合物を、トリフラート化剤(トリフルオロメタンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホニルクロリドまたはN-フェニル-ビス(トリフル

50

オロメタンスルホンイミド)など)と、適当な溶媒(DCM、THFまたはジオキサンなど)中、場合によって塩基(TEAまたはDIPEAなど)の存在下、-78 から室温の範囲の温度で反応させることによって得ることができる。

【0166】

式(I)(式中、Xは-O-であり、R1は、場合によって置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、シクロアルキル-アルキル、アリールアルキルまたはヘテロシクリルアルキル基である。)の化合物は、式(I)(式中、Xは-O-SO₂-であり、R1はトリフルオロメチル基である。)の対応する化合物を、式(XIV)(式中、R1は、場合によって置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、シクロアルキル-アルキル、アリールアルキルまたはヘテロシクリルアルキル基である。)のアルコールと、適当な溶媒(ジオキサン、THF、DME、CH₃CN、DMFまたはDMSOなど)中、場合によって塩基(K₂CO₃、カリウムtertブトキシドまたはNaHなど)の存在下、室温から約90 の範囲の温度で操作することにより、反応させることによって得ることができる。

10

【0167】

代替として、この反応は、適当な溶媒(トルエン、DMF、DMEまたはCH₃CNなど)中、Pd(OAc)₂、(±)-BINAPおよび塩基(リン酸カリウムまたはK₂CO₃またはCs₂CO₃など)の存在下、0 から100 の範囲の温度で行われてもよい。

【0168】

方法の変換(変換13)によれば、式(I)(式中、R1は、場合によって置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキル-アルキルまたはヘテロシクリルアルキル基であり、Xは、-NH-である。)の化合物は、式(I)(式中、Xは-O-SO₂-であり、R1はトリフルオロメチル基である。)の化合物から、式(XII)(式中、R1は、場合によって置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、シクロアルキル-アルキル、アリールアルキルまたはヘテロシクリルアルキル基である。)のアミンとの反応によって得ることができる。この反応は、典型的には適当な溶媒(ジオキサン、THF、DME、CH₃CN、DMFまたはDMSOなど)中、場合によって塩基(K₂CO₃またはTEAなど)の存在下、室温から90 の範囲の温度で操作することによって得られる。

20

30

【0169】

方法の変換(変換14)によれば、臭素から-NR'R''部分への置き換えは、出発物質を上で定義された通りの式(X)のアミンと、適当な溶媒(THFまたはジオキサンなど)中、触媒量のPd₂(dba)₃、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)-ピフェニルおよび塩基(LiN(TMS)₂など)の存在下、室温から還流の範囲の温度で1から約12時間の範囲の時間反応させて、行われた。

【0170】

方法の変換(変換15)によれば、カルボン酸残基の対応する酸への脱保護は、室温から60 の範囲の温度で約1から約12時間の範囲の時間、例えば、適当な溶媒(例えば、THFまたはジオキサンなど)中、酸性条件(例えば、HClまたはTFAによる。)を含めて、当技術分野で周知の手順を用いて得ることができる。

40

【0171】

方法の変換(変換16)によれば、対応するアミド誘導体-CONR''R'''(ここで、R''およびR'''は、上で定義された通りである。)への酸残基の変換は、酸誘導体を上で定義された通りの式(X)のアミンと、適当な溶媒(DCM、DMF、THFまたはジオキサンなど)中、塩基性条件(好ましくはDIPEAまたはTEAによる。)下および適当な縮合剤(DCC、EDCIまたはTBTUなど)の存在下で(触媒量のPyBOPまたはHOBtも必要としてもよい)、室温から60 の範囲の温度で約1から約24時間の範囲の時間反応させることによって得ることができる。

【0172】

50

方法の変換（変換17）によれば、上で定義された通りの式（I）の化合物を、上で定義された通りの式（XVI）の化合物と、従来の方法によって反応させる。一例として、この反応は、適当な溶媒（DMF、DME、ジオキサンまたは CH_3CN など）、触媒量の $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、BINAPまたは2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル（X-phos）および塩基（ K_2CO_3 、リン酸カリウムまたは Cs_2CO_3 など）中室温から110の範囲の温度で約2時間から約24時間の範囲の時間行うことができる。

【0173】

方法の変換（変換18）によれば、式（I）（式中、R1は、場合によって置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、シクロアルキル-アルキル、アリールアルキルまたはヘテロシクリルアルキル基であり、Xは単結合である。）の化合物は、式（I）（式中、Xは $-\text{OSO}_2-$ であり、R1はトリフルオロメチル基である。）の対応する化合物によって、適当な溶媒（DMF、DCM、MeOH、DMEまたは CH_3CN など）中 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ または $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ の存在下、場合によってフッ化セシウムの存在下、室温から100の範囲の温度で、上で定義された通りの式（XIII）の誘導体との反応によって得ることができる。

10

【0174】

方法の変換（変換19）によれば、式（I）（式中、R1は、場合によって置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、シクロアルキル-アルキル、アリールアルキルまたはヘテロシクリルアルキル基であり、Xは $-\text{S}-$ である。）の化合物は、対応する式（I）（式中、Xは $-\text{O}-$ であり、R1は上述のトリフルオロメタンスルホニル基である。）の化合物によって得ることができる。この変換は、適当な溶媒（THF、DMF、DCM、MeOH、DMEまたは CH_3CN など）中室温から100の範囲の温度で、式 R1-SH （XVI）（式中、R1は上で定義された通りである。）のチオールとの反応によって行われる。

20

【0175】

方法の変換（変換20）によれば、式（I）（式中、R1は、場合によって置換されているアリールであり、Xは単結合である。）の化合物は、対応する式（I）（式中、Xは $-\text{S}-$ であり、R1はメチルである。）の化合物によって得ることができる。この変換は、適当な溶媒（DMF、THF、DCM、MeOH、DMEまたは CH_3CN など）中銅（I）-チオフェン-2-カルボキシレート（CuTC）および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ または $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ の存在下、場合によって、フッ化セシウムの存在下、室温から還流の範囲の温度で、式（XIIIa）のボロン酸との反応によって行われる。

30

【0176】

式（I）の化合物を調製する方法のいずれかの変形によれば、出発物質および任意の他の反応物質は、公知であるまたは公知の方法によって容易に調製される。

【0177】

上記に加えて、式（I）の化合物は、前述の連番様式の間体間の反応を行うことにより、および固相合成（SPS）条件下で作業することにより、当技術分野で広く知られたコンビナトリアルケミストリー技術によって有利に調製され得る。

40

【0178】

コンビナトリアルケミストリー技術による本発明の式（I）の化合物の調製への一般的な言及については、実験の項を参照されたい。

【0179】

したがって、本発明のさらなる目的は、式（Ia）の2種以上の化合物のライブラリーである。

【0180】

一例として、上の方法のステップB2で得られる、式（Vab）（式中、R2はヒドロキシである。）の中間誘導体は、例えば、カルボキサミド基の形成を介して、ポリマー樹脂上に容易に担持させ得る。

50

【0181】

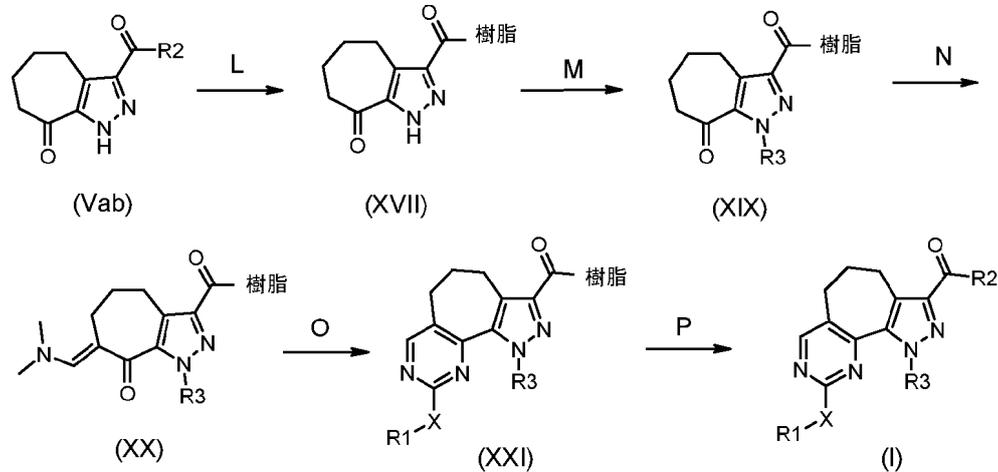
このようにして担持された中間体は、その後、この方法の残りのステップによって反応させ得る。

【0182】

上の合成経路は、以下の通りに要約され得る：

【0183】

【化35】



10

20

[ここで、樹脂は、例えば、Wang樹脂、Trityl樹脂、Cltrityl樹脂、Rinkアミド樹脂、Tentagel OH樹脂およびこれらの誘導体を含む、市販のポリスチレン樹脂であり、R₁、XおよびR₃は上で定義された通りであり、R₂はNH R" (ここで、R"は、水素であり、または直鎖もしくは分枝のC₁-C₆アルキル、C₃-C₇シクロアルキルもしくはシクロアルキル-アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルアルキルから選択される場合によって置換されている基である。)である。]

【0184】

上記反応のいずれも、前に報告された通りに作業することによって、公知の方法によって行われ、上に示された通りの式(I)の化合物を得ることを可能にする。

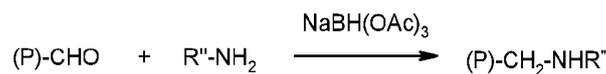
30

【0185】

本発明の好ましい実施形態によれば、ポリスチレン樹脂は、市販のホルミルポリスチレン樹脂、例えば、4-(4-ホルミル-3-メトキシフェノキシ)ブチリルAM樹脂を、適当なアミノ誘導体と、例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムおよびこの誘導体の存在下、還元条件下で反応させることによって、実質的に以下：

【0186】

【数1】



40

の通りに得ることができる。

【0187】

この反応は、適当な溶媒(テトラヒドロフランなど)中AcOHの存在下で行ってもよい。

【0188】

このようにして得られたポリマーに担持されたアミノ誘導体、特に、上の誘導体化ホルミルポリスチレン樹脂と呼ばれ得るものは、当技術分野で広く知られている。

【0189】

一般に、酸感受性メトキシベンズアルデヒドポリスチレン樹脂(AMEBA樹脂)としても知られるホルミルポリスチレン樹脂上へ負荷されたアミンは、例えば、Tetra h

50

dedron Letters (1997年)、38、7151-7154頁; J. Am. Chem. Soc. (1998年)、120、5441頁; および Chem. Eur. J. (1999年)、5、2787頁に報告された通りに、トリメチルオルトホルメート (TMOF) / DCE および NaBH(OAc)₃ または AcOH / DMF および NaCNBH₃ 中過剰のアミンの存在下で標準的な還元アミノ化によって調製される。

【0190】

したがって、本発明のさらなる目的は、本明細書で R² が、NHR^{''} (ここで、R^{''} は、水素であり、または直鎖もしくは分枝の C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキルもしくはシクロアルキル-アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルアルキルから選択される場合によって置換されている基である。) である場合に例示される、式 (I) の化合物およびこの医薬として許容される塩を調製する方法であって、この方法は、

10

ステップ L) 式 (Vab) (式中、R² はヒドロキシである。) の化合物を、式 (XXI)



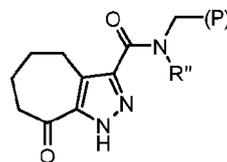
(式中、(P) は樹脂であり、R^{''} は上で定義された通りである。)

の誘導体化ホルミルポリスチレン樹脂と反応させるステップ、

ステップ M) 得られた式 (XVII)

【0191】

【化36】



(XVII)

(式中、(P) および R^{''} は上で定義された通りである。)

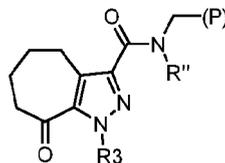
の化合物を、上で定義された通りの適当なアルキル化剤 R³ - L (VI) と、適切な溶媒 (DMF など) 中塩基 (Cs₂CO₃ など) の存在下で反応させるステップ、および

30

ステップ N) 得られた式 (XIX)

【0192】

【化37】



(XIX)

(式中、R³、(P) および R^{''} は上で定義された通りである。)

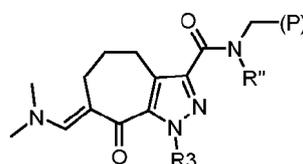
40

の化合物を、ステップ (ステップ H) 下で記載された通りに反応させるステップ、

ステップ O) 得られた式 (XX) :

【0193】

【化38】



(XX)

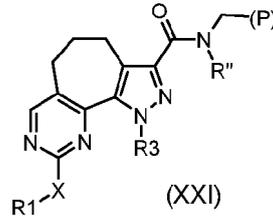
50

(式中、(P)、R''およびR₃は上で定義された通りである。)
 の化合物を、ステップ(ステップ11)、(ステップ12)、(ステップ13)および(ステップ14)のいずれか一つの下で記載された通りに反応させるステップ、

ステップP)得られた式(XXI)：

【0194】

【化39】



10

の化合物から酸性条件下で樹脂を開裂させて、式(I) [式中、X、R₁、R₃は上で定義された通りであり、R₂は、NHR'' (ここで、R''は、水素であり、または直鎖もしくは分枝のC₁-C₆アルキル、C₃-C₇シクロアルキルまたはシクロアルキル-アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルアルキルから選択される場合によって置換されている基である。)である。]の化合物を得、場合によって得られた式(I)の化合物を単一の異性体に分離し、得られた式(I)の化合物を、必要に応じて式(I)の異なる化合物におよび/または医薬として許容される塩に変換するステップを含む。

20

【0195】

方法のステップ(ステップL)によれば、ポリスチレン樹脂との反応は、適当な溶媒(例えば、DMF)中、DIPEAおよび適当な縮合剤(例えば、ByBOP、TBTUまたは2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)など)の存在下で行われる。

【0196】

方法のステップ(ステップM)によれば、担持された式(XXIII)の化合物は、アルキル化されて、対応するアルキルピラゾール誘導体を得る。この反応は、DMF中R₃-L(VI)、Cs₂CO₃の存在下、室温で4から24時間の範囲の時間行われる。

30

【0197】

ステップ(ステップN)によれば、担持された式(XXIV)の化合物は、ジメチルホルムアミド誘導体の存在下で、ステップ(ステップH)によってさらに反応させて、対応するエナミンを得る。

【0198】

ステップ(ステップO)によれば、担持された式(XXV)の化合物は、ステップ(ステップ11)、(ステップ12)、(ステップ13)および(ステップ14)のいずれかに記載された通りに、さらに反応させて、一般式(I)の様々な化合物を得る。

【0199】

ステップ(ステップP)によれば、樹脂の開裂は、適当な酸(例えば、HCl、TFA、メタンスルホン酸またはp-トルエンスルホン酸など)の存在下、酸性条件下で行われる。好ましくは、この反応は、溶媒としてDCM中TFAを用いて行われる。

40

【0200】

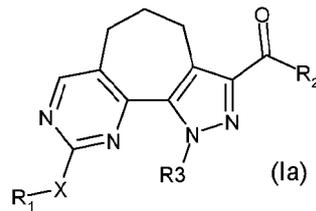
明らかに、前に示された通りのコンビナトリアルケミストリー技術によって作業することによって、式(I)の複数の化合物を得ることができる。

【0201】

したがって、本発明のさらなる目的は、式(Ia)

【0202】

【化40】



[式中、

R 1 は、水素、または場合によって置換されている、アミノ、直鎖もしくは分枝の C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₇ シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルから選択される基であり

10

X は、単結合、または - NR' -、- CONR' -、- NH - CO - NH -、- O -、- S -、- SO₂ および - OSO₂ - から選択される二価の基であり、R' は、水素、または場合によって置換されている、直鎖もしくは分枝の C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₇ シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルから選択される基であり、

R 2 は、- NHR'' であり、R'' は、水素であり、または直鎖もしくは分枝の C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₇ シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルから選択される場合によって置換されている基であり、

20

R 3 は、水素であり、または直鎖もしくは分枝の C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₇ シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルから選択される場合によって置換されている基である。] の 2 種以上の化合物またはこれらの医薬として許容される塩のライブラリーである。

【0203】

上の式 (I) の化合物のライブラリーへの一般的な言及については、実験の項を参照されたい。

【0204】

上記のすべてから、式 (I) の化合物のライブラリーがこのようにして調製されると、前記ライブラリーは、前に報告された通りに所与のキナーゼに対して選別するために非常に有利に使用され得ることが当業者に明らかである。

30

【0205】

生物活性を選別するための手段としての化合物のライブラリーおよびこの使用への一般的な言及については、J . Med . Chem . 1999年、42、2373 - 2382頁 ; および Bioorg . Med . Chem . Lett . 10 (2000年)、223 - 226頁を参照されたい。

【0206】

医薬用途の目的のために、本発明の化合物は、単剤として、または代替として、既知の抗癌治療、例えば、放射線療法または化学療法のレジメン (細胞増殖抑制剤または細胞毒性剤、抗生物質型薬剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、ホルモン剤、免疫学的薬剤、インターフェロン型薬剤、シクロオキシゲナーゼ阻害剤 (例えば、COX - 2 阻害剤)、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、テロメラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、抗成長因子受容体剤、抗 - HER 剤、抗 - EGFR 剤、血管形成抑制剤 (例えば、血管形成阻害剤)、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、ras - raf シグナル伝達経路阻害剤、細胞周期阻害剤、他の cdk 阻害剤、チューブリン結合剤、トポイソメラーゼ I 阻害剤、トポイソメラーゼ II 阻害剤などと組み合わせられた) と組み合わせることで投与され得る。

40

【0207】

固定用量として処方される場合、このような組合せ製品は、以下に記載される投与量範

50

圈内の本発明の化合物および許容された投与量範囲内の他の医薬として活性な薬剤を用いる。

【0208】

式(I)の化合物は、組合せ製剤が不適切な場合、公知の抗癌剤と逐次的に使用されてもよい。

【0209】

哺乳動物、例えば、ヒトへの投与に適した、本発明の式(I)の化合物は、通常の経路で投与することができ、投与量レベルは、年齢、体重、患者の状態および投与経路に依存する。

【0210】

例えば、式(I)の化合物の経口投与に採用される適当な投与量は、用量当たり約10mgから約500mg、1日1回から5回の範囲であり得る。本発明の化合物は、様々な剤形で、例えば、錠剤、カプセル剤、糖またはフィルムでコーティングされている錠剤、液体の液剤または懸濁剤の形態で、経口的に；坐剤の形態で直腸的に；非経口的に、例えば、筋内に、または静脈内および/もしくはクモ膜下腔内および/もしくは髄腔内注射もしくは輸液によって投与され得る。

【0211】

本発明はまた、担体または希釈剤であってもよい医薬として許容される賦形剤と共に、式(I)の化合物またはこの医薬として許容される塩を含む医薬組成物を包含する。

【0212】

本発明の化合物を含有する医薬組成物は、通常は従来方法に従って調製され、適当な医薬形態で投与される。例えば、固体経口形態は、活性化合物と一緒に、希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、サッカロース、スクロース、セルロース、トウモロコシデンプンまたはバレイショデンプン；潤沢剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウムもしくはカルシウムおよび/またはポリエチレングリコール；結合剤、例えば、デンプン類、アラビアゴム、ゼラチンメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースまたはポリビニルピロリドン；崩壊剤、例えば、デンプン、アルギン酸、アルギン酸塩またはデンプングリコール酸ナトリウム；発泡剤(*effervescing mixtures*)；染料；甘味料；湿潤剤、例えば、レシチン、ポリソルベート、ラウリル硫酸塩；および、一般に医薬製剤で用いられる非毒性および病理学的に不活性な物質を含有し得る。これらの医薬調製物は、公知の方法で、例えば、混合、顆粒化、錠剤化、糖衣またはフィルムコーティング処理を用いて製造され得る。

【0213】

経口投与のための液体の分散剤は、例えば、シロップ剤、乳剤および懸濁剤であり得る。一例として、シロップ剤は、担体として、サッカロースまたはサッカロースとグリセリンおよび/もしくはマンニトールおよびソルビトールを含有し得る。

【0214】

懸濁剤および乳剤は、担体の例として、天然ゴム、寒天、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースまたはポリビニルアルコールを含有し得る。筋内注射用の懸濁剤または液剤は、活性化合物と一緒に、医薬として許容される担体、例えば、滅菌水、オリーブ油、オレイン酸エチル、グリコール(例えば、ポリプロピレングリコール)および必要に応じて、適当量のリドカイン塩酸塩を含有し得る。

【0215】

静脈内注射または輸液用の液剤は、担体として、滅菌水を含有してもよく、または好ましくはそれらは、滅菌の水性等張性生理食塩水の形態であってもよく、もしくはそれらは、担体としてプロピレングリコールを含有してもよい。

【0216】

坐剤は、活性化合物と一緒に、医薬として許容される担体、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、ポリエチレンソルビタン脂肪酸エステル界面活性剤またはレシチンを含有し得る。

10

20

30

40

50

【0217】

本発明をより良く説明する目的で、それにいかなる限定を課すことなく、以下の実施例がこれから示される。

【実施例】

【0218】

本発明の式(I)の一部の化合物の合成的調製を、以下の実施例で説明する。以下の実施例に従って調製される本発明の化合物はまた、¹H NMRまたはHPLC/MSの分析データによって特徴決定した。HPLC/MSデータは、方法1、方法2、方法3および方法4のいずれか1つに従って収集した。

【0219】

HPLC/MS分析方法1

HPLC装置は、2996 Waters PDA検出器を備えたWaters Acquity (商標) UPLCシステム、およびエレクトロスプレー(ESI)イオン源を備えたMicromass mod. ZQ単一四極質量分析計からなった。装置制御、データ取得およびデータ処理は、EmpowerおよびMass Lynx 4.0ソフトウェアによって得た。

【0220】

HPLCは、BEH C18 1.7 microm Waters Acquity UPLC (2.1 x 50 mm) カラムを用いて0.8 mL/分の流量において45で行った。移動相Aは、CH₃CNと一緒のギ酸0.1% pH = 3.3の緩衝剤(98:2)であり、移動相Bは、H₂O/CH₃CN(5:95)であり；勾配は、2分で5から95%B、次いで、95%Bを0.1分保持した。注入容量は、2 microlであった。質量分析計は、陽極および陰極イオンモードで操作し、キャピラリー電圧は、3.5 KV (ES⁺) および2.8 V (ES⁻) に調整し；発生源温度は、120であり；コーンは、14 V (ES⁺) および2.8 KV (ES⁻) であり；フルスキャン、質量範囲100から800 amuに調整した。

【0221】

HPLC/MS分析方法2

HPLC装置は、2996 Waters PDA検出器を備えたWaters 2795 Alliance HTシステム、およびエレクトロスプレー(ESI)イオン源を備えたMicromass mod. ZQ単一四極質量分析計からなった。装置制御、データ取得およびデータ処理は、EmpowerおよびMass Lynx 4.0ソフトウェアによって得た。HPLCは、C18、3 microm Phenomenex (4.6 x 50 mm) カラムを用いて1.0 mL/分の流量において30で行った。移動相Aは、CH₃CNと一緒の酢酸アンモニウム5 mM pH = 5.2の緩衝剤(95:5)であり、移動相Bは、H₂O/CH₃CN(5:95)であり；勾配は、8分で10から90%B、次いで、1.0分で100%Bへの傾斜であった。注入容量は、10 microlであった。質量分析計は、陽極および陰極イオンモードで操作し、キャピラリー電圧は、3.5 KV (ES⁺) および2.8 V (ES⁻) に調整し；発生源温度は、120であり；コーンは、14 V (ES⁺) および2.8 KV (ES⁻) であり；フルスキャン、質量範囲100から800 amuに調整した。

【0222】

HPLC/MS分析方法3

HPLC装置は、2996 Waters PDA検出器を備えたWaters Acquity (商標) UPLCシステム、およびエレクトロスプレー(ESI)イオン源を備えたMicromass mod. ZQ単一四極質量分析計からなった。装置制御、データ取得およびデータ処理は、EmpowerおよびMass Lynx 4.0ソフトウェアによって得た。HPLCは、BEH C18 1.7 microm Waters Acquity UPLC (2.1 x 50 mm) カラムを用いて0.8 mL/分の流量において45で行った。移動相Aは、CH₃CNと一緒の水酸化アンモニウム0.05% p

10

20

30

40

50

H = 10の緩衝剤(95:5)であり、移動相Bは、H₂O/CH₃CN(5:95)であり；勾配は、2分で5から95% B、次いで、95% Bを0.1分保持した。注入容量は、2 microlであった。質量分析計は、陽極および陰極イオンモードで操作し、キャピラリー電圧は、3.5KV(ES⁺)および28V(ES⁻)に調整し；発生源温度は、120 であり；コーンは、14V(ES⁺)および2.8KV(ES⁻)であり；フルスキャン、質量範囲100から800 amuに調整した。

【0223】

HPLC/MS分析方法4

HPLC装置は、996 Waters PDA検出器を備えたWaters 2790 HPLCシステム、およびエレクトロスプレー(ESI)イオン源を備えたMicro mass mod. ZQ単一四極質量分析計からなった。装置制御、データ取得およびデータ処理は、EmpowerおよびMass Lynx 4.0ソフトウェアによって得た。HPLCは、RP18 Waters X Terra(3.0×20mm)カラムを用いて1mL/分の流量において25 で行った。移動相Aは、CH₃CNと一緒の水酸化アンモニウム0.05% pH=10の緩衝剤(95:5)であり、移動相Bは、H₂O/CH₃CN(5:95)であり；勾配は、4分で10から90% B、次いで、90% Bを1分保持した。注入容量は、10 microlであった。質量分析計は、陽極および陰極イオンモードで操作し、キャピラリー電圧は、2.5KVに調整し；発生源温度は、120 であり；コーンは、10Vであり；フルスキャン、質量範囲100から800 amuに調整した。

10

20

【0224】

以下の実施例に従って調整した通りの式(I)の本発明のいくつかの化合物を、分取HPLCで精製した。

【0225】

操作条件を以下に規定する：

HPLC/MS分取方法1

HPLC装置は、996 Waters PDA検出器を備えたWaters 2790 HPLCシステム、およびエレクトロスプレー(ESI)イオン源を備えたMicro mass mod. ZQ単一四極質量分析計からなった。装置制御、データ取得およびデータ処理は、EmpowerおよびMass Lynx 4.0ソフトウェアによって得た。HPLCは、RP18 Waters X Terra 10microm(19×250mm)カラムを用いて20mL/分の流量において25 で行った。移動相Aは、CH₃CNと一緒の水酸化アンモニウム0.05% pH=10の緩衝剤(95:5)であり、移動相Bは、CH₃CNであり；勾配は、15分で10から90% B、次いで、90% Bを3分保持した。注入容量は、10 microlであった。

30

【0226】

質量分析計は、陽極および陰極イオンモードで操作し、キャピラリー電圧は、2.5KVに調整し；発生源温度は、120 であり；コーンは、10Vであり；フルスキャン、質量範囲100から800 amuに調整した。

40

【0227】

HPLC/MS分取方法2

HPLC装置は、996 Waters PDA検出器を備えたWaters 2790 HPLCシステム、およびエレクトロスプレー(ESI)イオン源を備えたMicro mass mod. ZQ単一四極質量分析計からなった。装置制御、データ取得およびデータ処理は、EmpowerおよびMass Lynx 4.0ソフトウェアによって得た。HPLCは、RP18 Waters X Terra 10microm(19×250mm)カラムを用いて20mL/分の流量において25 で行った。移動相Aは、水/CH₃CN中0.1% TFA(95:5)であり、移動相Bは、CH₃CNであり；勾配は、15分で10から90% B、次いで、90% Bを3分保持した。注入容量は、10 microlであった。

50

【0228】

質量分析計は、陽極および陰極イオンモードで操作し、キャピラリー電圧は、2.5 kVに調整し；発生源温度は、120 °Cであり；コーンは、10 Vであり；フルスキャン、質量範囲100から800 amuに調整した。

【0229】

NMR

¹H-NMRスペクトルは、400.50 MHzで作動し、5 mm z軸 PFG Indirect Detection Probe (¹H {¹⁵N - ³¹P}) を備えた Varian INOVA 400 分光計で 28 °C の一定温度において記録した。

【0230】

化学シフトは、残存溶媒シグナル (DMSO - d₆ : 特に断りのない限り、¹H について 2.50 ppm) を基準とした。データは、以下の通りに報告する：化学シフト ()、多重度 (s = 一重項、d = 二重項、t = 三重項、q = 四重項、br. s = 広域一重項、td = 二重項の三重項、dd = 二重項の二重項、ddd = 二重項の二重項の二重項、m = 多重項、spt = 七重項)、カップリング定数 (J, Hz) およびプロトンの数。

【0231】

精密MS

精密MSデータESI (+) は、前に記載された通りに Agilent 1100 micro-HPLC システムと直接接続された Waters Q-ToF Ultima 質量分析計で得た (M. Colombo, F. Riccardi-Sirtori, V. Rizzo, Rapid Commun. Mass Spectrom. 2004年、18、511 - 517頁)。

【0232】

以下の実施例においておよび本出願全体を通して、以下の略語は以下の意味を有する。定義されない場合、用語はそれらの一般に認められている意味を有する。

【0233】

10

20

【表 1】

略語	
DCM	ジクロロメタン
DIPEA	N, N-ジイソプロピルエチルアミン
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド
DCC	N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド
EDCI	N-エチル-N', N''-ジイソプロピルカルボジイミド塩酸塩
AcOEt	酢酸エチル
EtOH	エタノール
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム
NaH	水素化ナトリウム
PyBOP	(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート
HOBt	1H-ベンゾトリアゾール-1-オール
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム
CH ₃ CN	アセトニトリル
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム
MeOH	メタノール
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム
Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)
TEA	トリエチルアミン
THF	テトラヒドロフラン
LiN(TMS) ₂	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド
Et ₂ O	ジエチルエーテル
KH ₂ PO ₄	リン酸二水素カリウム
AcOH	酢酸
KOH	水酸化カリウム
NaOH	水酸化ナトリウム
HCl	塩酸
Cs ₂ CO ₃	炭酸セシウム
DMSO	ジメチルスルホキシド
NaHCO ₃	炭酸水素ナトリウム
MeOH	メタノール
TBTU	O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート
Na ₂ S ₂ O ₅	メタ重亜硫酸ナトリウム
Na ₂ S ₂ O ₃	チオ硫酸ナトリウム
TFA	トリフルオロ酢酸
Xantphos	4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン
PdCl ₂ (dppf)	塩化[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)
DME	1, 2-ジメトキシエタン
Pd(OAc) ₂	酢酸パラジウム(II)
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム
BINAP	(2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフタレン
CuTC	チオフェン-2-カルボン酸銅(I)

10

20

30

40

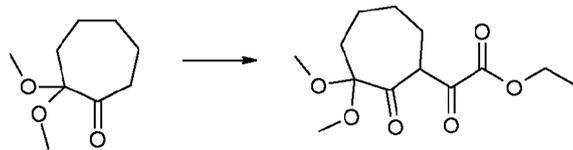
【 0 2 3 4 】

調製 A (ステップ A)

エチル (3, 3-ジメトキシ-2-オキソシクロヘプチル) (オキソ) アセテート

【 0 2 3 5 】

【化41】



THF中1MのLiN(TMS)₂(28.5mL、28.5mmol)を、2,2-ジメトキシシクロヘプタノン(4.10g、23.8mmol)のEt₂O25mL中溶液に、アルゴン下-50℃で滴加した。同じ温度で30分後に、3.55mLのシュウ酸ジエチルも攪拌下で添加した。この溶液を室温で一晩保った。次いで、KH₂PO₄の10%溶液(20mL)を添加し、得られた溶液をEt₂O(3×50mL)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、蒸発乾固した。この粗製物をシリカゲルカラム上のクロマトグラフィー(溶離剤:AcOEt/シクロヘキサン 1/9)により精製して、無色の油として3.98g(65%収率)を得た。

¹H NMR(401MHz, DMSO-d₆) ppm 1.17-1.23(m, 2H) 1.24(t, J=7.08Hz, 3H) 1.38-1.49(m, 2H) 1.72-1.81(m, 2H) 1.91-2.00(m, 2H) 3.10(s, 3H) 3.21(s, 3H) 4.16-4.25(m, 2H) 4.71(dd, J=7.81, 4.88Hz, 1H)。

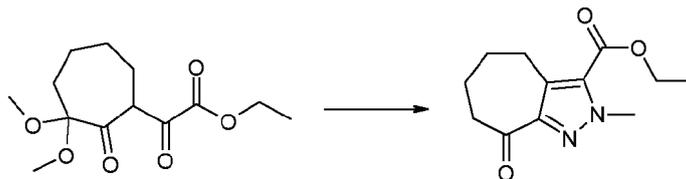
【0236】

調製B(ステップB1)

エチル 2-メチル-8-オキソ-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロシクロヘプタ[c]ピラゾール-3-カルボキシレート

【0237】

【化42】



エチル (3,3-ジメトキシ-2-オキソシクロヘプチル)(オキソ)アセテート0.090g(0.33mmol)のEtOH2mLおよびAcOH4mL中溶液に、0.020mL(0.039mmol)のN-メチルヒドラジンを添加した。この混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗固体をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(溶離剤:AcOEt/ヘキサン8/2)により精製して、無色の油として0.035g(38%収率)の表題化合物を得た。

¹H NMR(401MHz, DMSO-d₆) ppm 1.34(t, J=7.08Hz, 3H) 1.72-1.87(m, 4H) 2.63-2.71(m, 2H) 3.00-3.07(m, 2H) 4.09(s, 3H) 4.34(q, J=7.08Hz, 2H)

MS計算値:237.1234、MS実測値:237.1239

【0238】

適当な置換誘導体を用いる以外は、この同じ方法によって、以下の化合物を調製した:

エチル 8-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロシクロヘプタ[c]ピラゾール-3-カルボキシレート

¹H NMR(401MHz, DMSO-d₆) ppm 1.29(t, J=7.14Hz, 3H) 1.73-1.93(m, 4H) 2.70-2.76(m, 2H) 3.07(t, J=6.47Hz, 2H) 4.27(q, J=7.08Hz, 2H) 14.08(br.s., 1H)

MS計算値:223.1077、MS実測値:223.1078

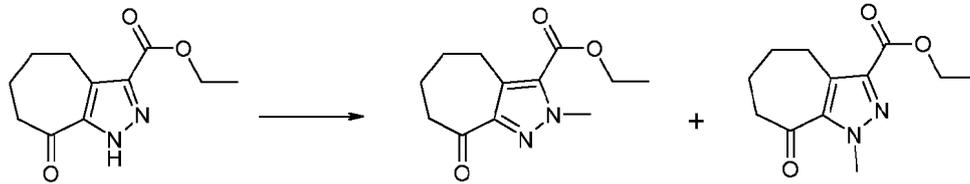
【0239】

調製C (ステップB1a)

エチル 2-メチル-8-オキソ-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロシクロヘプタ
タ[c]ピラゾール-3-カルボキシレートおよびエチル 1-メチル-8-オキソ-1
,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロシクロヘプタ[c]ピラゾール-3-カルボキシレ
ート

【0240】

【化43】



10

エチル 8-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロシクロヘプタ[c]ピラ
ゾール-3-カルボキシレート (2.0 g、9.00 mmol) のDMF (20 mL) 中
溶液に、 Cs_2CO_3 (3.52 g、10.00 mmol) およびヨウ化メチル (0.6
0 mL、10.00 mmol) を添加した。この反応物を室温で1時間攪拌し、溶媒を真
空下で除去し、次いで、DCM (50 mL) を添加し、有機相を水 (3×50 mL) で洗
浄した。水性部分をDCM (50 mL) で抽出した。有機部分を合わせ、 Na_2SO_4 で
脱水し、ろ過し、真空中で濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (溶
離剤：AcOEt / ヘキサン 2 / 8) により精製して、無色の油として0.70 g (3
3% 収率) の

20

エチル 2-メチル-8-オキソ-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロシクロヘプ
タ[c]ピラゾール-3-カルボキシレート

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.34 (t, $J = 7.0$
8 Hz, 3H) 1.72 - 1.87 (m, 4H) 2.63 - 2.71 (m, 2H) 3.0
0 - 3.07 (m, 2H) 4.09 (s, 3H) 4.34 (q, $J = 7.08$ Hz, 2H)

MS 計算値：237.1234、MS 実測値：237.1239

30

および白色の固体として1.40 g (66% 収率) の

エチル 1-メチル-8-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロシクロヘプ
タ[c]ピラゾール-3-カルボキシレート

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.29 (t, $J = 7.1$
6 Hz, 3H) 1.74 - 1.83 (m, 4H) 2.68 - 2.77 (m, 2H) 3.1
1 (t, $J = 6.16$ Hz, 2H) 4.04 (s, 3H) 4.28 (q, $J = 7.16$ Hz,
2H)

MS 計算値：237.1234、MS 実測値：237.1233

を得た。

【0241】

40

適当な置換誘導体を用いる以外は、この同じ方法によって、以下の化合物を調製した：

エチル 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-8-オキソ-1,4,5,6,7,
8-ヘキサヒドロシクロヘプタ[c]ピラゾール-3-カルボキシレート

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.30 (t, $J = 7.0$
8 Hz, 3H) 1.70 - 1.88 (m, 6H) 2.10 (s, 6H) 2.20 (t, J
= 6.84 Hz, 2H) 2.67 - 2.76 (m, 2H) 3.05 - 3.16 (m, 2H)
) 4.29 (q, $J = 7.08$ Hz, 2H) 4.43 (t, $J = 7.45$ Hz, 2H)

MS 計算値：308.1969、MS 実測値：308.1972

エチル 5-アセチル-4-ブチル-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾ
ール-3-カルボキシレート

50

エチル 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 8 - オキソ - 2 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロシクロヘプタ [c] ピラゾール - 3 - カルボキシレート。

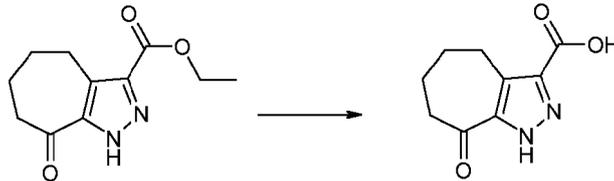
【 0 2 4 2 】

調製 D (ステップ B 2)

8 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロシクロヘプタ [c] ピラゾール - 3 - カルボン酸

