

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4105947号
(P4105947)

(45) 発行日 平成20年6月25日(2008.6.25)

(24) 登録日 平成20年4月4日(2008.4.4)

(51) Int.Cl.		F I
C O 7 D 401/12	(2006.01)	C O 7 D 401/12
A 6 1 K 31/437	(2006.01)	A 6 1 K 31/437
A 6 1 K 31/4709	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/4725	(2006.01)	A 6 1 K 31/4725
A 6 1 K 31/5025	(2006.01)	A 6 1 K 31/5025

請求項の数 47 (全 312 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-526855 (P2002-526855)
(86) (22) 出願日	平成13年9月14日 (2001.9.14)
(65) 公表番号	特表2004-509114 (P2004-509114A)
(43) 公表日	平成16年3月25日 (2004.3.25)
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/042162
(87) 国際公開番号	W02002/022602
(87) 国際公開日	平成14年3月21日 (2002.3.21)
審査請求日	平成15年7月2日 (2003.7.2)
(31) 優先権主張番号	60/232,795
(32) 優先日	平成12年9月15日 (2000.9.15)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	60/257,887
(32) 優先日	平成12年12月21日 (2000.12.21)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	598032106
	バーテックス ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED アメリカ合衆国 マサチューセッツ O2 139-4242, ケンブリッジ, ウ ェーバリー ストリート 130 130 Waverly Street, Cambridge, Massachu setts 02139-4242, U . S. A.
(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

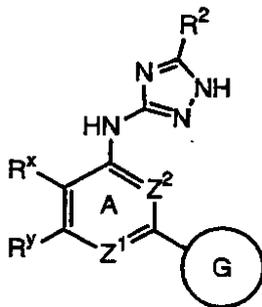
(54) 【発明の名称】 プロテインキナーゼインヒビターとして有用なトリアゾール化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I X の化合物：

【化1】



IX

あるいはその薬学的に受容可能な塩であって、ここで：

Z¹ は、窒素または C R⁹ であり、そして Z² は、窒素または C H であり、但し、Z¹ と Z² とのうちの少なくとも一方は、窒素であり；

G は、環 C または環 D であり；

環 C は、フェニル環、ピリジニル環、ピリミジニル環、ピリダジニル環、ピラジニル環

、または1, 2, 4-トリアジニル環から選択され、ここで、該環Cは、-R¹から独立して選択される1つまたは2つのオルト置換基を有し、環C上の任意の置換可能な非オルト炭素位置が、-R⁵によって独立して置換され、そして環C上の2つの隣接する置換基が、必要に応じて、それらの間に介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄または窒素から選択される0~3個のヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の5~6員の環を形成し、該縮合環は、必要に応じて、ハロ、オキソ、または-R⁸によって置換されており；

環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5~7員の単環式環または8~10員の二環式環であり、該ヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される、1~4個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環Dは、任意の置換可能な環炭素において、オキソまたは-R⁵によって置換されており、そして任意の置換可能な環窒素において、-R⁴によって置換されており、但し、環Dが6員のアリール環またはヘテロアリール環である場合、-R⁵は、環Dの各オルト炭素位置において、水素であり；

R¹は、-ハロ、-CN、-NO₂、T-V-R⁶、フェニル、5~6員のヘテロアリール環、5~6員のヘテロシクリル環、またはC₁₋₆脂肪族基から選択され、該フェニル環、ヘテロアリール環、およびヘテロシクリル環は、各々必要に応じて、3つまでの基によって置換されており、該基は、ハロ、オキソ、または-R⁸から独立して選択され、該C₁₋₆脂肪族基は、必要に応じて、ハロ、シアノ、ニトロ、または酸素によって置換されているか、あるいはR¹および隣接する置換基は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、環Cに縮合した該環を形成し；

R^xおよびR^yは、T-R³から独立して選択されるか、あるいはR^xおよびR^yは、これらの間に介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄、または窒素から選択される、0~3個の環ヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の5~8員環を形成し、ここで、R^xおよびR^yによって形成される該縮合環上の、任意の置換可能な炭素は、オキソまたはT-R³によって置換されており、そしてR^xおよびR^yによって形成される該環上の、任意の置換可能な窒素は、R⁴によって置換されており；

Tは、原子価結合またはC₁₋₄アルキリデン鎖であり；

R²は、-Rまたは-T-W-R⁶であり；

R³は、-R、-ハロ、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-COCH₂COR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-S(O)₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁷)₂、-SO₂N(R⁷)₂、-OC(=O)R、-N(R⁷)COR、-N(R⁷)CO₂(必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁷)CON(R⁷)₂、-N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂、-N(R⁴)SO₂R、または-OC(=O)N(R⁷)₂から選択され；

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

各R⁴は、-R⁷、-COR⁷、-CO₂(必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族)、-CON(R⁷)₂、もしくは-SO₂R⁷から独立して選択されるか、または同一の窒素上の2つのR⁴が一緒になって、5~8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各R⁵は、-R、ハロ、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-SO₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁴)₂、-SO₂N(R⁴)₂、-OC(=O)R、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂(必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁴)CON(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、もしくは-OC(=O)N(R⁴)₂から独立して選択されるか、またはR⁵および隣接する置換基は、これらの間に介在する原子と一緒にあ

10

20

30

40

50

て、環Cに縮合した該環を形成し；

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

10

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

各 R^6 は、水素、必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素原子上の2つの R^6 基は、該窒素原子と一緒にあって、5～6員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

20

各 R^7 は、水素、もしくは必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素上の2つの R^7 基は、該窒素と一緒にあって、5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各 R^8 は、必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-N(R^6)N(R^6)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CON(R^6)_2$ 、または $-CO_2R^6$ から独立して選択され；そして

R^9 は、 $-R$ 、八口、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択され；

30

但し：

Z^1 と Z^2 との両方が窒素であり；

Gが環Dであり；そして

R^x および R^y が、 $T-R^3$ から独立して選択される場合；

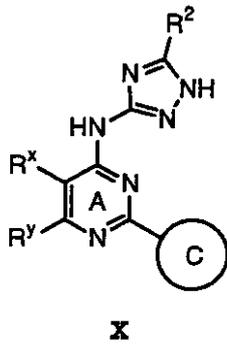
R^2 は、水素、 C_{1-4} 脂肪族、アルコキシカルボニル、置換または非置換のフェニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニルもしくはジアルキルアミノカルボニル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、フェニルアミノカルボニル、または(N-ヘテロシクリル)カルボニルから選択される、化合物。

40

【請求項2】

請求項1に記載の化合物であって、ここで、該化合物が、式Xの化合物：

【化2】



10

あるいはその薬学的に受容可能な塩であって、ここで：

環Cは、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、または1, 2, 4-トリアジニル環から選択され、ここで、該環Cは、1つまたは2つのオルト置換基を有し、該置換基は、 $-R^1$ から独立して選択され、環C上の任意の置換可能な非オルト炭素位置は、 $-R^5$ によって独立して置換され、そして環C上の2つの隣接する置換基は、必要に応じて、それらの間に介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄または窒素から選択される0~3個のヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の5~6員環を形成し、該縮合環は、ハロ、オキソ、または $-R^8$ によって必要に応じて置換されており；

20

R^1 は、 $-$ ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $T-V-R^6$ 、フェニル、5~6員のヘテロアリアル環、5~6員のヘテロシクリル環、または C_{1-6} 脂肪族基から選択され、該フェニル環、ヘテロアリアル環、およびヘテロシクリル環は、各々必要に応じて、3つまでの基によって置換されており、該基は、ハロ、オキソ、または $-R^8$ から独立して選択され、該 C_{1-6} 脂肪族基は、ハロ、シアノ、ニトロ、または酸素で必要に応じて置換されているか、あるいは R^1 および隣接する置換基は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、環Cに縮合した該環を形成し；

R^x および R^y は、 $T-R^3$ から独立して選択されるか、または R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄、または窒素から選択される0~3個の環ヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の5~8員環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成される該縮合環上の、任意の置換可能な炭素は、オキソまたは $T-R^3$ によって置換されており、そして R^x および R^y によって形成される該縮合環上の、任意の置換可能な窒素は、 R^4 によって置換されており；

30

Tは、原子価結合または C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

R^2 は、 $-R$ または $-T-W-R^6$ であり；

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

40

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

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-CON(R^7)_2$ 、または $-SO_2R^7$ から独立して選択されるか、あるいは同一の窒素上の2つの R^4 が一緒になって、5~8員のヘテロシクリル環またはヘテロアリアル環を形成し；

50

各 R^5 は、 $-R$ 、八口、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択されるか、あるいは R^5 および隣接する置換基は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、環 C に縮合した該環を形成し；

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

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

各 R^6 は、水素、必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素原子上の 2 つの R^6 基は、該窒素原子と一緒にあって、5 ~ 6 員のヘテロシクリル環またはヘテロアリアル環を形成し；

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

各 R^8 は、必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-N(R^6)N(R^6)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CON(R^6)_2$ 、または $-CO_2R^6$ から独立して選択される、化合物。

【請求項 3】

請求項 2 に記載の化合物であって、ここで、該化合物は、以下：

(a) 環 C が、 $-R^5$ によって必要に応じて置換された、フェニル環またはピリジニル環であり、ここで、該環 C と、該環 C 上の 2 つの隣接する置換基とが、二環式環系を形成する場合、該二環式環系は、ナフチル環、キノリニル環、またはイソキノリニル環から選択されること；

(b) R^x が、水素または C_{1-4} 脂肪族であり、そして R^y が、 $T-R^3$ であるか、あるいは R^x および R^y が、これらの間に介在する原子と一緒にあって、必要に応じて置換された、0 ~ 2 個の環窒素を有する、5 ~ 7 員の不飽和または部分的に不飽和の環を形成すること；

(c) R^1 が、 $-$ 八口、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、フェニル、 $-COR^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHCOR^6$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、または $-NHHSO_2R^6$ であること；ならびに

(d) R^2 が、水素、あるいはアリアル、ヘテロアリアル、または C_{1-6} 脂肪族基から選択される、置換または非置換の基であること、

10

20

30

40

50

からなる群より選択される1つ以上の特徴を有する、化合物。

【請求項4】

請求項3に記載の化合物であって、ここで：

(a) 環Cは、 $-R^5$ によって必要に応じて置換された、フェニル環またはピリジニル環であり、ここで、該環Cと、該環C上の2つの隣接する置換基とが、二環式環系を形成する場合、該二環式環系は、ナフチル環、キノリニル環、またはイソキノリニル環から選択され；

(b) R^x は、水素または C_{1-4} 脂肪族であり、そして R^y は、 $T-R^3$ であるか、あるいは R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、必要に応じて置換された、0~2個の環窒素を有する、5~7員の不飽和または部分的に不飽和の環を形成し；

(c) R^1 は、 $-H$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、フェニル、 $-COR^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHCO R^6$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、または $-NH SO_2R^6$ であり；そして