【 0 2 4 3 】

【 化 4 4 】



10

エチル 8 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロシクロヘプタ [c] ピラゾール - 3 - カルボキシレート (2 . 6 7 g 、 1 2 . 0 1 m m o l) を、 E t O H (8 0 m L) 中 に 懸 濁 さ せ、 N a O H の 2 M 溶 液 (2 4 m L 、 4 8 . 0 m m o l) に よ っ て 還 流 温 度 で 1 時 間 処 理 し た。 冷 却 後、 こ の 混 合 物 を 2 N H C l (2 4 m L) で 中 和 し、 得 ら れ た 沈 殿 物 を ろ 取 し て、 白 色 の 固 体 と し て 2 . 0 g の 表 題 化 合 物 を 得 た (9 0 % 収 率)。

^1H NMR (4 0 1 M H z , D M S O - d 6) p p m 1 . 6 9 - 1 . 9 3 (m , 4 H) 2 . 7 1 (t , J = 6 . 3 5 H z , 2 H) 3 . 0 7 (t , J = 5 . 6 1 H z , 2 H) 1 2 . 7 3 (b r . s . , 1 H) 1 3 . 9 8 (b r . s . , 1 H)

20

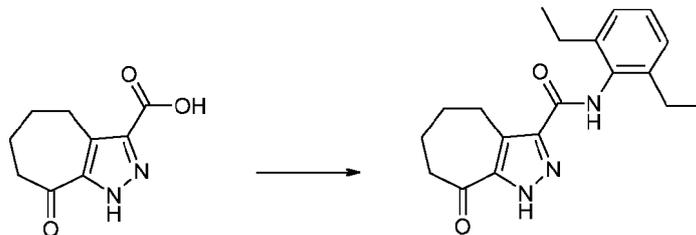
【 0 2 4 4 】

調製 E (ステップ B 3)

N - (2 , 6 - ジエチルフェニル) - 8 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロシクロヘプタ [c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 0 2 4 5 】

【 化 4 5 】



30

8 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロシクロヘプタ [c] ピラゾール - 3 - カルボン酸 (0 . 0 4 5 g 、 0 . 2 3 2 m m o l) の 無 水 D M F (2 m L) 中 懸 濁 液 を、 H O B t (0 . 0 4 7 g 、 0 . 3 4 7 m m o l)、 E D C l (0 . 0 6 5 g 、 0 . 3 4 7 m m o l)、 2 , 6 - ジエチルアニリン (0 . 2 5 3 m L 、 0 . 9 2 5 m m o l) お よ び D I P E A (0 . 1 8 8 m L 、 1 . 3 9 0 m m o l) で 処 理 し た。 こ の 反 応 物 を 室 温 で 一 晩 攪 拌 し た。 反 応 物 を 水 で 希 釈 し、 A c O E t (2 x 2 0 m L) で 抽 出 し た。 有 機 部 分 を 合 せ、 N a 2 S O 4 で 脱 水 し、 ろ 過 し、 真 空 中 で 濃 縮 し た。 シ リ カ ゲ ル 上 の フ ラ ッ シ ュ ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (溶 離 剤 : A c O E t / ヘ キ サ ン 2 / 8) に よ り 精 製 し て、 0 . 0 2 7 g (3 5 % 収 率) の 表 題 化 合 物 を 得 た。

^1H NMR (4 0 1 M H z , D M S O - d 6) p p m 1 . 1 0 (t , J = 7 . 5 7 H z , 6 H) 1 . 7 7 - 1 . 9 2 (m , 4 H) 2 . 5 3 (q , J = 7 . 5 7 H z , 4 H) 2 . 7 0 - 2 . 7 9 (m , 2 H) 3 . 1 2 (t , J = 5 . 9 2 H z , 2 H) 7 . 0 4 - 7 . 1 6 (m , 2 H) 7 . 1 6 - 7 . 2 5 (m , 1 H) 9 . 5 5 (s , 1 H) 1 3 . 9 6 (s , 1 H)

40

M S 計 算 値 : 3 2 6 . 1 8 6 3、 M S 実 測 値 : 3 2 6 . 1 8 6 9

50

【0246】

適当な置換誘導体を用いる以外は、この同じ方法によって、以下の化合物を調製した：

1 - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロシクロヘプタ [c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

¹H NMR (401 MHz, DMSO - d6) ppm 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 3H) 1.42 - 1.58 (m, 2H) 1.70 - 1.90 (m, 4H) 2.68 - 2.75 (m, 2H) 3.07 - 3.21 (m, 4H) 8.13 (t, J = 5.86 Hz, 1H) 13.42 - 14.11 (m, 1H)

MS 計算値：236.1394、MS 実測値：236.1397

8 - オキソ - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロシクロヘプタ [c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

¹H NMR (401 MHz, DMSO - d6) ppm 1.71 - 1.93 (m, 4H) 2.69 - 2.76 (m, 2H) 3.12 (d, J = 5.92 Hz, 2H) 4.42 (d, J = 6.23 Hz, 2H) 7.24 - 7.31 (m, 2H) 8.46 - 8.50 (m, 2H) 8.89 (t, J = 6.41 Hz, 1H) 13.94 (s, 1H)

MS 計算値：285.1346、MS 実測値：285.1344

8 - オキソ - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロシクロヘプタ [c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

¹H NMR (401 MHz, DMSO - d6) ppm 1.75 - 1.90 (m, 4H) 2.68 - 2.74 (m, 2H) 3.121 (t, J = 6.04 Hz, 2H) 7.20 (br. s., 1H)、7.50 (br. s., 1H)

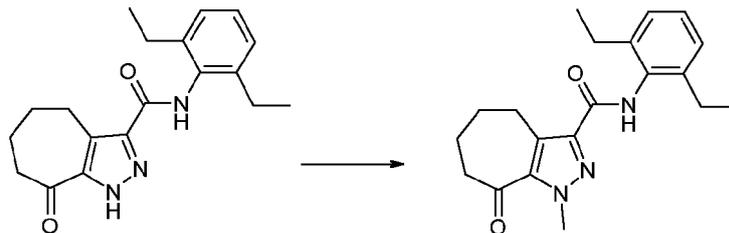
【0247】

調製 F (ステップ B 4)

N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 1 - メチル - 8 - オキソ - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロシクロヘプタ [c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【0248】

【化46】



N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 8 - オキソ - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロシクロヘプタ [c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (1.04 g、3.211 mmol) の DMF (12 mL) 中溶液に、Cs₂CO₃ (1.255 g、3.85 mmol) およびヨウ化メチル (0.22 mL、3.532 mmol) を添加した。この反応物を室温で1時間攪拌し、次いで AcOEt (60 mL) を添加し、有機相を水 (3 × 50 mL) で洗浄した。有機部分を Na₂SO₄ で脱水し、ろ過し、真空中で濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤：AcOEt / ヘキサン 1 / 9) による精製により、白色の固体として 0.99 g (収率 91%) の表題化合物を得た。

¹H NMR (401 MHz, DMSO - d6) ppm 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 6H) 1.69 - 1.86 (m, 4H) 2.53 (q, J = 7.57 Hz, 4H) 2.71 - 2.77 (m, 2H) 3.13 - 3.20 (m, 2H) 4.09 (s, 3H) 7.03 - 7.15 (m, 2H) 7.15 - 7.25 (m, 1H) 9.58 (s, 1H)

MS 計算値：340.2020、MS 実測値：340.2015

【0249】

適当な置換誘導体を用いる以外は、この同じ方法によって、以下の化合物を調製した：

10

20

30

40

50

N - メトキシ - N , 1 - ジメチル - 8 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロシクロヘプタ [c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

^1H NMR (401 MHz , DMSO - d 6) ppm 1 . 70 - 1 . 83 (m , 4 H) 2 . 68 - 2 . 73 (m , 2 H) 2 . 82 (t , J = 6 . 04 Hz , 2 H) 3 . 27 (br . s . , 3 H) 3 . 67 (s , 3 H) 4 . 01 (s , 3 H)

N - (2 , 6 - ジエチルフェニル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 8 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロシクロヘプタ [c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

^1H NMR (401 MHz , DMSO - d 6) ppm 1 . 11 (t , J = 7 . 57 Hz , 6 H) 1 . 70 - 1 . 83 (m , 4 H) 2 . 55 (q , J = 7 . 57 Hz , 4 H) 2 . 64 - 2 . 73 (m , 2 H) 3 . 16 (t , J = 5 . 98 Hz , 2 H) 3 . 72 (s , 3 H) 5 . 62 (s , 2 H) 6 . 84 - 6 . 92 (m , 2 H) 7 . 10 - 7 . 16 (m , 2 H) 7 . 17 - 7 . 24 (m , 3 H) 9 . 63 (s , 1 H)

MS 計算値 : 446 . 2438、MS 実測値 : 446 . 2437

1 - メチル - 8 - オキソ - N - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロシクロヘプタ [c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

^1H NMR (401 MHz , DMSO - d 6) ppm 0 . 85 (t , J = 7 . 45 Hz , 3 H) 1 . 50 (六重項 , J = 7 . 32 Hz , 2 H) 1 . 68 - 1 . 84 (m , 4 H) 2 . 65 - 2 . 76 (m , 2 H) 3 . 11 - 3 . 20 (m , 4 H) 4 . 02 (s , 3 H) 8 . 12 (t , J = 5 . 25 Hz , 1 H)

MS 計算値 : 250 . 1550、MS 実測値 : 250 . 1547

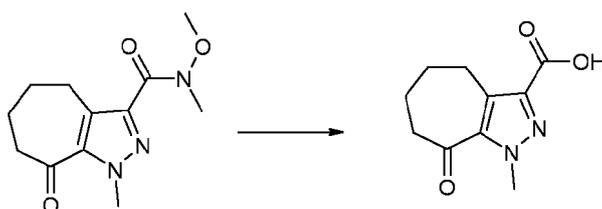
【 0250】

調製 G (ステップ C 1)

1 - メチル - 8 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロシクロヘプタ [c] ピラゾール - 3 - カルボン酸

【 0251】

【 化 47】



N - メトキシ - N , 1 - ジメチル - 8 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロシクロヘプタ [c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (14 mg、0 . 055 mmol) の EtOH (1 mL) 中溶液に、NaOH の溶液 (2 M、55 μ L) を添加した。この反応物を還流下で 1 時間攪拌し、溶媒を真空下で除去し、次いで、DCM (5 mL) を添加し、有機相を HCl 25% (3 \times 5 mL) で洗浄した。水相を DCM (5 mL) で逆抽出した。有機部分を合わせて、Na₂SO₄ で脱水し、ろ過し、真空下で濃縮して、11 mg の白色の固体 (定量的収率) を得た。

^1H NMR (401 MHz , DMSO - d 6) ppm 1 . 70 - 1 . 83 (m , 4 H) 2 . 68 - 2 . 76 (m , 2 H) 3 . 08 - 3 . 15 (m , 2 H) 4 . 02 (s , 3 H) 12 . 83 (br . s . , 1 H)

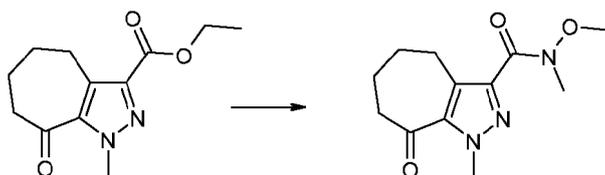
【 0252】

調製 H (ステップ D)

N - メトキシ - N , 1 - ジメチル - 8 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロシクロヘプタ [c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 0253】

【化48】



N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (650 mg、0.67 mmol) の無水 THF 2 mL 中溶液に、アルゴン下、LiN(TMS)₂ の THF 中 1 M 溶液 (1.32 mL、1.32 mmol) を 0 で滴加した。この混合物を 0 で 0.5 時間攪拌し、次いで、5 mL の無水 THF 中エチル 1 - メチル - 8 - オキソ - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロシクロヘプタ [c] ピラゾール - 3 - カルボキシレート (50 mg、0.22 mmol) を 0 で滴加した。氷浴を取り除き、この混合物を室温で一晩攪拌した。水 (20 mL) を添加し、この混合物を AcOEt (2 × 30 mL) で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、溶媒を蒸発乾固した。粗固体をさらに精製することなく用いた。52 mg (定量的収率)。

¹H NMR (401 MHz, DMSO - d₆) ppm 1.70 - 1.83 (m, 4H) 2.68 - 2.73 (m, 2H) 2.82 (t, J = 6.04 Hz, 2H) 3.27 (br. s., 3H) 3.67 (s, 3H) 4.01 (s, 3H)

【0254】

適当な置換誘導体を用いる以外は、この同じ方法によって、以下の化合物を調製した：

N - メトキシ - N, 2 - ジメチル - 8 - オキソ - 2, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロシクロヘプタ [c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

N - メトキシ - N - メチル - 8 - オキソ - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロシクロヘプタ [c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

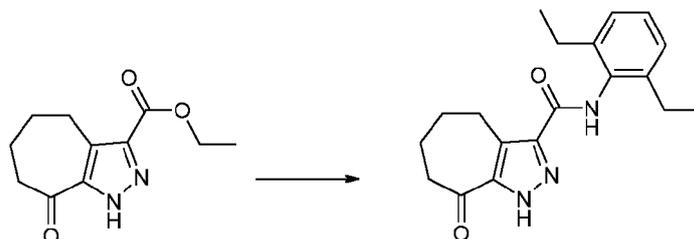
【0255】

調製 (ステップ D)

N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 8 - オキソ - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロシクロヘプタ [c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【0256】

【化49】



2, 6 - ジエチルアニリン (0.106 mL、0.66 mmol) の無水 THF 5 mL 中溶液に、アルゴン下、LiN(TMS)₂ の THF 中 1 M 溶液 (0.660 mL、0.66 mmol) を 0 で滴加した。この混合物を 0 で 0.5 時間攪拌し、次いで、5 mL の無水 THF 中エチル 8 - オキソ - 1, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロシクロヘプタ [c] ピラゾール - 3 - カルボキシレート (0.050 g、0.22 mmol) を 0 で滴加した。氷浴を取り除き、この混合物を室温で 1 時間攪拌した。水 (20 mL) を添加し、この混合物を AcOEt (2 × 30 mL) で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ 上で脱水し、溶媒を蒸発乾固した。粗固体をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤: AcOEt / ヘキサン 2 / 8) により精製して、0.055 g (80% 収率) の表題化合物を得た。

¹H NMR (401 MHz, DMSO - d₆) ppm 1.10 (t, J = 7.57 Hz, 6H) 1.77 - 1.92 (m, 4H) 2.53 (q, J = 7.57 Hz, 4H) 2.70 - 2.79 (m, 2H) 3.12 (t, J = 5.92 Hz, 2H) 7.04

- 7.16 (m, 2H) 7.16 - 7.25 (m, 1H) 9.55 (s, 1H) 13.96 (s, 1H)

MS 計算値: 326.1863、MS 実測値: 326.1869

【0257】

適当な置換誘導体を用いる以外は、この同じ方法によって、以下の化合物を調製した:

N-(2,6-ジエチルフェニル)-N,1-ジメチル-8-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロシクロヘプタ[c]ピラゾール-3-カルボキサミド

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.14 (t, J = 7.5 Hz, 6H) 1.65 - 1.77 (m, 4H) 1.75 - 1.87 (m, 2H) 2.51 - 2.58 (m, 4H) 2.58 - 2.64 (m, 4H) 2.83 - 2.94 (m, 2H) 3.16 (s, 3H) 3.59 (s, 3H) 7.00 - 7.09 (m, 2H) 7.14 - 7.20 (m, 1H)

MS 計算値: 354.2176、MS 実測値: 354.2164

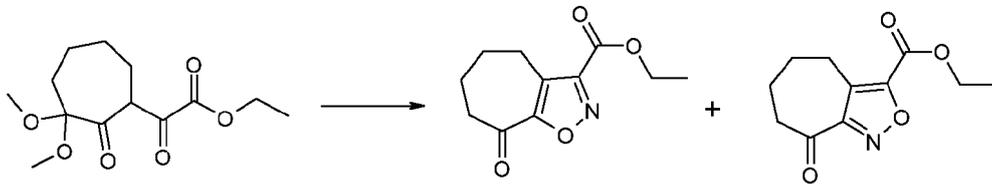
【0258】

調製 L (ステップ E 1)

エチル 8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ[d]イソオキサゾール-3-カルボキシレートおよびエチル 8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ[c]イソオキサゾール-3-カルボキシレート

【0259】

【化50】



エチル (3,3-ジメトキシ-2-オキソシクロヘプチル) (オキソ) アセテート (0.850 g, 3.12 mmol) の EtOH 15 mL 中溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.225 g, 3.24 mmol) を添加した。この混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗固体をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤: AcOEt / ヘキサン: 1 / 9) により精製して、0.245 g (35% 収率) の

エチル 8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ[d]イソオキサゾール-3-カルボキシレート

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.33 (t, J = 7.08 Hz, 3H) 1.80 - 1.89 (m, 2H) 1.89 - 1.99 (m, 2H) 2.74 - 2.84 (m, 2H) 2.96 (t, J = 6.10 Hz, 2H) 4.38 (q, J = 7.08 Hz, 2H)

および 0.120 g (17% 収率) の

エチル 8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ[c]イソオキサゾール-3-カルボキシレート

を得た。

【0260】

調製 M (ステップ H)

エチル (7E)-7-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-1-メチル-8-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロシクロヘプタ[c]ピラゾール-3-カルボキシレート

【0261】

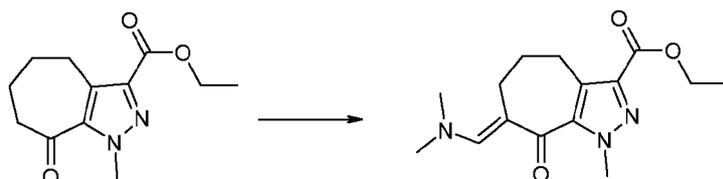
10

20

30

40

【化51】



エチル 1 - メチル - 8 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロシクロヘプ
 タ [c] ピラゾール - 3 - カルボキシレート (2 1 0 m g , 0 . 9 4 m m o l) の DMF
 (2 m L) 中溶液に、N , N - ジメチルホルムアミドジ - t e r t ブチルアセタール (0
 . 6 8 m L , 2 . 8 2 m m o l) を添加した。この混合物を 8 0 ° で 3 時間攪拌した。溶
 媒を減圧下で除去し、残渣をさらに精製することなく用いた。

10

$^1\text{H NMR}$ (4 0 1 M H z , D M S O - d 6) p p m 1 . 2 9 (t , J = 7 . 0
 8 H z , 3 H) 1 . 7 2 - 1 . 8 7 (m , 2 H) 2 . 3 2 (t , J = 6 . 4 7 H z , 2 H
) 2 . 8 7 (t , J = 7 . 0 8 H z , 2 H) 3 . 1 2 (s , 6 H) 3 . 9 8 (s , 3 H)
 4 . 2 6 (q , J = 7 . 0 8 H z , 2 H) 7 . 5 5 (s , 1 H)

【0262】

適当な置換誘導体を用いる以外は、この同じ方法によって、以下の化合物を調製した：

(7 E) - N - (2 , 6 - ジエチルフェニル) - 7 - [(ジメチルアミノ) メチリデン
] - 1 - メチル - 8 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロシクロヘプ
 タ [c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

20

$^1\text{H NMR}$ (4 0 1 M H z , D M S O - d 6) p p m 1 . 1 0 (t , J = 7 . 5
 7 H z , 6 H) 1 . 7 4 - 1 . 8 2 (m , 2 H) 2 . 3 6 (t , J = 6 . 4 0 H z , 2 H
) 2 . 5 3 (q , J = 7 . 5 7 H z , 4 H) 2 . 8 8 - 2 . 9 6 (m , 2 H) 3 . 1 3 (s , 6 H)
 4 . 0 3 (s , 3 H) (m , 2 H) 7 . 0 9 - 7 . 1 3 (m , 2 H) 7 . 1 7
 - 7 . 2 2 (m , 1 H) 7 . 5 5 (s , 1 H) 9 . 4 5 (b r . s . , 1 H)

MS 計算値：395.2442、MS 実測値：395.2437

(7 E) - 7 - [(ジメチルアミノ) メチリデン] - N - メトキシ - N , 1 - ジメチル
 - 8 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロシクロヘプ
 タ [c] ピラゾール -
 3 - カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$ (4 0 1 M H z , D M S O - d 6) p p m 1 . 7 2 - 1 . 7 3 (m ,
 2 H) 2 . 3 3 (t , J = 6 . 4 7 H z , 2 H) 2 . 6 1 (t , J = 7 . 2 0 H z , 2 H
) 3 . 1 1 (s , 6 H) 3 . 2 8 (s , 3 H) 3 . 6 7 (s , 3 H) 3 . 9 5 (s , 3 H
) 7 . 5 2 (s , 1 H)

30

MS 計算値：307.1765、MS 実測値：307.1761

(7 E) - N - (2 , 6 - ジエチルフェニル) - 7 - [(ジメチルアミノ) メチリデン
] - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 8 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒド
 ロシクロヘプ
 タ [c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$ (4 0 1 M H z , D M S O - d 6) p p m 1 . 1 0 (t , J = 7 . 5
 1 H z , 6 H) 1 . 7 7 (五重項 , J = 6 . 6 0 H z , 2 H) 2 . 2 5 (t , J = 6 . 6
 0 H z , 2 H) 2 . 5 4 (q , J = 7 . 5 1 H z , 4 H) 2 . 8 5 - 2 . 9 6 (m , 4 H
) 3 . 1 2 (s , 6 H) 3 . 7 2 (s , 3 H) 5 . 5 9 (s , 2 H) 6 . 8 3 - 6 . 9 1
 (m , 2 H) 7 . 0 7 - 7 . 1 3 (m , 2 H) 7 . 1 4 - 7 . 2 4 (m , 3 H) 7 . 5 7
 (s , 1 H) 9 . 4 7 (s , 1 H)

40

MS 計算値：501.2860、MS 実測値：501.2856

エチル (7 E) - 7 - [(ジメチルアミノ) メチリデン] - 8 - オキソ - 5 , 6 , 7
 , 8 - テトラヒドロ - 4 H - シクロヘプ
 タ [d] イソオキサゾール - 3 - カルボキシレ
 ート

$^1\text{H NMR}$ (4 0 1 M H z , D M S O - d 6) p p m 1 . 3 3 (t , J = 7 . 1
 4 H z , 3 H) 1 . 8 3 - 1 . 9 3 (m , 2 H) 2 . 5 3 - 2 . 5 9 (m , 2 H) 2 . 8
 4 (t , J = 6 . 6 5 H z , 2 H) 3 . 1 2 - 3 . 1 7 (m , 6 H) 4 . 3 7 (q , J =

50

7.14 Hz, 2H) 7.61 (s, 1H)

MS 計算値: 279.1340、MS 実測値: 279.1342

エチル (7E)-7-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ[c]イソオキサゾール-3-カルボキシレート

エチル (7E)-7-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-8-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロシクロヘプタ[c]ピラゾール-3-カルボキシレート

エチル (7E)-7-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-2-メチル-8-オキソ-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロシクロヘプタ[c]ピラゾール-3-カルボキシレート

(7E)-7-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-1-メチル-8-オキソ-N-プロピル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロシクロヘプタ[c]ピラゾール-3-カルボキサミド

(7E)-7-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-1-メチル-8-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロシクロヘプタ[c]ピラゾール-3-カルボキサミド

エチル 5-アセチル-4-[(4Z)-5-(ジメチルアミノ)ペンタ-4-エン-1-イル]-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

エチル 3-アセチル-4-[(4Z)-5-(ジメチルアミノ)ペンタ-4-エン-1-イル]-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

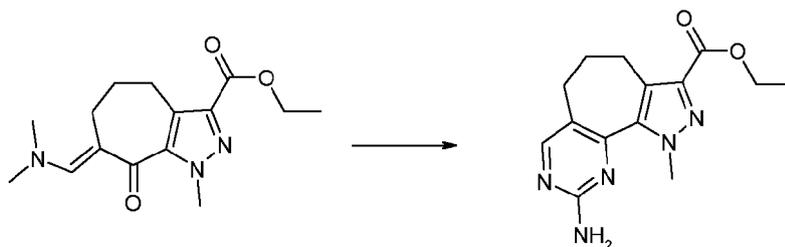
【0263】

実施例 1 (ステップ I 1)

エチル 9-アミノ-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキシレート

【0264】

【化52】



エチル (7E)-7-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-1-メチル-8-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロシクロヘプタ[c]ピラゾール-3-カルボキシレート (240 mg、0.86 mmol) の EtOH (7.5 mL) 中溶液に、グアニジンカーボネート (86 mg、0.47 mmol) を添加した。この反応混合物を還流下で 24 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗製物をヘキサンおよび EtOH と一緒に粉砕し、ろ取して、84 mg の白色の固体 (79% 収率) を得た。

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.30 (t, J = 7.14 Hz, 3H) 1.86 - 1.97 (m, 2H) 2.45 - 2.50 (m, 2H) 2.96 (t, J = 7.02 Hz, 2H) 4.20 (s, 3H) 4.28 (q, J = 7.14 Hz, 2H) 6.58 (s, 2H) 8.17 (s, 1H)

MS 計算値: 288.1455、MS 実測値: 288.1456

【0265】

適当な置換誘導体を用いる以外は、この同じ方法によって、以下の化合物を調製した:
9-アミノ-N-(2,6-ジエチルフェニル)-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド (30)

【0266】

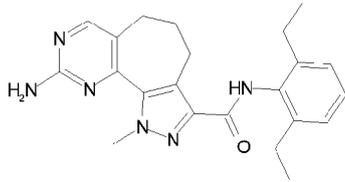
10

20

30

40

【化53】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H) 1.84 - 1.97 (m, 2H) 2.49 - 2.58 (m, 6H) 2.99 (t, $J = 6.96$ Hz, 2H) 4.25 (s, 3H) 6.57 (s, 2H) 7.07 - 7.15 (m, 2H) 7.16 - 7.24 (m, 1H) 8.18 (s, 1H) 9.47 (s, 1H)

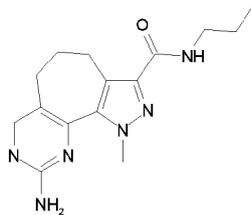
MS 計算値: 391.2241、MS 実測値: 391.2234

【0267】

9-アミノ-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド

【0268】

【化54】



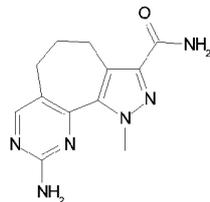
^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 0.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) 1.44 - 1.59 (m, 2H) 1.84 - 1.96 (m, 2H) 2.42 - 2.48 (m, 2H) 2.98 (t, $J = 7.08$ Hz, 2H) 3.12 - 3.21 (m, 2H) 4.17 (s, 3H) 6.55 (s, 2H) 8.01 (t, $J = 5.92$ Hz, 1H) 8.16 (s, 1H) MS 計算値: 301.1772、MS 実測値: 301.1771

【0269】

9-アミノ-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(44)

【0270】

【化55】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.84 - 1.96 (m, 2H) 2.42 - 2.48 (m, 2H) 2.99 (t, $J = 7.08$ Hz, 3H) 4.17 (s, 3H) 6.54 (s, 2H) 7.15 (br. s., 1H) 7.38 (br. s., 1H) 8.16 (s, 1H)

MS 計算値: 259.1302、MS 実測値: 259.1309

【0271】

9-アミノ-N-メトキシ-N,1-ジメチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド

【0272】

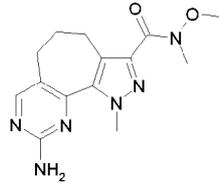
10

20

30

40

【化56】



【0273】

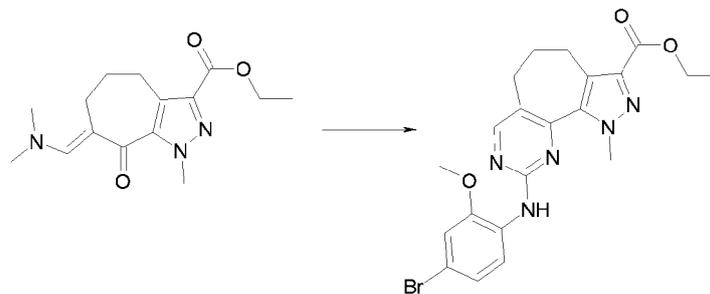
実施例2 (ステップI2)

エチル 9 - [(4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) アミノ] - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキシレート

10

【0274】

【化57】



20

エチル (7 E) - 7 - [(ジメチルアミノ) メチリデン] - 1 - メチル - 8 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロシクロヘプタ [c] ピラゾール - 3 - カルボキシレート 1.72 g (5.92 mmol) の DMF 20 mL 中懸濁液に、N - (4 - ブロモ - 2 - メトキシ - フェニル) グアニジン 1.60 g (6.511 mmol) を添加した。この混合物を 120 で 4 時間攪拌した。得られた混合物を室温で冷却し、乾固した。粗固体をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤 : AcOEt / ヘキサン 4 / 6) により精製して、黄色の固体として 2.30 g (82 % 収率) の表題化合物を得た。

30

^1H NMR (401 MHz , DMSO - d6) ppm 1.30 (t , J = 7.14 Hz , 3 H) 1.89 - 2.08 (m , 2 H) 2.55 - 2.62 (m , 2 H) 2.98 (t , J = 7.07 Hz , 2 H) 3.86 (s , 3 H) 4.12 (s , 3 H) 4.28 (q , J = 7.14 Hz , 2 H) 7.15 (dd , J = 8.50、2.10 Hz , 1 H) 7.23 (d , J = 2.10 Hz , 1 H) 7.95 (d , J = 8.50 Hz , 1 H) 8.29 (s , 1 H) 8.40 (s , 1 H)

MS 計算値 : 472.0979、MS 実測値 : 472.0972

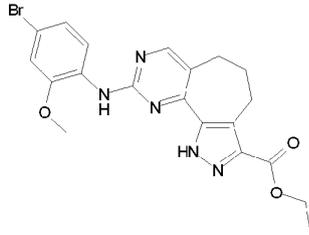
【0275】

適当な置換誘導体を用いる以外は、この同じ方法によって、以下の化合物を調製した :
エチル 9 - [(4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) アミノ] - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキシレート

40

【0276】

【化58】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.32 (t, $J = 7.14$ Hz, 3H) 1.87 - 1.99 (m, 2H) 2.76 - 2.85 (m, 2H) 3.10 (t, $J = 6.04$ Hz, 2H) 3.93 (s, 3H) 4.30 (q, $J = 7.14$ Hz, 2H) 7.15 (dd, $J = 8.54, 1.95$ Hz, 1H) 7.23 (d, $J = 1.95$ Hz, 1H) 7.87 (s, 1H) 8.40 (d, $J = 8.54$ Hz, 1H) 8.41 (s, 1H) 13.88 (s, 1H)

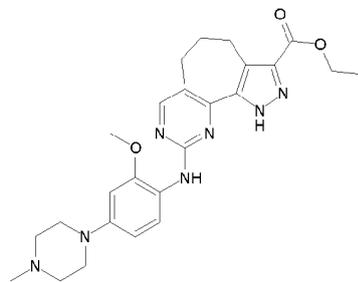
MS 計算値: 458.0823、MS 実測値: 458.0812

【0277】

エチル 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキシレート (6)

【0278】

【化59】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.31 (t, $J = 7.14$ Hz, 3H) 1.84 - 1.96 (m, 2H) 2.26 (br. s., 3H) 2.51 - 2.56 (m, 4H) 2.72 - 2.80 (m, 2H) 3.04 - 3.19 (m, 6H) 3.87 (s, 3H) 4.29 (q, $J = 7.14$ Hz, 1H) 6.51 (dd, $J = 8.79$ および 2.44 Hz, 1H) 6.67 (d, $J = 2.44$ Hz, 1H) 7.63 (s, 1H) 8.10 (d, $J = 8.79$ Hz, 1H) 8.31 (s, 1H) 13.81 (br. s., 1H)

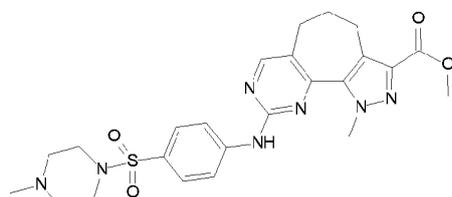
MS 計算値: 478.2561、MS 実測値: 478.2539

【0279】

メチル 1 - メチル - 9 - ({ 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] フェニル } アミノ) - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキシレート

【0280】

【化60】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.96 - 2.07 (m, 50

2 H) 2.14 (s, 3 H) 2.31 - 2.40 (m, 4 H) 2.59 - 2.65 (m, 2 H) 2.82 - 2.92 (m, 4 H) 3.00 (t, J = 7.08 Hz, 2 H) 3.82 (s, 3 H) 4.24 (s, 3 H) 7.64 - 7.70 (m, 2 H) 7.91 - 8.08 (m, 2 H) 8.53 (s, 1 H) 10.13 (s, 1 H)

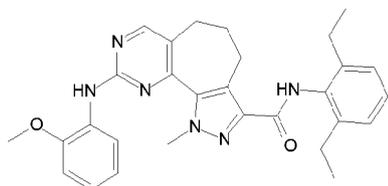
MS 計算値: 512.2075、MS 実測値: 512.2067

【0281】

N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-[(2-メトキシフェニル)アミノ]-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(24)

【0282】

【化61】



¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.11 (t, J = 7.57 Hz, 6 H) 1.91 - 2.01 (m, 2 H) 2.51 - 2.63 (m, 6 H) 3.02 (t, J = 7.08 Hz, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 4.15 (s, 3 H) 6.93 - 7.01 (m, 1 H) 7.04 - 7.08 (m, 2 H) 7.10 - 7.14 (m, 2 H) 7.18 - 7.23 (m, 1 H) 8.00 (d, J = 7.69 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 9.50 (s, 1 H)

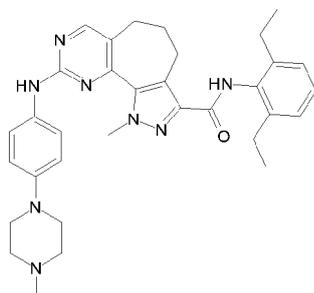
MS 計算値: 497.2660、MS 実測値: 497.2648

【0283】

N-(2,6-ジエチルフェニル)-1-メチル-9-{{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}}-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(29)

【0284】

【化62】



¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.12 (t, J = 7.57 Hz, 6 H) 1.1 - 2.01 (m, 2 H) 2.22 (s, 3 H) 2.43 - 2.48 (m, 4 H) 2.52 - 2.62 (m, 6 H) 3.01 (t, J = 7.02 Hz, 2 H) 3.04 - 3.11 (m, 4 H) 4.21 (s, 3 H) 6.87 - 6.95 (m, 2 H) 7.10 - 7.15 (m, 2 H) 7.17 - 7.23 (m, 1 H) 7.50 - 7.57 (m, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H) 9.48 (s, 1 H)

MS 計算値: 565.3398、MS 実測値: 565.3387

【0285】

1-メチル-9-((4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル]フェニル)アミノ)-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(45)

【0286】

10

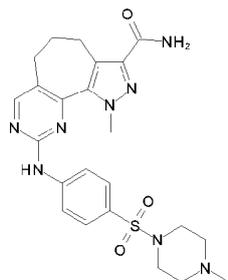
20

30

40

50

【化63】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.62 (br. s., 3 H) 1.88 - 2.02 (m, 2 H) 2.07 - 2.23 (m, 2 H) 2.25 - 2.43 (m, 4 H) 2.78 - 2.95 (m, 4 H) 3.05 (t, $J = 7.14$ Hz, 2 H) 4.27 (s, 3 H) 7.06 (br. s., 1 H) 7.14 (br. s., 1 H) 7.64 - 7.74 (m, 2 H) 8.06 - 8.14 (m, 2 H) 8.10 (s, 1 H) 10.50 (s, 1 H)

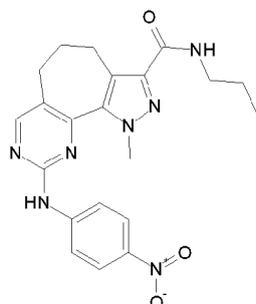
MS 計算値: 497.2078、MS 実測値: 497.2080

【0287】

1 - メチル - 9 - [(4 - ニトロフェニル) アミノ] - N - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (46)

【0288】

【化64】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 0.87 (t, $J = 7.38$ Hz, 3 H) 1.39 - 1.59 (m, 2 H) 1.96 - 2.05 (m, 2 H) 2.56 - 2.64 (m, 2 H) 3.03 (t, $J = 7.08$ Hz, 2 H) 3.15 - 3.25 (m, 2 H) 4.22 (s, 3 H) 7.97 - 8.05 (m, 2 H) 8.09 (t, $J = 6.04$ Hz, 1 H) 8.20 - 8.26 (m, 2 H) 8.56 (s, 1 H) 10.39 (s, 1 H)

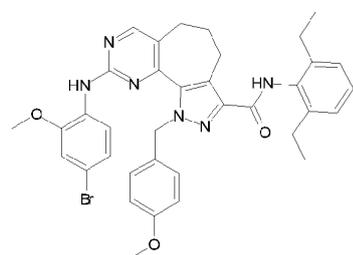
MS 計算値: 422.1935、MS 実測値: 422.1933

【0289】

9 - [(4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) アミノ] - N - (2 , 6 - ジエチルフェニル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド

【0290】

【化65】

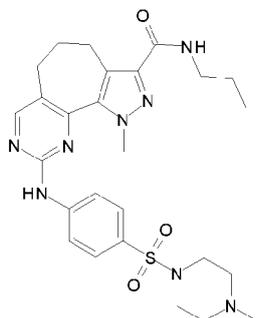


【0291】

1 - メチル - 9 - ({ 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] フェニル } アミノ) - N - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (50)

【0292】

【化66】



10

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 0.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) 1.45 - 1.58 (m, 2H) 1.92 - 2.04 (m, 2H) 2.14 (s, 3H) 2.31 - 2.41 (m, 4H) 2.55 - 2.64 (m, 2H) 2.82 - 2.92 (m, 4H) 3.02 (t, $J = 7.08$ Hz, 2H) 3.15 - 3.23 (m, 2H) 4.21 (s, 3H) 7.62 - 7.72 (m, 2H) 7.97 - 8.03 (m, 2H) 8.07 (t, $J = 6.04$ Hz, 1H) 8.52 (s, 1H) 10.12 (s, 1H)

20

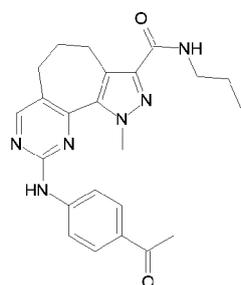
MS 計算値: 539.2548、MS 実測値: 539.2548

【0293】

9 - [(4 - アセチルフェニル) アミノ] - 1 - メチル - N - プロピル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (51)

【0294】

【化67】



30

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 0.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) 1.48 - 1.56 (m, 2H) 1.96 - 2.03 (m, 2H) 2.55 - 2.62 (m, 2H) 3.03 (t, $J = 7.02$ Hz, 2H) 3.15 - 3.23 (m, 2H) 4.21 (s, 3H) 7.87 - 7.96 (m, 4H) 8.07 (t, $J = 6.10$ Hz, 1H) 8.51 (s, 1H) 10.03 (s, 1H)

40

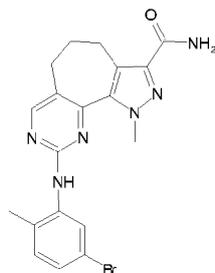
MS 計算値: 419.2190、MS 実測値: 419.2192

【0295】

9 - [(5 - ブロモ - 2 - メチルフェニル) アミノ] - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (65)

【0296】

【化68】



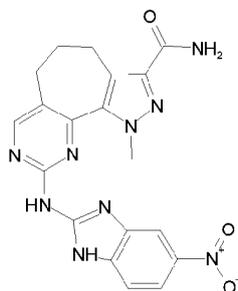
^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.89 - 1.97 (m, 2H) 2.24 (s, 3H) 2.52 - 2.57 (m, 2H) 3.01 (t, $J = 7.0$ 2 Hz, 2H) 3.98 (s, 3H) 7.16 (br. s., 1H) 7.33 - 7.37 (m, 1H) 7.38 (br. s., 1H) 7.44 (d, $J = 1.71$ Hz, 1H) 7.47 - 7.49 (m, 1H) 8.32 (s, 1H) 8.78 (s, 1H)
MS 計算値: 427.0877、MS 実測値: 427.0875

【0297】

1-メチル-9-[(5-ニトロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)アミノ]-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(66)

【0298】

【化69】



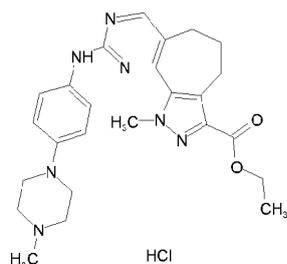
MS 計算値: 420.1527、MS 実測値: 420.1537

【0299】

エチル 1-メチル-9-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキシレート塩酸塩

【0300】

【化70】



MS 計算値: 462.2612、MS 実測値: 462.2629

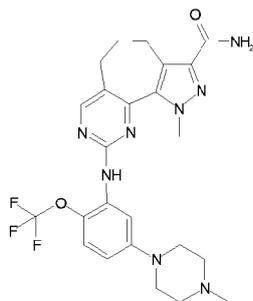
【0301】

1-メチル-9-{[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(68)

【0302】

50

【化71】



MS 計算値：517.2282、MS 実測値：517.2277

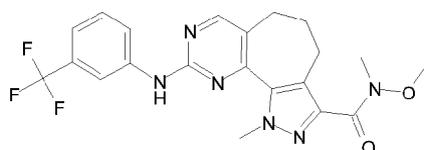
10

【0303】

N - メトキシ - N , 1 - ジメチル - 9 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ } - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (7 2)

【0304】

【化72】



20

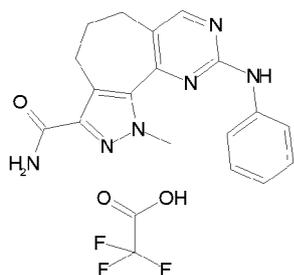
MS 計算値：447.1751、MS 実測値：447.1738

【0305】

1 - メチル - 9 - (フェニルアミノ) - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミドトリフルオロアセテート (7 3)

【0306】

【化73】



30

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.89 - 2.04 (m, 2H) 2.53 - 2.60 (m, 2H) 3.02 (t, $J = 7.02$ Hz, 2H) 4.23 (s, 3H) 6.96 (t, $J = 7.32$ Hz, 1H) 7.19 (br. s., 1H) 7.26 - 7.34 (m, 2H) 7.42 (br. s., 1H) 7.72 (d, $J = 7.69$ Hz, 2H) 8.41 (s, 1H) 9.53 (s, 1H)

40

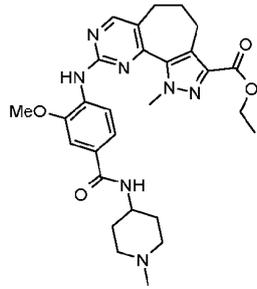
MS 計算値：335.1615、MS 実測値：335.1622

【0307】

エチル 9 - ({ 2 - メトキシ - 4 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルバモイル] フェニル } アミノ) - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキシレート

【0308】

【化74】



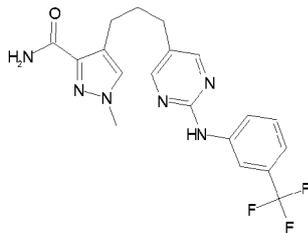
【0309】

10

1 - メチル - 9 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ } - 1 , 4 , 5 , 6
- テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン
- 3 - カルボキサミド (77)

【0310】

【化75】



20

^1H NMR (401 MHz , DMSO - d6) ppm 1.93 - 2.03 (m ,
2 H) 2.55 - 2.61 (m , 2 H) 3.02 (t , J = 7.08 Hz , 2 H) 4.1
8 (s , 3 H) 7.20 (br . s . , 1 H) 7.28 (d , J = 8.06 Hz , 1 H)
7.45 (br . s . , 1 H) 7.53 (t , J = 8.06 Hz , 1 H) 7.96 (d ,
J = 8.06 Hz , 1 H) 8.24 (s , 1 H) 8.49 (s , 1 H) 9.92 (s , 1
H)

MS 計算値 : 403.1489、MS 実測値 : 403.1480

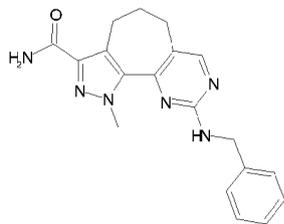
【0311】

30

9 - (ベンジルアミノ) - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' ,
3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (79)

【0312】

【化76】



40

^1H NMR (401 MHz , DMSO - d6) ppm 1.83 - 1.95 (m ,
2 H) 2.44 - 2.49 (m , 2 H) 2.98 (t , J = 7.02 Hz , 2 H) 3.9
6 (br . s . , 3 H) 4.52 - 4.57 (m , 2 H) 7.15 (br . s . , 1 H)
7.18 - 7.24 (m , 1 H) 7.28 - 7.34 (m , 4 H) 7.37 (br . s .
, 1 H) 7.76 (br . s . , 1 H) 8.22 (s , 1 H)

MS 計算値 : 349.1772、MS 実測値 : 349.1761

【0313】

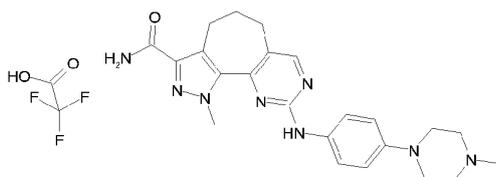
1 - メチル - 9 - { [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1
, 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d

50

】ピリミジン - 3 - カルボキサミドトリフルオロアセテート (6 7)

【 0 3 1 4 】

【 化 7 7 】



¹H NMR (4 0 1 MHz , DMSO - d 6) ppm 1 . 8 2 - 2 . 0 5 (m , 2 H) 2 . 5 2 - 2 . 5 7 (m , 2 H) 2 . 7 9 - 2 . 9 6 (m , 5 H) 3 . 0 1 (t , J = 7 . 0 2 Hz , 3 H) 3 . 1 2 - 3 . 2 3 (m , 2 H) 3 . 4 8 - 3 . 6 1 (m , 2 H) 3 . 6 8 - 3 . 8 0 (m , 2 H) 4 . 1 5 (s , 3 H) 6 . 8 2 - 7 . 0 7 (m , 2 H) 7 . 2 0 (b r . s . , 1 H) 7 . 3 8 (b r . s . , 1 H) 7 . 5 3 - 7 . 6 4 (m , 2 H) 8 . 3 6 (s , 1 H) 9 . 3 5 (s , 1 H) 9 . 5 7 (b r . s . , 1 H)

10

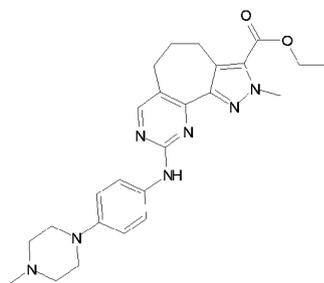
MS 計算値 : 4 3 3 . 2 4 5 9 、 MS 実測値 : 4 3 3 . 2 4 7 0

【 0 3 1 5 】

エチル 2 - メチル - 9 - { [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 2 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキシレート

【 0 3 1 6 】

【 化 7 8 】



¹H NMR (4 0 1 MHz , DMSO - d 6) ppm 1 . 3 2 (t , J = 7 . 0 8 Hz , 3 H) 1 . 8 5 - 1 . 9 8 (m , 2 H) 2 . 1 9 (s , 3 H) 2 . 5 8 - 2 . 6 8 (m , 2 H) 2 . 9 1 - 3 . 1 0 (m , 6 H) 4 . 1 4 (s , 3 H) 4 . 3 2 (q , J = 7 . 0 8 Hz , 2 H) 6 . 8 3 (d , J = 9 . 0 3 Hz , 2 H) 7 . 6 8 (d , J = 9 . 0 3 Hz , 2 H) 8 . 2 3 (s , 1 H) 9 . 2 7 (s , 1 H)

30

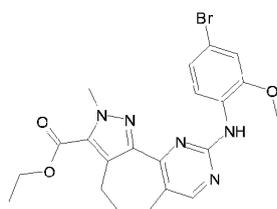
MS 計算値 : 4 6 2 . 2 6 1 2 、 MS 実測値 : 4 6 2 . 2 6 1 9

【 0 3 1 7 】

エチル 9 - [(4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) アミノ] - 2 - メチル - 2 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキシレート

【 0 3 1 8 】

【 化 7 9 】



¹H NMR (4 0 1 MHz , DMSO - d 6) ppm 1 . 3 5 (t , J = 7 . 0 8 Hz , 3 H) 1 . 8 9 - 1 . 9 8 (m , 2 H) 2 . 6 8 - 2 . 7 6 (m , 2 H) 3 . 0 5 (t , J = 6 . 4 7 Hz , 2 H) 3 . 9 2 (s , 3 H) 4 . 1 9 (s , 3 H) 4 . 3 5

50

(q, J = 7.08 Hz, 2H) 7.15 (dd, J = 8.67, 2.20 Hz, 1H)
7.20 (d, J = 2.20 Hz, 1H) 7.90 (s, 1H) 8.35 (s, 1H) 8.
.52 (d, J = 8.67 Hz, 1H)

MS 計算値: 472.0979、MS 実測値: 472.0979

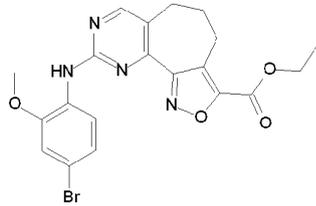
【0319】

エチル 9 - [(4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) アミノ] - 5, 6 - ジヒドロ - 4
H - イソオキサゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3
- カルボキシレート

【0320】

【化80】

10



¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.35 (t, J = 7.0
8 Hz, 3H) 1.89 - 2.05 (m, 2H) 2.43 - 2.47 (m, 2H) 3.0
1 (t, J = 6.20 Hz, 2H) 3.89 (s, 3H) 4.36 - 4.43 (m, 2H
) 7.14 - 7.20 (m, 1H) 7.22 - 7.25 (m, 1H) 8.22 (s, 1H
) 8.31 (s, 1H) 8.48 (s, 1H)

20

MS 計算値: 459.0663、MS 実測値: 459.0684

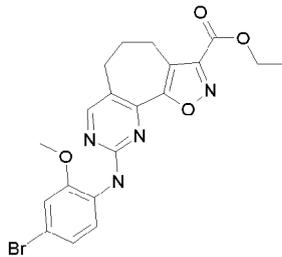
【0321】

エチル 9 - [(4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) アミノ] - 5, 6 - ジヒドロ - 4
H - イソオキサゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3
- カルボキシレート

【0322】

【化81】

30



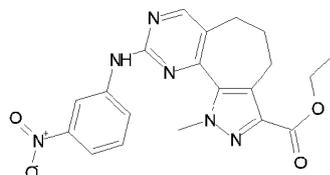
【0323】

エチル 1 - メチル - 9 - [(3 - ニトロフェニル) アミノ] - 1, 4, 5, 6 - テトラ
ヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カ
ルボキシレート

【0324】

【化82】

40



MS 計算値: 409.1619、MS 実測値: 409.1614

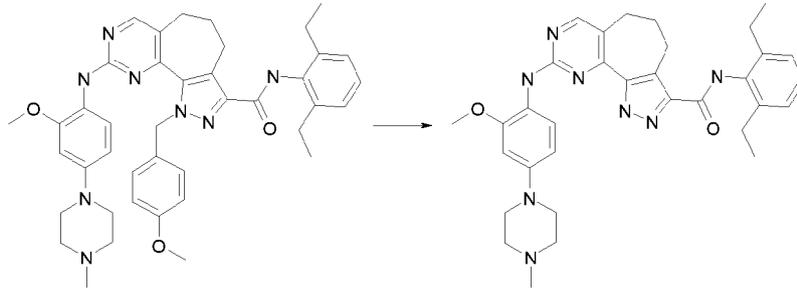
【0325】

実施例 3 (変換 1)

N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラ

50

ジン - 1 - イル) フェニル] アミノ} - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (49)
 【 0326 】
 【 化 83 】



10

N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 9 - { [2 - メトキシ - 4 (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (0.905、1.29 mmol) を TFA 中に溶解させた。この混合物を 70 で 2 時間攪拌した。有機溶媒を蒸発乾固し、残渣を DCM (50 mL) 中に溶解させ、NaHCO₃ で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、溶媒を蒸発乾固した。粗固体をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤 : DCM / MeOH : 95 / 5) により精製して、0.628 mg (84 % 収率) の表題化合物を得た。

20

¹H NMR (401 MHz, DMSO - d₆) ppm 1.12 (t, J = 7.57 Hz, 6H) 1.85 - 1.95 (m, 2H) 2.24 (s, 3H) 2.44 - 2.49 (m, 4H) 2.57 (q, J = 7.57 Hz, 4H) 2.73 - 2.82 (m, 2H) 3.06 - 3.17 (m, 6H) 3.88 (s, 3H) 6.52 (dd, J = 8.79、2.56 Hz, 1H) 6.67 (d, J = 2.56 Hz, 1H) 7.10 - 7.15 (m, 2H) 7.18 - 7.25 (m, 1H) 7.63 (s, 1H) 8.13 (d, J = 8.79 Hz, 1H) 8.32 (s, 1H) 9.50 (s, 1H) 13.69 (s, 1H)
 MS 計算値 : 581.3347、MS 実測値 : 581.3331

【 0327 】

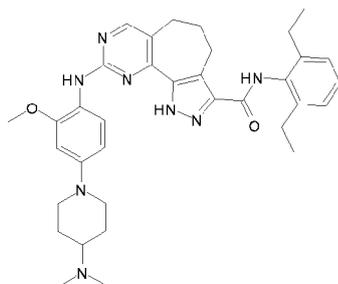
適当な置換誘導体を用いる以外は、この同じ方法によって、以下の化合物を調製した：

30

N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - ({ 4 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - メトキシフェニル } アミノ) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (62)

【 0328 】

【 化 84 】



40

¹H NMR (401 MHz, DMSO - d₆) ppm 1.12 (t, J = 7.57 Hz, 6H) 1.42 - 1.57 (m, 2H) 1.80 - 1.95 (m, 4H) 2.20 (s, 6H) 2.57 (q, J = 7.57 Hz, 4H) 2.60 - 2.70 (m, 2H) 2.71 - 2.81 (m, 2H) 3.12 (t, J = 6.16 Hz, 2H) 3.61 - 3.70 (m, 2H) 3.87 (s, 3H) 6.52 (dd, J = 8.79, 2.50 Hz, 1H) 6.66 (d, J = 2.50 Hz, 1H) 7.10 - 7.15 (m, 2H)

50

7.19 (s, 1H) 7.64 (s, 1H) 8.11 (d, J = 8.79 Hz, 1H) 8.29 (s, 1H) 9.48 (br. s., 1H)

MS 計算値: 609.3660、MS 実測値: 609.3660

【0329】

実施例4 (変換2)

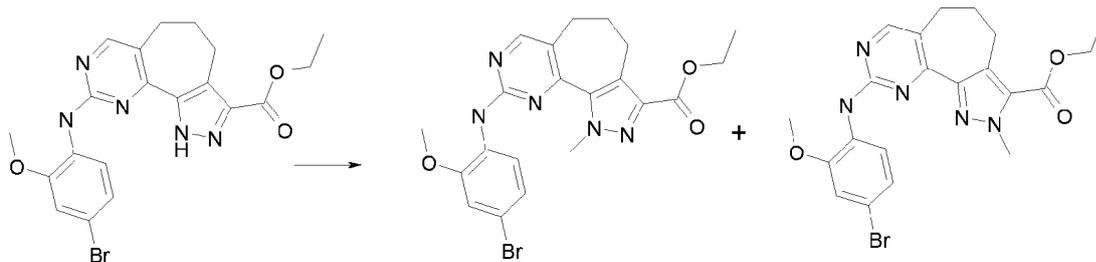
エチル 9 - [(4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) アミノ] - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキシレート

および

エチル 9 - [(4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) アミノ] - 2 - メチル - 2 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキシレート

【0330】

【化85】



エチル 9 - [(4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) アミノ] - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキシレート (0.155 g、0.338 mmol) の DMF (4 mL) 中溶液に、 Cs_2CO_3 (0.165 g、0.506 mmol) およびヨウ化メチル (0.019 mL、0.304 mmol) を添加した。この反応物を室温で1時間攪拌し、溶媒を真空下で除去し、次いで、AcOEt (20 mL) を添加し、有機相を水 (20 mL) で洗浄した。水性部分を AcOEt (20 mL) で抽出した。有機部分を合わせて、 Na_2SO_4 で脱水し、ろ過し、真空中で濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤: AcOEt / ヘキサン 3 / 7) により精製して、0.040 g (25% 収率) の

エチル 9 - [(4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) アミノ] - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキシレート

^1H NMR (401 MHz, DMSO - d_6) ppm 1.30 (t, J = 7.14 Hz, 3H) 1.89 - 2.08 (m, 2H) 2.55 - 2.62 (m, 2H) 2.98 (t, J = 7.07 Hz, 2H) 3.86 (s, 3H) 4.12 (s, 3H) 4.28 (q, J = 7.14 Hz, 2H) 7.15 (dd, J = 8.50, 2.10 Hz, 1H) 7.23 (d, J = 2.10 Hz, 1H) 7.95 (d, J = 8.50 Hz, 1H) 8.29 (s, 1H) 8.40 (s, 1H)

MS 計算値: 472.0979、MS 実測値: 472.0972

および 0.045 g (28% 収率) の

エチル 9 - [(4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) アミノ] - 2 - メチル - 2 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキシレート

^1H NMR (401 MHz, DMSO - d_6) ppm 1.35 (t, J = 7.08 Hz, 3H) 1.89 - 1.98 (m, 2H) 2.68 - 2.76 (m, 2H) 3.05 (t, J = 6.47 Hz, 2H) 3.92 (s, 3H) 4.19 (s, 3H) 4.35 (q, J = 7.08 Hz, 2H) 7.15 (dd, J = 8.67, 2.20 Hz, 1H) 7.20 (d, J = 2.20 Hz, 1H) 7.90 (s, 1H) 8.35 (s, 1H) 8

. 52 (d, J = 8.67 Hz, 1H)

MS 計算値: 472.0979、MS 実測値: 472.0979

を得た。

【0331】

適当な置換誘導体を用いる以外は、この同じ方法によって、以下の化合物を調製した:

エチル 1 - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] - 9 - (メチルスルファニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキシレート

¹H NMR (401 MHz, DMSO - d₆) ppm 1.31 (t, J = 7.08 Hz, 3H) 1.80 - 1.92 (m, 2H) 1.97 - 2.08 (m, 8H) 2.19 (t, J = 7.08 Hz, 2H) 2.57 (s, 3H) 2.58 - 2.63 (m, 2H) 2.97 (t, J = 7.08 Hz, 2H) 4.29 (q, J = 7.08 Hz, 2H) 4.66 (t, J = 7.32 Hz, 2H) 8.60 (s, 1H)

MS 計算値: 390.1958、MS 実測値: 390.1951

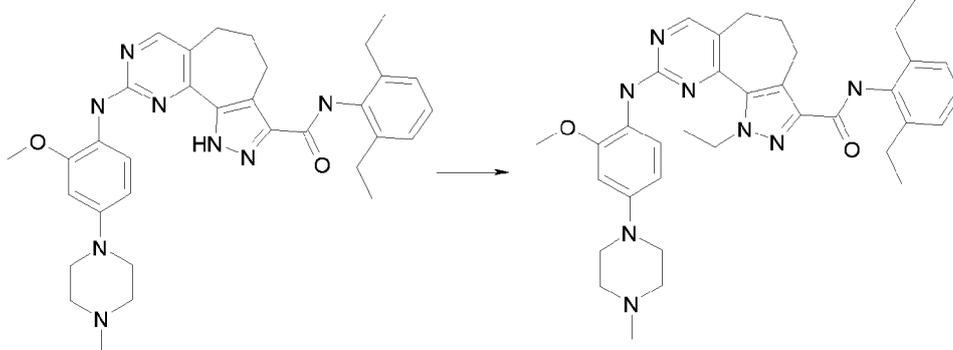
【0332】

実施例 5 (変換 3)

N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 1 - エチル - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (52)

【0333】

【化 86】



N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (0.065 g, 0.11 mmol) の DMF (1.1 mL) 中溶液に、Cs₂CO₃ (0.073 g, 0.22 mmol) およびプロモエタン (0.008 mL, 0.11 mmol) を添加した。この混合物を室温で 12 時間攪拌し、溶媒を真空下で除去し、次いで、DCM (10 mL) を添加し、有機相を水 (2 × 15 mL) で洗浄した。有機部分を、Na₂SO₄ で脱水し、ろ過し、真空中で濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤: DCM / MeOH 95 / 5) により精製して、浅黄色の固体として 30 mg (30%) の表題化合物を得た。

¹H NMR (401 MHz, DMSO - d₆) ppm 1.11 (t, J = 7.51 Hz, 6H) 1.20 (t, J = 7.08 Hz, 3H) 1.87 - 2.01 (m, 2H) 2.26 - 2.43 (m, 4H) 2.52 - 2.58 (m, 7H) 2.58 - 2.71 (m, 2H) 2.96 (t, J = 7.02 Hz, 2H) 3.10 - 3.24 (m, 4H) 3.78 (s, 3H) 4.51 (q, J = 7.08 Hz, 2H) 6.51 (dd, J = 8.67, 2.44 Hz, 1H) 6.65 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.06 - 7.16 (m, 2H) 7.16 - 7.25 (m, 1H) 7.47 (d, J = 8.67 Hz, 1H) 8.11 (s, 1H) 8.32 (s, 1H) 9.40 (s, 1H)

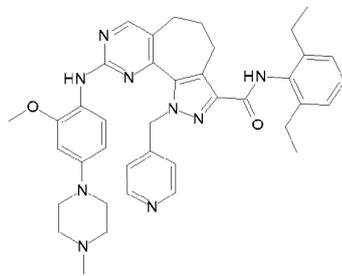
MS 計算値 : 609.3660、MS 実測値 : 609.3666

【0334】

適当な置換誘導体を用いる以外は、この同じ方法によって、以下の化合物を調製した：
N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-{[2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-1-(ピリジン-4-イルメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(53)

【0335】

【化87】



10

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H) 1.85 - 2.00 (m, 2H) 2.25 (s, 3H) 2.44 - 2.50 (m, 4H) 2.52 - 2.60 (m, 6H) 3.07 (t, $J = 6.96$ Hz, 2H) 3.09 - 3.17 (m, 4H) 3.77 (s, 3H) 5.93 (s, 2H) 6.40 (dd, $J = 8.79, 2.56$ Hz, 1H) 6.59 (d, $J = 2.56$ Hz, 1H) 6.90 - 6.97 (m, 2H) 7.06 - 7.15 (m, 2H) 7.17 - 7.25 (m, 1H) 7.47 (d, $J = 8.79$ Hz, 1H) 7.92 (s, 1H) 8.26 (s, 1H) 8.39 - 8.45 (m, 2H) 9.53 (s, 1H)

20

MS 計算値 : 672.3769、MS 実測値 : 672.3759

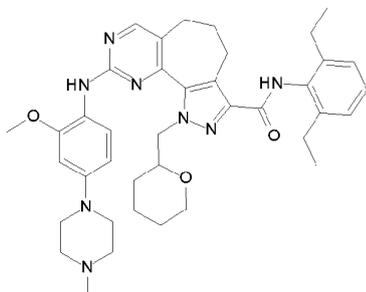
【0336】

N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-{[2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(54)

30

【0337】

【化88】



40

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H) 1.29 - 1.43 (m, 5H) 1.64 - 1.74 (m, 1H) 1.85 - 2.04 (m, 2H) 2.26 (br. s., 3H) 2.45 - 2.52 (m, 4H) 2.55 (q, $J = 7.57$ Hz, 4H) 2.79 - 3.04 (m, 4H) 3.09 - 3.19 (m, 4H) 3.17 - 3.23 (m, 1H) 3.61 - 3.68 (m, 1H) 3.69 - 3.75 (m, 1H) 3.81 (s, 3H) 4.51 - 4.61 (m, 1H) 4.61 - 4.72 (m, 1H) 6.51 (dd, $J = 8.54, 2.45$ Hz, 1H) 6.65 (d, $J = 2.454$ Hz, 1H) 7.02 - 7.16 (m, 2H) 7.16 - 7.26 (m, 1H) 7.62 (d, $J = 8.54$ Hz, 1H) 8.01 (s, 1H) 8

50

. 34 (s, 1H) 9.43 (s, 1H)

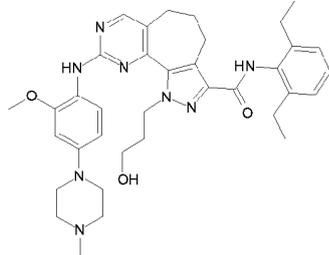
MS 計算値: 679.4079、MS 実測値: 679.4076

【0338】

N-(2,6-ジエチルフェニル)-1-(3-ヒドロキシプロピル)-9-{[2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(55)

【0339】

【化89】



10

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 6H) 1.86 (五重項, J = 6.74 Hz, 2H) 1.91 - 2.04 (m, 2H) 2.25 (s, 3H) 2.47 - 2.52 (m, 4H) 2.56 (q, J = 7.5 Hz, 8H) 2.97 (t, J = 6.74 Hz, 2H) 3.08 - 3.17 (m, 4H) 3.32 - 3.39 (m, 2H) 3.80 (s, 3H) 4.43 - 4.50 (m, 1H) 4.57 - 4.66 (m, 2H) 6.50 (dd, J = 8.67, 2.44 Hz, 1H) 6.64 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.07 - 7.15 (m, 2H) 7.17 - 7.25 (m, 1H) 7.60 (d, J = 8.67 Hz, 1H) 8.08 (s, 1H) 8.32 (s, 1H) 9.43 (s, 1H)

20

MS 計算値: 639.3766、MS 実測値: 639.3769

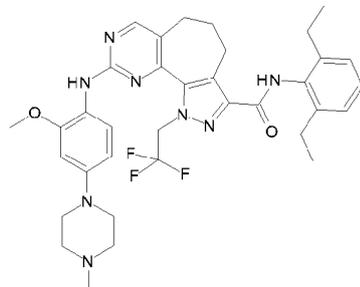
【0340】

N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-{[2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(56)

30

【0341】

【化90】



40

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.110 (t, J = 7.57 Hz, 6H) 1.88 - 2.00 (m, 2H) 2.26 (br. s., 3H) 2.52 - 2.61 (m, 10H) 3.03 (t, J = 7.02 Hz, 2H) 3.10 - 3.20 (m., 4H) 3.77 (s, 3H) 5.67 (q, J = 8.99 Hz, 2H) 6.51 (dd, J = 8.45, 2.44 Hz, 1H) 6.65 (d, J = 2.44 Hz, 1H) 7.10 - 7.15 (m, 2H) 7.18 - 7.25 (m, 1H) 7.40 (d, J = 8.45 Hz, 1H) 8.35 (s, 1H) 8.35 (s, 1H) 9.52 (s, 1H)

MS 計算値: 663.3378、MS 実測値: 663.3370

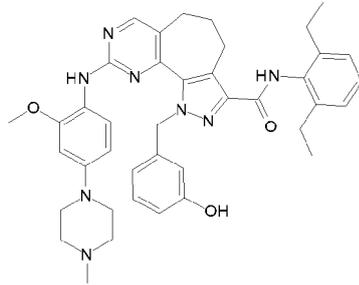
【0342】

50

N - (2 , 6 - ジエチルフェニル) - 1 - (3 - ヒドロキシベンジル) - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (5 7)

【 0 3 4 3 】

【 化 9 1 】



10

^1H NMR (4 0 1 MHz , DMSO - d 6) ppm 1 . 1 1 (t , J = 7 . 5 7 Hz , 6 H) 1 . 9 2 - 2 . 0 2 (m , 2 H) 2 . 4 1 (b r . s . , 3 H) 2 . 5 2 - 2 . 6 0 (m , 6 H) 2 . 6 4 - 2 . 8 3 (m , 4 H) 3 . 0 1 (t , J = 7 . 0 2 Hz , 2 H) 3 . 1 0 - 3 . 2 7 (m , 4 H) 3 . 7 8 (s , 3 H) 5 . 8 4 (s , 2 H) 6 . 3 0 - 6 . 3 3 (m , 1 H) 6 . 3 8 - 6 . 4 4 (m , 1 H) 6 . 4 6 (d d , J = 8 . 5 4 , 2 . 4 4 Hz , 1 H) 6 . 5 8 (d d , J = 8 . 0 6 , 2 . 0 7 Hz , 1 H) 6 . 6 4 (d , J = 2 . 4 4 Hz , 1 H) 7 . 0 3 (t , J = 8 . 0 6 Hz , 1 H) 7 . 0 9 - 7 . 1 5 (m , 2 H) 7 . 1 7 - 7 . 2 3 (m , 1 H) 7 . 5 9 (d , J = 8 . 5 4 Hz , 1 H) 8 . 0 0 (s , 1 H) 8 . 2 8 (s , 1 H) 9 . 3 2 (s , 1 H) 9 . 5 0 (s , 1 H)

20

MS 計算値 : 6 8 7 . 3 7 6 6 、 MS 実測値 : 6 8 7 . 3 7 7 1

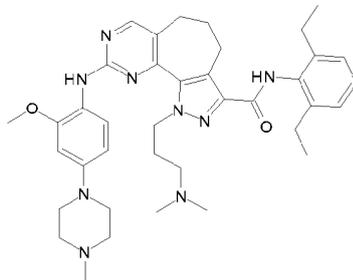
【 0 3 4 4 】

N - (2 , 6 - ジエチルフェニル) - 1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (5 8)

30

【 0 3 4 5 】

【 化 9 2 】



40

^1H NMR (4 0 1 MHz , DMSO - d 6) ppm 1 . 0 9 (t , J = 7 . 5 7 Hz , 6 H) 1 . 8 0 - 1 . 9 9 (m , 4 H) 2 . 3 0 (s , 3 H) 2 . 3 5 - 2 . 4 8 (m , 4 H) 2 . 4 9 - 2 . 6 3 (m , 8 H) 2 . 9 6 (t , J = 7 . 0 8 Hz , 2 H) 3 . 0 8 - 3 . 1 9 (m , 4 H) 3 . 7 7 (s , 3 H) 4 . 5 3 (t , J = 6 . 4 5 Hz , 2 H) 6 . 5 0 (d d , J = 8 . 7 3 , 2 . 4 4 Hz , 1 H) 6 . 6 3 (d , J = 2 . 4 4 Hz , 1 H) 7 . 0 8 - 7 . 1 3 (m , 2 H) 7 . 1 6 - 7 . 2 2 (m , 1 H) 7 . 4 8 (d , J = 8 . 7 3 Hz , 1 H) 8 . 1 0 (s , 1 H) 8 . 3 0 (s , 1 H) 9 . 3 5 (s , 1 H)

MS 計算値 : 6 6 6 . 4 2 3 9 、 MS 実測値 : 6 6 6 . 4 2 3 3

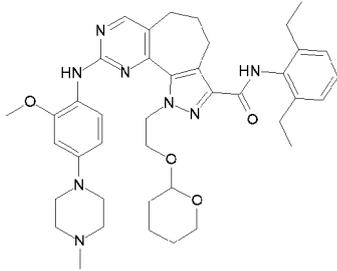
【 0 3 4 6 】

50

N - (2 , 6 - ジエチルフェニル) - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1 - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) エチル] - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (59)

【 0347 】

【 化 93 】



10

^1H NMR (401 MHz , DMSO - d6) ppm 1.11 (t , J = 7.5 Hz , 6 H) 1.16 - 1.47 (m , 6 H) 1.91 - 2.01 (m , 2 H) 2.28 (br. s. , 3 H) 2.48 - 2.59 (m , 10 H) 2.97 (t , J = 7.20 Hz , 2 H) 3.10 - 3.21 (m , 4 H) 3.35 - 3.47 (m , 1 H) 3.57 - 3.66 (m , 1 H) 3.74 - 3.78 (m , 1 H) 3.80 (s , 3 H) 4.37 - 4.42 (m , 1 H) 4.82 (t , J = 5.07 Hz , 2 H) 6.52 (dd , J = 8.67 , 2.44 Hz , 1 H) 6.65 (d , J = 2.44 Hz , 1 H) 7.07 - 7.16 (m , 2 H) 7.17 - 7.23 (m , 1 H) 7.55 (d , J = 8.67 Hz , 1 H) 8.08 (s , 1 H) 8.32 (s , 1 H) 9.44 (s , 1 H)

20

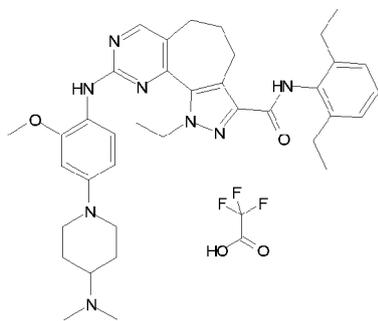
MS 計算値 : 709.4185、MS 実測値 : 709.4171

【 0348 】

N - (2 , 6 - ジエチルフェニル) - 9 - ({ 4 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - メトキシフェニル } アミノ) - 1 - エチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミドトリフルオロアセテート (63)

【 0349 】

【 化 94 】



30

^1H NMR (401 MHz , DMSO - d6) ppm 1.11 (t , J = 7.5 Hz , 6 H) 1.21 (t , J = 7.08 Hz , 3 H) 1.63 - 1.79 (m , 2 H) 1.87 - 1.99 (m , 2 H) 2.00 - 2.19 (m , 2 H) 2.55 (q , J = 7.57 Hz , 4 H) 2.66 - 2.75 (m , 2 H) 2.79 (d , J = 5.00 Hz , 6 H) 2.96 (t , J = 7.08 Hz , 2 H) 3.79 (s , 3 H) 3.81 - 3.87 (m , 2 H) 4.52 (q , J = 7.08 Hz , 2 H) 6.55 (dd , J = 8.73 , 2.50 Hz , 2 H) 6.68 (d , J = 2.50 Hz , 1 H) 7.10 - 7.14 (m , 2 H) 7.17 - 7.21 (m , 1 H) 7.48 (d , J = 8.73 Hz , 1 H) 8.15 (s , 1 H) 8.32 (s , 1 H) 9.39 (s , 1 H) 9.54 (br. s. , 1 H)

40

50

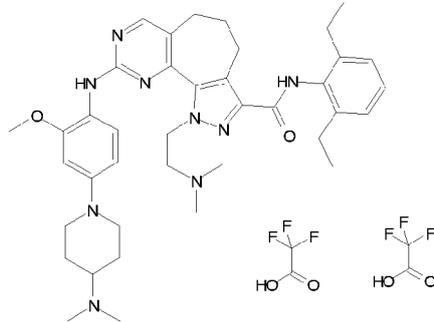
MS 計算値 : 637.3973、MS 実測値 : 637.3961

【0350】

N - (2 , 6 - ジエチルフェニル) - 1 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 9 - ({ 4 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - メトキシフェニル } アミノ) - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミドビス (トリフルオロアセテート) (64)

【0351】

【化95】



10

^1H NMR (401 MHz , DMSO - d6) ppm 1.13 (t , J = 7.5 Hz , 6H) 1.62 - 1.78 (m , 2H) 1.89 - 2.00 (m , 2H) 2.03 - 2.16 (m , 2H) 2.54 - 2.58 (m , 2H) 2.59 (q , J = 7.53 Hz , 4H) 2.67 - 2.74 (m , 2H) 2.80 (d , J = 4.76 Hz , 6H) 2.86 (d , J = 3.91 Hz , 6H) 3.04 (t , J = 6.96 Hz , 2H) 3.80 (s , 3H) 3.82 - 3.91 (m , 2H) 4.94 (t , J = 5.61 Hz , 1H) 6.56 (dd , J = 8.73 , 2.44 Hz , 1H) 6.69 (d , J = 2.44 Hz , 1H) 7.15 - 7.19 (m , 2H) 7.23 - 7.28 (m , 1H) 7.49 (d , J = 8.73 Hz , 1H) 8.27 (s , 1H) 8.33 (s , 1H) 9.10 (br . s . , 1H) 9.50 (s , 1H) 9.63 (br . s . , 1H)

20

MS 計算値 : 680.4395、MS 実測値 : 680.4382

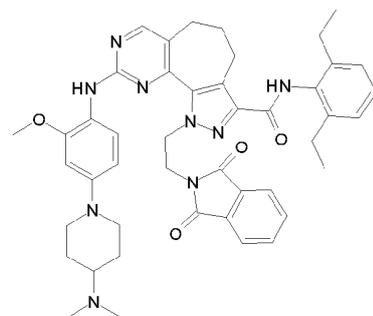
【0352】

N - (2 , 6 - ジエチルフェニル) - 9 - ({ 4 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - メトキシフェニル } アミノ) - 1 - [2 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) エチル] - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (69)

30

【0353】

【化96】



40

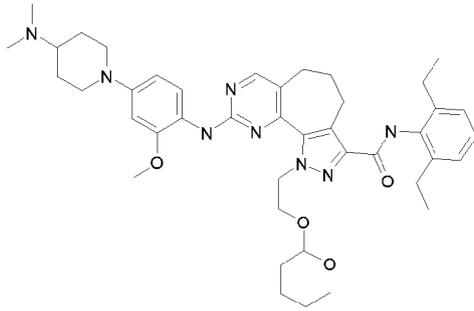
MS 計算値 : 782.4137、MS 実測値 : 782.4117

【0354】

N - (2 , 6 - ジエチルフェニル) - 9 - ({ 4 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - メトキシフェニル } アミノ) - 1 - [2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) エチル] - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 '