(d) R^2 は、水素、あるいはアリール基、ヘテロアリール基、または C_{1-6} 脂肪族基から選択される、置換または非置換の基である、化合物。

【請求項5】

請求項3に記載の化合物であって、ここで、該化合物が、以下：

(a) 環Cが、 $-R^5$ によって必要に応じて置換されたフェニル環またはピリジニル環であり、ここで、該環Cと、該環C上の2つの隣接する置換基とが、二環式環系を形成する場合、該二環式環系がナフチル環であること；

(b) R^x が水素またはメチルであり、そして R^y が、 $-R$ 、 $N(R^4)_2$ 、または $-OR$ であるか、あるいは R^x および R^y が、これらの間に介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環または5~7員のカルボシクロ環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成される該環が、 $-R$ 、 $-H$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ で必要に応じて置換されていること；

(c) R^1 が、 $-H$ 、 C_{1-6} 脂肪族基、 C_{1-6} 脂肪族基、フェニル、または $-CN$ であること；

(d) R^2 が、水素、あるいはアリール基または C_{1-6} 脂肪族基から選択される、置換または非置換の基であること；ならびに

(e) 各 R^5 が、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、または $-N(R^4)SO_2R$ から独立して選択されること、

からなる群より選択される1つ以上の特徴を有する、化合物。

【請求項6】

請求項5に記載の化合物であって、ここで：

(a) 環Cは、 $-R^5$ によって必要に応じて置換されたフェニル環またはピリジニル環であり、ここで、該環Cと、該環C上の2つの隣接する置換基とが、二環式環系を形成する場合、該二環式環系がナフチル環であり；

(b) R^x は、水素またはメチルであり、そして R^y は、 $-R$ 、 $N(R^4)_2$ 、または $-OR$ であるか、あるいは R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環または5~7員のカルボシクロ環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成される該環は、 $-R$ 、 $-H$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、

10

20

30

40

50

- NO₂、- CN、- S(O)R、- SO₂R、- SR、- N(R⁴)₂、- CON(R⁴)₂、- SO₂N(R⁴)₂、- OC(=O)R、- N(R⁴)COR、- N(R⁴)CO₂(必要に応じて置換されたC₁-₆脂肪族)、- N(R⁴)N(R⁴)₂、- C=NN(R⁴)₂、- C=N-OR、- N(R⁴)CON(R⁴)₂、- N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、- N(R⁴)SO₂R、または- OC(=O)N(R⁴)₂で必要に応じて置換されており；

(c) R¹は、- 八口、C₁-₆八口脂肪族基、C₁-₆脂肪族基、フェニル、または- CNであり；

(d) R²は、水素、あるいはアリアル基またはC₁-₆脂肪族基から選択される、置換または非置換の基であり；そして

(e) 各R⁵は、- 八口、- CN、- NO₂、- N(R⁴)₂、必要に応じて置換されたC₁-₆脂肪族基、- OR、- C(O)R、- CO₂R、- CONH(R⁴)、- N(R⁴)COR、- SO₂N(R⁴)₂、または- N(R⁴)SO₂Rから独立して選択される、化合物。

【請求項7】

請求項5に記載の化合物であって、ここで該化合物が、以下：

(a) 環Cが、- R⁵によって必要に応じて置換された、フェニル環またはピリジニル環であり、ここで、該環Cと、該環C上の2つの隣接する置換基とが、二環式環系を形成する場合、該二環式環系がナフチルであること；

(b) R^xが、水素またはメチルであり、そしてR^yが、メチル、メトキシメチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、t-ブチル、アルキル-、または2-ピリジル、4-ピリジル、ピペリジニル、もしくはフェニルから選択される、必要に応じて置換された基であるか、あるいはR^xおよびR^yは、これらの間に介在する原子と一緒にあって、必要に応じて置換されたベンゾ環または6員のカルボシクロ環を形成すること；

(c) R¹が、- 八口、八口ゲンで必要に応じて置換されたC₁-₄脂肪族基、または- CNであること；

(d) R²が、水素、またはC₁-₆脂肪族基であること；ならびに

(e) 各R⁵が、- Cl、- F、- CN、- CF₃、- NH₂、- NH(C₁-₄脂肪族)、- N(C₁-₄脂肪族)₂、- O(C₁-₄脂肪族)、C₁-₄脂肪族、および- CO₂(C₁-₄脂肪族)から独立して選択されること、

からなる群より選択される1つ以上の特徴を有する、化合物。

【請求項8】

請求項7に記載の化合物であって、ここで：

(a) 環Cは、- R⁵によって必要に応じて置換された、フェニル環またはピリジニル環であり、ここで、該環Cと、該環C上の2つの隣接する置換基とが、二環式環系を形成する場合、該二環式環系がナフチル環であり；

(b) R^xは、水素またはメチルであり、そしてR^yは、メチル、メトキシメチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、t-ブチル、アルキル-、または、2-ピリジル、4-ピリジル、ピペリジニル、もしくはフェニルから選択される、必要に応じて置換された基であるか、あるいはR^xおよびR^yは、これらの間に介在する原子と一緒にあって、必要に応じて置換されたベンゾ環または6員のカルボシクロ環を形成し；

(c) R¹は、- 八口、八口ゲンで必要に応じて置換されたC₁-₄脂肪族基、または- CNであり；

(d) R²は、水素またはC₁-₆脂肪族基であり；そして

(e) 各R⁵は、- Cl、- F、- CN、- CF₃、- NH₂、NH(C₁-₄脂肪族)、- N(C₁-₄脂肪族)₂、- O(C₁-₄脂肪族)、C₁-₄脂肪族、および- CO₂(C₁-₄脂肪族)から独立して選択される、化合物。

【請求項9】

請求項1に記載の化合物であって、該化合物は、式XI：

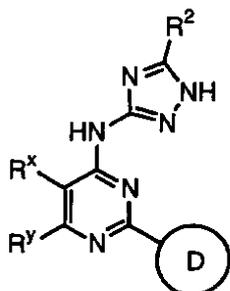
10

20

30

40

【化3】



XI

10

あるいはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで：

環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5～7員の単環式環または8～10員の二環式環であり、該ヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される、1～4個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環Dは、任意の置換可能な環炭素において、オキソまたは $-R^5$ によって置換されており、そして任意の置換可能な環窒素において、 $-R^4$ によって置換されており、但し、環Dが6員のアリール環またはヘテロアリール環である場合、 $-R^5$ は、環Dの各オルト炭素位置において水素であり；

R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、縮合したベンゾ環または5～8員のカルボシクロ環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成される該縮合環における、任意の置換可能な炭素は、オキソまたは $T-R^3$ によって置換されており；

20

Tは、原子価結合または C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

R^2 は、 $-R$ または $-T-W-R^6$ であり；

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

30

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

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ （必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-CON(R^7)_2$ 、または $-SO_2R^7$ から独立して選択されるか、あるいは同一の窒素上の2つの R^4 が一緒になって、5～8員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し；

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

40

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

50

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

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

各R⁶水素または必要に応じて置換されたC₁~₄脂肪族基から独立して選択されるか、あるいは同一の窒素原子上の2つのR⁶基が、該窒素原子と一緒にあって、5~6員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し；そして

各R⁷は、水素または必要に応じて置換されたC₁~₆脂肪族基から独立して選択されるか、あるいは同一の窒素上の2つのR⁷は、該窒素と一緒にあって、5~8員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成する、化合物。

【請求項10】

請求項9に記載の化合物であって、該化合物が、以下：

(a) 環Dが、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、モルホリニル環、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル環、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル環、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル環、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される、必要に応じて置換された環であること；

(b) R^xおよびR^yが、これらの間に介在する原子と一緒にあって、必要に応じて置換されたベンゾ環または5~7員のカルボシクロ環を形成すること；ならびに

(c) R²が、水素、あるいはアリール、ヘテロアリール、またはC₁~₆脂肪族基から選択される、置換または非置換の基であること、
からなる群より選択される1つ以上の特徴を有する、化合物。

【請求項11】

請求項10に記載の化合物であって、ここで：

(a) 環Dは、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、モルホリニル環、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル環、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル環、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル環、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される、必要に応じて置換された環であり；

(b) R^xおよびR^yは、これらの間に介在する原子と一緒にあって、必要に応じて置換されたベンゾ環または5~7員のカルボシクロ環を形成し；そして

(c) R²は、水素、あるいはアリール基、ヘテロアリール基、またはC₁~₆脂肪族基から選択される、置換または非置換の基である、化合物。

【請求項12】

請求項10に記載の化合物であって、ここで該化合物が、以下：

(a) 環Dが、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリル、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル、イソキノリニル、キノリニル、またはナフチルから選択される、必要に応じて置換された環であること；

(b) R^xおよびR^yが、これらの間に介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環または

10

20

30

40

50

5～7員のカルボシクロ環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成される該環は、 $-R$ 、オキソ、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ で、必要に応じて置換されていること；

(c) R^2 は、水素、あるいはアリールまたは C_{1-6} 脂肪族基から選択される、置換または非置換の基であること；ならびに

(d) 各 R^5 は、ハロ、オキソ、 CN 、 NO_2 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、あるいは5～6員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、または C_{1-6} 脂肪族から選択される、置換または非置換の基から独立して選択されること、

からなる群より選択される1つ以上の特徴を有する、化合物。

【請求項13】

請求項12に記載の化合物であって、ここで：

(a) 環Dは、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル、イソキノリニル、キノリニル、またはナフチルから選択される、必要に応じて置換された環であり；

(b) R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環または5～7員のカルボシクロ環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成される該環は、 $-R$ 、オキソ、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-CO(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ で必要に応じて置換されており；

(c) R^2 は、水素、あるいはアリール基または C_{1-6} 脂肪族基から選択される、置換または非置換の基であり；そして

(d) 各 R^5 は、ハロ、オキソ、 CN 、 NO_2 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、あるいは5～6員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、または C_{1-6} 脂肪族から選択される、置換または非置換の基から独立して選択される、化合物。

【請求項14】

請求項12に記載の化合物であって、ここで該化合物は、以下(a)～(c)：

(a) R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒にあってベンゾ環またはカルボシクロ6員環を形成し、ここで R^x および R^y により形成される該環は、ハロ、 CN 、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、(C_{1-6} アルキル)カルボニル、(C_{1-6} アルキル)スルホニル、モノアルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、モノアルキルアミノカルボニルもしくはジアルキルアミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニルオキシもしくはジアルキルアミノカルボニルオキシ、または5～6員ヘテロアリールで必要に応じて置換されること；

(b) 各 R^5 は、独立して、 $-ハロ$ 、 $-CN$ 、 $-オキソ$ 、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R$ 、または5～6員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、もしくは

10

20

30

40

50

C₁ - 6 脂肪族から選択される非置換かもしくは置換された基から選択されること；ならびに

(c) R² は、水素または C₁ - 6 脂肪族基であること；
 かなる群から選択される 1 つ以上の特徴を有する、化合物。

【請求項 15】

請求項 14 に記載の化合物であって、ここで：

(a) R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒にあってベンゾ環またはカルボシクロ 6 員環を形成し、ここで R^x および R^y により形成される該環は、ハロ、CN、オキソ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシ、(C₁ - 6 アルキル)カルボニル、(C₁ - 6 アルキル)スルホニル、モノアルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、モノアルキルアミノカルボニルもしくはジアルキルアミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニルオキシもしくはジアルキルアミノカルボニルオキシ、または 5 - 6 員ヘテロアリールで必要に応じて置換され；

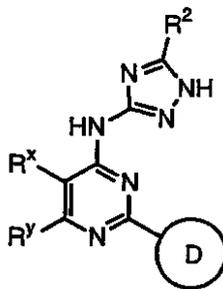
(b) 各 R⁵ は、独立して、-ハロ、-CN、-オキソ、-SR、-OR、-N(R⁴)₂、-C(O)R、または 5 - 6 員のヘテロシクリル、C₆ - 10 アリール、もしくは C₁ - 6 脂肪族から選択される非置換かもしくは置換された基から選択され；そして

(c) R² は、水素または C₁ - 6 脂肪族基である、化合物。

【請求項 16】

請求項 1 に記載の化合物であって、ここで該化合物は、下式 XII：

【化 4】



XII

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで：

環 D は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5 - 7 員の単環式環または 8 - 10 員の二環式環であり、該ヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される 1 - 4 個の環ヘテロ原子を有し、ここで環 D は、任意の置換可能な環炭素においてオキソまたは -R⁵ で置換され、そして任意の置換可能な環窒素において -R⁴ で置換され、但し、環 D が 6 員環アリールまたは 6 員環ヘテロアリールである場合、-R⁵ は、環 D の各オルト位の炭素において水素であり；

R^x および R^y は、T - R³ から独立して選択されるか、または R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄、もしくは窒素から選択される 1 - 3 個の環ヘテロ原子を有する、縮合した、非置換かもしくは部分的に不飽和の 5 - 8 員環を形成し、ここで該縮合環上の任意の置換可能な炭素は、必要に応じてかつ独立して T - R³ で置換され、そして該環上の任意の置換可能な窒素は R⁴ で置換され；

T は、原子価結合または C₁ - 4 アルキリデン鎖であり；

R² は、-R または -T - W - R⁶ であり；

R³ は、-R、-ハロ、=O、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-COCH₂COR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-S(O)₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁴)₂、-SO₂N(R⁴)₂、-OC(=O)R、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂ (必要に応じて置換される C₁ - 6 脂肪族で)、-N(

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

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

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-CON(R^7)_2$ 、もしくは $-SO_2R^7$ から独立して選択されるか、または同一の窒素上の2つの R^4 が一緒になって、5~8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

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

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

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

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

各 R^7 は、水素、もしくは必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素上の2つの R^7 基は、該窒素と一緒に、5~8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリールを形成する、化合物。

【請求項17】

請求項16に記載の化合物であって、該化合物は、以下(a)~(c)：

(a) 環Dが、フェニル環、ピリジニル環、ペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、モルホリニル環、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル環、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル環、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル環、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される、必要に応じて置換された環であること；

(b) R^x が、水素もしくは C_{1-4} 脂肪族であり、かつ R^y が、 $T-R^3$ であるか、または R^x および R^y が、これらの間に介在する原子と一緒に、1~2個の環ヘテロ原子を有する、不飽和もしくは部分的に不飽和の必要に応じて置換された5~7員環を

10

20

30

40

50

形成すること；ならびに

(c) R^2 が、水素、またはアリール、ヘテロアリール、もしくは C_{1-6} 脂肪族基から選択される置換された基もしくは非置換の基であること；
からなる群から選択される 1 つ以上の特徴を有する、化合物。

【請求項 18】

請求項 17 に記載の化合物であって、ここで：

(a) 環 D は、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、モルホリニル環、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニル環、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル環、2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドリル環、2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドリル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される、必要に応じて置換された環であり；

(b) R^x が、水素もしくは C_{1-4} 脂肪族であり、かつ R^y が、 $T - R^3$ であるか、または R^x および R^y が、これらの間に介在する原子と一緒にあって、1 ~ 2 個の環ヘテロ原子を有する、不飽和もしくは部分的に不飽和の必要に応じて置換された 5 ~ 7 員環を形成し；そして

(c) R^2 が、水素、またはアリール、ヘテロアリール、もしくは C_{1-6} 脂肪族基から選択される置換された基もしくは非置換の基である、
化合物。

【請求項 19】

請求項 17 に記載の化合物であって、該化合物は、以下 (a) ~ (d)：

(a) 環 D が、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル、2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドリル、2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドリル、イソキノリニル、キノリニル、またはナフチルから選択される、必要に応じて置換された環であること；

(b) R^x が、水素もしくはメチルであり、かつ R^y が $-R$ 、 $N(R^4)_2$ 、もしくは $-OR$ であるか、または R^x および R^y が、これらの間に介在する原子と一緒にあって、1 ~ 2 個の環窒素を有する不飽和もしくは部分的に不飽和の 5 ~ 7 員環を形成し、ここで、該環は、 $-R$ 、ハロ、オキソ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、もしくは $-OC(=O)N(R^4)_2$ で、必要に応じて置換されていること；

(c) R^2 は、水素、あるいはアリールまたは C_{1-6} 脂肪族基から選択される、置換または非置換の基であること；ならびに

(d) 各 R^5 は、ハロ、オキソ、 CN 、 NO_2 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、あるいは 5 ~ 6 員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、または C_{1-6} 脂肪族から選択される、置換または非置換の基から独立して選択されること、

からなる群より選択される 1 つ以上の特徴を有する、化合物。

【請求項 20】

請求項 19 に記載の化合物であって、ここで：

(a) 環 D が、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル、2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドリル、2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドリル、イソキノリニル、キノリニル、またはナフチルから選択される、必要に応じて置換された環であり；

(b) R^x が、水素もしくはメチルであり、かつ R^y が $-R$ 、 $N(R^4)_2$ 、もしくは $-OR$ であるか、または R^x および R^y が、これらの間に介在する原子と一緒にあって、1~2個の環窒素有する不飽和もしくは部分的に不飽和の5~7員環を形成し、ここで、該環は、 $-R$ 、八口、オキソ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、もしくは $-OC(=O)N(R^4)_2$ で、必要に応じて置換され；

10

(c) R^2 は、水素、あるいはアリールまたは C_{1-6} 脂肪族基から選択される、置換または非置換の基であり；そして

(d) 各 R^5 は、八口、オキソ、 CN 、 NO_2 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、あるいは5~6員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、または C_{1-6} 脂肪族基から選択される、置換または非置換の基から独立して選択される化合物。

【請求項 2 1】

請求項 19 に記載の化合物であって、該化合物は、以下 (a) ~ (c)：

20

(a) R^x および R^y が、これらの間に介在する原子と一緒にあって1~2個の環窒素有する不飽和もしくは部分的に不飽和の6員環を形成し、ここで R^x および R^y により形成される該環は、八口、 CN 、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、(C_{1-6} アルキル)カルボニル、(C_{1-6} アルキル)スルホニル、モノアルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、モノアルキルアミノカルボニルもしくはジアルキルアミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニルオキシもしくはジアルキルアミノカルボニルオキシ、または5~6員ヘテロアリールで必要に応じて置換されること；

(b) 各 R^5 は、独立して、 $-$ 八口、 $-CN$ 、 $-$ オキソ、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R$ 、または5~6員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、もしくは C_{1-6} 脂肪族基から選択される非置換かもしくは置換された基から選択されること；および

30

(c) R^2 が、水素または C_{1-6} 脂肪族基であること；
からなる群から選択される1つ以上の特徴を有する、化合物。

【請求項 2 2】

請求項 2 1 に記載の化合物であって、ここで：

(a) R^x および R^y が、これらの間に介在する原子と一緒にあって1~2個の環窒素有する不飽和もしくは部分的に不飽和の6員環を形成し、ここで R^x および R^y により形成される該環は、八口、 CN 、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、(C_{1-6} アルキル)カルボニル、(C_{1-6} アルキル)スルホニル、モノアルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、モノアルキルアミノカルボニルもしくはジアルキルアミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニルオキシもしくはジアルキルアミノカルボニルオキシ、または5~6員ヘテロアリールで必要に応じて置換され；

40

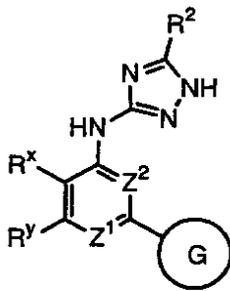
(b) 各 R^5 は、独立して、 $-$ 八口、 $-CN$ 、 $-$ オキソ、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R$ 、または5~6員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、もしくは C_{1-6} 脂肪族基から選択される非置換かもしくは置換された基から選択され；そして

(c) R^2 が、水素または C_{1-6} 脂肪族基である、
化合物。

【請求項 2 3】

請求項 1 に記載の化合物であって、該化合物は、式 X I I I の化合物：

【化5】



XIII

10

あるいはその薬学的に受容可能な塩であって、ここで：

Z^1 は、窒素、 CR^a 、または CH であり、そして Z^2 は、窒素または CH であり、但し、 Z^1 と Z^2 とのうちの一方は、窒素であり；

G は、環 C または環 D であり；

環 C は、フェニル環、ピリジニル環、ピリミジニル環、ピリダジニル環、ピラジニル環、または1,2,4-トリアジニル環から選択され、ここで、該環 C は、 $-R^1$ から独立して選択される1つまたは2つのオルト置換基を有し、環 C 上の任意の置換可能な非オルト炭素位置が、 $-R^5$ によって独立して置換され、そして環 C 上の2つの隣接する置換基が、必要に応じて、それらの間に介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄または窒素から選択される0~3個のヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の5~6員環を形成し、該縮合環は、必要に応じて、ハロ、オキソ、または $-R^8$ によって置換されており；

20

環 D は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5~7員の単環式環または8~10員の二環式環であり、該ヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される、1~4個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環 D は、任意の置換可能な環炭素において、オキソまたは $-R^5$ によって置換されており、そして任意の置換可能な環窒素において、 $-R^4$ によって置換されており、但し、環 D が6員のアリール環またはヘテロアリール環である場合、 $-R^5$ は、環 D の各オルト炭素位置において、水素であり；

30

R^1 は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $T-V-R^6$ 、フェニル、5~6員のヘテロアリール環、5~6員のヘテロシクリル環、または C_{1-6} 脂肪族基から選択され、該フェニル環、ヘテロアリール環、およびヘテロシクリル環は、各々必要に応じて、3つまでの基によって置換されており、該基は、ハロ、オキソ、または $-R^8$ から独立して選択され、該 C_{1-6} 脂肪族基は、必要に応じて、ハロ、シアノ、ニトロ、または酸素によって置換されているか、あるいは R^1 および隣接する置換基は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、環 C に縮合した該環を形成し；