50

: 6, 7]シクロヘプタ[1, 2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド
 【0355】
 【化97】



10

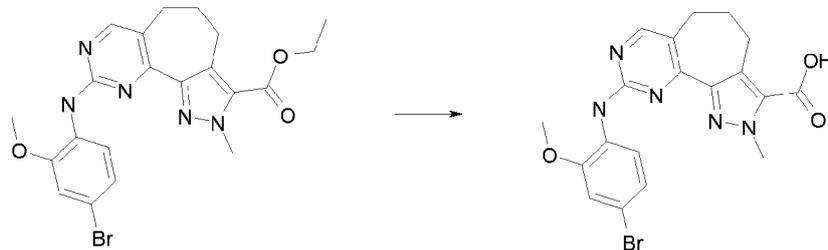
【0356】

実施例6(変換4)

9-[(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-2,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボン酸

【0357】

【化98】



20

エチル 9-[(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル-2,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキシレート(0.250g、0.530mmol)を無水EtOH(5mL)中に懸濁させ、NaOHの2M溶液(0.260mL、0.5当量)によって還流温度で1時間処理した。溶媒を蒸発乾固し、残渣を水に溶解させた。AcOHで処理後、得られた沈殿物をろ取して、白色の固体として表題化合物(190mg、80%収率)を得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (401MHz, DMSO- d_6) ppm 1.86-2.02(m, 2H) 2.65-2.75(m, 2H) 3.05(t, $J=6.47\text{Hz}$, 2H) 3.92(s, 3H) 4.18(s, 3H) 7.15(dd, $J=8.67, 2.20\text{Hz}$, 1H) 7.20(d, $J=2.20\text{Hz}$, 1H) 7.89(s, 1H) 8.34(s, 1H) 8.53(d, $J=8.67\text{Hz}$, 1H) 13.50(s, 1H)

MS計算値: 444.0666、MS実測値: 444.0667

【0358】

適当な置換誘導体を用いる以外は、この同じ方法によって、以下の化合物を調製した: 9-[(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)アミノ]-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボン酸ナトリウム

40

$^1\text{H NMR}$ (401MHz, DMSO- d_6) ppm 1.85-1.97(m, 2H) 2.51-2.54(m, 2H) 3.00(t, $J=7.14\text{Hz}$, 2H) 3.87(s, 3H) 3.98(s, 3H) 7.15(dd, $J=8.54, 2.20\text{Hz}$, 1H) 7.21(d, $J=2.20\text{Hz}$, 1H) 8.03(d, $J=8.54\text{Hz}$, 1H) 8.11(s, 1H) 8.34(s, 1H)

MS計算値: 444.0666、MS実測値: 444.0646

50

【0359】

9 - [(4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) アミノ] - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - イソ
オキサゾロ [4 ' , 5 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボ
ン酸

MS 計算値 : 430.0509、MS 実測値 : 430.0510

【0360】

9 - [(4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) アミノ] - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - イソ
オキサゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボ
ン酸

MS 計算値 : 430.0509、MS 実測値 : 430.0514

10

【0361】

2 - メチル - 9 - { [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 2
, 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d
] ピリミジン - 3 - カルボン酸

【0362】

9 - ({ 2 - メトキシ - 4 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルバモイル] フェ
ニル } アミノ) - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6
, 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボン酸

【0363】

1 - メチル - 9 - (メチルスルファニル) - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4
' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボン酸 (92)

MS 計算値 : 291.0910、MS 実測値 : 291.0922

20

【0364】

1 - メチル - 9 - { [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1
, 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d
] ピリミジン - 3 - カルボン酸

MS 計算値 : 434.2299、MS 実測値 : 434.2306

【0365】

1 - メチル - 9 - [(3 - ニトロフェニル) アミノ] - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピ
ラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボン酸

¹H NMR (401 MHz , DMSO - d6) ppm 1.94 - 2.05 (m ,
2 H) 2.57 - 2.63 (m , 2 H) 2.99 (t , J = 7.08 Hz , 2 H) 4.2
3 (s , 3 H) 7.49 (s , 1 H) 7.59 (t , J = 8.15 Hz , 1 H) 7.80
(dd , J = 8.15 , 2.30 Hz , 1 H) 8.04 - 8.08 (m , 1 H) 8.53
(s , 1 H) 8.86 (t , J = 2.30 Hz , 1 H) 10.13 (s , 1 H) 12.7
0 (br . s , 1 H)

MS 計算値 : 381.1306、MS 実測値 : 381.1313

30

【0366】

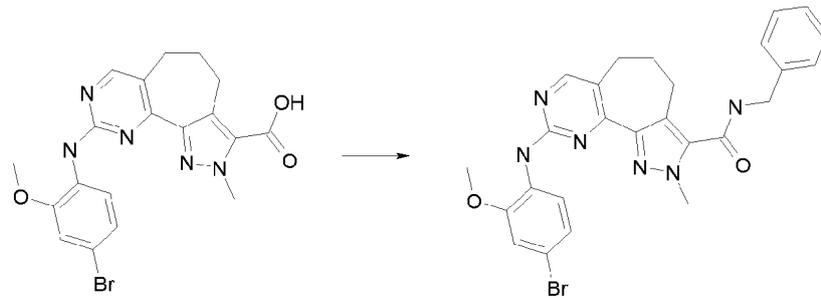
実施例 7 (変換 5)

N - ベンジル - 9 - [(4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) アミノ] - 1 - メチル -
1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 -
d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド

【0367】

40

【化99】



9 - [(4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) アミノ] - 2 - メチル - 2 , 4 , 5 , 6
 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン
 - 3 - カルボン酸カリウム (0 . 0 5 0 g , 0 . 1 1 0 m m o l) の無水DMF (5 . 0
 m L) 中懸濁液を、DIPEA (0 . 0 5 6 m L , 0 . 0 3 3 m m o l) およびTBTU
 (0 . 0 6 5 g , 0 . 2 0 0 m m o l) で処理した。次いで、この混合物をベンジルアミ
 ン (0 . 0 1 5 m L , 0 . 0 1 1 m m o l) で処理した。この反応物を室温で1時間攪拌
 した。反応物を水で希釈し、得られた沈殿物をろ取して、浅黄色の固体として表題化合物
 (0 . 0 4 5 m g , 7 7 % 収率) を得た。

^1H NMR (4 0 1 M H z , D M S O - d 6) p p m 1 . 9 1 - 2 . 0 2 (m ,
 2 H) 2 . 5 4 - 2 . 6 0 (m , 2 H) 3 . 0 1 (t , J = 7 . 1 4 H z , 2 H) 3 . 8
 7 (s , 3 H) 4 . 1 1 (s , 3 H) 4 . 4 2 (d , J = 6 . 3 5 H z , 2 H) 7 . 1 5
 (d d , J = 8 . 5 4 , 2 . 2 0 H z , 1 H) 7 . 1 9 - 7 . 2 5 (m , 3 H) 7 . 2 7
 - 7 . 3 6 (m , 3 H) 7 . 9 8 (d , J = 8 . 5 4 H z , 1 H) 8 . 2 5 (s , 1 H)
 8 . 4 1 (s , 1 H) 8 . 6 4 (t , J = 6 . 3 5 H z , 1 H)

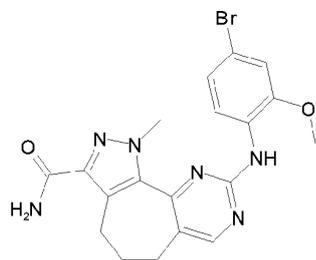
MS 計算値 : 5 3 3 . 1 2 9 5 、 MS 実測値 : 5 3 3 . 1 2 9 2

【0368】

適当な置換誘導体を用いる以外は、この同じ方法によって、以下の化合物を調製した：
 9 - [(4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) アミノ] - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 -
 テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン -
 3 - カルボキサミド (1)

【0369】

【化100】



^1H NMR (4 0 1 M H z , D M S O - d 6) p p m 1 . 9 9 - 2 . 0 2 (m ,
 2 H) 2 . 5 3 - 2 . 6 0 (m , 2 H) 3 . 0 1 (t , J = 7 . 0 2 H z , 2 H) 3 . 8
 7 (s , 3 H) 4 . 0 9 (s , 3 H) 7 . 1 5 (d d , J = 8 . 5 4 , 1 . 8 3 H z , 1
 H) 7 . 1 8 (b r . s . , 1 H) 7 . 2 3 (d , J = 1 . 8 3 H z , 1 H) 7 . 4 2 (b r . s . , 1 H)
 7 . 9 8 (d , J = 8 . 5 4 H z , 1 H) 8 . 2 5 (s , 1 H) 8 .
 4 0 (s , 1 H)

MS 計算値 : 4 4 3 . 0 8 2 6 、 MS 実測値 : 4 4 3 . 0 8 2 9

【0370】

9 - [(4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) アミノ] - 1 - メチル - N - フェニル - 1
 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d
] ピリミジン - 3 - カルボキサミド

【0371】

10

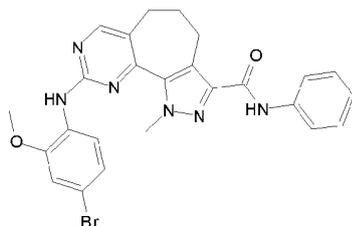
20

30

40

50

【化101】



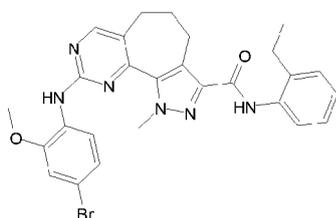
^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.91 - 2.05 (m, 2H) 2.56 - 2.62 (m, 2H) 3.06 (t, $J = 7.08$ Hz, 2H) 3.87 (s, 3H) 4.17 (s, 3H) 7.04 - 7.14 (m, 1H) 7.16 (dd, $J = 8.48$, 2.20 Hz, 1H) 7.24 (d, $J = 2.20$ Hz, 1H) 7.28 - 7.35 (m, 2H) 7.72 - 7.90 (m, 2H) 7.99 (d, $J = 8.48$ Hz, 1H) 8.28 (s, 1H) 8.43 (s, 1H) 10.00 (s, 1H)
MS 計算値: 519.1139、MS 実測値: 519.1116

【0372】

9 - [(4-ブromo-2-メトキシフェニル)アミノ] - N - (2-エチルフェニル) - 1-メチル - 1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン - 3-カルボキサミド

【0373】

【化102】



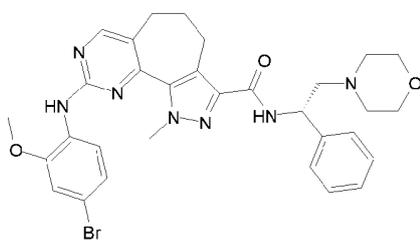
^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.17 (t, $J = 7.57$ Hz, 3H) 1.91 - 2.05 (m, 2H) 2.55 - 2.69 (m, 4H) 3.06 (t, $J = 7.02$ Hz, 2H) 3.87 (s, 3H) 4.16 (s, 3H) 7.13 - 7.22 (m, 3H) 7.24 (d, $J = 2.20$ Hz, 1H) 7.21 - 7.35 (m, 1H) 7.55 - 7.61 (m, 1H) 7.98 (d, $J = 8.54$ Hz, 1H) 8.29 (s, 1H) 8.42 (s, 1H) 9.46 (s, 1H)
MS 計算値: 547.1452、MS 実測値: 547.1439

【0374】

9 - [(4-ブromo-2-メトキシフェニル)アミノ] - 1-メチル - N - [(1S) - 2-(モルホリン-4-イル) - 1-フェニルエチル] - 1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン - 3-カルボキサミド (16)

【0375】

【化103】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.88 - 2.00 (m, 2H) 2.36 - 2.45 (m, 1H) 2.50 - 2.59 (m, 4H) 2.87 (dd

, J = 12.45、9.40 Hz, 1H) 2.96 (t, J = 7.14 Hz, 2H) 3.49 - 3.62 (m, 4H) 3.87 (s, 3H) 4.13 (s, 3H) 5.09 - 5.19 (m, 1H) 7.16 (dd, J = 8.54, 2.14 Hz, 1H) 7.20 - 7.27 (m, 2H) 7.28 - 7.36 (m, 2H) 7.37 - 7.44 (m, 2H) 7.99 (d, J = 8.54 Hz, 1H) 8.25 (s, 1H) 8.36 (d, J = 7.81 Hz, 1H) 8.40 (s, 1H)

MS 計算値: 632.1979、MS 実測値: 632.1982

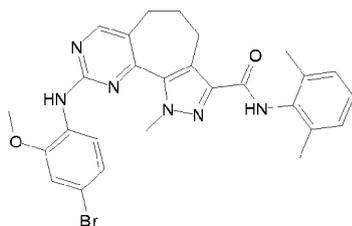
【0376】

9 - [(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)アミノ] - N - (2,6-ジメチルフェニル) - 1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド (17)

10

【0377】

【化104】



¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.90 - 2.03 (m, 2H) 2.18 (s, 6H) 2.55 - 2.64 (m, 2H) 3.03 (t, J = 7.08 Hz, 1H) 3.88 (s, 2H) 4.16 (s, 3H) 7.07 - 7.14 (m, 3H) 7.17 (dd, J = 8.54, 2.20 Hz, 1H) 7.24 (d, J = 2.20 Hz, 1H) 8.00 (d, J = 8.54 Hz, 1H) 8.26 (s, 1H) 8.42 (s, 1H) 9.51 (s, 1H)

20

MS 計算値: 547.1452、MS 実測値: 547.1447

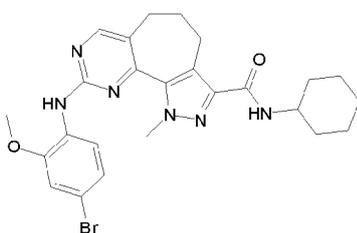
【0378】

9 - [(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)アミノ] - N - シクロヘキシル - 1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド

30

【0379】

【化105】



¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.06 - 1.20 (m, 1H) 1.21 - 1.43 (m, 4H) 1.54 - 1.64 (m, 1H) 1.66 - 1.84 (m, 4H) 1.90 - 2.02 (m, 2H) 2.52 - 2.59 (m, 2H) 3.00 (t, J = 7.14 Hz, 2H) 3.67 - 3.81 (m, 1H) 3.87 (s, 3H) 4.10 (s, 3H) 7.15 (dd, J = 8.54, 2.20 Hz, 1H) 7.22 (d, J = 2.20 Hz, 1H) 7.71 (d, J = 8.42 Hz, 1H) 7.98 (d, J = 8.54 Hz, 1H) 8.25 (s, 1H) 8.40 (s, 1H)

40

MS 計算値: 525.1608、MS 実測値: 525.1599

【0380】

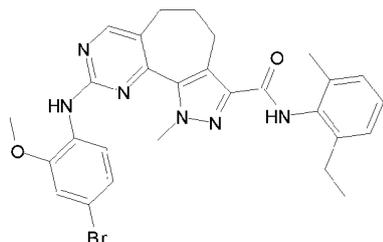
9 - [(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)アミノ] - N - (2-エチル-6-メチルフェニル) - 1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]

50

]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(19)

【0381】

【化106】



10

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) 1.91 - 2.03 (m, 2H) 2.18 (s, 3H) 2.56 (q, $J = 7.57$ Hz, 2H) 2.57 - 2.63 (m, 2H) 3.02 (t, $J = 7.08$ Hz, 2H) 3.88 (s, 3H) 4.16 (s, 3H) 7.08 - 7.19 (m, 3H) 7.24 (d, $J = 2.20$ Hz, 1H) 8.00 (d, $J = 8.54$ Hz, 1H) 8.26 (s, 1H) 8.42 (s, 1H) 9.50 (s, 1H)

MS 計算値: 561.1608、MS 実測値: 561.1600

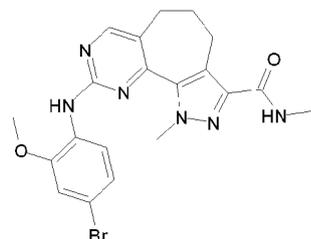
【0382】

9-[(4-プロモ-2-メトキシフェニル)アミノ]-N,1-ジメチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(32)

20

【0383】

【化107】



30

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.84 - 2.03 (m, 2H) 2.53 - 2.59 (m, 2H) 2.73 (d, $J = 4.64$ Hz, 3H) 3.01 (t, $J = 7.08$ Hz, 2H) 3.87 (s, 3H) 4.09 (s, 3H) 7.15 (dd, $J = 8.54, 2.20$ Hz, 1H) 7.22 (d, $J = 2.20$ Hz, 1H) 7.98 (d, $J = 8.54$ Hz, 1H) 8.04 (q, $J = 4.64$ Hz, 1H) 8.24 (s, 1H) 8.40 (s, 1H)

MS 計算値: 457.0982、MS 実測値: 457.0961

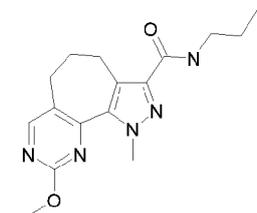
【0384】

9-メトキシ-1-メチル-N-プロピル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド

40

【0385】

【化108】



【0386】

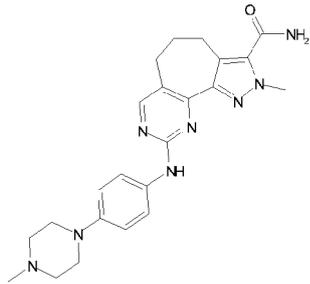
2-メチル-9-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-2

50

, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (9 3)

【 0 3 8 7 】

【 化 1 0 9 】



10

¹H NMR (4 0 1 M H z , D M S O - d 6) p p m 1 . 8 6 - 2 . 0 1 (m , 2 H) 2 . 2 2 (s , 3 H) 2 . 4 0 - 2 . 4 8 (m , 4 H) 2 . 6 0 - 2 . 7 0 (m , 2 H) 2 . 9 0 (t , J = 6 . 5 3 H z , 2 H) 2 . 9 7 - 3 . 1 3 (m , 4 H) 3 . 9 9 (s , 3 H) 6 . 8 2 - 6 . 9 0 (m , 2 H) 7 . 6 7 - 7 . 7 3 (m , 2 H) 7 . 7 6 (b r . s . , 1 H) 7 . 8 3 (b r . s . , 1 H) 8 . 2 4 (s , 1 H) 9 . 2 8 (s , 1 H)

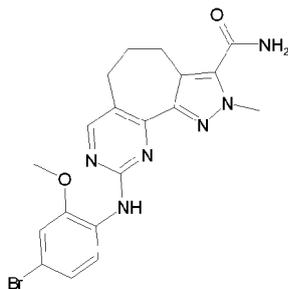
M S 計 算 値 : 4 3 3 . 2 4 5 9 、 M S 実 測 値 : 4 3 3 . 2 4 7 1

【 0 3 8 8 】

9 - [(4 - ブ ロ モ - 2 - メ ト キ シ フ ェ ニ ル) ア ミ ノ] - 2 - メ チ ル - 2 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (9 4)

【 0 3 8 9 】

【 化 1 1 0 】



30

¹H NMR (4 0 1 M H z , D M S O - d 6) p p m 1 . 8 8 - 2 . 0 0 (m , 2 H) 2 . 6 8 - 2 . 7 5 (m , 2 H) 2 . 9 2 (t , J = 6 . 4 7 H z , 2 H) 3 . 9 2 (s , 3 H) 4 . 0 1 (s , 3 H) 7 . 1 4 (d d , J = 8 . 6 7 、 2 . 2 0 H z , 1 H) 7 . 2 0 (d , J = 2 . 2 0 H z , 1 H) 7 . 7 8 (b r . s . , 1 H) 7 . 8 5 (b r . s . , 1 H) 7 . 8 7 (s , 1 H) 8 . 3 3 (s , 1 H) 8 . 5 2 (d , J = 8 . 6 7 H z , 1 H)

M S 計 算 値 : 4 4 3 . 0 8 2 6 、 M S 実 測 値 : 4 4 3 . 0 8 3 8

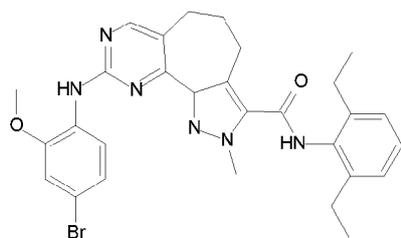
【 0 3 9 0 】

9 - [(4 - ブ ロ モ - 2 - メ ト キ シ フ ェ ニ ル) ア ミ ノ] - N - (2 , 6 - ジ エ チ ル フ ェ ニ ル) - 2 - メ チ ル - 2 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (9 6)

【 0 3 9 1 】

40

【化111】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H) 1.97 - 2.05 (m, 2H) 2.62 (q, $J = 7.57$ Hz, 4H) 2.73 - 2.80 (m, 2H) 3.08 (t, $J = 6.47$ Hz, 2H) 3.93 (s, 3H) 4.06 (s, 3H) 7.15 (dd, $J = 8.67, 2.20$ Hz, 1H) 7.17 - 7.20 (m, 2H) 7.21 (d, $J = 2.20$ Hz, 1H) 7.24 - 7.31 (m, 1H) 7.91 (s, 1H) 8.37 (s, 1H) 8.53 (d, $J = 8.67$ Hz, 1H) 9.85 (s, 1H)

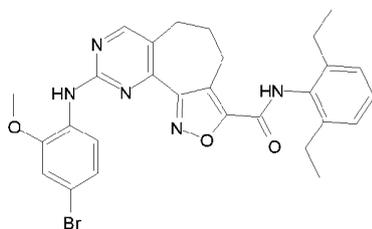
MS 計算値: 575.1765、MS 実測値: 575.1746

【0392】

9 - [(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)アミノ] - N - (2,6-ジエチルフェニル) - 5,6-ジヒドロ-4H-イソキサゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド

【0393】

【化112】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.14 (t, $J = 7.53$ Hz, 6H) 1.92 - 2.02 (m, 2H) 2.58 (q, $J = 7.53$ Hz, 4H) 2.82 - 2.88 (m, 2H) 3.00 (t, $J = 6.10$ Hz, 2H) 3.91 (s, 3H) 7.12 - 7.21 (m, 3H) 7.22 - 7.30 (m, 2H) 8.25 (s, 1H) 8.31 (d, $J = 8.54$ Hz, 1H) 8.50 (s, 1H) 10.30 (s, 1H)

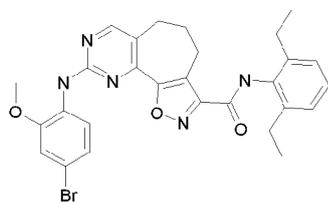
MS 計算値: 562.1449、MS 実測値: 562.1456

【0394】

9 - [(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)アミノ] - N - (2,6-ジエチルフェニル) - 5,6-ジヒドロ-4H-イソキサゾロ[4',5':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド

【0395】

【化113】



【0396】

tert-ブチル [(2S)-2-({[9-({2-メトキシ-4-[(1-メチル

10

20

30

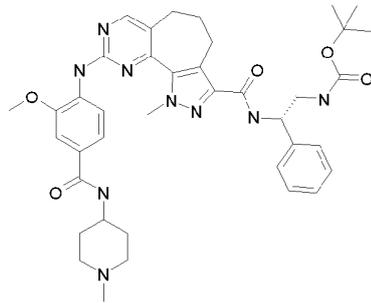
40

50

ピペリジン - 4 - イル) カルバモイル] フェニル} アミノ) - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ[4', 3': 6, 7]シクロヘプタ[1, 2 - d]ピリミジン - 3 - イル] カルボニル} アミノ) - 2 - フェニルエチル] カルバメート

【0397】

【化114】



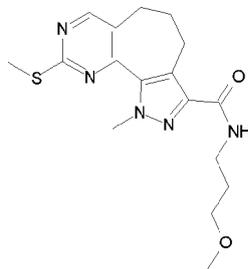
10

【0398】

N - (3 - メトキシプロピル) - 1 - メチル - 9 - (メチルスルファニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ[4', 3': 6, 7]シクロヘプタ[1, 2 - d]ピリミジン - 3 - カルボキサミド

【0399】

【化115】



20

^1H NMR (401 MHz, DMSO - d_6) ppm 1.68 - 1.81 (m, 2H) 1.91 - 2.01 (m, 2H) 2.56 (s, 3H) 2.60 - 2.68 (m, 2H) 3.05 (t, $J = 7.02$ Hz, 2H) 3.17 - 3.32 (m, 7H) 4.18 (s, 3H) 7.20 (br. s., 1H) 8.12 (t, $J = 5.75$ Hz, 1H) 8.56 (s, 1H)

30

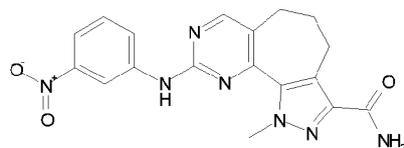
MS 計算値: 362.1645、MS 実測値: 362.1651

【0400】

1 - メチル - 9 - [(3 - ニトロフェニル) アミノ] - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ[4', 3': 6, 7]シクロヘプタ[1, 2 - d]ピリミジン - 3 - カルボキサミド

【0401】

【化116】



40

MS 計算値: 380.1466、MS 実測値: 380.1462

【0402】

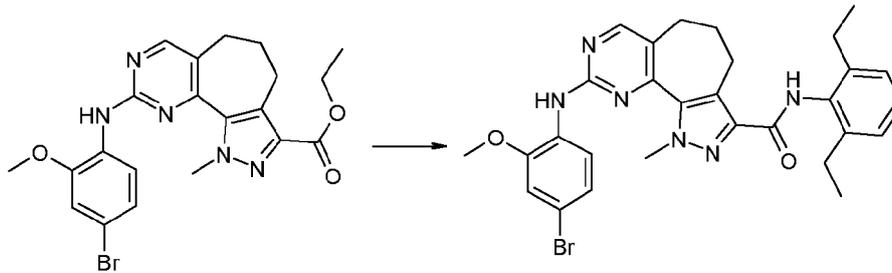
実施例 8 (変換 6)

9 - [(4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) アミノ] - N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ[4', 3': 6, 7]シクロヘプタ[1, 2 - d]ピリミジン - 3 - カルボキサミド (2)

50

【0403】

【化117】



10

2,6-ジエチルアニリン(0.300g、2.01mmol)の無水THF10mL中溶液にアルゴン下、LiN(TMS)₂のTHF中1M溶液(4.02mL、4.02mmol)を0で滴加した。この混合物を0で10分間攪拌し、次いで、無水THF10mL中エチル9-[(4-プロモ-2-メトキシフェニル)アミノ]-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキシレート(0.300g、0.67mmol)を0で滴加した。氷浴を取り除き、この混合物を室温で1時間攪拌した。水(20mL)を添加し、この混合物をAcOEt(2×30mL)で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、溶媒を蒸発乾固した。粗固体をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィ(溶離剤:AcOEt/シクロヘキサン 1/1)により精製して、白色の固体として0.350g(95%収率)の表題化合物を得た。

20

¹H NMR(401MHz, DMSO-d₆) ppm 1.11(t, J=7.49Hz, 6H) 1.91-2.02(m, 2H) 2.55(q, J=7.49Hz, 4H) 2.57-2.73(m, 2H) 3.02(t, J=7.02Hz, 2H) 3.88(s, 3H) 4.16(s, 3H) 7.09-7.14(m, 2H) 7.15-7.23(m, 2H) 7.24(d, J=2.20Hz, 1H) 8.00(d, J=8.67Hz, 1H) 8.26(s, 1H) 8.42(s, 1H) 9.51(s, 1H)

MS計算値:575.1765、MS実測値:575.1761

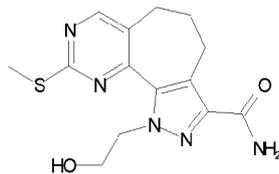
【0404】

適当な置換誘導体を用いる以外は、この同じ方法によって、以下の化合物を調製した: 1-(2-ヒドロキシエチル)-9-(メチルスルファニル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(84)

30

【0405】

【化118】



40

¹H NMR(401MHz, DMSO-d₆) ppm 1.95-2.05(m, 2H) 2.56(s, 3H) 2.56-2.61(m, 2H) 2.97(t, J=7.20Hz, 2H) 3.71(q, J=5.94Hz, 2H) 4.67(t, J=5.94Hz, 2H) 4.74(t, J=5.94Hz, 1H) 7.22(br.s., 1H) 7.48(br.s., 1H) 8.58(s, 1H)

MS計算値:320.1176、MS実測値:320.1174

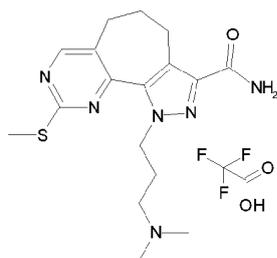
【0406】

1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-9-(メチルスルファニル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミドトリフルオロアセテート(31)

50

【0407】

【化119】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.00 (m, $J = 5.8$ Hz, 2H) 2.17 - 2.28 (m, 2H) 2.57 (s, 3H) 2.60 - 2.65 (m, 2H) 2.78 (d, $J = 4.88$ Hz, 6H) 3.02 (t, $J = 7.14$ Hz, 2H) 3.07 - 3.15 (m, 2H) 4.61 (t, $J = 6.65$ Hz, 2H) 7.34 (br. s., 1H) 7.45 (br. s., 1H) 8.61 (s, 1H) 9.30 (br. s., 1H)

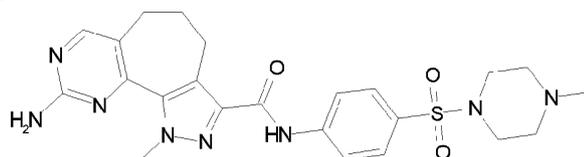
MS 計算値: 361.1805、MS 実測値: 361.1809

【0408】

9 - アミノ - 1 - メチル - N - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル] フェニル } - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド

【0409】

【化120】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.58 - 1.67 (m, 3H) 1.94 - 2.04 (m, 2H) 2.10 - 2.20 (m, 2H) 2.32 - 2.45 (m, 4H) 2.78 - 2.95 (m, 4H) 3.03 (t, $J = 7.02$ Hz, 2H) 4.21 (s, 3H) 7.63 - 7.71 (m, 2H) 7.94 - 8.05 (m, 2H) 8.51 (s, 1H) 10.12 (s, 1H)

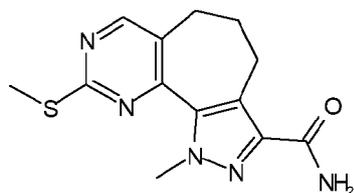
MS 計算値: 497.2078、MS 実測値: 497.2060

【0410】

1 - メチル - 9 - (メチルスルファニル) - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (47)

【0411】

【化121】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.89 - 2.01 (m, 2H) 2.56 (s, 3H) 2.60 - 2.67 (m, 2H) 3.05 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H) 4.18 (s, 3H) 7.20 (br. s., 1H) 7.46 (br. s., 1H) 8.55 (s, 1H)

10

20

30

40

50

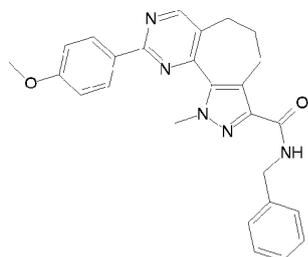
MS 計算値 : 290.1070、MS 実測値 : 290.1071

【0412】

N - ベンジル - 9 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド

【0413】

【化122】



10

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.96 - 2.05 (m, 2H) 2.68 - 2.79 (m, 2H) 3.11 (t, $J = 7.02$ Hz, 2H) 3.84 (s, 3H) 4.33 (s, 3H) 4.43 (d, $J = 6.35$ Hz, 2H) 7.07 - 7.12 (m, 2H) 7.19 - 7.28 (m, 1H) 7.30 - 7.35 (m, 4H) 8.36 - 8.39 (m, 2H) 8.70 (t, $J = 6.35$ Hz, 1H) 8.76 (s, 1H)

20

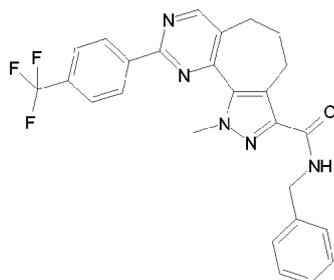
MS 計算値 : 440.2081、MS 実測値 : 440.2066

【0414】

N - ベンジル - 1 - メチル - 9 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド

【0415】

【化123】



30

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.97 - 2.08 (m, 2H) 2.75 - 2.85 (m, 2H) 3.13 (t, $J = 6.96$ Hz, 2H) 4.34 (s, 3H) 4.44 (d, $J = 6.35$ Hz, 2H) 7.20 - 7.26 (m, 1H) 7.29 - 7.36 (m, 4H) 7.88 - 7.96 (m, 2H) 8.59 - 8.66 (m, 2H) 8.72 (t, $J = 6.23$ Hz, 1H) 8.89 (s, 1H)

40

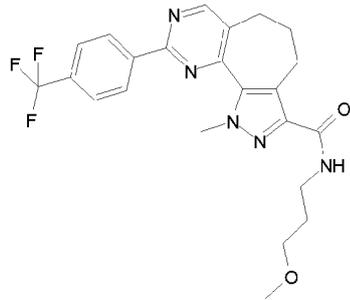
MS 計算値 : 478.1849、MS 実測値 : 478.1838

【0416】

N - (3 - メトキシプロピル) - 1 - メチル - 9 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド

【0417】

【化124】



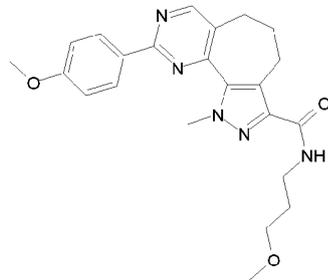
^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.75 (m, 2H) 1.97 - 2.10 (m, 2H) 2.73 - 2.83 (m, 2H) 3.12 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H) 3.25 (s, 3H) 3.28 - 3.32 (m, 2H) 3.38 (t, $J = 6.29$ Hz, 2H) 4.33 (s, 3H) 7.88 - 7.95 (m, 2H) 8.15 (t, $J = 5.86$ Hz, 1H) 8.59 - 8.66 (m, 2H) 8.89 (s, 1H)
MS 計算値: 460.1955、MS 実測値: 460.1943

【0418】

9-(4-メトキシフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド

【0419】

【化125】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.75 (m, 2H) 1.95 - 2.05 (m, 2H) 2.68 - 6.78 (m, 2H) 3.09 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H) 3.25 (s, 3H) 3.27 - 3.34 (m, 2H) 3.38 (t, $J = 3.23$ Hz, 2H) 3.85 (s, 3H) 4.32 (s, 3H) 7.06 - 7.12 (m, 2H) 8.14 (t, $J = 5.86$ Hz, 1H) 8.34 - 8.40 (m, 2H) 8.76 (s, 1H)

MS 計算値: 422.2187、MS 実測値: 422.2179

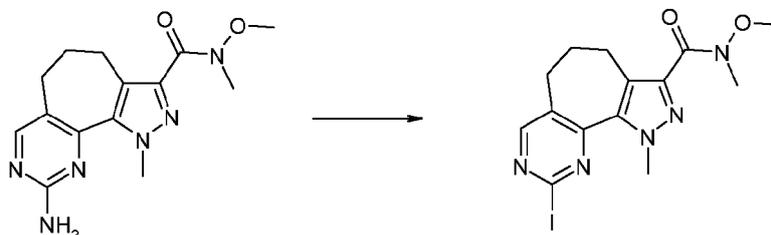
【0420】

実施例9(変換8ステップ1)

9-ヨード-N-メトキシ-N,1-ジメチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド

【0421】

【化126】



N-メトキシ-N,1-ジメチル-8-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾ

ロ[4', 3': 6, 7]シクロヘプタ[1, 2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(100 mg、0.33 mmol)、ヨウ化セシウム(103 mg、0.39 mmol)、ヨウ素(50 mg、0.2 mmol)、ヨウ化銅(I)(23 mg、0.12 mmol)、イソアミルニトリル(75 μ L、0.56 mmol)のDME(2 mL)中混合物を、70 で24時間撹拌した。次いで、Na₂S₂O₅の水溶液(5 mL)およびDCMを添加し、層を分離した。有機相をNa₂SO₄で最終的に脱水し、蒸発させた。粗製物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/AcOEt: 4/6)により精製して、24 mg(18%収率)の表題化合物を得た。

¹H NMR(401 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.91-2.00(m, 2H) 2.64-2.71(m, 2H) 2.84(t, J=6.90 Hz, 2H) 3.27(s, 3H) 3.71(s, 3H) 4.13(s, 3H) 8.47(s, 1H)

MS計算値: 414.0422、MS実測値: 414.0419

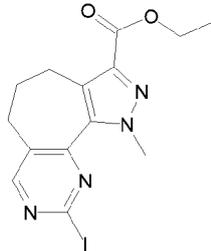
【0422】

適当な置換誘導体を用いる以外は、この同じ方法によって、以下の化合物を調製した:

エチル 9-ヨード-1-メチル-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[4', 3': 6, 7]シクロヘプタ[1, 2-d]ピリミジン-3-カルボキシレート

【0423】

【化127】



¹H NMR(401 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.30(t, J=7.08 Hz, 3H) 1.90-2.02(m, 2H) 2.63-2.73(m, 2H) 3.04(t, J=6.90 Hz, 2H) 4.16(s, 3H) 4.29(q, J=7.08 Hz, 2H) 8.48(s, 1H)

MS計算値: 399.0313、MS実測値: 399.0323

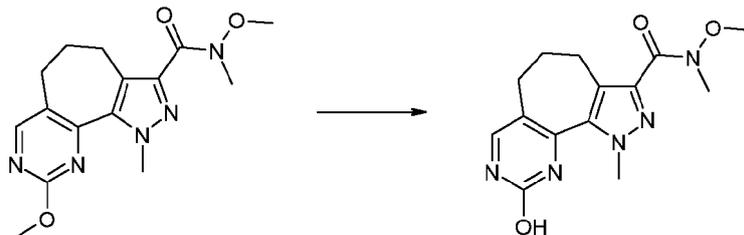
【0424】

実施例10(変換12ステップ1)

9-ヒドロキシ-N-メトキシ-N, 1-ジメチル-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[4', 3': 6, 7]シクロヘプタ[1, 2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド

【0425】

【化128】



N, 9-ジメトキシ-N, 1-ジメチル-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピラゾロ[4', 3': 6, 7]シクロヘプタ[1, 2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(583 mg、1.8 mmol)のCH₃CN(35 mL)中溶液に、ヨウ化ナトリウム(550 mg、3.67 mmol)およびトリメチルシリルクロリド(0.525 mL、4.14 mmol)を順に添加した。混合物をアルゴン雰囲気下、室温で24時間撹拌し、次いで、第2の部分のヨウ化ナトリウム(275 mg、1.8 mmol)およびトリメチルシ