R^x および R^y は、 $T-R^3$ から独立して選択されるか、あるいは R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄、または窒素から選択される、0~3個の環ヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の5~8員環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成される該縮合環上の、任意の置換可能な炭素は、オキソまたは $T-R^3$ によって置換されており、そして R^x および R^y によって形成される該環上の、任意の置換可能な窒素は、 R^4 によって置換されており；

40

T は、原子価結合または C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

R^2 は、 $-R$ または $-T-W-R^6$ であり；

R^3 は、 $-R$ 、 $-H$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N$

50

(R^4)₂、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^7)_2$ から選択され；

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

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ （必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-CON(R^7)_2$ 、もしくは $-SO_2R^7$ から独立して選択されるか、または同一の窒素上の2つの R^4 が一緒になって、5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

10

各 R^5 は、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、もしくは $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択されるか、または R^5 および隣接する置換基は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、環 C に縮合した該環を形成し；

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

20

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

30

各 R^6 は、水素、必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素原子上の2つの R^6 基は、該窒素原子と一緒にあって、5～6員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各 R^7 は、水素、もしくは必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素上の2つの R^7 基は、該窒素と一緒にあって、5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

40

各 R^8 は、必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-N(R^6)N(R^6)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CON(R^6)_2$ 、または $-CO_2R^6$ から独立して選択され；そして

R^9 は、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-OC(=O)N(R^4)_2$ 、または C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10}

50

10 アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環、もしくは5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換された基から選択される必要に応じて置換された基、から選択される、化合物。

【請求項24】

請求項1に記載の化合物であって、該化合物は、以下(a)～(c)：

(a) 環Cは、必要に応じて $-R^5$ で置換されたフェニル環もしくはピリジニル環であり、環Cと該環C上の2つの隣接する置換基とが二環式環系を形成する場合、該二環式環系は、ナフチル環、キノリニル環もしくはイソキノリニル環から選択され、かつ R^1 は、
10
-ハロ、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、フェニル、 $-COR^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHCOR^6$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、または $-NH_2SO_2R^6$ であるか；あるいは環Dは、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、モルホリニル環、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル環、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル環、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル環、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される、必要に応じて置換された環であること；

(b) R^x が、水素もしくは C_{1-4} 脂肪族であり、かつ R^y が、 $T-R^3$ であるか、または R^x および R^y が、これらの間に介在する原子と一緒にあって、0～2個の環窒素を有する不飽和もしくは部分的に不飽和の必要に応じて置換された5～7員環を形成する
20
こと；ならびに

(c) R^2 が、水素、またはアリール、ヘテロアリール、もしくは C_{1-6} 脂肪族から選択される置換された基かもしくは非置換の基であること、
からなる群から選択される1つ以上の特徴を有する、化合物。

【請求項25】

請求項24に記載の化合物であって、ここで：

(a) 環Cは、必要に応じて $-R^5$ で置換されたフェニル環もしくはピリジニル環であり、環Cと該環C上の2つの隣接する置換基とが二環式環系を形成する場合、該二環式環系は、ナフチル環、キノリニル環もしくはイソキノリニル環から選択され、かつ R^1 は、
30
-ハロ、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、フェニル、 $-COR^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHCOR^6$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、または $-NH_2SO_2R^6$ であるか；あるいは環Dは、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、モルホリニル環、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル環、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル環、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル環、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される、必要に応じて置換された環であり；

(b) R^x が、水素もしくは C_{1-4} 脂肪族であり、かつ R^y が、 $T-R^3$ であるか、または R^x および R^y が、これらの間に介在する原子と一緒にあって、0～2個の環窒素を有する不飽和もしくは部分的に不飽和の必要に応じて置換された5～7員環を形成し；
40
そして

(c) R^2 が、水素、またはアリール基、ヘテロアリール基、もしくは C_{1-6} 脂肪族基から選択される置換された基かもしくは非置換の基である、
化合物。

【請求項26】

請求項24に記載の化合物であって、該化合物は、以下(a)～(d)：

(a) 環Cが、必要に応じて $-R^5$ で置換されたフェニル環もしくはピリジニル環であり、環Cと該環C上の2つの隣接する置換基とが二環式環系を形成する場合、該二環式環系は、ナフチル環であり、かつ R^1 は、-ハロ、 C_{1-6} ハロ脂肪族基、 C_{1-6} 脂肪族基、フェニル、または $-CN$ であるか；あるいは環Dは、フェニル環、ピリジニル環、ピ
50

ペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、モルホリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル環、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル環、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される、必要に応じて置換された環であること；

(b) R^x が、水素もしくはメチルであり、かつ R^y が -R、 $N(R^4)_2$ 、もしくは -OR であるか、または R^x および R^y が、これらの間に介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環もしくは5~7員のカルボシクロ環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成される該環は、-R、八口、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-SO₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁴)₂、-SO₂N(R⁴)₂、-OC(=O)R、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂ (必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁴)CON(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、もしくは-OC(=O)N(R⁴)₂で、必要に応じて置換されていること；

10

(c) R^2 は、水素、あるいはアリールまたはC₁₋₆脂肪族基から選択される、置換または非置換の基であること；ならびに

(d) 各 R^5 は、-八口、-CN、-NO₂、-N(R⁴)₂、必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族基、-OR、-C(O)R、-CO₂R、-CONH(R⁴)、-N(R⁴)COR、-SO₂N(R⁴)₂、または-N(R⁴)SO₂Rから独立して選択され、そして環Gが環Dである場合、環DがオキソまたはR⁵で置換されること、からなる群から選択される1つ以上の特徴を有する、化合物。

20

【請求項27】

請求項26に記載の化合物であって、ここで：

(a) 環Cが、必要に応じて-R⁵で置換されたフェニル環もしくはピリジニル環であり、環Cと該環C上の2つの隣接する置換基とが二環式環系を形成する場合、該二環式環系は、ナフチル環であり、かつR¹は、-八口、C₁₋₆八口脂肪族基、C₁₋₆脂肪族基、フェニル、または-CNであるか；あるいは環Dは、フェニル、ピリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、イソキノリニル、キノリニル、またはナフチルから選択される、必要に応じて置換された環であり；

30

(b) R^x が、水素もしくはメチルであり、かつ R^y が -R、 $N(R^4)_2$ 、もしくは -OR であるか、または R^x および R^y が、これらの間に介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環もしくは5~7員ののカルボシクロ環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成される該環は、-R、八口、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-SO₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁴)₂、-SO₂N(R⁴)₂、-OC(=O)R、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂ (必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁴)CON(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、もしくは-OC(=O)N(R⁴)₂で、必要に応じて置換され；

40

(c) R^2 は、水素、あるいはアリールまたはC₁₋₆脂肪族基から選択される、置換または非置換の基であり；そして

(d) 各 R^5 は、-八口、-CN、-NO₂、-N(R⁴)₂、必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族基、-OR、-C(O)R、-CO₂R、-CONH(R⁴)、-N(R⁴)COR、-SO₂N(R⁴)₂、または-N(R⁴)SO₂Rから独立して選択され、そして環Gが環Dである場合、環DがオキソまたはR⁵で置換される、化合物。

【請求項28】

50

請求項 26 に記載の化合物であって、該化合物は、以下 (a) ~ (d) :

(a) R^x が、水素またはメチルであり、そして R^y が、メチル、メトキシメチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、*t*-ブチル、アルキル-、または 2-ピリジル、4-ピリジル、ピペリジニル、もしくはフェニルから選択される、必要に応じて置換された基であるか、あるいは R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環または 6 員のカルボシクロ環を形成し、ここで R^x および R^y により形成される該環が、ハロ、CN、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、(C_{1-6} アルキル)カルボニル、(C_{1-6} アルキル)スルホニル、モノアルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、モノアルキルアミノカルボニルもしくはジアルキルアミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニルオキシもしくはジアルキルアミノカルボニルオキシ、または 5 ~ 6 員ヘテロアリアルで必要に応じて置換されること；

10

(b) 環 C は、必要に応じて - R^5 で置換されたフェニル環もしくはピリジニル環であり、環 C と該環 C 上の 2 つの隣接する置換基とが二環式環系を形成する場合、該二環式環系は、ナフチル環であり、かつ R^1 は、-ハロ、ハロゲンで必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基、または -CN であるか；あるいは環 D は、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、キノリニル、またはナフチルから選択される、必要に応じて置換された環であること；

(c) R^2 が、水素または C_{1-6} 脂肪族基であること；ならびに

(d) 各 R^5 が、-Cl、-F、-CN、-CF₃、-NH₂、-NH(C_{1-4} 脂肪族)、-N(C_{1-4} 脂肪族)₂、-O(C_{1-4} 脂肪族)、 C_{1-4} 脂肪族、および -CO₂(C_{1-4} 脂肪族)から独立して選択され、そして環 G が環 D である場合、環 D がオキソまたは R^5 で置換されること、

20

からなる群から選択される 1 つ以上の特徴を有する、化合物。

【請求項 29】

請求項 28 に記載の化合物であって、ここで：

(a) R^x が、水素またはメチルであり、そして R^y が、メチル、メトキシメチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、*t*-ブチル、アルキル-、または 2-ピリジル、4-ピリジル、ピペリジニル、もしくはフェニルから選択される、必要に応じて置換された基であるか、あるいは R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環または 6 員のカルボシクロ環を形成し、ここで R^x および R^y により形成される該環が、ハロ、CN、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、(C_{1-6} アルキル)カルボニル、(C_{1-6} アルキル)スルホニル、モノアルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、モノアルキルアミノカルボニルもしくはジアルキルアミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニルオキシもしくはジアルキルアミノカルボニルオキシ、または 5 ~ 6 員ヘテロアリアルで必要に応じて置換され；

30

(b) 環 C は、必要に応じて - R^5 で置換されたフェニル環もしくはピリジニル環であり、環 C と該環 C 上の 2 つの隣接する置換基とが二環式環系を形成する場合、該二環式環系は、ナフチル環であり、かつ R^1 は、-ハロ、ハロゲンで必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基、または -CN であるか；あるいは環 D は、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、キノリニル、またはナフチルから選択される、必要に応じて置換された環であり；

40

(c) R^2 が、水素または C_{1-6} 脂肪族基であり；そして

(d) 各 R^5 が、-Cl、-F、-CN、-CF₃、-NH₂、-NH(C_{1-4} 脂肪族)、-N(C_{1-4} 脂肪族)₂、-O(C_{1-4} 脂肪族)、 C_{1-4} 脂肪族、および -CO₂(C_{1-4} 脂肪族)から独立して選択され、そして環 G が環 D である場合、環 D がオキソまたは R^5 で置換される、化合物。