10

20

30

40

50

リルクロリド (0.276 mL、2.1 mmol) を順に添加した。24 時間後、溶媒を蒸発させ、残渣を DCM / MeOH (4 / 1) の混合物によって溶解させ、Na₂S₂O₃ の飽和水溶液で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水した。残渣を MeOH から結晶化させて、452 mg (83% 収率) の白色の固体を得た。

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.85 - 2.01 (m, 2H) 2.63 - 2.70 (m, 2H) 2.82 (t, J = 7.02 Hz, 2H) 3.71 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 3.97 (s, 3H) 4.22 (s, 3H) 7.36 (s, 1H) 8.52 (s, 1H)

MS 計算値: 318.1561、MS 実測値: 318.1553

【0426】

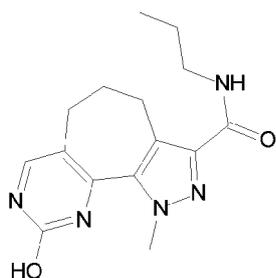
10

適当な置換誘導体を用いる以外は、この同じ方法によって、以下の化合物を調製した:

9-ヒドロキシ-1-メチル-N-プロピル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド

【0427】

【化129】



20

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.86 (t, J = 7.45 Hz, 3H) 1.43 - 1.56 (m, 2H) 1.83 - 1.96 (m, 2H) 2.38 - 2.46 (m, 2H) 3.00 (t, J = 7.08 Hz, 2H) 3.12 - 3.21 (m, 2H) 4.12 (s, 3H) 7.90 (br. s., 1H) 8.08 (br. s., 1H) 11.81 (s, 1H)

MS 計算値: 302.1612、MS 実測値: 302.1611

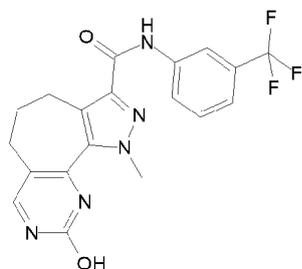
【0428】

30

9-ヒドロキシ-1-メチル-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド

【0429】

【化130】



40

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.89 - 2.04 (m, 2H) 2.54 - 2.62 (m, 2H) 2.99 (t, J = 7.08 Hz, 2H) 4.19 (s, 3H) 7.25 - 7.31 (m, 1H) 7.54 (t, J = 8.06 Hz, 1H) 7.96 (d, J = 8.06 Hz, 1H) 8.23 (s, 1H) 8.49 (s, 1H) 9.92 (s, 1H)

MS 計算値: 404.1329、MS 実測値: 404.1313

【0430】

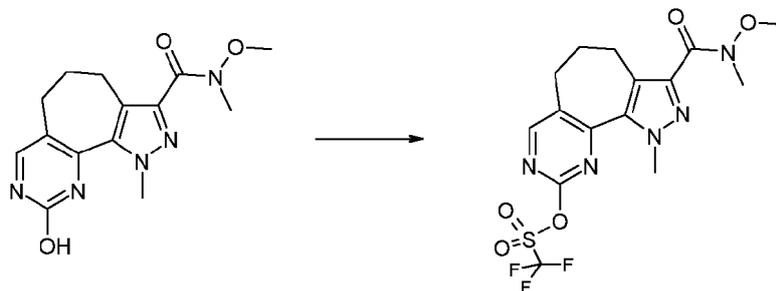
50

実施例 11 (変換 12 ステップ 2)

3 - [メトキシ(メチル)カルバモイル] - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ[4', 3': 6, 7]シクロヘプタ[1, 2-d]ピリミジン - 9 - イルトリフルオロメタンスルホネート

【0431】

【化131】



10

9 - ヒドロキシ - N - メトキシ - N, 1 - ジメチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ[4', 3': 6, 7]シクロヘプタ[1, 2-d]ピリミジン - 3 - カルボキサミド (452 mg, 1.49 mmol) および TEA (0.415 mL, 2.98 mmol) の乾燥 DCM (36 mL) 中溶液を、-78 で 5 時間攪拌した。次いで、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.190 mL, 1.78 mmol) を添加した。反応物を一晩攪拌し、温度を室温に上昇させ；次いで、それを NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、蒸発させた。粗製物を Et₂O と一緒に粉碎し、ろ取して、440 mg の白色の固体 (68% 収率) を得た。

20

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.94 - 2.04 (m, 2H) 2.79 - 2.86 (m, 2H) 2.89 (t, J = 6.90 Hz, 2H) 3.31 (s, 3H) 3.71 (s, 3H) 4.16 (s, 3H) 8.87 (s, 1H)

MS 計算値: 436.0897、MS 実測値: 436.0894

【0432】

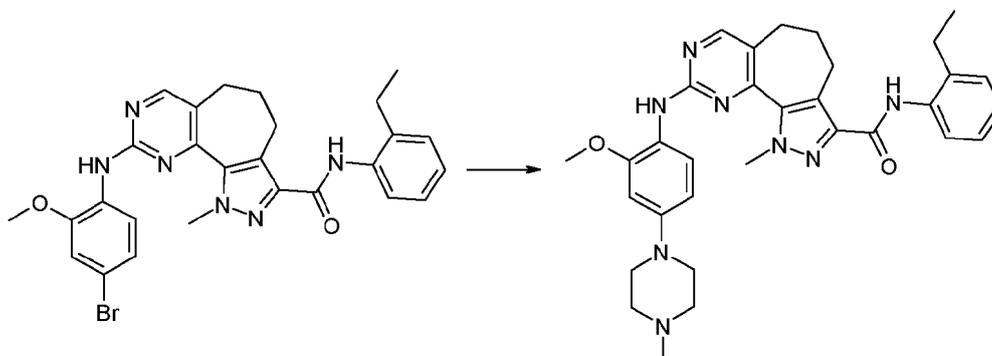
実施例 12 (変換 14)

N - (2 - エチルフェニル) - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ[4', 3': 6, 7]シクロヘプタ[1, 2-d]ピリミジン - 3 - カルボキサミド (15)

30

【0433】

【化132】



40

THF (1 mL) 中 Pd₂(dba)₃ (0.002 g, 0.002 mmol)、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' - (N, N - ジメチルアミノ) - ビフェニル (0.002 g, 0.005 mmol)、9 - [(4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) アミノ] - N - (2 - エチルフェニル) - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ[4', 3': 6, 7]シクロヘプタ[1, 2-d]ピリミジン - 3 - カルボキサミド (0.040 g, 0.07 mmol) を、アルゴンでフラッシュした丸底フラスコに入れた。

50

フラスコを排気し、アルゴンを充填し戻した。LiN(TMS)₂ 溶液 (THF 中 1 M、0.9 mL) および N-メチルピペラジン (0.030 mL、0.30 mmol) を添加し、この反応混合物を 85 °C で 0.5 時間加熱した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。粗固体をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤: DCM / MeOH 95 / 5) により精製して、黄色の固体として 0.040 g (95% 収率) の表題化合物を得た。

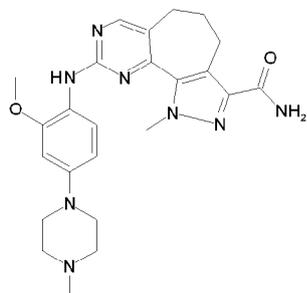
¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.17 (t, J = 7.51 Hz, 3H) 1.88 - 2.03 (m, 2H) 2.25 (s, 3H) 2.53 - 2.59 (m, 2H) 2.64 (q, J = 7.51 Hz, 2H) 3.05 (t, J = 7.08 Hz, 2H) 3.10 - 3.19 (m, 4H) 3.79 (s, 3H) 4.07 (s, 3H) 6.51 (dd, J = 8.67, 2.56 Hz, 1H) 6.63 (d, J = 2.56 Hz, 1H) 7.10 - 7.25 (m, 2H) 7.27 (dd, J = 7.38, 1.77 Hz, 1H) 7.53 (d, J = 8.67 Hz, 1H) 7.59 (dd, J = 7.75, 1.40 Hz, 1H) 8.12 (s, 1H) 8.30 (s, 1H) 9.41 (s, 1H)
MS 計算値: 567.3191、MS 実測値: 567.3173

【0434】

適当な置換誘導体を用いる以外は、この同じ方法によって、以下の化合物を調製した:
9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (3)

【0435】

【化133】



¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.86 - 1.99 (m, 2H) 2.25 (s, 3H) 2.51 - 2.56 (m, 6H) 3.00 (t, J = 7.08 Hz, 2H) 3.09 - 3.17 (m, 4H) 3.78 (s, 3H) 4.00 (s, 3H) 6.49 (dd, J = 8.79, 2.56 Hz, 1H) 6.62 (d, J = 2.56 Hz, 1H) 7.16 (br. s., 1H) 7.37 (br. s., 1H) 7.53 (d, J = 8.79 Hz, 1H) 8.07 (s, 1H) 8.28 (s, 1H)
MS 計算値: 463.2565、MS 実測値: 463.2553

【0436】

N - (2 , 6 - ジエチルフェニル) - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (4)

【0437】

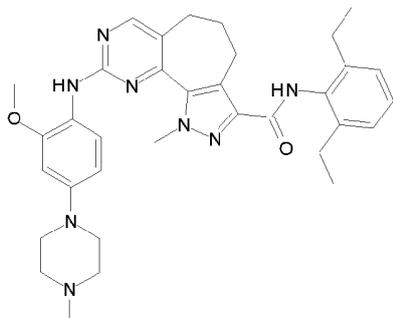
10

20

30

40

【化134】



10

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H) 1.86 - 1.99 (m, 2H) 2.30 (br. s., 3H) 2.52 - 2.60 (m, 6H) 3.00 (t, $J = 7.02$ Hz, 2H) 3.10 - 3.21 (m, 4H) 3.79 (s, 3H) 4.07 (s, 3H) 6.52 (dd, $J = 8.67$, 2.44 Hz, 1H) 6.64 (d, $J = 2.44$ Hz, 1H) 7.03 - 7.16 (m, 2H) 7.16 - 7.27 (m, 1H) 7.56 (d, $J = 8.67$ Hz, 1H) 8.10 (s, 1H) 8.30 (s, 1H) 9.45 (s, 1H)

MS 計算値: 595.3504、MS 実測値: 595.3499

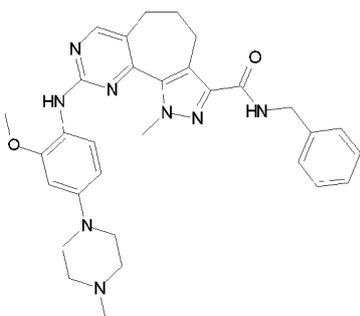
【0438】

N-ベンジル-9- {[2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(7)

20

【0439】

【化135】



30

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.85 - 1.99 (m, 2H) 2.23 (s, 3H) 2.43 - 2.48 (m, 4H) 2.51 - 2.56 (m, 2H) 3.00 (t, $J = 7.08$ Hz, 2H) 3.08 - 3.17 (m, 4H) 3.78 (s, 3H) 4.02 (s, 3H) 4.41 (d, $J = 6.23$ Hz, 2H) 6.49 (dd, $J = 8.67$, 2.56 Hz, 1H) 6.62 (d, $J = 2.56$ Hz, 1H) 7.18 - 7.26 (m, 1H) 7.27 - 7.34 (m, 4H) 7.53 (d, $J = 8.67$ Hz, 1H) 8.08 (s, 1H) 8.28 (s, 1H) 8.59 (t, $J = 6.23$ Hz, 1H)

40

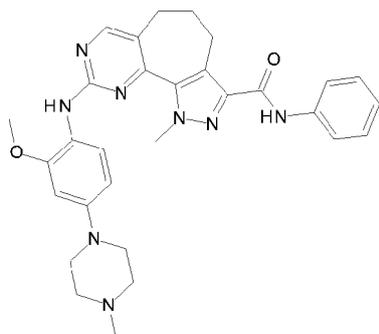
MS 計算値: 553.3034、MS 実測値 553.3019

【0440】

9- {[2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-1-メチル-N-フェニル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(8)

【0441】

【化136】



¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.82 - 2.04 (m, 2H) 2.25 (s, 3H) 2.50 - 2.53 (m, 4H) 2.53 - 2.61 (m, 2H) 3.05 (t, J = 7.02 Hz, 2H) 3.10 - 3.18 (m, 4H) 3.78 (s, 3H) 4.08 (s, 3H) 6.50 (dd, J = 8.67, 2.56 Hz, 1H) 6.63 (d, J = 2.56 Hz, 1H) 6.87 - 7.16 (m, 1H) 7.23 - 7.38 (m, 2H) 7.53 (d, J = 8.67 Hz, 1H) 7.70 - 7.89 (m, 2H) 8.12 (s, 1H) 8.30 (s, 1H) 9.95 (s, 1H)

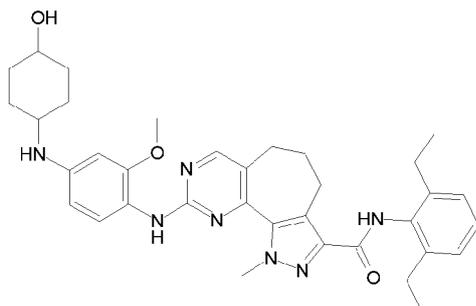
MS 計算値: 539.2878、MS 実測値 539.2855

【0442】

N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-({4-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]-2-メトキシフェニル}アミノ)-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(9)

【0443】

【化137】



¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.10 (t, J = 7.57 Hz, 6H) 1.13 - 1.21 (m, 2H) 1.22 - 1.35 (m, 2H) 1.79 - 1.88 (m, 2H) 1.88 - 2.01 (m, 4H) 2.52 - 2.58 (m, 6H) 3.00 (t, J = 7.02 Hz, 2H) 3.09 - 3.21 (m, 1H) 3.39 - 3.48 (m, 1H) 3.69 (s, 3H) 4.02 (s, 3H) 4.51 (d, J = 4.39 Hz, 1H) 5.22 (d, J = 8.18 Hz, 1H) 6.14 (dd, J = 8.61, 2.32 Hz, 1H) 6.29 (d, J = 2.32 Hz, 1H) 7.06 - 7.13 (m, 2H) 7.16 - 7.25 (m, 2H) 8.00 (s, 1H) 8.24 (s, 1H) 9.43 (s, 1H)

MS 計算値: 610.3500、MS 実測値 610.3483

【0444】

N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-[(4-{[3-(ジメチルアミノ)プロピル](メチル)アミノ}-2-メトキシフェニル)アミノ]-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(10)

【0445】

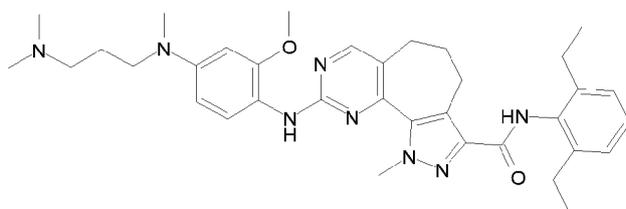
10

20

30

40

【化138】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H) 1.64 (五重項, $J = 7.02$ Hz, 2H) 1.86 - 1.98 (m, 2H) 2.13 (s, 6H) 2.23 (t, $J = 6.90$ Hz, 1H) 2.51 - 2.60 (m, 6H) 2.89 (s, 3H) 3.00 (t, $J = 6.90$ Hz, 2H) 3.28 - 3.36 (m, 4H) 3.76 (s, 3H) 4.04 (s, 3H) 6.29 (dd, $J = 8.67, 2.56$ Hz, 1H) 6.39 (d, $J = 2.56$ Hz, 1H) 7.05 - 7.15 (m, 2H) 7.15 - 7.23 (m, 1H) 7.37 (d, $J = 8.67$ Hz, 1H) 8.05 (s, 1H) 8.26 (s, 1H) 9.42 (s, 1H)

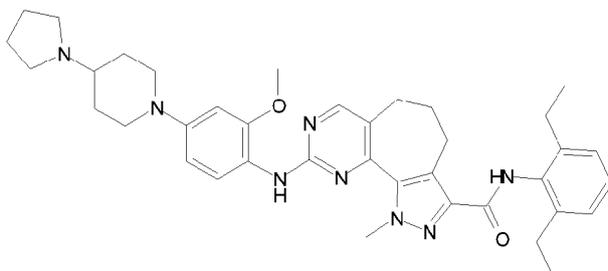
MS 計算値: 611.3817、MS 実測値 611.3798

【0446】

N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-({2-メトキシ-4-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(11)

【0447】

【化139】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H) 1.42 - 1.60 (m, 2H) 1.64 - 1.75 (m, 4H) 1.83 - 2.00 (m, 4H) 2.05 - 2.19 (m, 1H) 2.52 - 2.59 (m, 8H) 2.67 - 2.77 (m, 2H) 3.00 (t, $J = 7.02$ Hz, 2H) 3.56 - 3.65 (m, 2H) 3.78 (s, 3H) 4.07 (s, 3H) 6.51 (dd, $J = 8.67, 2.56$ Hz, 1H) 6.63 (d, $J = 2.56$ Hz, 1H) 7.04 - 7.14 (m, 2H) 7.16 - 7.24 (m, 1H) 7.53 (d, $J = 8.67$ Hz, 1H) 8.09 (s, 1H) 8.29 (s, 1H) 9.45 (s, 1H)

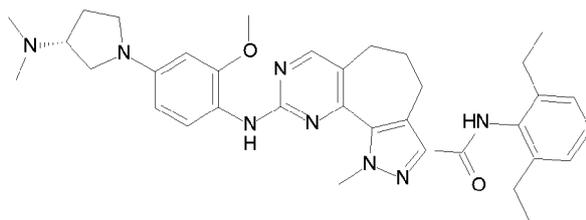
MS 計算値: 649.3973、MS 実測値: 649.3962

【0448】

N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-({4-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-2-メトキシフェニル}アミノ)-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(12)

【0449】

【化140】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H) 1.76 - 1.86 (m, 1H) 2.10 - 2.18 (m, 1H) 2.21 (s, 6H) 2.52 - 2.60 (m, 6H) 2.75 - 2.86 (m, 1H) 3.00 (t, $J = 7.02$ Hz, 2H) 3.05 (t, $J = 9.03$ Hz, 1H) 3.34 - 3.41 (m, 2H) 3.45 (dd, $J = 9.03, 7.20$ Hz, 1H) 3.77 (s, 3H) 4.05 (s, 3H) 6.12 (dd, $J = 8.54, 2.45$ Hz, 1H) 6.21 (d, $J = 2.45$ Hz, 1H) 7.09 - 7.14 (m, 2H) 7.15 - 7.24 (m, 1H) 7.37 (d, $J = 8.54$ Hz, 1H) 8.04 (s, 1H) 8.25 (s, 1H) 9.43 (s, 1H)

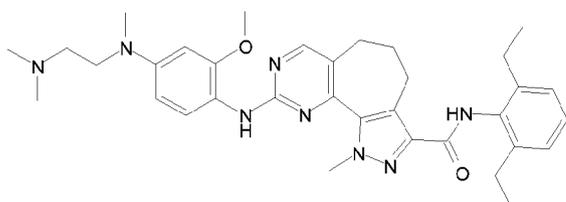
MS 計算値: 609.3660、MS 実測値: 609.3638

【0450】

N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-[(4-{[2-(ジメチルアミノ)エチル(メチル)アミノ]-2-メトキシフェニル}アミノ)-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(13)

【0451】

【化141】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H) 1.84 - 1.98 (m, 2H) 2.19 (s, 6H) 2.39 (t, $J = 6.96$ Hz, 2H) 2.51 - 2.60 (m, 8H) 2.92 (s, 3H) 3.00 (t, $J = 6.96$ Hz, 2H) 3.42 (t, $J = 7.32$ Hz, 2H) 3.76 (s, 3H) 4.04 (s, 3H) 6.28 (dd, $J = 8.67, 2.44$ Hz, 1H) 6.36 (d, $J = 2.44$ Hz, 1H) 7.08 - 7.14 (m, 2H) 7.16 - 7.23 (m, 1H) 7.37 (d, $J = 8.67$ Hz, 1H) 8.06 (s, 1H) 8.26 (s, 1H) 9.43 (s, 1H)

MS 計算値: 597.3660、MS 実測値: 597.3634

【0452】

N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-({4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-2-メトキシフェニル}アミノ)-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(14)

【0453】

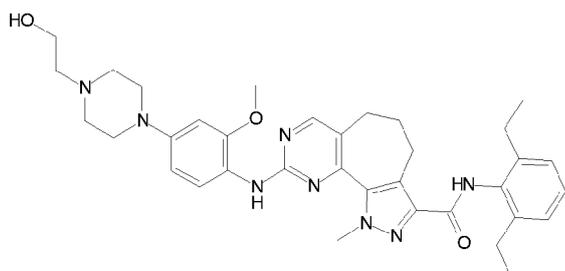
10

20

30

40

【化142】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.10 (t, $J = 7.5$ 10
 7 Hz, 6H) 1.88 - 2.00 (m, 2H) 2.44 (t, $J = 6.29$ Hz, 2H
) 2.52 - 2.61 (m, 10H) 3.00 (t, $J = 7.02$ Hz, 2H) 3.09
 - 3.16 (m, 4H) 3.54 (q, $J = 6.29$ Hz, 2H) 3.79 (s, 3H)
 4.07 (s, 2H) 4.41 (t, $J = 5.25$ Hz, 1H) 6.50 (dd, $J = 8$
 .79、2.50 Hz, 1H) 6.63 (d, $J = 2.50$ Hz, 1H) 7.07 - 7.
 14 (m, 2H) 7.17 - 7.23 (m, 1H) 7.54 (d, $J = 8.79$ Hz, 1
 H) 8.10 (s, 1H) 8.30 (s, 1H) 9.45 (s, 1H)

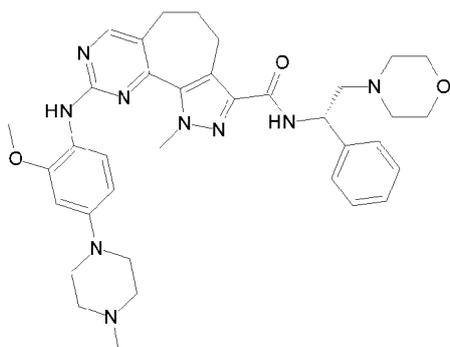
MS 計算値: 625.3609、MS 実測値: 625.3602

【0454】

9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 20
 1 - メチル - N - [(1 S) - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 1 - フェニルエチル] -
 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 -
 d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (18)

【0455】

【化143】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.85 - 1.96 (m, 2H) 2.24 (s, 3H) 2.36 - 2.44 (m, 2H) 2.49 - 2.56 (m, 8H) 2.80 - 2.91 (m, 2H) 2.95 (t, $J = 7.14$ Hz, 2H) 3.09 - 3.18 (m, 4H) 3.47 - 3.66 (m, 4H) 3.78 (s, 3H) 4.05 (s, 3H) 5.08 - 5.18 (m, 1H) 6.50 (dd, $J = 8.79$, 2.56 Hz, 1H) 6.63 (d, $J = 2.56$ Hz, 1H) 7.18 - 7.26 (m, 2H) 7.37 - 7.43 (m, 2H) 7.54 (d, $J = 8.79$ Hz, 1H) 8.08 (s, 1H) 8.28 (s, 1H) 8.31 (d, $J = 7.81$ Hz, 1H) 40

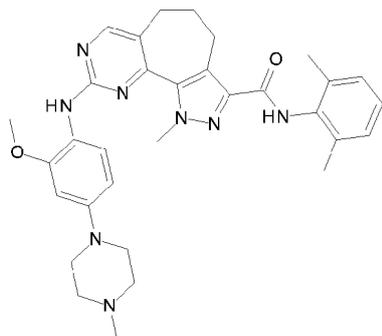
MS 計算値: 652.3718、MS 実測値: 652.3702

【0456】

N - (2 , 6 - ジメチルフェニル) - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (20)

【0457】

【化144】



10

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.89 - 1.97 (m, 2H) 2.18 (s, 6H) 2.24 (s, 3H) 2.43 - 2.48 (m, 4H) 2.54 - 2.60 (m, 2H) 3.02 (t, $J = 7.02$ Hz, 2H) 3.09 - 3.16 (m, 4H) 3.79 (s, 3H) 4.07 (s, 3H) 6.51 (dd, $J = 8.54, 2.56$ Hz, 1H) 6.63 (d, $J = 2.56$ Hz, 1H) 7.07 - 7.10 (m, 3H) 7.55 (d, $J = 8.54$ Hz, 1H) 8.10 (s, 1H) 8.30 (s, 1H) 9.46 (s, 1H)

MS 計算値: 567.3191、MS 実測値: 567.3163

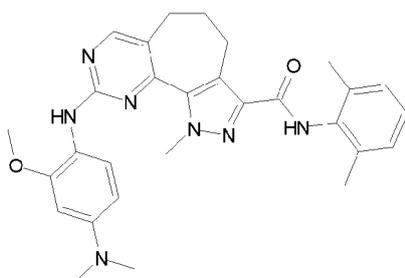
【0458】

9 - { [4 - (ジメチルアミノ) - 2 - メトキシフェニル] アミノ } - N - (2, 6 - ジメチルフェニル) - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (21)

20

【0459】

【化145】



30

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.88 - 1.99 (m, 2H) 2.17 (s, 6H) 2.53 - 2.60 (m, 2H) 2.90 (s, 6H) 3.02 (t, $J = 7.02$ Hz, 2H) 3.78 (s, 3H) 4.06 (s, 3H) 6.32 (dd, $J = 8.54, 2.56$ Hz, 1H) 6.41 (d, $J = 2.56$ Hz, 1H) 7.07 - 7.11 (m, 3H) 7.43 (d, $J = 8.54$ Hz, 1H) 8.06 (s, 1H) 8.27 (s, 1H) 9.44 (s, 1H)

MS 計算値: 512.2769、MS 実測値: 512.2755

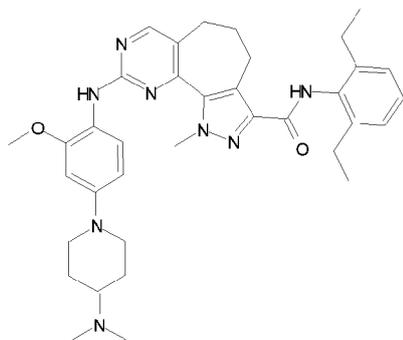
【0460】

N - (2, 6 - ジエチルフェニル) - 9 - ({ 4 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - メトキシフェニル } アミノ) - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4', 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (22)

40

【0461】

【化146】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H) 1.50 (qd, $J = 11.84, 3.78$ Hz, 2H) 1.79 - 1.88 (m, 2H) 1.89 - 2.00 (m, 2H) 2.12 - 2.26 (m, 7H) 2.51 - 2.59 (m, 6H) 2.61 - 2.71 (m, 2H) 3.01 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H) 3.64 - 3.73 (m, 2H) 3.78 (s, 3H) 4.07 (s, 3H) 6.51 (dd, $J = 8.67, 2.44$ Hz, 1H) 6.63 (d, $J = 2.44$ Hz, 1H) 7.07 - 7.14 (m, 2H) 7.16 - 7.24 (m, 1H) 7.53 (d, $J = 8.67$ Hz, 1H) 8.09 (s, 1H) 8.30 (s, 1H) 9.45 (s, 1H)

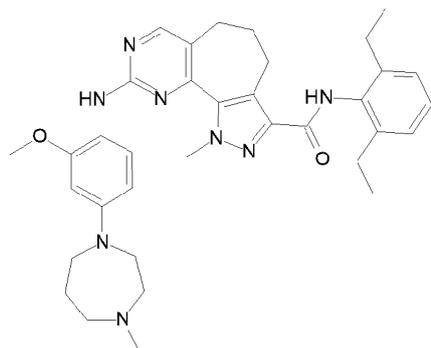
MS 計算値: 623.3817、MS 実測値: 623.3820

【0462】

N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-{[2-メトキシ-4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)フェニル]アミノ}-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(23)

【0463】

【化147】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H) 1.84 - 1.97 (m, 4H) 2.27 (s, 3H) 2.43 - 2.48 (m, 2H) 2.51 - 2.60 (m, 6H) 2.61 - 2.66 (m, 2H) 3.01 (t, $J = 6.96$ Hz, 2H) 3.46 (t, $J = 6.23$ Hz, 2H) 3.50 - 3.55 (m, 2H) 3.75 (s, 3H) 4.04 (s, 3H) 6.27 (dd, $J = 8.67, 2.569$ Hz, 1H) 6.33 (d, $J = 2.56$ Hz, 1H) 7.09 - 7.13 (m, 2H) 7.18 - 7.24 (m, 1H) 7.33 (d, $J = 8.67$ Hz, 1H) 8.05 (s, 1H) 8.25 (s, 1H) 9.43 (s, 1H)

MS 計算値: 609.3660、MS 実測値: 609.3633

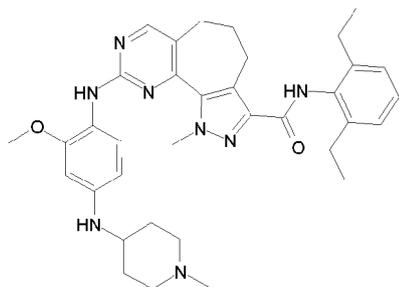
【0464】

N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-({ 2-メトキシ-4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]フェニル } アミノ)-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カル

ボキサミド (2 5)

【 0 4 6 5 】

【 化 1 4 8 】



10

^1H NMR (4 0 1 MHz , DMSO - d 6) ppm 1 . 1 0 (t , J = 7 . 5 Hz , 6 H) 1 . 3 3 - 1 . 4 8 (m , 2 H) 1 . 8 6 - 1 . 9 8 (m , 4 H) 2 . 0 0 - 2 . 1 4 (m , 2 H) 2 . 2 0 (s , 3 H) 2 . 5 1 - 2 . 5 9 (m , 6 H) 2 . 8 6 - 2 . 9 3 (m , 2 H) 3 . 0 0 (t , J = 6 . 9 6 Hz , 2 H) 3 . 1 3 - 3 . 2 5 (m , 1 H) 3 . 7 0 (s , 3 H) 4 . 0 3 (s , 3 H) 5 . 3 2 (d , J = 8 . 1 8 Hz , 1 H) 6 . 1 6 (dd , J = 8 . 6 7 , 2 . 3 2 Hz , 1 H) 6 . 3 1 (d , J = 2 . 3 2 Hz , 1 H) 7 . 0 8 - 7 . 1 5 (m , 2 H) 7 . 1 6 - 7 . 2 8 (m , 2 H) 8 . 0 0 (s , 1 H) 8 . 2 4 (s , 1 H) 9 . 4 3 (s , 1 H)

MS 計算値 : 6 0 9 . 3 6 6 0、MS 実測値 : 6 0 9 . 3 6 3 6

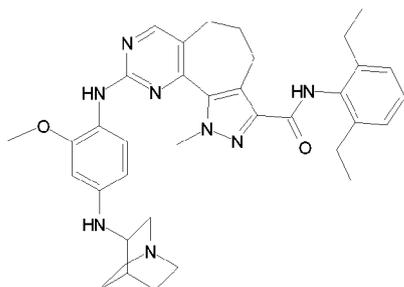
20

【 0 4 6 6 】

9 - { [4 - (1 - アザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 - イルアミノ) - 2 - メトキシフェニル] アミノ } - N - (2 , 6 - ジエチルフェニル) - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (2 6)

【 0 4 6 7 】

【 化 1 4 9 】



30

^1H NMR (4 0 1 MHz , DMSO - d 6) ppm 1 . 1 0 (t , J = 7 . 5 Hz , 6 H) 1 . 2 2 - 1 . 3 8 (m , 1 H) 1 . 5 3 - 1 . 6 9 (m , 2 H) 1 . 7 5 - 1 . 8 7 (m , 1 H) 1 . 8 8 - 1 . 9 8 (m , 3 H) 2 . 4 8 - 2 . 5 2 (m , 2 H) 2 . 5 2 - 2 . 6 0 (m , 6 H) 2 . 6 3 - 2 . 6 7 (m , 3 H) 2 . 7 7 - 2 . 8 8 (m , 1 H) 3 . 0 0 (t , J = 7 . 0 2 Hz , 2 H) 3 . 1 5 - 3 . 2 6 (m , 2 H) 3 . 3 7 - 3 . 4 8 (m , 1 H) 3 . 7 1 (s , 3 H) 4 . 0 3 (s , 3 H) 5 . 6 2 (d , J = 6 . 8 4 Hz , 1 H) 6 . 1 4 (dd , J = 8 . 5 4 , 2 . 2 0 , 2 Hz , 1 H) 6 . 3 2 (d , J = 2 . 2 0 Hz , 1 H) 7 . 0 8 - 7 . 1 4 (m , 2 H) 7 . 1 6 - 7 . 2 2 (m , 1 H) 7 . 2 4 (d , J = 8 . 5 4 Hz , 1 H) 8 . 0 1 (s , 1 H) 8 . 2 4 (s , 1 H) 9 . 4 4 (s , 1 H)

MS 計算値 : 6 2 1 . 3 6 6 0、MS 実測値 : 6 2 1 . 3 6 4 9

40

【 0 4 6 8 】

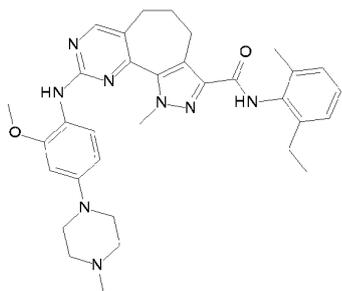
N - (2 - エチル - 6 - メチルフェニル) - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキ

50

サミド(27)

【0469】

【化150】



10

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) 1.90 - 1.99 (m, 2H) 2.17 (s, 3H) 2.25 (s, 2H) 2.52 - 2.60 (m, 4H) 3.01 (t, $J = 7.02$ Hz, 2H) 3.10 - 3.18 (m, 4H) 3.79 (s, 3H) 4.07 (s, 3H) 6.51 (dd, $J = 8.67, 2.56$ Hz, 1H) 6.64 (d, $J = 2.56$ Hz, 1H) 7.07 - 7.18 (m, 3H) 7.55 (d, $J = 8.67$ Hz, 1H) 8.10 (s, 1H) 8.30 (s, 1H) 9.45 (s, 1H)

MS計算値: 581.3347、MS実測値: 581.3325

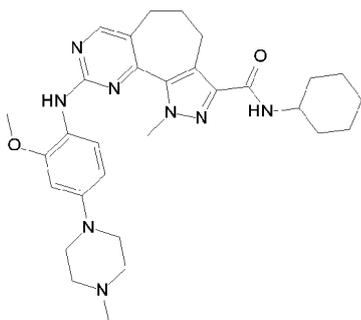
【0470】

20

N-シクロヘキシル-9-{[2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(28)

【0471】

【化151】



30

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.03 - 1.20 (m, 1H) 1.21 - 1.41 (m, 4H) 1.53 (m, 1H) 1.65 - 1.82 (m, 4H) 1.87 - 1.98 (m, 2H) 2.25 (s, 3H) 2.46 - 2.54 (m, 6H) 2.99 (t, $J = 7.02$ Hz, 2H) 3.09 - 3.17 (m, 4H) 3.70 (s, 1H) 3.77 (s, 3H) 4.01 (s, 3H) 4.49 (dd, $J = 8.67, 2.44$ Hz, 1H) 6.62 (d, $J = 2.44$ Hz, 1H) 7.53 (d, $J = 8.67$ Hz, 1H) 7.65 (d, $J = 8.42$ Hz, 1H) 8.08 (s, 1H) 8.28 (s, 1H)

MS計算値: 545.3347、MS実測値: 545.3325

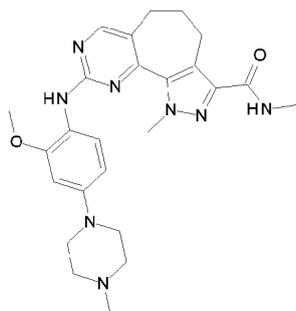
【0472】

9-{[2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-N,1-ジメチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(39)

【0473】

40

【化152】



10

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.87 - 1.99 (m, 2H) 2.29 (br. s., 3H) 2.73 (d, $J = 4.76$ Hz, 3H) 2.99 (t, $J = 7.08$ Hz, 2H) 3.10 - 3.19 (m, 4H) 3.78 (s, 3H) 4.01 (s, 3H) 6.50 (dd, $J = 8.54$ 、 2.56 Hz, 1H) 6.63 (d, $J = 2.56$ Hz, 1H) 7.54 (d, $J = 8.54$ Hz, 1H) 7.99 (q, $J = 4.76$ Hz, 1H) 8.08 (s, 1H) 8.28 (s, 1H)

MS 計算値: 477.2721、MS 実測値: 477.2714

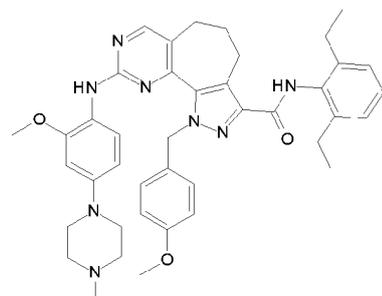
【0474】

N-(2,6-ジエチルフェニル)-1-(4-メトキシベンジル)-9-({[2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ})-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(48)

20

【0475】

【化153】



30

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.11 (t, $J = 7.57$ Hz, 6H) 1.88 - 2.00 (m, 2H) 2.24 (s, 2H) 2.41 - 2.52 (m, 6H) 2.56 (q, $J = 7.57$ Hz, 4H) 2.99 (t, $J = 7.02$ Hz, 2H) 3.07 - 3.18 (m, 4H) 3.68 (s, 3H) 3.78 (s, 3H) 5.81 (s, 2H) 6.44 (dd, $J = 8.79$ 、 2.32 Hz, 1H) 6.62 (d, $J = 2.32$ Hz, 1H) 6.75 - 6.82 (m, 2H) 6.92 - 6.99 (m, 2H) 7.09 - 7.15 (m, 2H) 7.16 - 7.26 (m, 1H) 7.53 (d, $J = 8.79$ Hz, 1H) 8.09 (s, 1H) 8.27 (s, 1H) 9.49 (s, 1H)

40

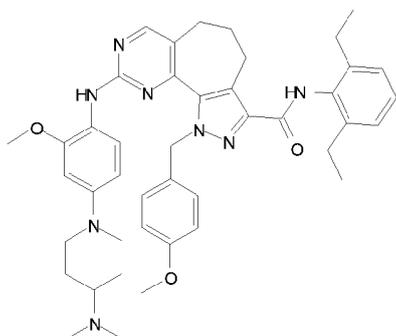
MS 計算値: 701.3922、MS 実測値: 701.3929

【0476】

N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-({[4-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-メトキシフェニル]アミノ})-1-(4-メトキシベンジル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(61)

【0477】

【化154】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H) 1.58 - 1.74 (m, 2H) 1.88 - 2.04 (m, 4H) 2.43 - 2.48 (m, 2H) 2.56 (q, $J = 7.57$ Hz, 4H) 2.60 - 2.72 (m, 6H) 3.00 (t, $J = 7.08$ Hz, 2H) 3.68 (s, 3H) 3.73 - 3.78 (m, 2H) 3.79 (s, 3H) 5.82 (s, 2H) 6.48 (dd, $J = 8.73, 2.38$ Hz, 1H) 6.65 (d, $J = 2.38$ Hz, 1H) 6.75 - 6.85 (m, 2H) 6.92 - 6.99 (m, 2H) 7.05 - 7.16 (m, 2H) 7.16 - 7.29 (m, 1H) 7.55 (d, $J = 8.73$ Hz, 1H) 8.10 (s, 1H) 8.27 (s, 1H) 9.49 (s, 1H)

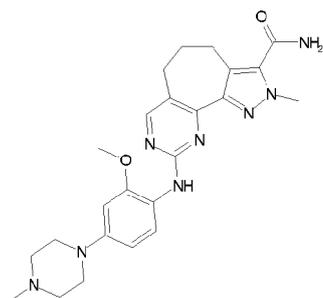
MS 計算値: 729.4235、MS 実測値: 729.4211

【0478】

9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 2 - メチル - 2 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (95)

【0479】

【化155】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.87 - 2.02 (m, 2H) 2.25 (s, 3H) 2.62 - 2.69 (m, 2H) 2.89 (t, $J = 6.53$ Hz, 2H) 3.06 - 3.17 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 3.99 (s, 3H) 6.49 (dd, $J = 8.67, 2.56$ Hz, 1H) 6.64 (d, $J = 2.56$ Hz, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.77 (br. s., 1H) 7.83 (br. s., 1H) 8.10 (d, $J = 8.67$ Hz, 1H) 8.22 (s, 1H)

MS 計算値: 463.2565、MS 実測値: 463.2565

【0480】

N - (2 , 6 - ジエチルフェニル) - 9 - { [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 2 - メチル - 2 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (97)

【0481】

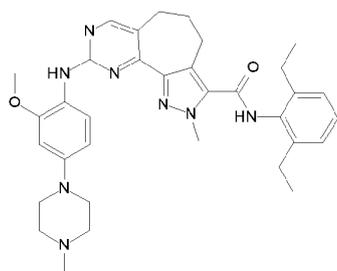
10

20

30

40

【化156】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H) 1.95 - 2.06 (m, 2H) 2.33 (br. s., 3H) 2.54 - 2.66 (m, 8H) 2.69 - 2.75 (m, 2H) 3.06 (t, $J = 6.53$ Hz, 2H) 3.10 - 3.20 (m, 4H) 3.86 (s, 3H) 4.05 (s, 3H) 6.51 (dd, $J = 8.79, 2.56$ Hz, 1H) 6.66 (d, $J = 2.56$ Hz, 1H) 7.14 - 7.22 (m, 2H) 7.24 - 7.30 (m, 1H) 7.73 (s, 1H) 8.11 (d, $J = 8.79$ Hz, 1H) 8.26 (s, 1H) 9.84 (s, 1H)

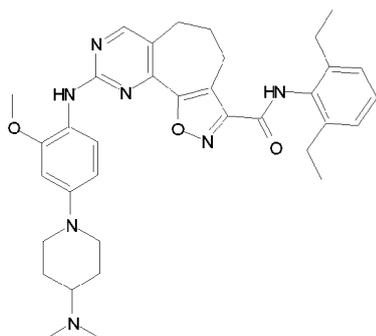
MS 計算値: 595.3504、MS 実測値: 595.3499

【0482】

N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-({4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-メトキシフェニル}アミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-イソキサゾロ[4',5':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(98)

【0483】

【化157】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H) 1.49 - 1.73 (m, 2H) 1.88 - 2.01 (m, 2H) 2.52 - 2.62 (m, 5H) 2.63 - 2.73 (m, 2H) 2.76 - 2.86 (m, 2H) 2.99 (t, $J = 6.16$ Hz, 2H) 3.72 - 3.82 (m, 2H) 3.84 (s, 3H) 6.55 (dd, $J = 8.42$ および 2.44 Hz, 1H) 6.67 (d, $J = 2.44$ Hz, 1H) 7.07 - 7.20 (m, 2H) 7.20 - 7.34 (m, 1H) 7.93 (d, $J = 8.42$ Hz, 1H) 8.08 (s, 1H) 8.38 (s, 1H) 10.25 (s, 1H)

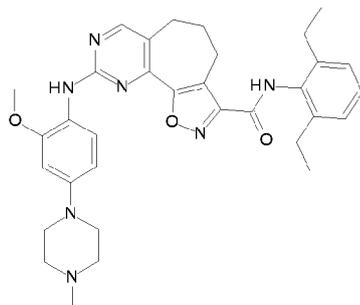
MS 計算値: 610.3500、MS 実測値: 610.3498

【0484】

N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-{[2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-5,6-ジヒドロ-4H-イソキサゾロ[4',5':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(99)

【0485】

【化158】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H) 1.90 - 2.02 (m, 2H) 2.39 (br. s., 3H) 2.58 (q, $J = 7.57$ Hz, 4H) 2.63 - 2.75 (m, 2H) 2.78 - 2.84 (m, 2H) 2.99 (t, $J = 6.16$ Hz, 2H) 3.13 - 3.26 (m, 4H) 3.84 (s, 3H) 6.54 (dd, $J = 8.67, 2.50$ Hz, 1H) 6.68 (d, $J = 2.50$ Hz, 1H) 7.09 - 7.21 (m, 2H) 7.21 - 7.32 (m, 1H) 7.94 (d, $J = 8.67$ Hz, 1H) 8.08 (s, 1H) 8.38 (s, 1H) 10.26 (s, 1H)

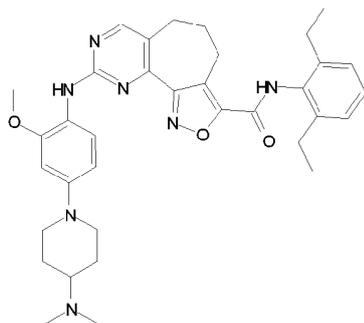
MS 計算値: 582.3187、MS 実測値: 582.3163

【0486】

N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-({4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-メトキシフェニル}アミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-イソキサゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(100)

【0487】

【化159】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H) 1.60 - 1.80 (m, 2H) 1.90 - 2.03 (m, 2H) 2.03 - 2.13 (m, 2H) 2.58 (q, $J = 7.57$ Hz, 4H) 2.65 - 2.76 (m, 2H) 2.79 (s, 6H) 3.06 (t, $J = 6.71$ Hz, 2H) 3.76 - 3.92 (m, 7H) 6.48 - 6.61 (m, 1H) 6.66 - 6.72 (m, 1H) 7.12 - 7.21 (m, 2H) 7.23 - 7.31 (m, 1H) 7.94 - 7.02 (m, 1H) 8.09 (s, 1H) 8.43 (s, 1H) 10.31 (s, 1H)

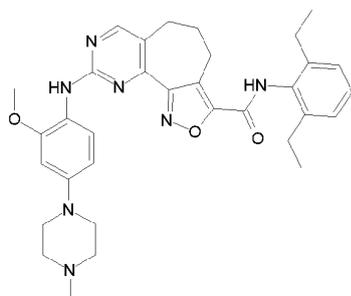
MS 計算値: 610.3500、MS 実測値: 610.3472

【0488】

N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-{{[2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}}-5,6-ジヒドロ-4H-イソキサゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(101)

【0489】

【化160】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.13 (t, $J = 7.5$ 10
 7 Hz, 6H) 1.93 - 2.04 (m, 2H) 2.50 - 2.54 (m, 5H) 2.5
 6 (q, $J = 7.57$ Hz, 4H) 2.60 - 2.71 (m, 4H) 2.71 - 2.80
 (m, 2H) 3.06 (t, $J = 6.65$ Hz, 3H) 3.19 - 3.24 (m, 2H)
 3.85 (s, 3H) 6.55 (dd, $J = 8.54$ 、 2.32 Hz, 1H) 6.71 (d,
 $J = 2.32$ Hz, 1H) 7.15 - 7.20 (m, 2H) 7.22 - 7.32 (m,
 1H) 8.03 (d, $J = 8.54$ Hz, 1H) 8.07 (s, 1H) 8.44 (s,
 1H) 10.31 (s, 1H)

MS 計算値: 582.3187、MS 実測値: 582.3163

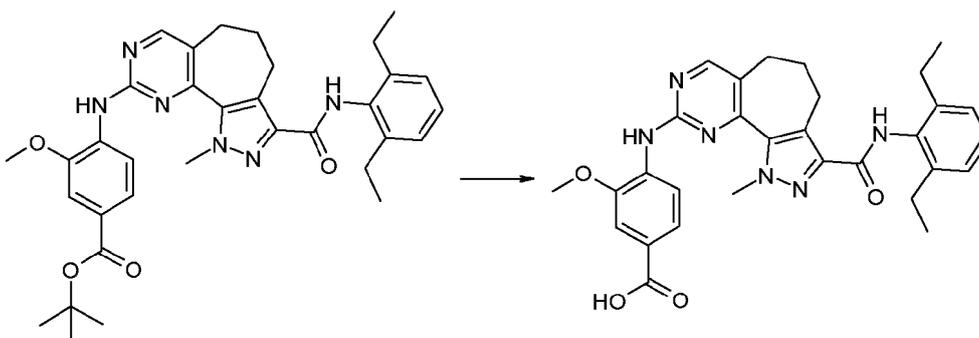
【0490】

実施例 13 (変換 15)

4 - ({ 3 - [(2 , 6 - ジエチルフェニル) カルバモイル] - 1 - メチル - 1 , 4 ,
 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリ
 ミジン - 9 - イル } アミノ) - 3 - メトキシ安息香酸 トリフルオロアセテート (33)

【0491】

【化161】



tert - ブチル 4 - ({ 3 - [(2 , 6 - ジエチルフェニル) カルバモイル] - 1
 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ
 [1 , 2 - d] ピリミジン - 9 - イル } アミノ) - 3 - メトキシベンゾエート (0 . 45
 0 g、0 . 75 mmol) の DCM (6 mL) 中溶液に、TFA (1 mL) を添加した。
 この混合物を室温で 2 時間攪拌した。有機溶媒を蒸発乾固して、定量的収率で表題化合物
 を得た。

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.12 (t, $J = 7.5$
 7 Hz, 6H) 1.94 - 2.06 (m, 2H) 2.56 (q, $J = 7.57$ Hz, 4H)
) 2.60 - 2.67 (m, 2H) 3.03 (t, $J = 7.14$ Hz, 2H) 3.95 (s,
 3H) 4.23 (s, 3H) 7.03 - 7.17 (m, 2H) 7.17 - 7.28 (m,
 1H) 7.54 (d, $J = 1.83$ Hz, 1H) 7.65 (dd, $J = 8.42$, 1
 . 83 Hz, 1H) 8.37 (s, 1H) 8.38 (d, $J = 8.42$ Hz, 1H) 8 .
 51 (s, 1H) 9.54 (s, 1H) 12.54 (s, 1H)

MS 計算値: 541.2558、MS 実測値: 541.2545

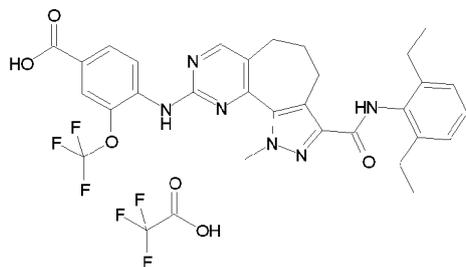
【0492】

適当な置換誘導体を用いる以外は、この同じ方法によって、以下の化合物を調製した:

4 - ({ 3 - [(2 , 6 - ジエチルフェニル) カルバモイル] - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 9 - イル } アミノ) - 3 - (トリフルオロメトキシ) 安息香酸トリフルオロアセテート (3 4)

【 0 4 9 3 】

【 化 1 6 2 】



10

^1H NMR (4 0 1 MHz , DMSO - d 6) ppm 1 . 1 1 (t , J = 7 . 5 7 Hz , 6 H) 1 . 9 3 - 2 . 0 3 (m , 2 H) 2 . 5 5 (q , J = 7 . 5 7 Hz , 4 H) 2 . 6 2 - 2 . 6 8 (m , 2 H) 3 . 0 4 (t , J = 7 . 0 2 Hz , 2 H) 4 . 1 6 (s , 3 H) 7 . 0 8 - 7 . 1 6 (m , 2 H) 7 . 1 8 - 7 . 2 4 (m , 1 H) 7 . 8 5 (d , J = 1 . 8 9 Hz , 1 H) 7 . 9 7 (dd , J = 8 . 5 4 、 1 . 8 9 Hz , 1 H) 8 . 2 6 (d , J = 8 . 5 4 Hz , 1 H) 8 . 5 0 (s , 1 H) 9 . 4 1 (s , 1 H) 9 . 5 2 (s , 1 H)

20

MS 計算値 : 5 9 5 . 2 2 7 5 、 MS 実測値 : 5 9 5 . 2 2 6 3

【 0 4 9 4 】

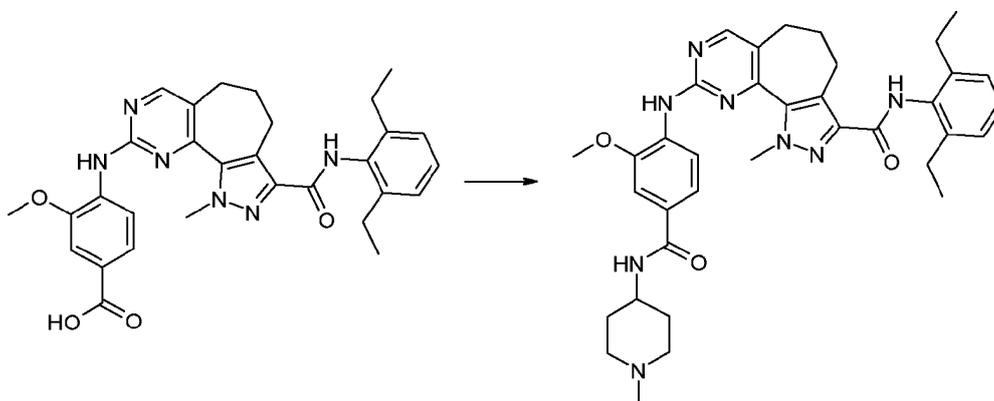
実施例 1 4 (変換 1 6)

N - (2 , 6 - ジエチルフェニル) - 9 - ({ 2 - メトキシ - 4 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルバモイル] フェニル } アミノ) - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (3 5)

【 0 4 9 5 】

【 化 1 6 3 】

30



40

4 - ({ 3 - [(2 , 6 - ジエチルフェニル) カルバモイル] - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 9 - イル } アミノ) - 3 - メトキシ安息香酸 (5 0 mg 、 0 . 0 9 2 mmol) の無水DMF (0 . 5 mL) 中溶液を、DIPEA (0 . 1 5 0 mL) およびTBTU (5 0 mg 、 0 . 1 5 0 mmol) で処理した。次いで、この混合物を1 - メチルピペリジン - 4 - アミン (1 8 mg 、 1 . 3 8 mmol) で処理し、室温で2時間攪拌した。反応物を水で希釈し、DCMで2回抽出した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、溶媒を蒸発乾燥した。粗製固体をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (DCM / MeOH) により精製して、4 3 mg (7 2 % 収率) の表題化合物を得た。

50

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H) 1.62 - 1.81 (m, 2H) 1.82 - 1.93 (m, 2H) 1.93 - 2.04 (m, 2H) 2.43 (br. s., 3H) 2.45 - 2.50 (m, 4H) 2.56 (q, $J = 7.57$ Hz, 4H) 2.60 - 2.65 (m, 2H) 3.03 (t, $J = 7.08$ Hz, 3H) 3.83 - 3.92 (m, 1H) 3.95 (s, 3H) 4.22 (s, 3H) 7.07 - 7.16 (m, 2H) 7.17 - 7.23 (m, 1H) 7.51 - 7.61 (m, 2H) 8.22 (br. s., 1H) 8.24 (d, $J = 8.30$ Hz, 1H) 8.31 (s, 1H) 8.48 (s, 1H) 9.51 (s, 1H)

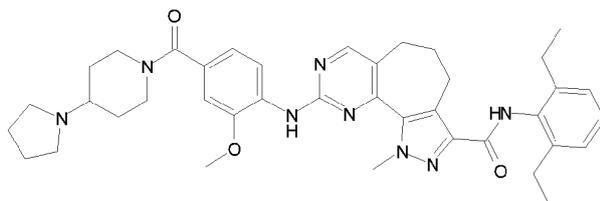
MS 計算値: 637.3609、MS 実測値: 637.3586

【0496】

適当な置換誘導体を用いる以外は、この同じ方法によって、以下の化合物を調製した：
N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-[(2-メトキシ-4-{[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)アミノ]-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(36)

【0497】

【化164】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H) 1.47 - 1.66 (m, 2H) 1.77 - 1.92 (m, 2H) 1.93 - 2.06 (m, 4H) 2.06 - 2.14 (m, 2H) 2.55 (q, $J = 7.57$ Hz, 4H) 2.59 - 2.66 (m, 2H) 3.03 (t, $J = 7.08$ Hz, 2H) 3.06 - 3.17 (m, 2H) 3.26 - 3.31 (m, 4H) 3.38 - 3.47 (m, 1H) 3.48 - 3.57 (m, 2H) 3.91 (s, 3H) 4.21 (s, 3H) 7.00 - 7.09 (m, 2H) 7.10 - 7.16 (m, 2H) 7.17 - 7.26 (m, 1H) 8.22 (d, $J = 8.06$ Hz, 1H) 8.33 (s, 1H) 8.46 (s, 1H) 9.50 (s, 1H) 9.65 (br. s., 1H)

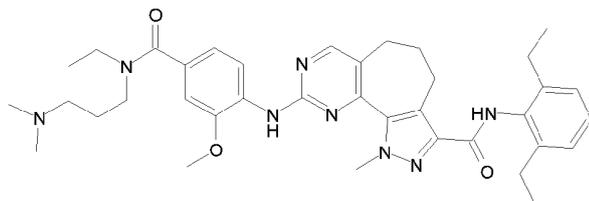
MS 計算値: 677.3922、MS 実測値: 677.3918

【0498】

N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-[(4-{[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-2-メトキシフェニル)アミノ]-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(37)

【0499】

【化165】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H) 1.29 - 1.42 (m, 2H) 1.71 - 1.85 (m, 2H) 1.92 - 2.02 (m, 2H) 2.19 (s, 6H) 2.31 - 2.41 (m, 1H) 2.55 (q, $J = 7.57$ Hz, 4H) 2.59 - 2.65 (m, 2H) 2.94 - 2.96

10

20

30

40

50

(m, 2H) 3.02 (t, J = 7.08 Hz, 2H) 3.14 - 3.19 (m, 2H)
 3.90 (s, 3H) 4.19 (s, 3H) 7.03 (dd, J = 8.18, 1.71 Hz, 1H)
 7.07 (d, J = 1.71 Hz, 1H) 7.10 - 7.16 (m, 2H) 7.18 - 7.24 (m, 1H)
 8.15 (d, J = 8.18 Hz, 1H) 8.30 (s, 1H) 8.45 (s, 1H) 9.52 (s, 1H)

MS計算値：651.3766、MS実測値：651.3734

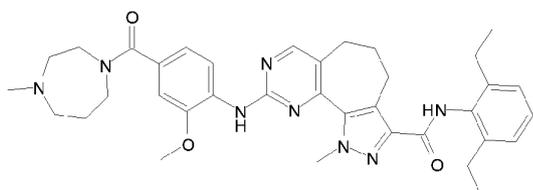
【0500】

N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-({ 2-メトキシ-4-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]フェニル } アミノ)-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(38)

10

【0501】

【化166】



¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.11 (t, J = 7.57 Hz, 6H) 1.71 - 1.90 (m, 2H) 1.92 - 2.03 (m, 2H) 2.21 - 2.34 (m, 2H) 2.49 - 2.54 (m, 5H) 2.55 (q, J = 7.57 Hz, 4H) 2.59 - 2.66 (m, 2H) 3.02 (t, J = 7.08 Hz, 2H) 3.40 - 3.54 (m, 2H) 3.56 - 3.68 (m, 2H) 3.89 (s, 3H) 4.18 (s, 3H) 7.02 (dd, J = 8.18, 1.53 Hz, 1H) 7.06 (d, J = 1.53 Hz, 1H) 7.10 - 7.15 (m, 2H) 7.18 - 7.24 (m, 1H) 8.14 (d, J = 8.18 Hz, 1H) 8.29 (s, 1H) 8.45 (s, 1H) 9.52 (s, 1H)

20

MS計算値：637.3609、MS実測値：637.3597

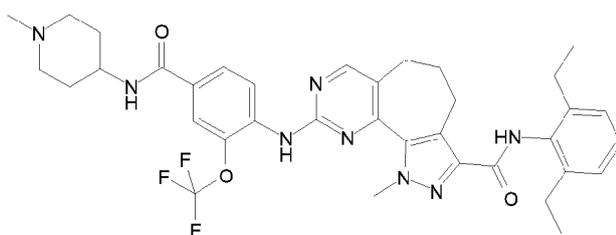
【0502】

N-(2,6-ジエチルフェニル)-1-メチル-9-({ 4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)カルバモイル]-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル } アミノ)-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(40)

30

【0503】

【化167】



40

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.11 (t, J = 7.57 Hz, 6H) 1.55 - 1.71 (m, 2H) 1.76 - 1.88 (m, 2H) 1.92 - 2.02 (m, 2H) 2.05 - 2.20 (m, 2H) 2.28 (br. s., 3H) 2.55 (q, J = 7.57 Hz, 4H) 2.61 - 2.66 (m, 2H) 2.83 - 2.97 (m, 2H) 3.04 (t, J = 7.02 Hz, 2H) 3.73 - 3.84 (m, 1H) 4.13 (s, 3H) 7.07 - 7.16 (m, 2H) 7.16 - 7.25 (m, 1H) 7.87 (d, J = 1.95 Hz, 1H) 7.90 (dd, J = 8.54, 1.

50

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.10 (d, $J = 8.54$ Hz, 1H) 8.33 (d, $J = 7.69$ Hz, 1H) 8.46 (s, 1H) 9.31 (s, 1H) 9.49 (s, 1H)

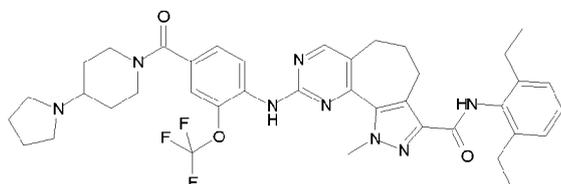
MS 計算値: 691.3327、MS 実測値: 691.3333

【0504】

N-(2,6-ジエチルフェニル)-1-メチル-9-{[4-{[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(41)

【0505】

【化168】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.11 (t, $J = 7.57$ Hz, 6H) 1.35 - 1.50 (m, 4H) 1.62 - 1.78 (m, 4H) 1.82 - 1.92 (m, 1H) 1.92 - 2.03 (m, 2H) 2.41 - 2.48 (4H) 2.55 (q, $J = 7.57$ Hz, 4H) 2.59 - 2.66 (m, 2H) 3.03 (t, $J = 6.96$ Hz, 2H) 4.11 (s, 3H) 7.06 - 7.14 (m, 2H) 7.17 - 7.22 (m, 1H) 7.37 - 7.47 (m, 2H) 8.03 (d, $J = 8.30$ Hz, 1H) 8.44 (s, 1H) 9.26 (s, 1H) 9.49 (s, 1H)

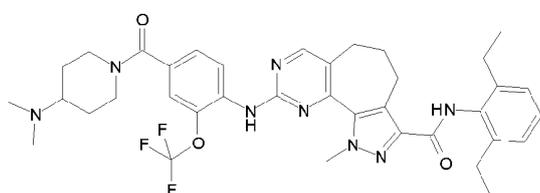
MS 計算値: 731.3640、MS 実測値: 731.3639

【0506】

N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-({[4-{[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(42)

【0507】

【化169】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.11 (t, $J = 7.57$ Hz, 6H) 1.33 - 1.49 (m, 2H) 1.71 - 1.90 (m, 2H) 1.91 - 2.04 (m, 2H) 2.25 (br. s., 6H) 2.54 (q, $J = 7.57$ Hz, 4H) 2.59 - 2.67 (m, 2H) 2.79 - 2.99 (m, 2H) 3.03 (t, $J = 7.02$ Hz, 2H) 3.55 - 3.87 (m, 2H) 4.11 (s, 3H) 4.30 - 4.46 (m, 1H) 7.07 - 7.16 (m, 2H) 7.16 - 7.26 (m, 1H) 7.39 - 7.46 (m, 2H) 8.03 (d, $J = 8.18$ Hz, 1H) 8.44 (s, 1H) 9.27 (s, 1H) 9.50 (s, 1H)

MS 計算値: 705.3483、MS 実測値: 705.3480

【0508】

N-(2,6-ジエチルフェニル)-1-メチル-9-({[4-{[4-(メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1

10

20

30

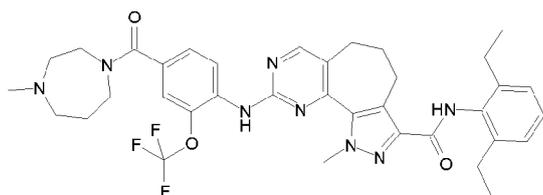
40

50

, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (4 3)

【 0 5 0 9 】

【 化 1 7 0 】



^1H NMR (4 0 1 MHz , DMSO - d 6) ppm 1 . 1 1 (t , J = 7 . 5 7 Hz , 6 H) 1 . 7 2 - 1 . 9 2 (m , 2 H) 1 . 9 2 - 2 . 0 3 (m , 2 H) 2 . 2 3 - 2 . 3 9 (m , 4 H) 2 . 5 4 (q , J = 7 . 5 7 Hz , 4 H) 2 . 6 0 - 2 . 6 5 (m , 2 H) 2 . 6 9 (s , 3 H) 3 . 0 3 (t , J = 7 . 0 8 Hz , 2 H) 3 . 3 9 - 3 . 5 3 (m , 2 H) 3 . 5 5 - 3 . 5 0 (m , 2 H) 4 . 1 0 (s , 3 H) 7 . 0 4 - 7 . 1 6 (m , 2 H) 7 . 1 6 - 7 . 2 4 (m , 1 H) 7 . 3 8 - 7 . 4 8 (m , 2 H) 8 . 0 2 (d , J = 8 . 3 0 Hz , 1 H) 8 . 4 4 (s , 1 H) 9 . 2 5 (s , 1 H) 9 . 5 0 (s , 1 H)

MS 計算値 : 6 9 1 . 3 3 2 7 、 MS 実測値 : 6 9 1 . 3 3 3 7

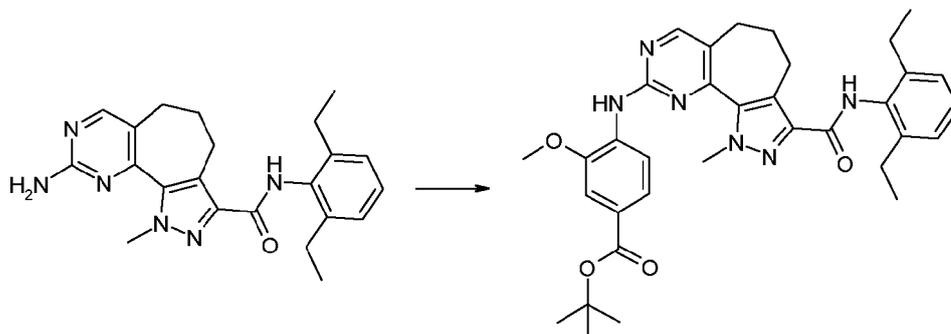
【 0 5 1 0 】

実施例 15 (変換 1 7)

tert - ブチル 4 - ({ 3 - [(2 , 6 - ジエチルフェニル) カルバモイル] - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 9 - イル } アミノ) - 3 - メトキシベンゾエート

【 0 5 1 1 】

【 化 1 7 1 】



9 - アミノ - N - (2 , 6 - ジエチルフェニル) - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (0 . 3 7 5 mg 、 0 . 9 6 mmol) のジオキサン (1 0 mL) 中溶液に、tert - ブチル 4 - ヨード - 3 - メトキシベンゾエート (0 . 3 2 0 mg 、 0 . 9 6 mmol) および Cs_2CO_3 (0 . 4 7 0 g 、 1 . 4 4 mmol) を添加し、フラスコを排気し、アルゴンを充填し戻した。次いで、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0 . 0 8 8 g 、 0 . 0 9 6 mmol) および Xantphos (0 . 1 1 0 g 、 0 . 1 9 2 mmol) を入れ、この混合物をアルゴン下で 4 時間還流させた。室温に冷却後、この反応混合物を濃縮し、水 (5 0 mL) 中に懸濁させ、AcOEt で抽出した。有機相を Na_2SO_4 で脱水し、ろ過し、蒸発乾固し、粗固体をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤 : ヘキサン / AcOEt 8 / 2) により精製して、0 . 4 8 0 g (8 4 % 収率) の表題化合物を得た。

^1H NMR (4 0 1 MHz , DMSO - d 6) ppm 1 . 1 2 (t , J = 7 . 5 7 Hz , 6 H) 1 . 5 6 (s , 9 H) 1 . 9 3 - 2 . 0 4 (m , 2 H) 2 . 5 6 (q , J = 7 . 5 7 Hz , 4 H) 2 . 6 0 - 2 . 6 6 (m , 2 H) 3 . 0 3 (t , J = 7 . 0 8 Hz , 2 H) 3 . 9 5 (s , 3 H) 4 . 2 3 (s , 3 H) 7 . 0 5 - 7 . 1 8 (m , 2 H)

7.17 - 7.29 (m, 1H) 7.50 (d, $J = 1.77$ Hz, 1H) 7.60 (dd, $J = 8.48, 1.77$ Hz, 1H) 8.37 (s, 1H) 8.38 (d, $J = 8.48$ Hz, 1H) 8.51 (s, 1H) 9.53 (s, 1H)

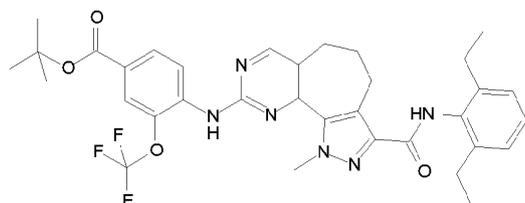
MS 計算値: 597.3184、MS 実測値: 597.3180

【0512】

適当な置換誘導体を用いる以外は、この同じ方法によって、以下の化合物を調製した：
tert-ブチル 4-({3-[(2,6-ジエチルフェニル)カルバモイル]-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-9-イル}アミノ)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾエート

【0513】

【化172】



^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.11 (t, $J = 7.57$ Hz, 6H) 1.55 (s, 9H) 1.93 - 2.05 (m, 2H) 2.55 (q, $J = 7.57$ Hz, 4H) 2.61 - 2.68 (m, 3H) 3.04 (t, $J = 7.00$ Hz, 2H) 4.16 (s, 3H) 7.10 - 7.14 (m, 2H) 7.17 - 7.29 (m, 1H) 7.81 (d, $J = 1.92$ Hz, 1H) 7.93 (dd, $J = 8.51, 1.92$ Hz, 1H) 8.27 (d, $J = 8.51$ Hz, 1H) 8.50 (s, 1H) 9.48 (s, 1H) 9.55 (s, 1H)

MS 計算値: 651.2901、MS 実測値: 651.2905

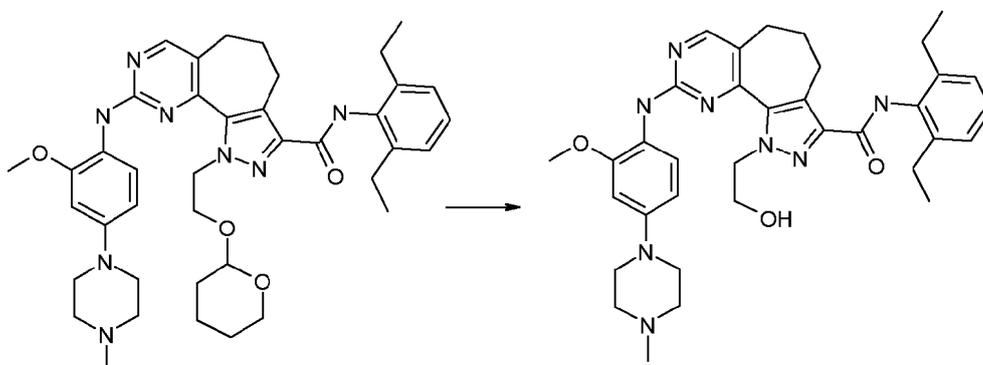
【0514】

実施例 16

N-(2,6-ジエチルフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-9-{[2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド塩酸塩 (60)

【0515】

【化173】



N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-{[2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-1-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル]-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド (0.040 g, 0.056 mmol) の MeOH (0.6 mL) 中溶液に、ジオキササン中 4M HCl (0.01 mL) を添加した。この混合物を室温で 1 時間攪拌した。有機溶媒を蒸発乾固して、定量

10

20

30

40

50

的収率で表題化合物を得た。

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H) 1.98 (五重項, $J = 7.08$ Hz, 2H) 2.51 - 2.61 (m, 6H) 2.84 (d, $J = 4.64$ Hz, 3H) 2.95 (t, $J = 7.08$ Hz, 2H) 3.00 - 3.10 (m, 2H) 3.10 - 3.23 (m, 1H) 3.47 - 3.55 (m, 4H) 3.64 - 3.74 (m, 2H) 3.77 - 3.89 (m, 4H) 4.64 (t, $J = 5.55$ Hz, 2H) 6.59 (dd, $J = 8.67, 2.50$ Hz, 1H) 6.73 (d, $J = 2.50$ Hz, 1H) 7.08 - 7.16 (m, 2H) 7.17 - 7.25 (m, 1H) 7.64 (d, $J = 8.67$ Hz, 1H) 8.23 - 8.43 (m, 2H) 9.48 (s, 1H) 10.44 (br. s., 1H)

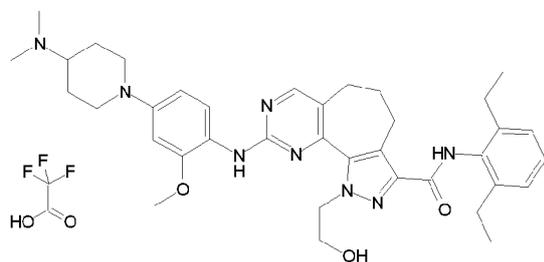
MS 計算値: 625.3609、MS 実測値: 625.3621

【0516】

適当な置換誘導体を用いる以外は、この同じ方法によって、以下の化合物を調製した：
N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-({4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-メトキシフェニル}アミノ)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミドトリフルオロアセテート(71)

【0517】

【化174】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H) 1.64 - 1.78 (m, 1H) 1.78 - 1.91 (m, 1H) 1.90 - 2.03 (m, 2H) 2.03 - 2.11 (m, 1H) 2.14 - 2.24 (m, 1H) 2.50 - 2.54 (m, 2H) 2.56 (q, $J = 7.57$ Hz, 4H) 2.66 - 2.77 (m, 2H) 2.80 (d, $J = 4.88$ Hz, 6H) 2.94 (t, $J = 7.14$ Hz, 2H) 3.66 - 3.71 (m, 2H) 3.82 (d, $J = 1.59$ Hz, 3H) 3.84 - 3.93 (m, 4H) 4.61 - 4.67 (m, 2H) 6.57 (dd, $J = 8.79, 2.50$ Hz, 1H) 6.69 (d, $J = 2.50$ Hz, 1H) 7.11 - 7.15 (m, 2H) 7.18 - 7.25 (m, 1H) 7.61 (d, $J = 8.79$ Hz, 1H) 8.14 (s, 1H) 8.33 (s, 1H) 9.41 - 9.58 (m, 2H)

MS 計算値: 653.3922、MS 実測値: 653.3915

【0518】

実施例 17

1-(2-アミノエチル)-N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-({4-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-メトキシフェニル}アミノ)-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミドビス(トリフルオロアセテート)(70)

【0519】

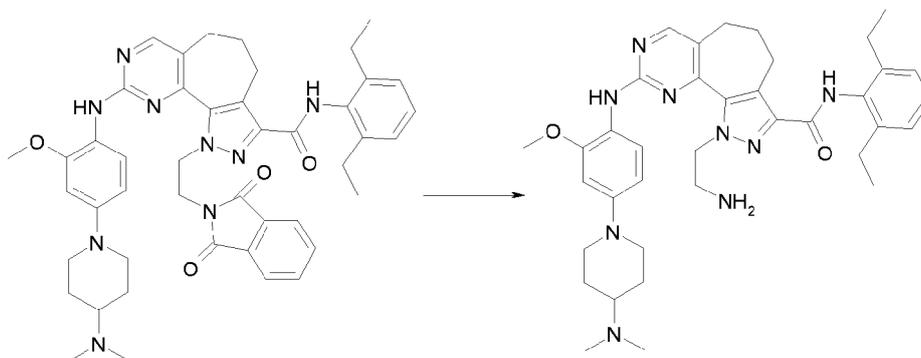
10

20

30

40

【化175】



10

N - (2 , 6 - ジエチルフェニル) - 9 - ({ 4 - [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - メトキシフェニル } アミノ) - 1 - [2 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) エチル] - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (50 mg 、 0 . 06 mmol) の MeOH (1 mL) 中溶液に、ヒドラジン水和物 (0 . 6 mol) を添加し、この反応混合物を一晩還流させた。溶媒を真空下で蒸発させ、粗物質を分取 HPLC により精製して、定量的収率で 52 mg の表題化合物を得た。

¹H NMR (401 MHz , DMSO - d₆) ppm 1 . 10 (t , J = 7 . 57 Hz , 6 H) 1 . 61 - 1 . 76 (m , 2 H) 1 . 87 - 1 . 97 (m , 2 H) 2 . 00 - 2 . 11 (m , 2 H) 2 . 49 - 2 . 53 (m , 2 H) 2 . 55 (q , J = 7 . 57 Hz , 4 H) 2 . 63 - 2 . 73 (m , 2 H) 2 . 77 (d , J = 4 . 88 Hz , 6 H) 3 . 00 (t , J = 6 . 96 Hz , 2 H) 3 . 22 - 3 . 31 (m , 2 H) 3 . 78 (s , 3 H) 3 . 79 - 3 . 84 (m , 2 H) 4 . 75 - 4 . 83 (m , 2 H) 6 . 53 (dd , J = 8 . 54 , 2 . 50 Hz , 1 H) 6 . 66 (d , J = 2 . 50 Hz , 1 H) 7 . 11 - 7 . 18 (m , 2 H) 7 . 18 - 7 . 29 (m , 1 H) 7 . 50 (d , J = 8 . 54 Hz , 1 H) 7 . 82 - 7 . 93 (m , 3 H) 8 . 21 (s , 1 H) 8 . 29 (s , 1 H) 9 . 54 (s , 1 H) 9 . 59 (br . s . , 1 H)