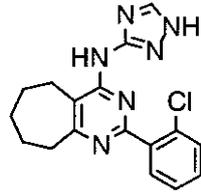
【請求項 30】

50

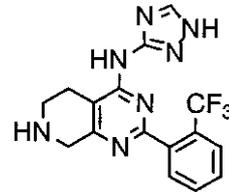
前記化合物が以下の化合物：
【表 1】



IX-1



IX-2



IX-3

10



IX-4

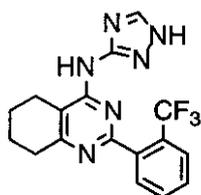


IX-5

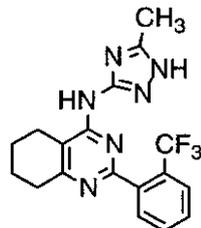


IX-6

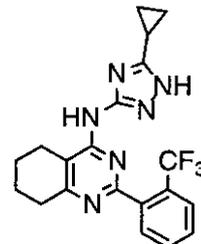
20



IX-7

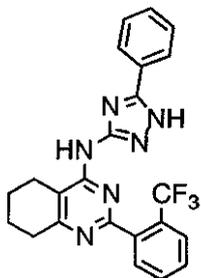


IX-8

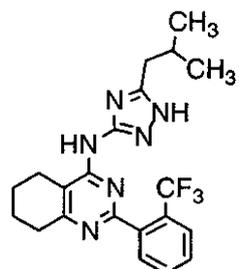


IX-9

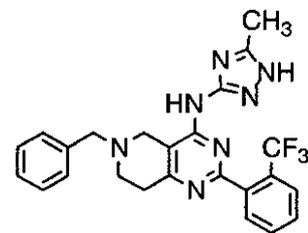
30



IX-10



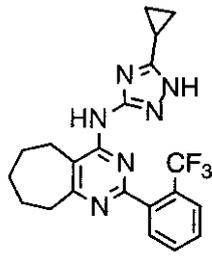
IX-11



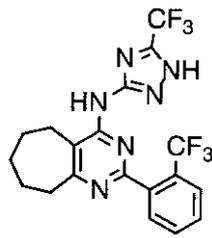
IX-12

40

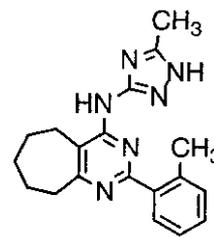
【表 2】



IX-13

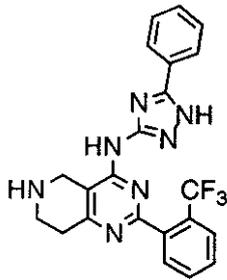


IX-14



IX-15

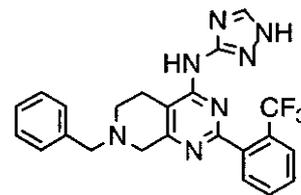
10



IX-16

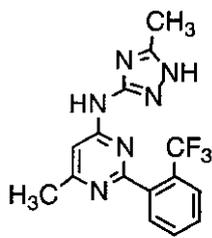


IX-17

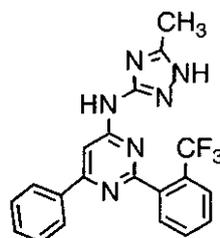


IX-18

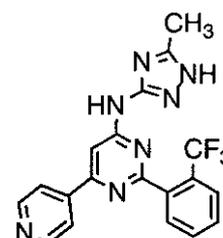
20



IX-19

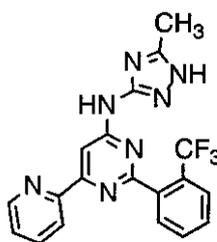


IX-20



IX-21

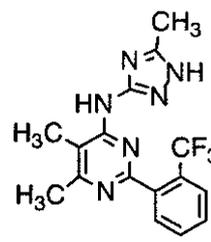
30



IX-22



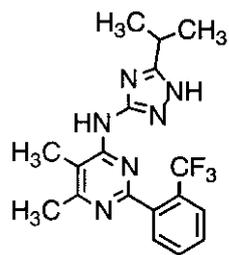
IX-23



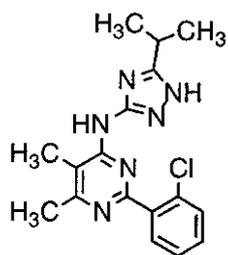
IX-24

40

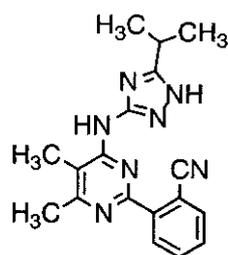
【表 3】



IX-25



IX-26

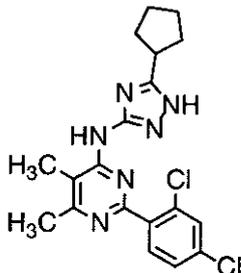


IX-27

10



IX-28



IX-29

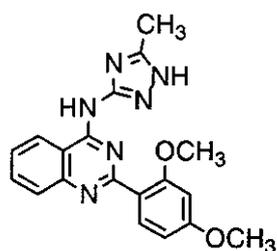


IX-30

20



IX-31

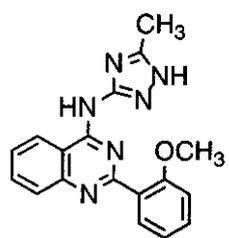


IX-32

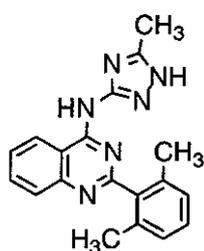


IX-33

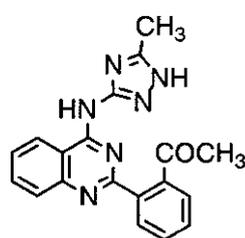
30



IX-34



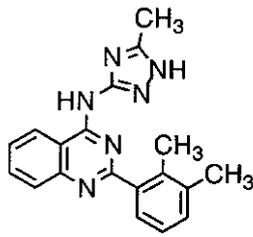
IX-35



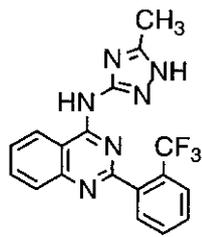
IX-36

40

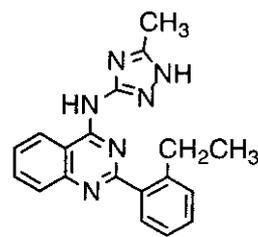
【表 4】



IX-37

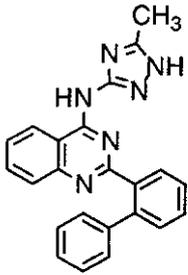


IX-38



IX-39

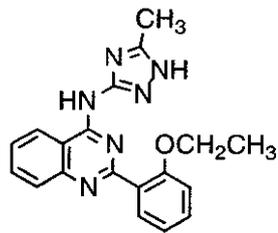
10



IX-40



IX-41

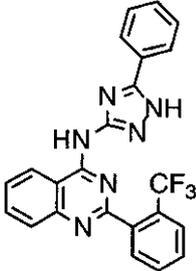


IX-42

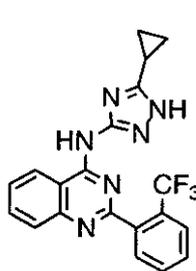
20



IX-43

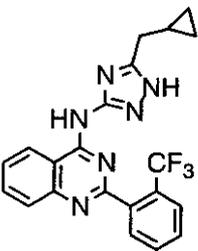


IX-44

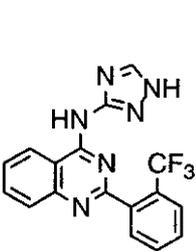


IX-45

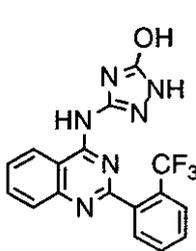
30



IX-46



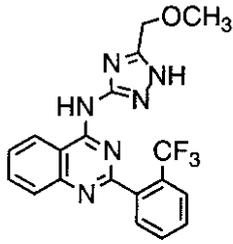
IX-47



IX-48

40

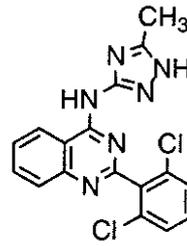
【表 5】



IX-49

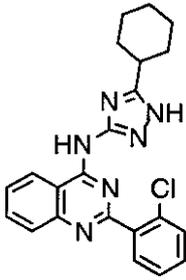


IX-50

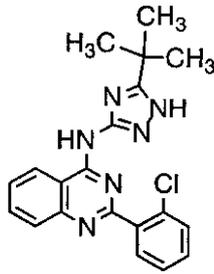


IX-51

10



IX-52



IX-53

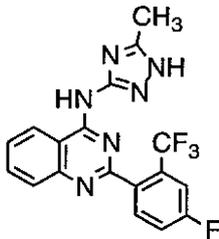


IX-54

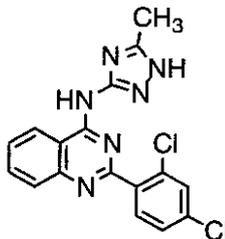
20



IX-55

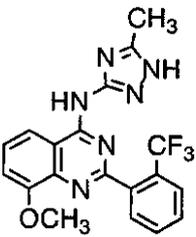


IX-56

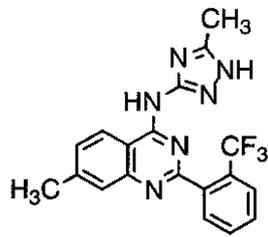


IX-57

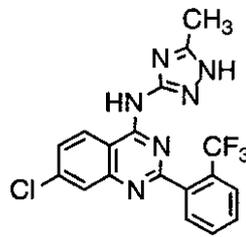
30



IX-58



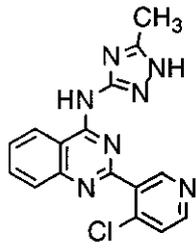
IX-59



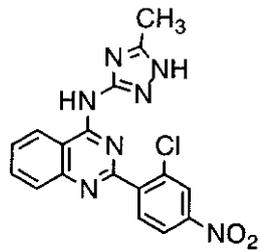
IX-60

40

【表 6】



IX-61



IX-62

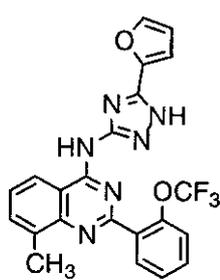


IX-63

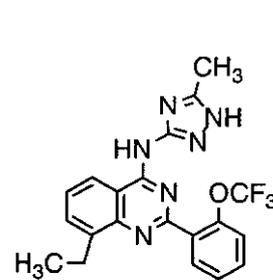
10



IX-64

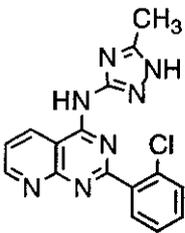


IX-65

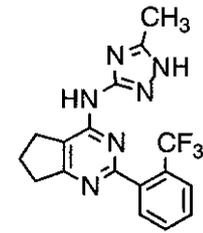


IX-66

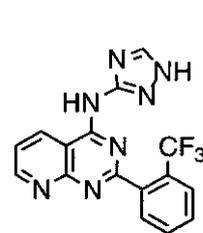
20



IX-67

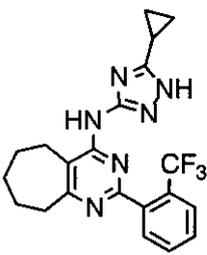


IX-68



IX-69

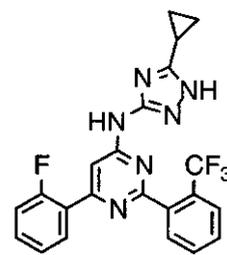
30



IX-70



IX-71



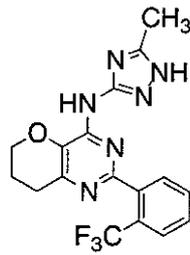
IX-72

40

【表 7】



IX-73

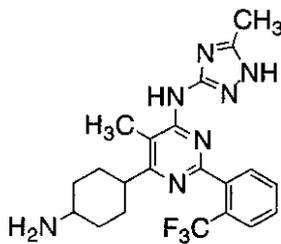


IX-74

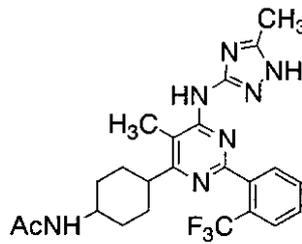


IX-75

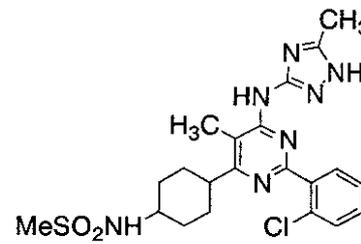
10



IX-76



IX-77

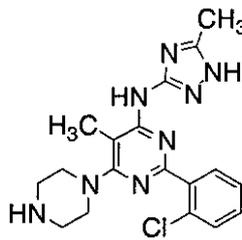


IX-78

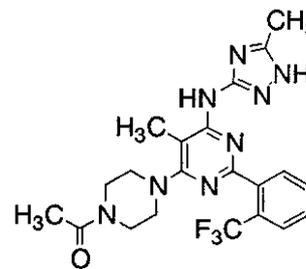
20



IX-79

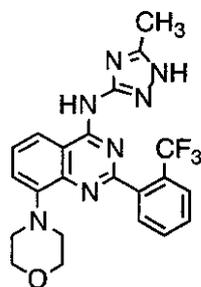


IX-80



IX-81

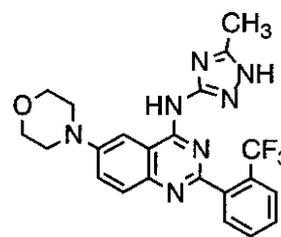
30



IX-82



IX-83



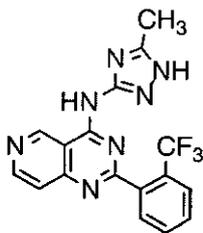
IX-84

40

【表 8】



IX-85

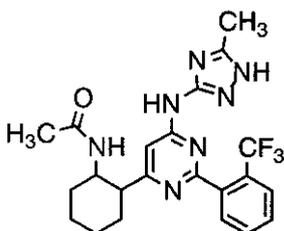


IX-86

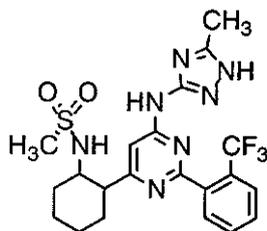


IX-87

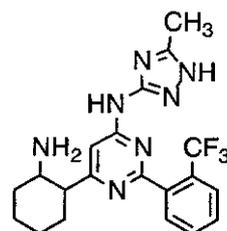
10



IX-88

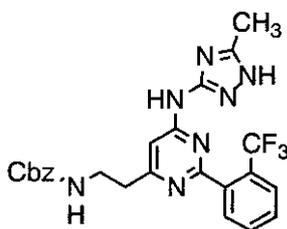


IX-89

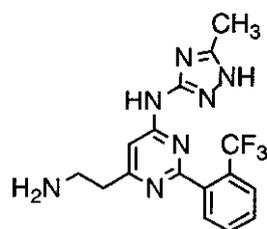


IX-90

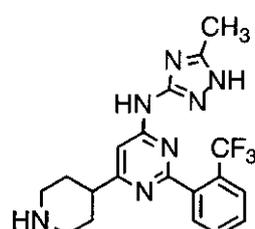
20



IX-91

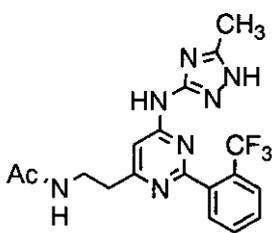


IX-92

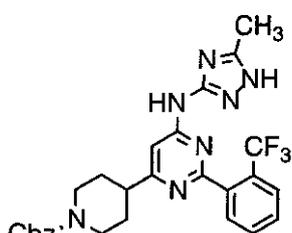


IX-93

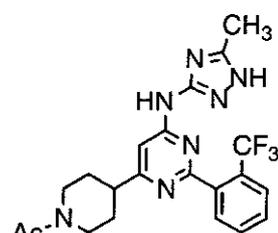
30



IX-94

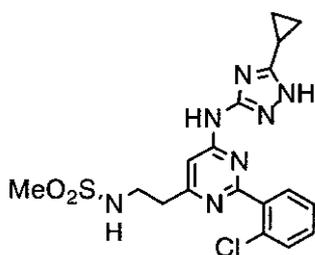


IX-95

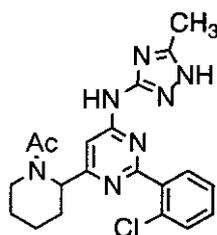


IX-96

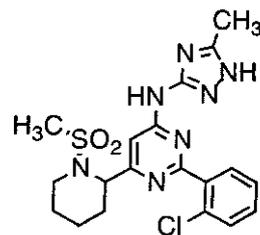
40



IX-97

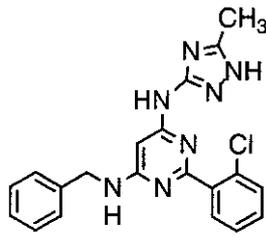


IX-98

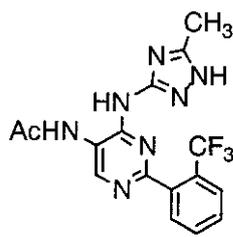


IX-99

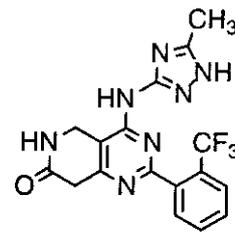
【表 9】



IX-100

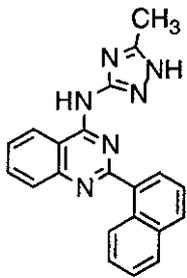


IX-101



IX-102

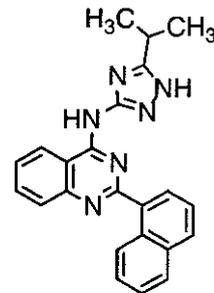
10



IX-103

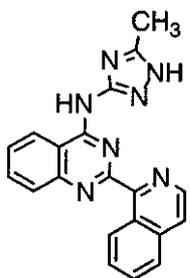


IX-104

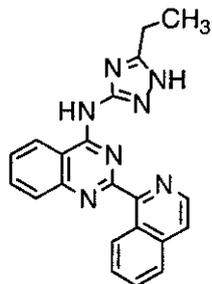


IX-105

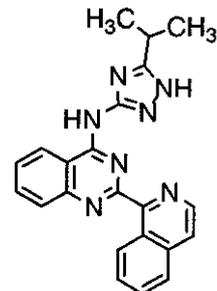
20



IX-106

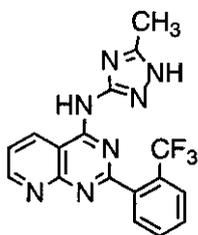


IX-107



IX-108

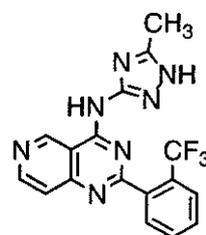
30



IX-109



IX-110



IX-111

40

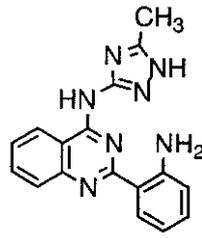
【表 10】

			10
IX-112	IX-113	IX-114	
IX-115	IX-116	IX-117	
			30
IX-118	IX-119	IX-120	
IX-121	IX-122	IX-123	

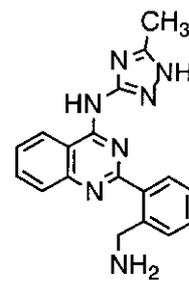
【表 1 1】



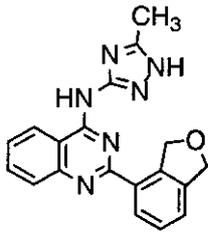
IX-124



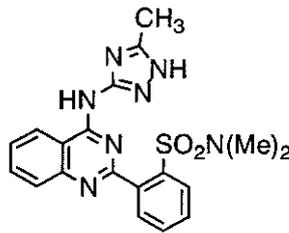
IX-125



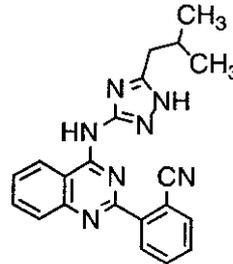
IX-126



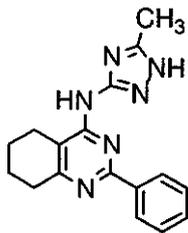
IX-127



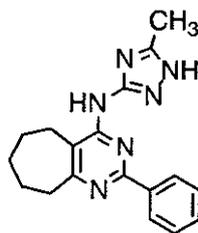
IX-128



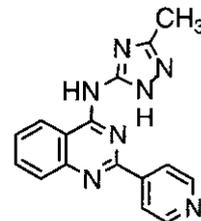
IX-129



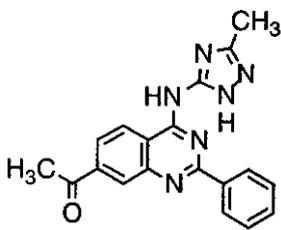
IX-130



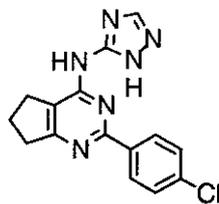
IX-131



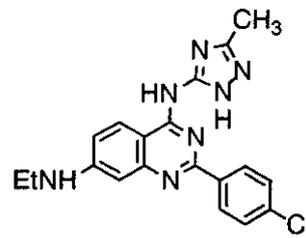
IX-132



IX-133



IX-134



IX-135

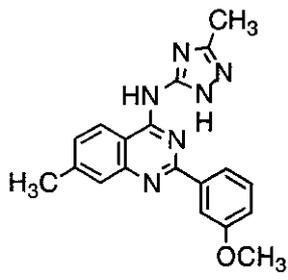
10

20

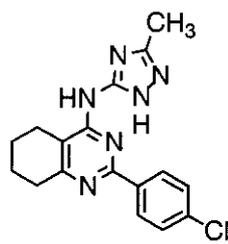
30

40

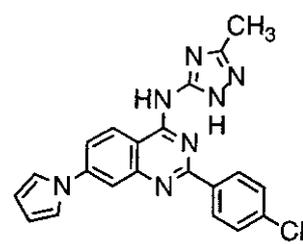
【表 1 2】



IX-136

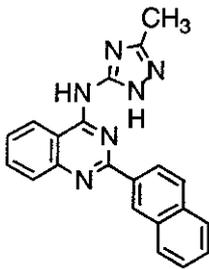


IX-137



IX-138

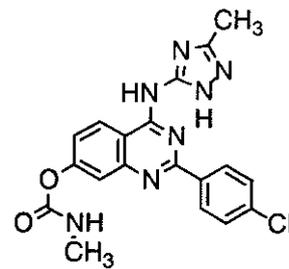
10



IX-139

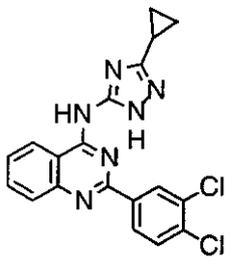


IX-140

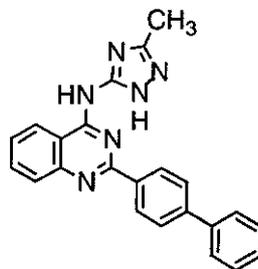


IX-141

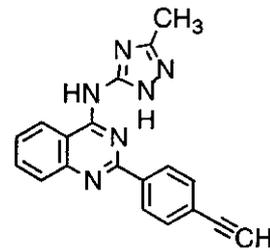
20



IX-142

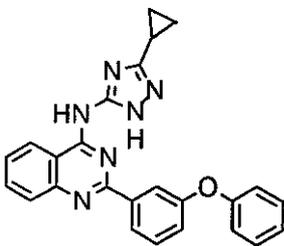


IX-143

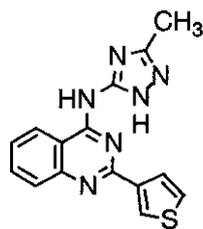


IX-144

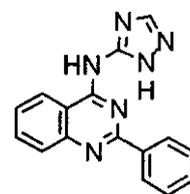
30



IX-145



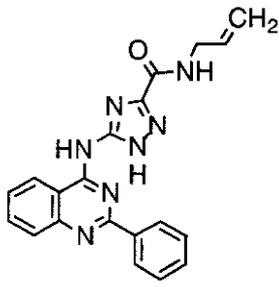