MS 計算値 : 652 . 4082、MS 実測値 : 652 . 4075

30

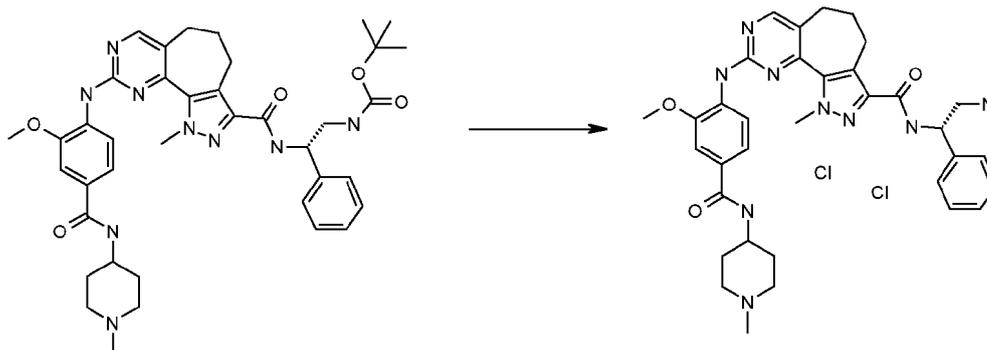
【0520】

実施例18

N - [(1 S) - 2 - アミノ - 1 - フェニルエチル] - 9 - ({ 2 - メトキシ - 4 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルバモイル] フェニル } アミノ) - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド二塩酸塩 (5)

【0521】

【化176】



40

tert - ブチル [(2 S) - 2 ({ [9 - ({ 2 - メトキシ - 4 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルバモイル] フェニル } アミノ) - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 ,

50

6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - イル } カルボニル } アミノ) - 2 - フェニルエチル } カルバメート (0 . 0 1 0 g 、 0 . 0 1 4 m m o l) の MeOH (0 . 2 m L) および THF (0 . 5 m L) 中溶液に、ジオキサン中 4 M HCl (0 . 2 m L) を添加した。この混合物を室温で 4 時間攪拌した。有機溶媒を蒸発乾固して、定量的収率で表題化合物を得た。

¹H NMR (5 0 0 M H z , DMSO - d 6) ppm 1 . 8 0 - 2 . 0 5 (m , 6 H) 2 . 5 3 - 2 . 5 9 (m , 2 H) 2 . 7 5 (s , 3 H) 2 . 9 8 - 3 . 1 2 (m , 6 H) 3 . 9 3 (s , 3 H) 3 . 9 8 - 4 . 0 6 (m , 1 H) 4 . 2 0 (s , 3 H) 5 . 3 0 - 5 . 3 8 (m , 1 H) 7 . 2 9 - 7 . 3 4 (m , 1 H) 7 . 3 7 - 7 . 4 1 (m , 2 H) 7 . 4 2 - 7 . 4 5 (m , 2 H) 7 . 5 8 - 7 . 5 5 (m , 2 H) 7 . 9 7 (b r . s . , 4 H) 8 . 1 8 (b r . s . , 1 H) 8 . 2 4 (d , J = 9 . 0 6 H z , 1 H) 8 . 3 5 (s , 1 H) 8 . 4 0 (d , J = 7 . 6 9 H z , 1 H) 8 . 4 8 (s , 1 H) 8 . 8 4 (d , J = 8 . 7 9 H z , 1 H) 9 . 7 1 (b r . s . , 1 H)

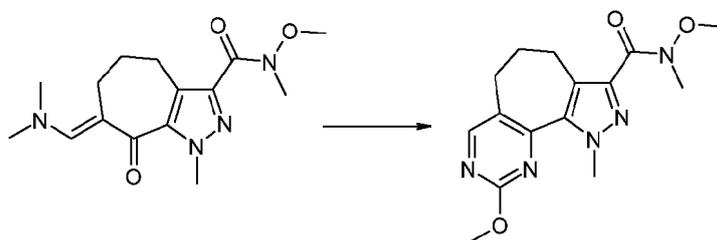
【 0 5 2 2 】

実施例 19 (ステップ I 4)

N , 9 - ジメトキシ - N , 1 - ジメチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド

【 0 5 2 3 】

【 化 1 7 7 】



エチル (7 E) - 7 - [(ジメチルアミノ) メチリデン] - N - メトキシ - N , 1 - ジメチル - 8 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロシクロヘプタ [c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (1 . 6 2 g 、 5 . 3 m m o l) の CH₃CN (1 3 0 m l) 中溶液に、O - メチルイソ尿素スルフェート (5 . 2 2 g 、 2 1 . 2 m m o l) および K₂CO₃ (3 g 、 2 2 . 2 m m o l) を添加した。この反応混合物を還流で 1 6 時間攪拌し、次いで、それをろ過して、塩を除去し、溶媒を蒸発させた。残渣を DCM 中に懸濁させ、水で洗浄し；有機相を、Na₂SO₄ で脱水し、ろ過し、濃縮した。粗製物をシリカゲル中のフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン / AcOEt : 1 / 1) により精製して、白色固体として 1 g (6 2 % 収率) の表題化合物を得た。

¹H NMR (4 0 1 M H z , DMSO - d 6) ppm 1 . 8 5 - 2 . 0 1 (m , 2 H) 2 . 6 3 - 2 . 7 0 (m , 2 H) 2 . 8 2 (t , J = 7 . 0 2 H z , 2 H) 3 . 7 1 (s , 3 H) 3 . 8 1 (s , 3 H) 3 . 9 7 (s , 3 H) 4 . 2 2 (s , 3 H) 7 . 3 6 (s , 1 H) 8 . 5 2 (s , 1 H)

MS 計算値 : 3 1 8 . 1 5 6 1 、 MS 実測値 : 3 1 8 . 1 5 5 3

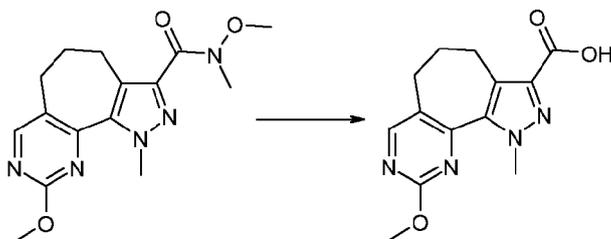
【 0 5 2 4 】

実施例 20 (変換 4)

9 - メトキシ - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボン酸

【 0 5 2 5 】

【化178】



N, 9 - ジメトキシ - N, 1 - ジメチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (5 0 mg、0 . 1 6 mmol) の MeOH (4 mL) 中溶液に、ナトリウムメトキシド (MeOH 中 1 M、0 . 8 2 0 mL) を添加し、この溶液を一晩還流させた。溶媒を蒸発させ、残渣を水中に溶解させ、1 N HCl で酸性化し、DCM で抽出し、Na₂SO₄ で脱水して、定量的収率で 4 3 mg の表題化合物を得た。

¹H NMR (4 0 1 MHz , DMSO - d₆) ppm 1 . 9 0 - 2 . 0 0 (m , 2 H) 2 . 6 3 - 2 . 6 9 (m , 2 H) 3 . 0 3 (t , J = 6 . 9 6 Hz , 2 H) 3 . 9 6 (s , 3 H) 4 . 2 4 (s , 3 H) 8 . 5 2 (s , 1 H) 1 2 . 7 2 (br . s . , 1 H)

MS 計算値 : 2 7 5 . 1 1 3 9、MS 実測値 : 2 7 5 . 1 1 3 6

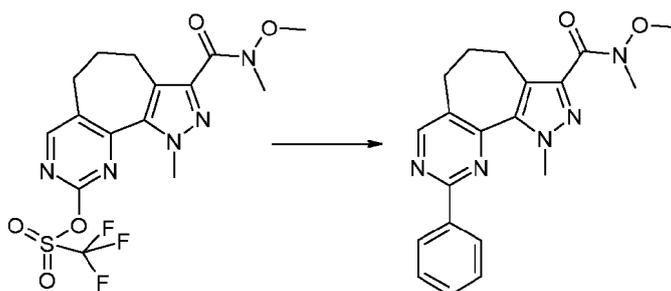
【0526】

実施例 2 1 (変換 1 8)

N - メトキシ - N, 1 - ジメチル - 9 - フェニル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド

【0527】

【化179】



DCM と組合せた PdCl₂ (dppf) (1 : 1) (2 4 mg、0 . 0 0 2 mmol)、Cs₂CO₃ (4 0 mg、0 . 2 9 mmol)、3 - [メトキシ (メチル) カルバモイル] - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 9 - イルトリフルオロメタンズルホネート (9 4 mg、0 . 2 1 mmol)、フェニルボロン酸 (3 4 mg、0 . 2 8 mmol) の DME (7 mL) 中混合物を、アルゴンでフラッシュした丸底フラスコに入れた。このフラスコを排気し、アルゴンを充填し戻し、この反応混合物を 8 5 °C で 2 時間加熱した。

粗製物をろ過し、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン / AcOEt : 1 / 1) により精製して、白色の固体として 2 0 mg (3 1 % 収率) の表題化合物を得た。

¹H NMR (4 0 1 MHz , DMSO - d₆) ppm 1 . 9 9 - 2 . 0 8 (m , 2 H) 2 . 7 4 - 2 . 8 0 (m , 2 H) 2 . 8 7 (t , J = 6 . 9 6 Hz , 2 H) 3 . 3 0 (s , 3 H) 3 . 7 3 (s , 3 H) 4 . 3 0 - 4 . 3 4 (m , 3 H) 7 . 5 2 - 7 . 5 9 (m , 3 H) 8 . 4 1 - 8 . 4 7 (m , 2 H) 8 . 8 3 (s , 1 H)

MS 計算値 : 3 6 4 . 1 7 6 8、MS 実測値 : 3 6 4 . 1 7 5 7

【0528】

10

20

30

40

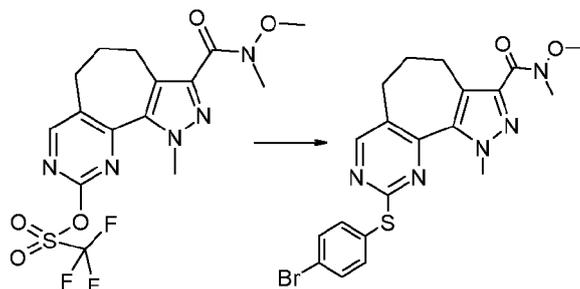
50

実施例 22 (変換 19)

9 - [(4 - ブロモフェニル) スルファニル] - N - メトキシ - N , 1 - ジメチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド

【 0 5 2 9 】

【 化 1 8 0 】



10

アルゴン下でフラッシュしたマイクロ波バイアル中で、3 - [メトキシ (メチル) カルバモイル] - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 9 - イルトリフルオロメタンスルホネート (7 0 m g 、 0 . 1 6 m m o l) の T H F (3 m L) 中溶液に、4 - ブロモチオフェノールを添加した。この反応混合物を 6 0 ° で 4 8 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗製物を分取 H P L C により精製して、2 m g (2 % 収率) の表題化合物を得た。

20

¹ H NMR (4 0 1 M H z , D M S O - d 6) p p m 1 . 8 7 - 2 . 0 0 (m , 2 H) 2 . 6 1 - 2 . 6 8 (m , 2 H) 2 . 8 0 (t , J = 7 . 0 2 H z , 2 H) 3 . 2 7 (s , 3 H) 3 . 6 1 (s , 3 H) 3 . 6 8 (s , 3 H) 7 . 5 8 - 7 . 6 4 (m , 2 H) 7 . 6 9 - 7 . 7 3 (m , 2 H) 8 . 5 6 (s , 1 H)

M S 計算値 : 4 7 4 . 0 5 9 4 、 M S 実測値 : 4 7 4 . 0 5 9 0

【 0 5 3 0 】

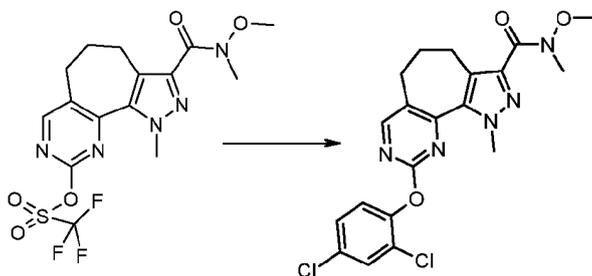
実施例 23 (変換 12 ステップ 3)

9 - (2 , 4 - ジクロロフェノキシ) - N - メトキシ - N , 1 - ジメチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド

30

【 0 5 3 1 】

【 化 1 8 1 】



40

アルゴンでフラッシュしたマイクロ波バイアル中で、3 - [メトキシ (メチル) カルバモイル] - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 9 - イルトリフルオロメタンスルホネート (7 3 m g 、 0 . 1 7 m m o l) の T H F (3 m L) 中溶液に、2 , 4 - ジクロロフェノールを添加した。この反応混合物を 6 0 ° で 4 8 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗製物を分取 H P L C により精製して、2 m g (2 % 収率) の表題化合物を得た。

¹ H NMR (4 0 1 M H z , D M S O - d 6) p p m 1 . 8 7 - 1 . 9 9 (m , 2 H) 2 . 7 0 - 2 . 7 5 (m , 2 H) 2 . 8 4 (t , J = 6 . 8 4 H z , 2 H) 3 . 2 7 (s , 3 H) 3 . 6 8 (s , 3 H) 3 . 7 4 (s , 3 H) 7 . 5 0 - 7 . 5 3 (m , 1 H) 7 . 5 3 - 7 . 5 7 (m , 1 H) 7 . 8 2 (d , J = 2 . 2 0 H z , 1 H) 8 . 6 2

50

(s, 1H)

MS計算値: 448.0938、MS実測値: 448.0917

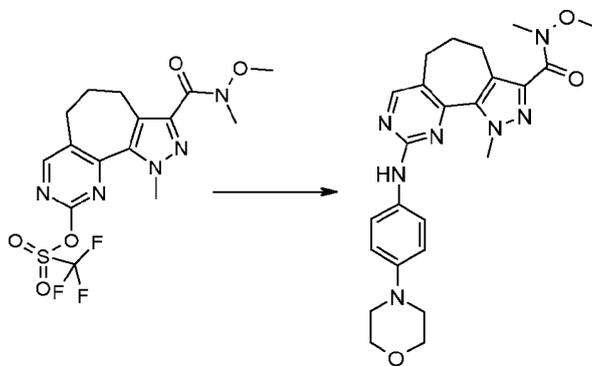
【0532】

実施例24(変換13ステップ3)

N-メトキシ-N,1-ジメチル-9-{[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ}-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド

【0533】

【化182】



10

Pd(OAc)₂ (2mg、0.009mmol)、Xantphos (11mg、0.019mmol)、3-[メトキシ(メチル)カルバモイル]-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-9-イルトリフルオロメタンスルホネート(40mg、0.09mmol)、K₂CO₃ (248mg、1.8mmol)、4-モルホリン-4-イル-フェニルアミン(21mg、0.12mmol)のジオキサン(3mL)中混合物を、アルゴンでフラッシュした丸底フラスコに入れた。このフラスコを排気し、アルゴンを充填し戻し、この反応混合物を80℃で48時間加熱した。次いで、反応混合物を室温に冷却させ、濃縮した。粗固体をRPフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、13mg(30%収率)の表題化合物を得た。

20

¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) ppm 1.88-2.02 (m, 2H) 2.52-2.59 (m, 2H) 2.75 (t, J = 7.08Hz, 2H) 3.04-3.14 (m, 4H) 3.30 (s, 3H) 3.71 (s, 3H) 3.73-3.80 (m, 4H) 4.14 (s, 3H) 6.93-7.03 (m, 2H) 7.53-7.52 (m, 2H) 8.36 (s, 1H) 9.34 (s, 1H)

30

MS計算値: 464.2405、MS実測値: 464.2388

【0534】

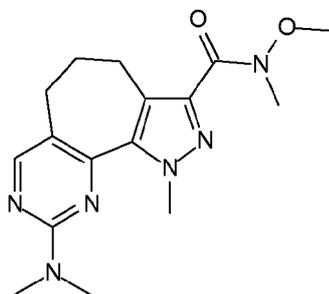
適当な置換誘導体を用いる以外は、この同じ方法によって、以下の化合物を調製した:

9-(ジメチルアミノ)-N-メトキシ-N,1-ジメチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド

40

【0535】

【化183】



50

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.87 - 1.96 (m, 2H) 2.50 - 2.53 (m, 2H) 2.75 (t, $J = 7.02$ Hz, 2H) 3.15 (s, 6H) 3.28 (m, 3H) 3.07 (s, 3H) 4.19 (s, 3H) 8.27 (s, 1H)

MS 計算値: 331.1877、MS 実測値: 331.1887

【0536】

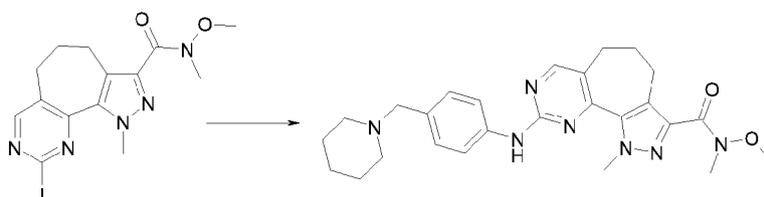
実施例 25 (変換 8 ステップ 2)

N-メトキシ-N,1-ジメチル-9-{[4-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニル]アミノ}-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミドトリフルオロアセテート

10

【0537】

【化184】



$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.5 mg, 0.007 mmol)、Xantphos (8 mg, 0.014 mmol)、 Cs_2CO_3 (93 mg, 2.9 mmol)、9-ヨード-N-メトキシ-N,1-ジメチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド (24 mg, 0.06 mmol)、4-ピペリジン-1-イル-メチルアニリン (14 mg, 0.075 mmol) の DME (3 mL) 中混合物を、アルゴンでフラッシュした丸底フラスコに入れた。このフラスコを排気し、アルゴンを充填し戻し、この反応混合物を 85 で 3 時間加熱した。

20

粗製物をろ過し、RP フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、8 mg (31% 収率) の表題化合物を得た。

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.28 - 1.44 (m, 1H) 1.53 - 1.72 (m, 3H) 1.77 - 1.89 (m, 2H) 1.92 - 2.04 (m, 2H) 2.55 - 2.61 (m, 2H) 2.76 (t, $J = 6.96$ Hz, 2H) 2.79 - 2.94 (m, 2H) 3.34 - 3.39 (m, 2H) 3.71 (s, 3H) 4.12 - 4.24 (m, 5H) 7.36 - 7.46 (m, 2H) 7.78 - 7.86 (m, 2H) 8.46 (s, 1H) 9.16 (br. s., 1H) 9.77 (s, 1H)

30

MS 計算値: 476.2769、MS 実測値: 476.2779

【0538】

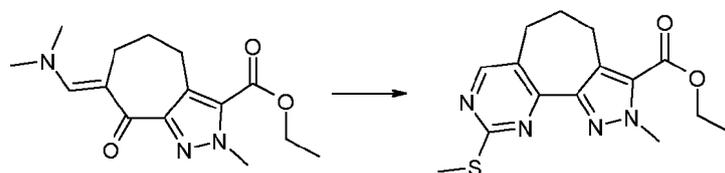
実施例 26 (ステップ I 3)

エチル 2-メチル-9-(メチルスルファニル)-2,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキシレート

40

【0539】

【化185】



エチル (7E)-7-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-2-メチル-8-オキシ-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロシクロヘプタ[c]ピラゾール-3-カルボキ

50

シレート (621 mg、2.13 mmol) の EtOH (18 mL) 中溶液に、S-メチルイソチオ尿素スルフェート (593 mg、2.13 mmol) を添加した。この混合物を 80 で 72 時間攪拌し、次いで、ろ過して、塩を除去し；粗製物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt: 7/3) により精製して、584 mg (87% 収率) の表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.35 (t, $J = 7.0$ 8 Hz, 3H) 1.80 - 2.02 (m, 2H) 2.54 (s, 3H) 2.65 - 2.87 (m, 2H) 3.04 (t, $J = 6.53$ Hz, 2H) 4.17 (s, 3H) 4.35 (q, $J = 7.08$ Hz, 2H) 8.48 (s, 1H)

MS 計算値: 319.1223、MS 実測値: 319.1224

10

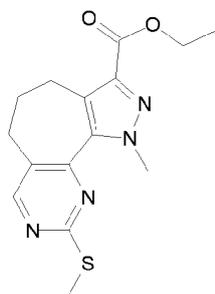
【0540】

適当な置換誘導体を用いる以外は、この同じ方法によって、以下の化合物を調製した：

エチル 1-メチル-9-(メチルスルファニル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキシレート (87)

【0541】

【化186】



20

$^1\text{H NMR}$ (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.31 (t, $J = 7.0$ 8 Hz, 3H) 1.90 - 2.04 (m, 2H) 2.57 (s, 3H) 2.62 - 2.69 (m, 2H) 3.02 (t, $J = 7.02$ Hz, 2H) 4.21 (s, 3H) 4.29 (q, $J = 7.08$ Hz, 2H) 8.57 (s, 1H)

MS 計算値: 319.1223、MS 実測値: 319.1229

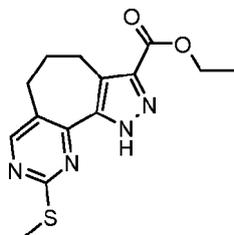
30

【0542】

エチル 9-(メチルスルファニル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキシレート

【0543】

【化187】



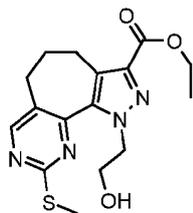
40

【0544】

エチル 1-(2-ヒドロキシエチル)-9-(メチルスルファニル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキシレート

【0545】

【化188】



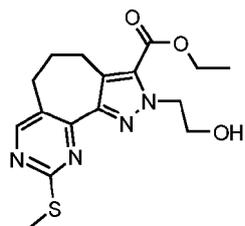
【0546】

エチル 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 9 - (メチルスルファニル) - 2 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキシレート

10

【0547】

【化189】



20

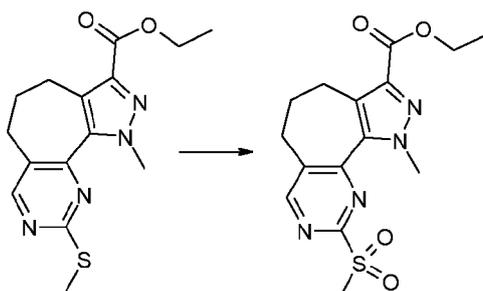
【0548】

実施例 27 (変換 10 ステップ 1)

エチル 2 - メチル - 9 - (メチルスルホニル) - 2 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキシレート

【0549】

【化190】



30

エチル 2 - メチル - 9 - (メチルスルファニル) - 2 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキシレート (100 mg、0.31 mmol) の DMF (15 mL) 中溶液に、オキソン (580 mg、0.94 mmol) を添加した。この混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、水および AcOEt を添加し、層を分離した。最終的に有機相を Na_2SO_4 で脱水し、蒸発させた。残渣を Et_2O と一緒に粉碎し、ろ取して、105 mg (97% 収率) の表題化合物を得た。

40

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.36 (t, $J = 7.08$ Hz, 3H) 1.85 - 2.06 (m, 2H) 2.90 - 2.96 (m, 2H) 3.11 (t, $J = 6.41$ Hz, 2H) 3.41 (s, 3H) 4.22 (s, 3H) 4.36 (q, $J = 7.08$ Hz, 2H) 8.88 (s, 1H)

MS 計算値 : 351.1122、MS 実測値 : 351.1129

【0550】

実施例 28 (変換 20)

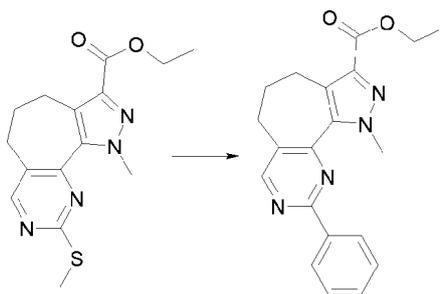
エチル 2 - メチル - 9 - (フェニルアミノ) - 2 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾ

50

ロ[4', 3':6, 7]シクロヘプタ[1, 2-d]ピリミジン-3-カルボキシレート

【0551】

【化191】



10

Pd(PPh₃)₄ (11 mg、0.01 mmol)、CuTC (51 mg、0.28 mmol)、エチル 2-メチル-9-(メチルスルファニル)-2,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4', 3':6, 7]シクロヘプタ[1, 2-d]ピリミジン-3-カルボキシレート (30 mg、0.09 mmol)、フェニルボロン酸 (23 mg、0.19 mmol) の THF (1 mL) 中混合物を、アルゴンでフラッシュしたマイクロ波バイアル中に入れた。このバイアルを排気し、アルゴンを充填し戻し、反応混合物をマイクロ波下 130 で 1 時間加熱した。

粗製物を、ろ過し、RPフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、20 mg (65% 収率) の表題化合物を得た。

20

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.35 (t, J = 7.14 Hz, 3H) 1.88 - 2.02 (m, 2H) 2.64 - 2.73 (m, 2H) 3.05 (t, J = 6.59 Hz, 2H) 4.18 (s, 3H) 4.36 (q, J = 7.14 Hz, 2H) 6.85 - 6.96 (m, 1H) 7.19 - 7.32 (m, 2H) 7.85 - 7.96 (m, 2H) 8.33 (s, 1H) 9.57 (s, 1H)

MS 計算値: 364.1768、MS 実測値: 364.1781

【0552】

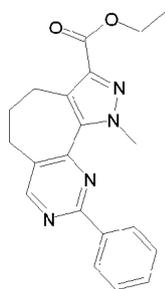
適当な置換誘導体を用いる以外は、この同じ方法によって、以下の化合物を調製した:

エチル 1-メチル-9-フェニル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4', 3':6, 7]シクロヘプタ[1, 2-d]ピリミジン-3-カルボキシレート (88)

30

【0553】

【化192】



40

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.32 (t, J = 7.08 Hz, 3H) 1.92 - 2.10 (m, 2H) 2.71 - 2.81 (m, 2H) 3.08 (t, J = 6.96 Hz, 2H) 4.31 (q, J = 7.08 Hz, 2H) 4.36 (s, 3H) 7.51 - 7.66 (m, 3H) 8.32 - 8.46 (m, 2H) 8.84 (s, 1H)

MS 計算値: 349.1659、MS 実測値: 349.1662

【0554】

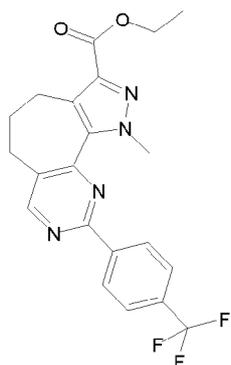
エチル 1-メチル-9-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4', 3':6, 7]シクロヘプタ[1, 2-d]ピリミジン

50

- 3 - カルボキシレート (89)

【 0555 】

【 化 193 】



10

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.32 (t, $J = 7.14$ Hz, 3H) 1.99 - 2.09 (m, 2H) 2.76 - 2.83 (m, 2H) 3.09 (t, $J = 6.96$ Hz, 2H) 4.31 (q, $J = 7.14$ Hz, 2H) 4.36 (s, 3H) 7.89 - 7.96 (m, 2H) 8.59 - 8.65 (m, 2H) 8.90 (s, 1H) MS 計算値: 417.1533、MS 実測値: 417.1525

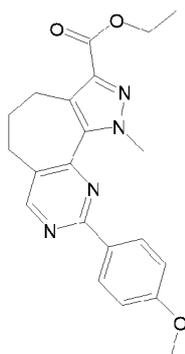
【 0556 】

エチル 9 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ
ピラゾロ [4', 3': 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキ
シレート (90)

20

【 0557 】

【 化 194 】



30

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.32 (t, $J = 7.08$ Hz, 3H) 1.96 - 2.07 (m, 2H) 2.71 - 2.77 (m, 2H) 3.07 (t, $J = 6.90$ Hz, 2H) 3.84 (s, 3H) 4.30 (q, $J = 7.16$ Hz, 2H) 4.34 (s, 3H) 7.06 - 7.13 (m, 2H) 8.33 - 8.41 (m, 2H) 8.77 (s, 1H)

MS 計算値: 379.1765、MS 実測値: 379.1759

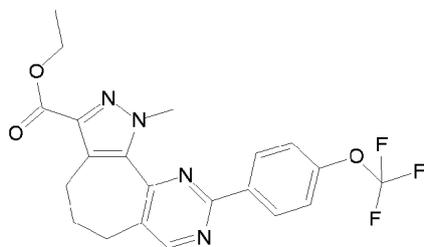
40

【 0558 】

エチル 1 - メチル - 9 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピラゾロ [4' 3' : 6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキシレート (91)

【 0559 】

【化195】



MS 計算値：433.1482、MS 実測値 433.1476

【0560】

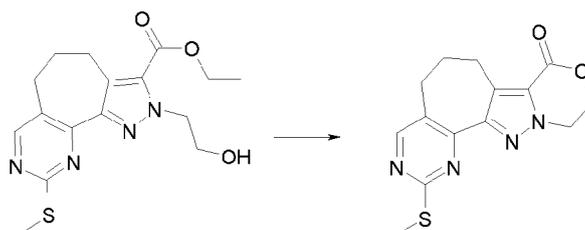
10

実施例29(変換7a)

2-(メチルスルファニル)-6,7,10,11-テトラヒドロピリミド[5",4":6',7']シクロヘプタ[1',2':3,4]ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-8(5H)-オン

【0561】

【化196】



20

エチル 2-(2-ヒドロキシエチル)-9-(メチルスルファニル)-2,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキシレート 34.8 mg (0.1 mmol) の THF (3 mL) 中溶液に、p-トルエンスルホン酸 1.9 mg (0.01 mmol) を添加した。この混合物を 60 で 4 時間撹拌した。終了後、揮発物質を真空中で除去し、残渣を、EtOAc/ヘキサン 5/5 で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、15 mg の表題化合物 (50% 収率) を得た。

30

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.90-2.03 (m, 2H) 2.55 (s, 3H) 2.76-2.83 (m, 2H) 3.09 (t, J = 6.47 Hz, 2H) 4.6 (t, J = 5.86 Hz, 2H) 4.77 (t, J = 8.86 Hz, 2H) 8.51 (s, 1H)

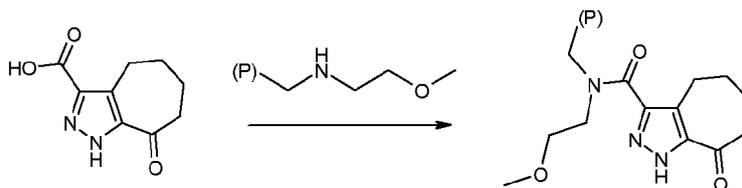
MS 計算値：320.1176、MS 実測値 320.1171

【0562】

調製P1(ステップL)

【0563】

【化197】



40

8-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロシクロヘプタ[c]ピラゾール-3-カルボン酸 (307 mg, 1.59 mmol) の乾燥 DMF (5 mL) 中懸濁液を、DIPEA (0.813 mL, 3.19 mmol) および TBTU (510 mg, 1.59 mmol) で処理した。この混合物を、DMF (5 mL) 中で膨潤している樹脂 (1.325 g, 1 当量, 0.80 mmol/g) に添加し、この懸濁液を室温で 36 時間撹拌した。樹脂を、3 × [DMF (x1)、MeOH (x1)]、3 × [MeOH (x1)、

50

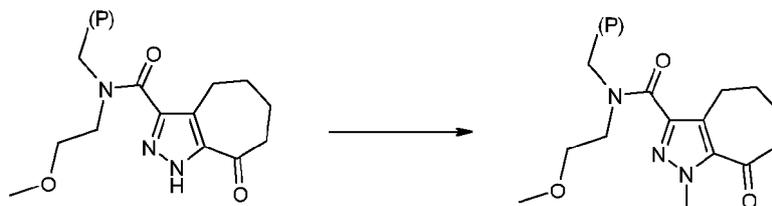
DCM (×1)] および DCM (×3) で洗浄した。

【0564】

調製 P2 (ステップ M)

【0565】

【化198】



10

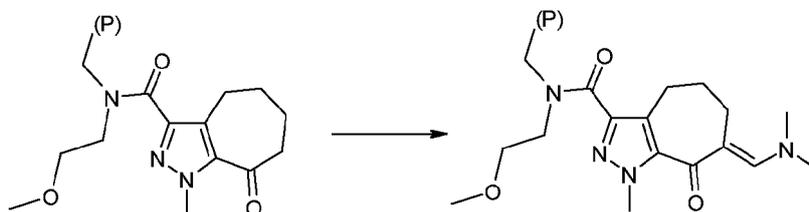
ヨウ化メチル (0.72 mL、1.15 mmol) および Cs₂CO₃ (373 mg、1.15 mmol) を、DMF (3.5 mL) 中で膨潤している樹脂 (0.388 g、0.29 mmol、1 当量、0.74 mmol/g) に添加し、この懸濁液を室温で 48 時間攪拌した。樹脂を、3 × [DMF (×1)、MeOH (×1)]、3 × [MeOH (×1)、DCM (×1)] および DCM (×3) で洗浄した。

【0566】

調製 P3 (ステップ N)

【0567】

【化199】



20

樹脂を、トルエン / N, N - ジメチルホルムアミドジイソプロピルアセタール (20 mL 1 : 1) 混合物中で膨潤させ、この懸濁液を 70 °C で 72 時間攪拌した。樹脂を、3 × [DMF (×1)、MeOH (×1)]、3 × [MeOH (×1)、DCM (×1)] および DCM (×3) で洗浄した。

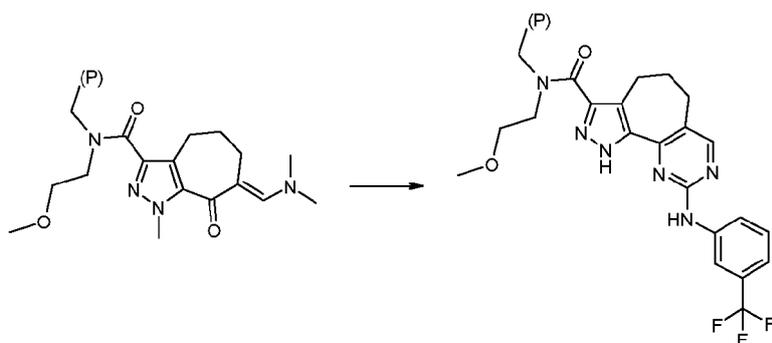
30

【0568】

調製 P4 (ステップ O)

【0569】

【化200】



40

1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]グアニジン (0.72 mL、1.15 mmol) を、DMF (1.5 mL) 中で膨潤している樹脂 (0.397 mmol、1 当量、0.74 mmol/g) に添加し、この懸濁液を 120 °C で 72 時間攪拌した。

この樹脂を、3 × [DMF (×1)、MeOH (×1)]、3 × [MeOH (×1)、DCM (×1)] および DCM (×3) で洗浄した。

【0570】

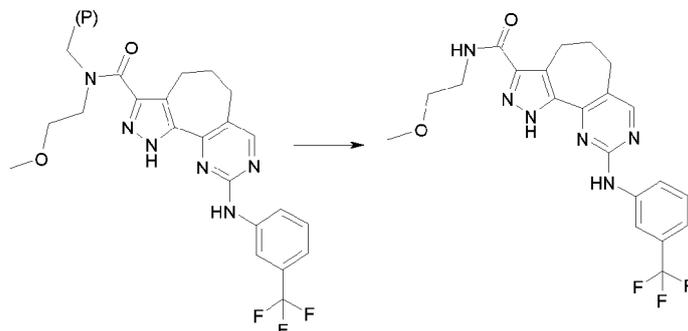
50

実施例 30 (ステップ P)

N - (2 - メトキシエチル) - 1 - メチル - 9 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ } - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (7 5)

【 0 5 7 1 】

【 化 2 0 1 】



10

樹脂を、TFA / DCM 1 : 1 (2 ml) の溶液中に懸濁させ、室温で 2 時間振とうした。収集した溶液を減圧下で乾燥し、粗製物を得て、この粗製物を分取 HPLC により精製した。

^1H NMR (4 0 1 MHz , DMSO - d 6) ppm 1 . 8 9 - 2 . 0 7 (m , 2 H) 2 . 5 5 - 2 . 6 2 (m , 2 H) 3 . 0 2 (t , J = 7 . 0 8 Hz , 2 H) 3 . 2 7 (s , 3 H) 3 . 3 7 - 3 . 5 0 (m , 4 H) 4 . 1 9 (s , 3 H) 7 . 2 8 (d , J = 7 . 8 1 Hz , 1 H) 7 . 4 6 - 7 . 5 7 (m , 1 H) 7 . 9 2 - 8 . 0 2 (m , 2 H) 8 . 2 4 (s , 1 H) 8 . 5 0 (s , 1 H) 9 . 9 3 (s , 1 H)

20

MS 計算値 : 4 6 1 . 1 9 0 8 、 MS 実測値 : 4 6 1 . 1 8 9 8 。

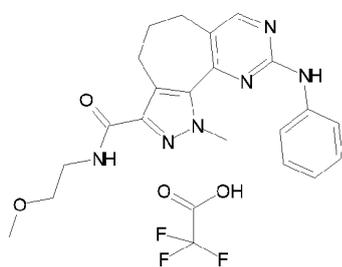
【 0 5 7 2 】

適当な置換誘導体を用いる以外は、この同じ方法によって、以下の化合物を調製した : N - (2 - メトキシエチル) - 1 - メチル - 9 - (フェニルアミノ) - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミドトリフルオロアセテート (7 4)

【 0 5 7 3 】

30

【 化 2 0 2 】



^1H NMR (4 0 1 MHz , DMSO - d 6) ppm 1 . 8 8 - 1 . 9 8 (m , 2 H) 2 . 5 0 - 2 . 5 6 (m , 2 H) 2 . 9 9 (t , J = 7 . 0 2 Hz , 2 H) 3 . 2 4 (s , 3 H) 3 . 3 4 - 3 . 4 1 (m , 4 H) 4 . 1 5 (s , 3 H) 6 . 9 3 (t , J = 7 . 3 2 Hz , 1 H) 7 . 2 4 - 7 . 3 0 (m , 2 H) 7 . 6 9 (d , J = 7 . 6 9 Hz , 2 H) 7 . 9 1 (t , J = 5 . 4 5 Hz , 1 H) 8 . 3 9 (s , 1 H) 9 . 5 1 (s , 1 H)

40

MS 計算値 : 3 9 3 . 2 0 3 4 、 MS 実測値 : 3 9 3 . 2 0 3 1

【 0 5 7 4 】

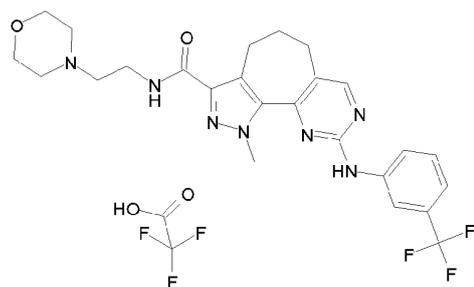
1 - メチル - N - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] - 9 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ } - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミドトリフルオロアセ

50

テート (7 6)

【 0 5 7 5 】

【 化 2 0 3 】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.89 - 2.05 (m, 2H) 2.56 - 2.62 (m, 2H) 3.04 (t, $J = 7.14$ Hz, 2H) 3.13 - 3.36 (m, 4H) 3.46 - 3.76 (m, 6H) 3.95 - 4.08 (m, 2H) 4.20 (s, 3H) 7.29 (d, $J = 7.95$ Hz, 1H) 7.54 (t, $J = 7.95$ Hz, 1H) 7.91 (d, $J = 7.95$ Hz, 1H) 8.27 (s, 1H) 8.49 (t, $J = 6.10$ Hz, 1H) 8.52 (s, 1H) 9.50 (br. s., 1H) 9.96 (s, 1H)

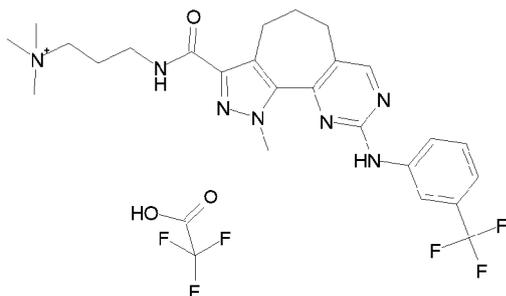
MS 計算値: 516.2330、MS 実測値: 516.2320

【 0 5 7 6 】

N, N, N - トリメチル - 3 - { [(1 - メチル - 9 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ } - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - イル) カルボニル] アミノ } プロパン - 1 - アミニウムトリフルオロアセテート

【 0 5 7 7 】

【 化 2 0 4 】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.87 - 2.10 (m, 4H) 2.56 - 2.61 (m, 2H) 3.03 (t, $J = 7.08$ Hz, 2H) 3.05 (s, 9H) 3.26 - 3.35 (m, 4H) 4.19 (s, 3H) 7.29 (d, $J = 8.00$ Hz, 1H) 7.53 (t, $J = 8.00$ Hz, 1H) 7.92 (d, $J = 8.00$ Hz, 1H) 8.27 (s, 1H) 8.33 (t, $J = 5.92$ Hz, 1H) 8.51 (s, 1H) 9.95 (s, 1H)

MS 計算値: 502.2537、MS 実測値: 502.2526

【 0 5 7 8 】

1 - メチル - 9 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ } - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (7 7)

【 0 5 7 9 】

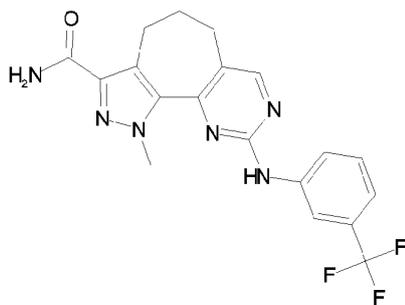
10

20

30

40

【化205】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.93 - 2.03 (m, 2H) 2.55 - 2.61 (m, 2H) 3.02 (t, $J = 7.08$ Hz, 2H) 4.18 (s, 3H) 7.20 (br. s., 1H) 7.28 (d, $J = 8.06$ Hz, 1H) 7.45 (br. s., 1H) 7.53 (t, $J = 8.06$ Hz, 1H) 7.96 (d, $J = 8.06$ Hz, 1H) 8.24 (s, 1H) 8.49 (s, 1H) 9.92 (s, 1H)

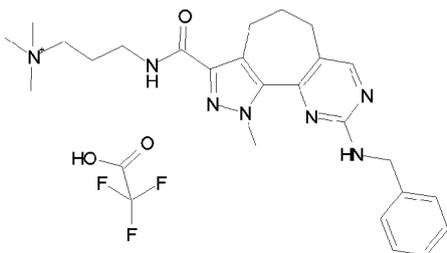
MS 計算値: 403.1489、MS 実測値: 403.1480

【0580】

3 - ({ [9 - (ベンジルアミノ) - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - イル] カルボニル } アミノ) - N , N , N - トリメチルプロパン - 1 - アミニウムトリフルオロアセテート (78)

【0581】

【化206】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.84 - 2.00 (m, 4H) 2.51 - 2.57 (m, 2H) 2.99 (t, $J = 7.08$ Hz, 2H) 3.04 (s, 9H) 3.22 - 3.35 (m, 4H) 3.90 - 4.06 (m, 3H) 4.54 (d, $J = 6.10$ Hz, 2H) 7.17 - 7.24 (m, 1H) 7.26 - 7.36 (m, 4H) 7.74 (br. s., 1H) 8.23 (s, 1H) 8.25 (t, $J = 6.10$ Hz, 2H)

MS 計算値: 448.2819、MS 実測値: 448.2807

【0582】

N - (2 - メトキシエチル) - 1 - メチル - 9 - { [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミドトリフルオロアセテート (80)

【0583】

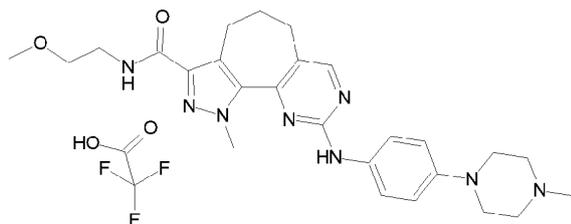
10

20

30

40

【化207】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.89 - 2.03 (m, 2H) 2.51 - 2.57 (m, 2H) 2.83 - 2.95 (m, 5H) 3.01 (t, $J = 7.02$ Hz, 2H) 3.10 - 3.22 (m, 2H) 3.27 (s, 3H) 3.30 - 3.37 (m, 4H) 3.48 - 3.63 (m, 2H) 3.68 - 3.78 (m, 2H) 4.16 (s, 3H) 6.95 - 7.02 (m, 2H) 7.55 - 7.64 (m, 2H) 7.90 (t, $J = 5.49$ Hz, 1H) 8.36 (s, 1H) 9.36 (s, 1H) 9.55 (br. s., 1H)

10

MS 計算値: 491.2878、MS 実測値: 491.2875

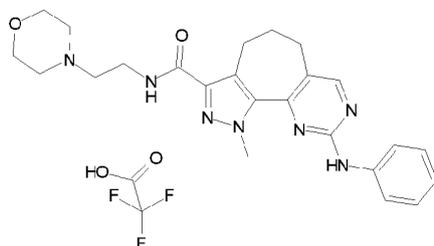
【0584】

1-メチル-N-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-9-(フェニルアミノ)-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミドトリフルオロアセテート(81)

20

【0585】

【化208】



MS 計算値: 448.2455、MS 実測値: 448.2444

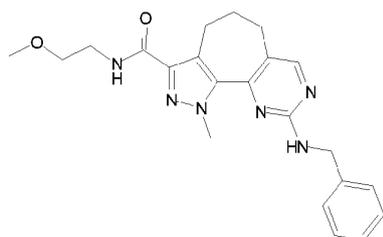
30

【0586】

9-(ベンジルアミノ)-N-(2-メトキシエチル)-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド(82)

【0587】

【化209】



^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.84 - 1.99 (m, 2H) 2.43 - 2.48 (m, 2H) 2.98 (t, $J = 7.08$ Hz, 2H) 3.26 (s, 3H) 3.98 (br. s., 3H) 4.51 - 4.57 (m, 2H) 7.17 - 7.24 (m, 1H) 7.26 - 7.37 (m, 4H) 7.77 (br. s., 1H) 7.89 (t, $J = 5.55$ Hz, 1H) 8.23 (s, 1H)

40

MS 計算値: 407.2190、MS 実測値: 407.2196

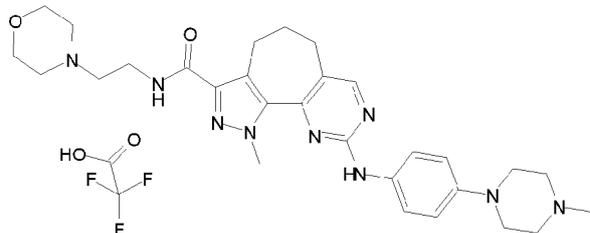
【0588】

50

1 - メチル - 9 - { [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - N - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エチル] - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミドトリフルオロアセテート (8 3)

【 0 5 8 9 】

【 化 2 1 0 】



10

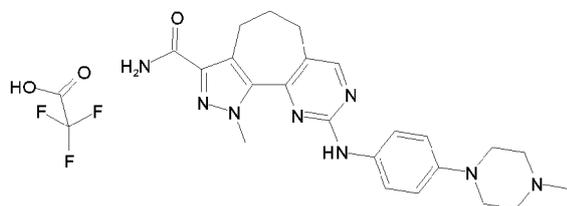
MS 計算値 : 5 4 6 . 3 2 9 9 、 MS 実測値 : 5 4 6 . 3 3 0 6

【 0 5 9 0 】

1 - メチル - 9 - { [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミドトリフルオロアセテート (6 7)

【 0 5 9 1 】

【 化 2 1 1 】



20

^1H NMR (4 0 1 MHz , DMSO - d 6) ppm 1 . 8 2 - 2 . 0 5 (m , 2 H) 2 . 5 2 - 2 . 5 7 (m , 2 H) 2 . 7 9 - 2 . 9 6 (m , 5 H) 3 . 0 1 (t , J = 7 . 0 2 Hz , 3 H) 3 . 1 2 - 3 . 2 3 (m , 2 H) 3 . 4 8 - 3 . 6 1 (m , 2 H) 3 . 6 8 - 3 . 8 0 (m , 2 H) 4 . 1 5 (s , 3 H) 6 . 8 2 - 7 . 0 7 (m , 2 H) 7 . 2 0 (br . s . , 1 H) 7 . 3 8 (br . s . , 1 H) 7 . 5 3 - 7 . 6 4 (m , 2 H) 8 . 3 6 (s , 1 H) 9 . 3 5 (s , 1 H) 9 . 5 7 (br . s . , 1 H)

30

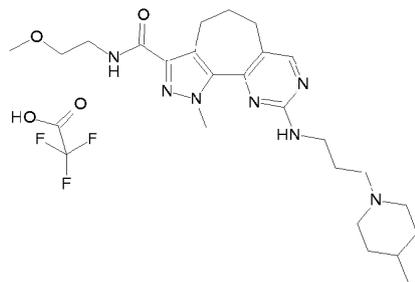
MS 計算値 : 4 3 3 . 2 4 5 9 、 MS 実測値 : 4 3 3 . 2 4 7 0

【 0 5 9 2 】

N - (2 - メトキシエチル) - 1 - メチル - 9 - { [3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロピル] アミノ } - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミドトリフルオロアセテート (8 5)

【 0 5 9 3 】

【 化 2 1 2 】



40

^1H NMR (4 0 1 MHz , DMSO - d 6) ppm 0 . 9 1 (d , J = 6 . 4 7 Hz , 3 H) 1 . 1 9 - 1 . 3 7 (m , 2 H) 1 . 5 0 - 1 . 6 7 (m , 1 H) 1 . 6

50

7 - 1 . 8 6 (m , 2 H) 1 . 8 6 - 2 . 0 0 (m , 4 H) 2 . 4 8 - 2 . 5 1 (m , 2 H) 2 . 8 2 - 2 . 9 3 (m , 4 H) 3 . 0 0 (t , J = 7 . 0 8 H z , 2 H) 3 . 0 6 - 3 . 1 4 (m , 4 H) 3 . 2 7 (s , 3 H) 3 . 4 5 - 3 . 5 5 (m , 4 H) 4 . 2 0 (s , 3 H) 7 . 2 6 (t , J = 5 . 3 7 H z , 1 H) 7 . 8 9 (t , J = 5 . 3 7 H z , 1 H) 8 . 2 3 (s , 1 H) 8 . 9 3 (b r . s . , 1 H)

MS 計算値 : 4 5 6 . 3 0 8 1、MS 実測値 : 4 5 6 . 3 0 8 0

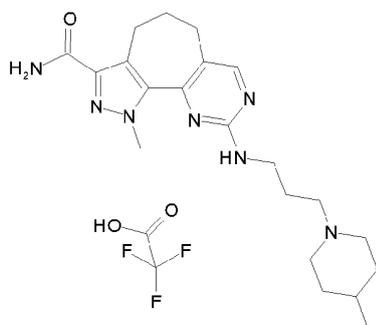
【 0 5 9 4 】

1 - メチル - 9 - { [3 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) プロピル] アミノ } - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピラゾロ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 3 - カルボキサミドトリフルオロアセテート (8 6)

10

【 0 5 9 5 】

【 化 2 1 3 】



20

¹ H NMR (4 0 1 M H z , D M S O - d 6) p p m 0 . 9 1 (d , J = 6 . 4 7 H z , 3 H) 1 . 1 7 - 1 . 3 8 (m , 2 H) 1 . 4 8 - 1 . 6 8 (m , 1 H) 1 . 7 0 - 1 . 8 5 (m , 2 H) 1 . 8 5 - 1 . 9 9 (m , 2 H) 2 . 7 8 - 2 . 9 4 (m , 2 H) 3 . 0 0 (t , J = 7 . 0 8 H z , 2 H) 3 . 0 6 - 3 . 2 1 (m , 4 H) 4 . 1 9 (s , 3 H) 7 . 1 9 (b r . s . , 1 H) 7 . 2 5 (t , J = 5 . 4 9 H z , 1 H) 7 . 3 7 (b r . s . , 1 H) 8 . 2 3 (s , 1 H) 8 . 7 7 - 8 . 9 2 (m , 1 H)

MS 計算値 : 3 9 8 . 2 6 6 3、MS 実測値 : 3 9 8 . 2 6 5 7

【 0 5 9 6 】

薬理学

30

式 (I) の化合物は、タンパク質キナーゼ阻害剤として活性であり、したがって、例えば、腫瘍細胞の非制御増殖を制限するために有用である。

【 0 5 9 7 】

療法において、それらは、前に定義されたものなどの種々の腫瘍の治療に、ならびに他の細胞増殖性障害、例えば、良性前立腺肥大、家族性腺腫性ポリポーシス、神経線維腫症、乾癬、アテローム性動脈硬化症に伴う血管平滑細胞増殖、肺線維症、関節炎、糸球体腎炎および術後狭窄や再狭窄の治療に使用し得る。

【 0 5 9 8 】

推定 M P S 1 阻害剤の阻害活性および選択化合物の効力は、以下に記載されるアッセイによって決定した。

40

【 0 5 9 9 】

本明細書で使用される短縮形および略語は、以下の意味を有する：

C i	キュリー
D M S O	ジメチルスルホキシド
K D a	キロダルトン
m i c r o C i	マイクロキュリー
m g	ミリグラム
m i c r o g	マイクログラム
n g	ナノグラム
L	リットル

50

m L	ミリリットル
m i c r o L	マイクロリットル
M	モル
m M	ミリモル
m i c r o M	マイクロモル
n M	ナノモル
E t	エチル

【0600】

組換えMPS1完全長タンパク質のクローニング、発現および精製

MPS1完全長（完全長配列の残基2 - 857に相当する、Swiss - Prot受入番号P33981を参照のこと。）は、クローンpGEX4t_MPS1として社内存在する完全長ヒトMPS1遺伝子からPCR増幅した。

10

【0601】

増幅は、順方向オリゴヌクレオチド：5' g g g g a c a a g t t t g t a c a a a a a a g c a g g c t t a c t g g a a g t t c t g t t c c a g g g g c c c g a a t c c g a g g a t t t a a g t g g c a g a g 3'

および逆方向オリゴヌクレオチド：5' g g g g a c c a c t t t g t a c a a g a a a g c t g g g t t t t a t t t t t t t c c c c t t t t t t t t c a a a a g t c t t g g a g g a t g a a g 3'

を用いて行った。

20

【0602】

オリゴヌクレオチドの両方ともは、2009年12月30に公開されたWO2009/156315に記載されている。

【0603】

クローニング目的のために、オリゴヌクレオチドは、Gateway（登録商標）技術（Invitrogen）を用いるクローニングに適したattB隣接PCR産物を得るために、attB部位を含んでいた。さらに、精製目的のために、順方向プライマーは、プロテアーゼ切断部位を含んでいた。得られたPCR産物は、pDONR201プラスミドにおいてクローン化し、次いで、Gateway（登録商標）で改変されたバキュロウイルス発現ベクターpVL1393GST（Invitrogen）にトランスファーした。クローニングは、Gateway（登録商標）マニュアルに記載されたプロトコルに従って行った。

30

【0604】

バキュロウイルスは、BaculoGold（登録商標）トランスフェクションキット（Pharmingen）を用いてSf9昆虫細胞に発現ベクターおよびウイルスDNAを同時導入することによって作製した。ウイルス上清を5日後に回収し、3回増幅にかけて、ウイルス力価を増加させた。組換えタンパク質は、High5昆虫細胞に感染させることによって産生させた。21で感染72時間後に、細胞を回収し、ペレット化し、-80で凍結させた。組換えタンパク質の精製のために、ペレットを解凍し、溶解緩衝剤（PBS、NaCl150mM、グリセロール10%、CHAPS0.1%、DTT20mM、プロテアーゼおよびホスファターゼ阻害剤）に再懸濁させ、Gaulinにより溶解させた。溶解物を遠心分離により除去し、GSTアフィニティーカラムに充填した。大量に洗浄後、組換えタンパク質を特異的プロテアーゼにより切断し、インキュベーションにより溶出させた。

40

【0605】

完全活性化酵素を得るために、次いで、タンパク質を、キナーゼ緩衝剤（Hepes pH7.5 50mM、MgCl₂ 2.5mM、MnCl₂ 1mM、DTT 1mM、ホスファターゼ阻害剤）中ATP1mMの存在下25で2時間自動リン酸化にかけ、次いで、ATPを脱塩カラムで除去した。

【0606】

50

MPS1キナーゼ活性の阻害剤のための生化学アッセイ
 推定キナーゼ阻害剤の阻害活性および選択化合物の効力は、トランスリン酸化アッセイを用いて決定した。

【0607】

特異的ペプチドまたはタンパク質の基質を、 ^3H -ATPで追跡したATPの存在下ならびにそれら自体の最適緩衝剤および補因子の存在下で、それらの特異的ser-thrまたはtyrキナーゼによってトランスリン酸化する。

【0608】

リン酸化反応の最後に、98%を超える非標識ATPおよび放射性ATPを過剰のイオン交換ダウエックス樹脂(dowex resin)で捕捉し、次いで、樹脂は重量で反応プレートの底部に沈降する。上清をその後回収し、計数プレート中に移し、次いで、
 - 計数によって評価する。

【0609】

試薬/アッセイ条件

i. ダウエックス樹脂調製

500gの湿潤樹脂(SIGMA、特注調製した樹脂DOWEX 1x8 200-400メッシュ、2.5Kg)を計量し、150mMギ酸ナトリウム、pH3.00中2Lに希釈する。

この樹脂を沈降させ(数時間)、次いで、その上清を廃棄する。

2-3日にわたって上記の通り3回洗浄後、樹脂を沈降させ、2容量(樹脂容量に対して)の150mMのギ酸ナトリウム緩衝剤を添加する。

次いで、pHを測定し、約3.00でなければならない。

洗浄した樹脂は1週間を超えて安定であり、貯蔵樹脂は使用前に4に維持する。

ii. キナーゼ緩衝剤(KB)

MPS1アッセイ用の緩衝剤は、2.5mMのMgCl₂を含むHEPES50mM pH7.5、1mM MnCl₂、1mM DTT、3microm Na₃VO₄、2mM -グリセロホスフェートおよび0.2mg/mL BSAから構成された。

iii. アッセイ条件

アッセイは、15micromのATPおよび1.5nMの ^3H -ATPの存在下、最終濃度5nMのMPS1で行い、基質は200micromで用いたP38-チドであった。

【0610】

ロボット化ダウエックスアッセイ

試験混合物は、以下からなる：

- 1) 3x酵素混合物(キナーゼ緩衝剤3x中で行う。)、5microl/ウェル
- 2) ^3H -ATPと一緒に、3x基質およびATP混合物(ddH₂O中で行う。)、5microl/ウェル
- 3) 3x試験化合物(ddH₂O-3%DMSO中に希釈)-5microl/ウェル
 化合物の希釈およびアッセイスキームについては以下を参照されたい。

【0611】

化合物の希釈およびアッセイスキームは以下に規定される：

i. 化合物の希釈

試験化合物は、100%DMSO中1mM溶液として入手し、96または384ウェルプレート中に分配する：

a) パーセント阻害率試験(HTS)について、1mMにおける個々の希釈プレートを用いて、Beckman NX自動ピペット式分注(pipetting)プラットフォームを用いて、ddH₂O中3x濃度(30microm)で希釈する(3%DMSO=最終濃度)。同じ装置を、希釈母プレートを試験プレート中に分配するために用いる。

b) IC₅₀決定(KSSプラットフォーム)について、100%DMSO中1mMで各化合物100μlを、元のプレートから別の96ウェルプレート(A1からG1)の第

10

20

30

40

50

1のカラム中に移し、ウェルH1は内部標準阻害剤（通常はスタウロスポリン）用に空けたままとする。

連続希釈用の自動ステーション（Biomek FX、Beckman）を使用して、ラインA1からA10までについておよびカラム中の7つの化合物すべてについて、100% DMSO中1:3希釈物を作製する。さらに、娘プレートの4から5個のコピーを、5 microlのこの第1の組の100% DMSO希釈プレートを384ディープウェルプレート中に再編成（reformat）することにより調製し；試験化合物の連続希釈を有する娘プレートの1コピーを、実験当日に解凍し、水で3x濃度に再構成し、IC₅₀決定アッセイに用いる。標準実験において、全化合物の最高濃度（3x）は、30 micromであるが、最低濃度は、1.5 nMである。

各384ウェルプレートは、Z'およびバックグラウンドに対するシグナル評価のために参照ウェル（合計酵素活性対酵素活性なし）を含む。

【0612】

ii アッセイスキーム

384ウェルプレート、V底（試験プレート）を、5 microlの化合物希釈液（3x）で調製し、次いで、酵素混合物（3x）用の1つの容器およびATP混合物（3x）用の1つの容器と一緒にPlateTrak 12ロボット化ステーション（Perkin Elmer；ロボットは、アッセイを開始するための1つの384チップピペット式分注ヘッドに加えて樹脂を分注するための1つの96チップヘッドを有する。）上に置く。

実験開始時に、ロボットは、5 microlのATP混合物を吸引し、チップ内に空隙（2 microl）を作り、5 microlのMPS1混合物を吸引する。プレート中へのその後の分注は、ロボットそれ自体により行われる3サイクルの混合後にキナーゼ反応を開始させる。

この時点で、修正濃度がすべての試薬に対して回復される。

ロボットにより、プレートは室温で60分間インキュベートされ、次いで、70 microlのダウエックス樹脂懸濁液を反応混合物中にピペット式分注することによって反応を停止させる。3サイクルの混合を樹脂の添加直後に行う。

樹脂懸濁液は、非常に濃厚であるので、チップの目詰まりを避けるために広い穴のチップを用いて分注する。

プレートのすべてを停止させた後に、別の混合サイクルを行い、今度は標準チップを用いる：このとき、ATP捕捉を最大化するためにプレートを約1時間そのままにする。この時点で、22 microlの上清を、50 microlのMicroscint 40（Perkin Elmer）と一緒に、384-Optiplate（Perkin Elmer）中に移し、5分間の軌道振とう後にPerkin-Elmer Top Count放射能カウンターでプレートを読み取る。

【0613】

iii . データ分析

データは、一次アッセイのための阻害%または二次アッセイ/ヒット確認ルーチンにおいてIC₅₀決定のための10点希釈曲線のシグモイドフィッティングのいずれかを与えるSWパッケージ「Assay Explorer」の内部特注バージョンによって解析する。

【0614】

インビトロ細胞増殖アッセイ

A2780ヒト卵巣癌細胞、MCF7ヒト乳癌細胞およびMV-4-11（二表現型B骨髓単球性白血病）細胞（1250個細胞/ウェル）を完全媒体（RPMI 1640またはEMEMプラス10%ウシ胎仔血清）中白色384ウェルプレートに播種し、播種の24時間後に、0.1% DMSOに溶解させた化合物で処理した。細胞を37、5% CO₂でインキュベートし、72時間後に、製造者説明書に従ってCellTiter-Gloアッセイ（Promega）を用いてプレートを処理した。

【0615】

Cell Titer - Gloは、代謝産物的に活性な細胞の指標である、存在するATPの定量化に基づく均一法である。ATPは、発光をもたらすルシフェラーゼおよびD-ルシフェリンに基づく系を用いて定量化する。発光シグナルは、培養液中に存在する細胞の数と比例する。

【0616】

簡潔には、25 microl / ウェルの試薬溶液を各ウェルに添加し、5分間の振とう後に、マイクロプレートを読み取り、Envision (Perkin Elmer) 照度計で読み取った。発光シグナルは、培養液中に存在する細胞の数と比例した。

【0617】

阻害活性は、Assay Explorer (MDL) プログラムを用いて処理データ対対照データを比較して評価した。IC₅₀は、シグモイド補間曲線を用いて計算した。

【0618】

上記阻害アッセイを考慮すると、本発明の式(I)の化合物は、良好なMPS1阻害活性を有する結果となり、典型的にはIC₅₀は0.001から5 micromの範囲であった。

【0619】

さらに、本発明の式(I)の化合物は、良好な細胞増殖阻害活性を示し、典型的にはIC₅₀はA2780細胞において0.010から5 micromの範囲であった。

【0620】

PIM-1キナーゼ活性の阻害剤のための生化学アッセイ
推定キナーゼ阻害剤の阻害活性および選択化合物の効力を、トランスリン酸化アッセイを用いて決定した。

【0621】

特異的ペプチドまたはタンパク質の基質を、³³P-ATPで追跡したATPの存在下ならびにそれら自体の最適緩衝剤および補因子の存在下で、それらの特異的ser-thrまたはtyrキナーゼによってトランスリン酸化する。

【0622】

リン酸化反応の最後で、98%を超える非標識ATPおよび放射性ATPを過剰のイオン交換ダウエックス樹脂で捕捉する。次いで、樹脂は、重量により反応プレートの底部に沈降する。

【0623】

上清をその後に回収し、計数プレート中に移し、次いで、³³P-ATP - 計数により評価する。

【0624】

試薬 / アッセイ条件

ダウエックス樹脂調製

500gの湿潤樹脂(SIGMA、特注調製した樹脂DOWEX 1 x 8 200 - 400メッシュ、2.5Kg)を計量し、150mMギ酸ナトリウム、pH 3.00中2Lに希釈する。

この樹脂を沈降させ(数時間)、次いで、その上清を廃棄する。

2-3日にわたって上記の通り3回洗浄後、樹脂を沈降させ、2容量(樹脂容量に対して)の150mMのギ酸ナトリウム緩衝剤を添加する。

次いで、pHを測定し、約3.00でなければならない。

洗浄した樹脂は1週間を超えて安定であり、貯蔵樹脂は使用前まで4に維持する。

【0625】

キナーゼ緩衝剤(KB)

PIM-1アッセイ用の緩衝剤は、10mMのMgCl₂を含むHEPES 50mM pH 7.5、1mM DTT、3microm NaVO₃および0.2mg/mL BSAから構成された。

【0626】

10

20

30

40

50

Bull ock ANら、J. Biol. Chem. 2005年、280、41675 - 82頁に記載された通りに、完全長ヒトPIM-1を発現させ、精製した。

【0627】

酵素は、以下の条件での自動リン酸化による予備活性化のステップ後に線形速度を示した：1.7 micromのPIM1を、125 micromのATPの存在下、室温28で1時間インキュベートした。

【0628】

アッセイ条件

ATP濃度：200 microm

³³P - - ATP：6 nM

酵素濃度：1 nM

基質濃度 Aktide (Chemical Abstract Service Registry Number 324029-01-8)：25 microm

【0629】

ロボット化ダウエックスアッセイ

試験混合物は、以下からなる：

- 1) 3x 酵素混合物 (キナーゼ緩衝剤3x中で行う。)、5 microl / ウェル
- 2) ³³P - - ATPと一緒に、3x 基質およびATP混合物 (ddH₂O中で行う。)、5 microl / ウェル
- 3) 3x 試験化合物 (ddH₂O - 3% DMSO中に希釈) - 5 microl / ウェル

【0630】

化合物の希釈およびアッセイスキームについては以下を参照されたい。

【0631】

化合物の希釈

IC₅₀ 決定のために、試験化合物を100% DMSO中1mM溶液として入手し、96ウェルプレート中に分配する。次いで、化合物を、新たな96ウェルプレート (A1からG1) の第1のカラムにプレティングする (100 microl / ウェル)。

【0632】

自動ステーション (Biomek FX、Beckman) を、連続希釈のために用い、カラム中の化合物すべてについて、ラインA1からA10まで、100% DMSO中1:3の希釈液を作製する。さらに、娘プレートの4から5個のコピーを、5 microl のこの第1の組の100% DMSO希釈プレートを384ディープウェルプレート中に再編成することにより調製し；試験化合物を含むこれらの連続希釈プレートの1つのコピーを、試験の当日に解凍し、162 microl / ウェルの水で作業濃度 (最終濃度の3倍) に再構成し、IC₅₀ 決定アッセイに用いる。標準実験において、化合物の最高濃度 (3x) は、典型的には30 micromであるが、最低濃度は、典型的には1.5 nMである。

【0633】

各384ウェルプレートは、Z' およびバックグランドに対するシグナル (S/B) 比の評価のために、標準阻害剤スタウロsporinおよび参照のウェル (合計酵素活性対酵素活性なし) の少なくとも1つの曲線を生成する。

【0634】

アッセイスキーム

384ウェルプレート、V底 (試験プレート) は、前に記載した通りに希釈した化合物5 microl (3x) で調製し、次いで、酵素混合物 (3x) 用の1つの容器およびATP混合物 (3x) 用の1つの容器と一緒に、PlateTrak 12ロボット化ステーション (Perkin Elmer；ロボットは、アッセイを開始するための1つの384チップピペット式分注ヘッドと、樹脂を分注するための1つの96チップヘッドを有する。) 上に置く。

10

20

30

40

50

【0635】

データは、二次アッセイ/ヒット確認ルーチンにおける IC_{50} 決定のための10点希釈曲線のシグモイドフィッティングを与える、「Assay Explorer」SWパッケージの内部特注バージョンによって分析する。

【0636】

PIM-2 キナーゼ阻害アッセイのための方法：ダウエックス技術

キナーゼ緩衝剤 (KB)

PIM-2 アッセイの緩衝剤は、1 mM の $MgCl_2$ を含む HEPES 50 mM pH 7.5、1 mM DTT、3 μM Na_3VO_4 および 0.2 mg/mL の BSA から構成された。

10

【0637】

Fedorow Oら、PNAS 2007年 104、51、20523-28頁に記載された通りに、完全長ヒトPIM-2を発現させ、精製した。

【0638】

アッセイ条件 (最終濃度)

酵素濃度 = 1.5 nM

Aktide 基質 (Chemical Abstract Service Registry Number 324029-01-8) = 5 μM

ATP = 4 μM

^{33}P -ATP = 1 nM

20

【0639】

ロボット化ダウエックスアッセイ

上記参照：PIM-1 について記載したものと同一手順。

【0640】

以下の表Aにより、上に記載した特定のインビトロキナーゼアッセイにおいてMPS1、PIM1およびPIM2酵素について試験される、式(I)の本発明の一部の代表的化合物の実験データが報告される。

【0641】

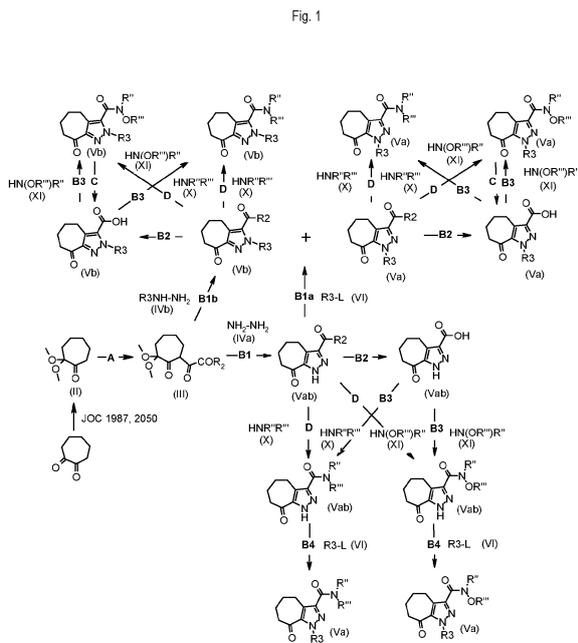
【表2】
表A

化合物 番号	名称	IC ₅₀ MPS1 (micro M)	IC ₅₀ PIM-1 (micro M)	IC ₅₀ PIM-2 (micro M)	
1	9-[(4-ブromo-2-メトキシフェニル)アミノ]-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド	0.421			
3	9-[[2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ]-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド	0.194	1.321	5.913	10
4	N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-[[2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ]-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド	0.184			
5	N-[(1S)-2-アミノ-1-フェニルエチル]-9-((2-メトキシ-4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)カルバモイル]フェニル)アミノ)-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミドジヒドロクロリド	0.469	0.497	3.761	
8	9-[[2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ]-1-メチル-N-フェニル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド	0.353			20
27	N-(2-エチル-6-メチルフェニル)-9-[[2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ]-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド	0.189			
28	N-シクロヘキシル-9-[[2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ]-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド	0.249			
32	9-[(4-ブromo-2-メトキシフェニル)アミノ]-N,1-ジメチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド	0.277			30
35	N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-((2-メトキシ-4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)カルバモイル]フェニル)アミノ)-1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド	0.066			
43	N-(2,6-ジエチルフェニル)-1-メチル-9-([4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド	0.199			
56	N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-[[2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ]-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド	0.862			40
67	1-メチル-9-[[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ]-1,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミドトリフルオロアセテート	1.196	2.454	3.599	

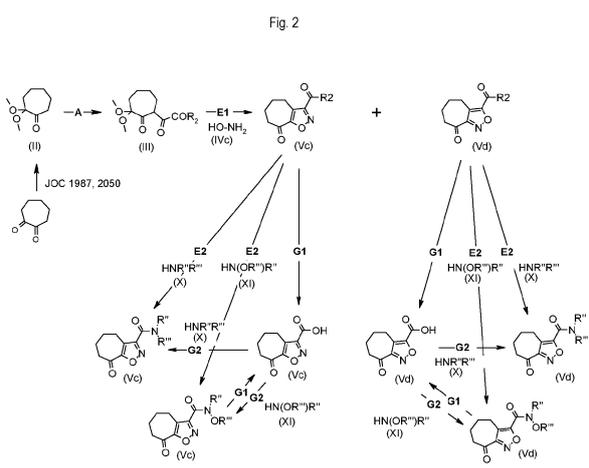
71	N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-([4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-メトキシフェニル)アミノ)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミドトリフルオロアセテート	0.174		
97	N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-[[2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ]-2-メチル-2,4,5,6-テトラヒドロピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド	0.853		
99	N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-[[2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ]-5,6-ジヒドロ-4H-イソキサゾロ[4',5':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド	0.134		
101	N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-[[2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ]-5,6-ジヒドロ-4H-イソキサゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-d]ピリミジン-3-カルボキサミド	0.308		

10

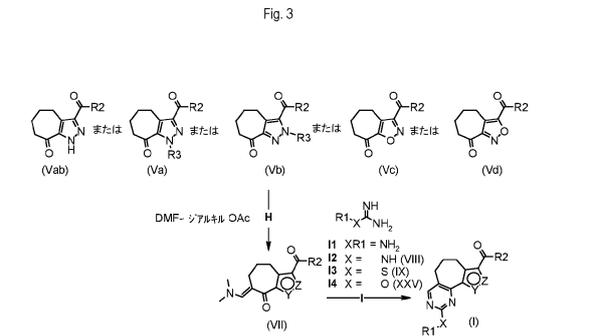
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/551 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/551
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1
		A 6 1 P	35/00
		A 6 1 P	35/02

- (72)発明者 ドナチ, ダニエレ
イタリア国、イ - 2 0 0 1 4 ・ネルビアーノ(ミラノ)、ブ・レ・パスツール・1 0
- (72)発明者 ミリツツイ, ダニロ
イタリア国、イ - 2 0 1 3 6 ・ミラン、ピアレ・ブリジー、3 9
- (72)発明者 クアルテイエリ, フランチェスカ
イタリア国、イ - 2 8 0 4 1 ・アローナ(ノバラ)、ピア・トリノ、1 4
- (72)発明者 シルバーニ, マルコ
イタリア国、イ - 2 0 0 9 0 ・セグラータ(ミラノ)、ピア・トリエステ、9 ・エツセ・ピ

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 特表2005-526730(JP, A)
- 国際公開第2009/010488(WO, A1)
- 国際公開第2009/137492(WO, A1)
- 国際公開第2004/104007(WO, A1)
- 国際公開第2008/065054(WO, A1)
- 国際公開第2008/074788(WO, A1)
- 国際公開第2009/156315(WO, A1)
- 国際公開第2010/012777(WO, A1)
- 国際公開第2010/012733(WO, A1)
- 国際公開第2010/058006(WO, A1)
- 国際公開第2010/106028(WO, A1)
- 国際公開第2010/125004(WO, A1)
- 国際公開第2010/136394(WO, A1)
- 国際公開第2011/012534(WO, A1)
- 国際公開第2012/013557(WO, A1)
- 国際公開第2012/080990(WO, A1)
- Int. J. Mol. Sci., 2011年, 12, 8713 - 8739
- J. Med. Chem., 2011年, 54, 8490 - 8500
- Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011年, 21, 4507 - 4511
- Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011年, 21, 2969 - 2974
- Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010年, 20, 6764 - 6772
- Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010年, 20, 6489 - 6494
- Int. J. Mol. Sci., 2010年, 11, 3705 - 3724
- Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010年, 20, 4719 - 4723
- Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010年, 20, 4095 - 4099
- J. Med. Chem., 2010年, 53, 3532 - 3551
- J. Med. Chem., 2010年, 53, 2171 - 2187
- J. Med. Chem., 2009年, 52, 5152 - 5163

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 8 7 / 0 4

C 0 7 D 4 9 8 / 0 4

C 0 7 D 5 1 9 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 5 1 7 ~ 5 5 1

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0 ~ 0 2

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)