IX-146



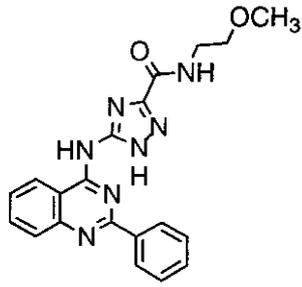
IX-147

40

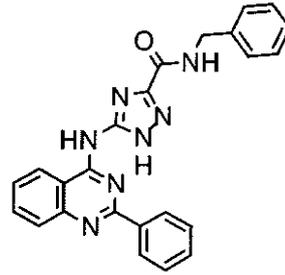
【表 1 3】



IX-148



IX-149

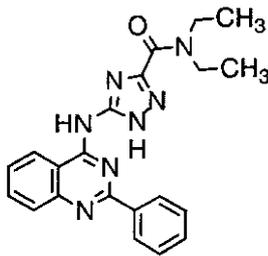


IX-150

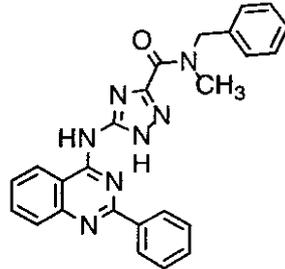
10



IX-151

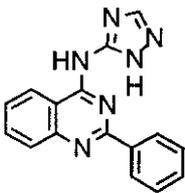


IX-152



IX-153

20



IX-154

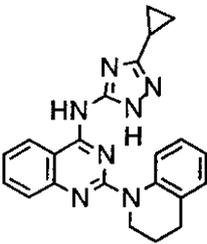


IX-155

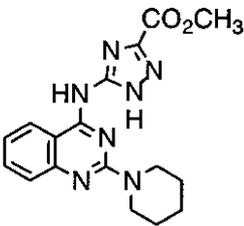


IX-156

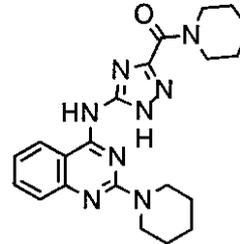
30



IX-157



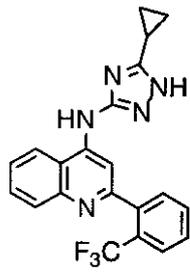
IX-158



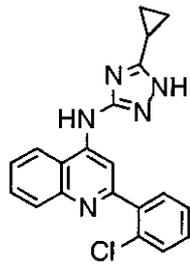
IX-159

40

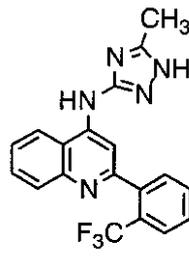
【表 1 4】



IX-160

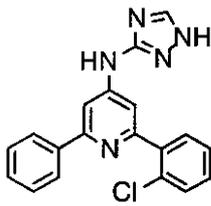


IX-161



IX-162

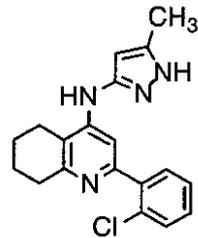
10



IX-163

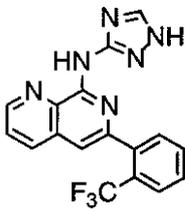


IX-164

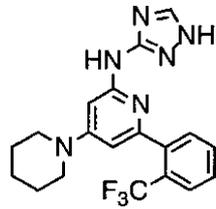


IX-165

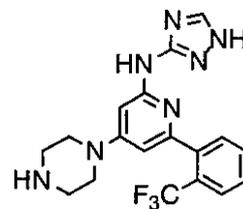
20



IX-166

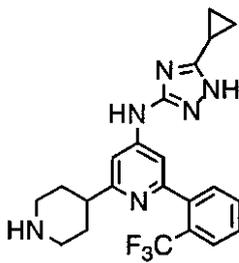


IX-167

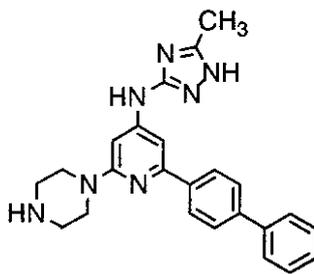


IX-168

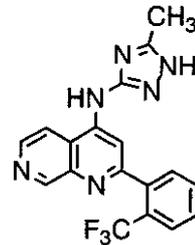
30



IX-169



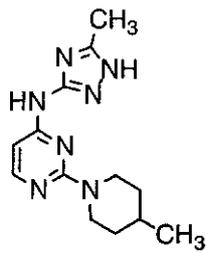
IX-170



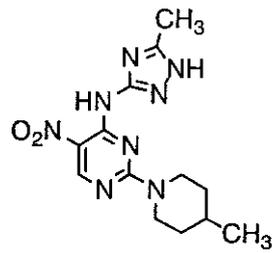
IX-171

40

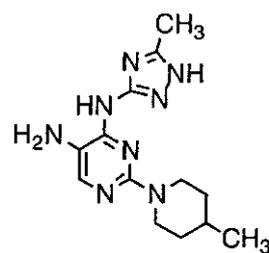
【表 15】



IX-172

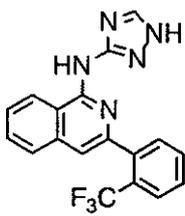


IX-173

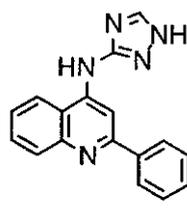


IX-174

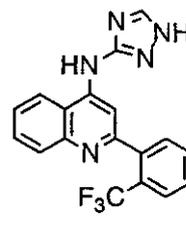
10



IX-175



IX-176



IX-177.

20

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 1】

請求項 1 ~ 3 0 のいずれかに記載の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物。

【請求項 3 2】

さらに第 2 の治療剤を含む、請求項 3 1 に記載の組成物。

【請求項 3 3】

患者における GSK-3 活性または Aurora 活性を阻害するための請求項 3 1 に記載の組成物。

【請求項 3 4】

患者において GSK-3 活性を阻害するための請求項 3 3 に記載の組成物。

30

【請求項 3 5】

生物学的サンプル中の GSK-3 活性または Aurora 活性を阻害する方法であって、該生物学的サンプルを、請求項 1 に記載の化合物と接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 3 6】

GSK-3 インヒビターを用いて処置することにより緩和される疾患を処置するための請求項 3 1 に記載の組成物。

【請求項 3 7】

第 2 の治療剤をさらに含む請求項 3 6 に記載の組成物。

【請求項 3 8】

前記疾患が糖尿病である、請求項 3 6 に記載の組成物。

40

【請求項 3 9】

前記疾患が、アルツハイマー病である、請求項 3 6 に記載の組成物。

【請求項 4 0】

前記疾患が、精神分裂病である、請求項 3 6 に記載の組成物。

【請求項 4 1】

グリコゲン合成の増大を必要とする患者においてグリコゲン合成を増大させるための請求項 3 1 に記載の組成物。

【請求項 4 2】

グルコースの血中レベルの低下を必要とする患者において、グルコースの血中レベルを

50

低下させるための請求項 3 1 に記載の組成物。

【請求項 4 3】

過リン酸化 T a u タンパク質の産生の阻害を必要とする患者において、過リン酸化 T a u タンパク質の産生を阻害するための請求項 3 1 に記載の組成物。

【請求項 4 4】

- カテニンのリン酸化を阻害する必要がある患者において、 - カテニンのリン酸化を阻害するための請求項 3 1 に記載の組成物。

【請求項 4 5】

a u r o r a インヒビターを用いる処置により緩和される疾患を処置するための請求項 3 1 に記載の組成物。

【請求項 4 6】

第 2 の治療剤をさらに含む請求項 4 5 に記載の組成物。

【請求項 4 7】

前記疾患が癌である、請求項 4 5 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2000年9月15日出願の米国仮特許出願第60/232,795号、2000年12月21日出願の米国仮特許出願第60/257,887号、および2001年4月27日出願の米国仮特許出願第60/286,949号に対して優先権を主張し、それらの内容は、本明細書中で参考として援用される。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、医薬品化学の分野にあり、タンパク質キナーゼインヒビターである化合物、このような化合物を含む組成物および使用の方法に関する。より詳細には、本発明は、G S K - 3 および A u r o r a - 2 タンパク質キナーゼのインヒビターである化合物に関する。本発明はまた、これらのタンパク質キナーゼに関連した疾患(例えば、糖尿病、癌およびアルツハイマー病)を処置する方法に関する。

【0003】

(発明の背景)

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

【0004】

タンパク質キナーゼは、細胞内シグナル変換を媒介する。タンパク質キナーゼは、細胞内部での種々の細胞内応答を生じさせるホスホリル細胞外刺激および他の刺激を実施することによって、この媒介を行う。このような刺激の例として、環境的および化学的なストレスシグナル(例えば、浸透圧性ショック、熱ショック、紫外線照射、細菌性内毒素、H₂O₂)、サイトカイン(例えば、インターロイキン-1(IL-1)および腫瘍壊死因子(TNF-))、および増殖因子(例えば、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、および線維芽細胞増殖因子(FGF))が挙げられる。細胞外刺激は、細胞増殖、移動、分化、ホルモンの分泌、転写因子の活性化、筋肉収縮、グルコース代謝、タンパク質の合成の制御および細胞周期の調節に関連した1種以上の細胞性応答を実施し得る。

【0005】

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

10

20

30

40

50

【0006】

Aurora-2は、結腸腫瘍、胸部腫瘍および他の固体腫瘍のようなヒト癌において関連付けられているセリン/トレオニンタンパク質キナーゼである。このキナーゼは、細胞周期を調節するタンパク質リン酸化事象に関連付けられると考えられる。具体的には、Aurora-2は、有糸分裂の間の染色体の正確な分離を制御する役割を果たし得る。細胞周期の誤調節は、細胞性増殖および他の異常を導き得る。ヒト結腸癌組織において、aurora-2タンパク質は、過剰発現されることが見出されている。Bischoffら、EMBO J., 1998, 17, 3052-3065; Schumacherら、J. Cell Biol., 1998, 143, 1635-1646; Kimuraら、J. Biol. Chem., 1997, 272, 13766-13771を参照のこと。

10

【0007】

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

20

【0008】

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

30

40

【0009】

GSK-3活性はまた、アルツハイマー病と関連付けられてきている。この疾患は、周知の - アミロイドペプチドおよび細胞内神経細線維もつれの形成によって特徴付けられる。神経細線維もつれは、過剰リン酸化されたTauタンパク質を含み、ここで、Tauは異常部位においてリン酸化される。GSK-3は、細胞モデルおよび動物モデルにおけるこれらの異常部位をリン酸化することが示されている。さらに、GSK-3の阻害は、細

50

胞内でTauの過剰リン酸化を妨げられることが示されてきた [Lovestoneら、*Current Biology* 4、1077-86 (1994) ; Brownleesら、*Neuroreport* 8、3251-55 (1997)]。従って、GSK-3活性が、神経細胞死の発生およびアルツハイマー病の進行を促進し得ると考えられる。

【0010】

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

10

【0011】

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

【0012】

異常GSK-3活性に関連した上記疾患の多くについて、他のタンパク質キナーゼもまた、同じ疾患を処置するために標的にされてきた。しかし、種々のタンパク質キナーゼは、しばしば、異なる生物学的経路を通して作用する。例えば、特定のキナゾリン誘導体が、最近、p38キナーゼのインヒビターとして報告された (SciosのWO00/12497)。本化合物は、向上したp38-活性および/または向上したTGF-活性によって特徴付けられる状態を処置するために有用であることが報告される。p38活性は、広範囲の種々の疾患 (糖尿病を含む) に関係付けられている一方で、p38キナーゼは、グリコーゲン合成またはグルコース摂取を調節するインスリンシグナル伝達経路の構成要素であることが報告されていない。それ故に、GSK-3と異なり、p38阻害は、グリコーゲン合成および/またはグルコース摂取を向上することが予測されなかった。

20

【0013】

ヒト疾患を処置するために新規な治療薬剤を見出すことが依然として必要とされる。タンパク質キナーゼaurora-2およびGSK-3は、癌、糖尿病、およびアルツハイマー病および他の疾患におけるその重要な役割に起因して、新規な治療薬の発見のための特に魅力的な標的である。

30

【0014】

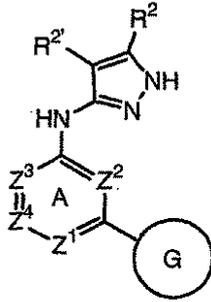
(発明の説明)

現在、本発明の化合物およびその薬学的組成物がタンパク質キナーゼインヒビター、特にaurora-2およびGSK-3のインヒビターとして有用であることが見出されている。これらの化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラッグは、以下：

【0015】

【化6】

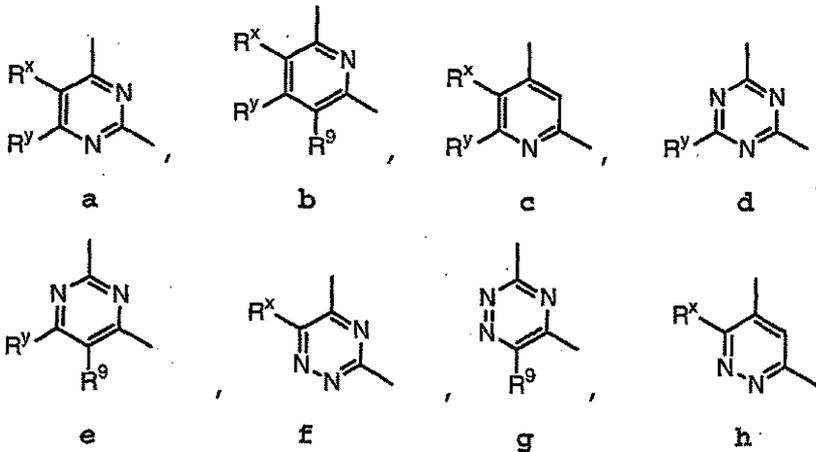
40



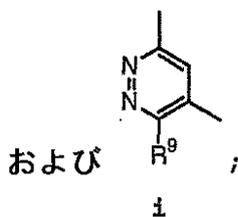
I

10

の一般式を有し、ここで、
 $Z^1 \sim Z^4$ は、以下に記載される通りであり；
 環 A は、以下：
 【0016】
 【化7】



20



30

からなる群から選択され、
 G は、環 C または環 D であり；
 環 C は、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、または 1, 2, 4 - トリアジニル環から選択され、ここで、上記環 C は、 $-R^1$ から独立して選択される 1 個または 2 個のオルト置換基を有し、環 C 上の任意の置換可能な非オルト炭素位置は、独立して $-R^5$ によって置換され、環 C 上の 2 個の隣接した置換基は、必要に応じて、それらの介在する原子と一緒に、酸素、硫黄または窒素から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有し、融合し、かつ不飽和または部分的に不飽和の、5 ~ 6 員環を形成し、上記融合した環は、必要に応じて、ハロ、オキソ、または $-R^8$ によって置換され；
 環 D は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択され

40

50

る、5～7員の単環式環または8～10員の二環式環であり、上記ヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される1～4個の環ヘテロ原子を有し、ここで環Dは、任意の置換可能な環炭素において、オキソまたは $-R^5$ によって置換され、任意の置換可能な環窒素において、 $-R^4$ によって置換され、ただし環Dが6員のアリール環またはヘテロアリール環である場合、 $-R^5$ は、環Dの各オルト炭素位置において水素であり；

R^1 は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $T-V-R^6$ 、フェニル、5～6員のヘテロアリール環、5～6員のヘテロシクリル環、または C_{1-6} 脂肪族基から選択され、上記フェニル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリル環の各々は、必要に応じて、 H 、オキソ、または $-R^8$ から独立して選択される3個までの基によって置換され、上記 C_{1-6} 脂肪族基は、必要に応じて、 H 、シアノ、ニトロ、もしくは酸素で置換されるか、または R^1 と隣接した置換基はそれらの介在する原子と一緒にあって、環Cに融合される上記環を形成し；

R^x および R^y は、独立して、 $T-R^3$ から選択されるか、または R^x および R^y は、それらの介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄、もしくは窒素から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有し、融合し、かつ不飽和または部分的に不飽和の5～8員環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成される上記融合した環の任意の置換可能な炭素は、オキソまたは $T-R^3$ によって置換され、 R^x および R^y によって形成される上記環の任意の置換可能な窒素は、 R^4 によって置換され；

Tは、原子価結合または C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

R^2 および $R^{2'}$ は、独立して、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ から選択されるか、または R^2 および $R^{2'}$ はそれらの介在する原子と一緒にあって、窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有し、融合し、5～8員環の不飽和または部分的に不飽和の環を形成し、ここで、 R^2 および $R^{2'}$ によって形成される上記融合された環の各置換可能な炭素は、 H 、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、または $-V-R^6$ によって置換され、 R^2 および $R^{2'}$ によって形成される上記環の任意の置換可能な窒素は、 R^4 によって置換され；

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

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

各 R^4 は、独立して、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2(C_{1-6}$ 脂肪族)、 $-CON(R^7)_2$ 、もしくは $-SO_2R^7$ から選択されるか、または同じ窒素上の2個の R^4 が一緒にあって、5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各 R^5 は、独立して、 $-R$ 、 H 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて、置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、もしくは $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択されるか、または R^5 および隣接した置換基は、それらの介在する原子とが一緒にあって環Cに融合した上記環Cを形成し；

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

10

20

30

40

50

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

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

各R⁶は、独立して、水素もしくは必要に応じて置換されたC₁₋₄脂肪族基から選択されるか、または同じ窒素原子上の2個のR⁶基は、上記窒素原子と一緒になって5~6員のヘテロシクリルまたはヘテロアリアル環を形成し；

各R⁷は、独立して、水素もしくは必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族基から選択されるか、または同じ窒素上の2個のR⁷は上記窒素と一緒になって、5~8員環のヘテロシクリル環またはヘテロアリアル環を形成し；

各R⁸は、独立して、必要に応じて置換されたC₁₋₄脂肪族基、-OR⁶、-SR⁶、-COR⁶、-SO₂R⁶、-N(R⁶)₂、-N(R⁶)N(R⁶)₂、-CN、-NO₂、-CON(R⁶)₂、または-CO₂R⁶から選択され；そして

R⁹は、-R、ハロ、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-SO₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁴)₂、-SO₂N(R⁴)₂、-OC(=O)R、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂(必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁴)CON(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、もしくは-OC(=O)N(R⁴)₂から選択される。

【0017】

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

【0018】

本明細書中で使用される場合、用語「脂肪族」とは、直鎖、分枝鎖または環式のC₁₋₆炭化水素を意味し、これは、完全に飽和であるか、または芳香族ではないが不飽和の1個以上のユニットを含む。例えば、適切な脂肪族基として、置換または非置換の直鎖、分枝鎖または環式のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基およびそれらのハイブリッド(例えば、(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキルまたは(シクロアルキル)アルケニル)が挙げられる。単独またはより大きな部位の一部として使用される、用語「アルキル」、「アルコキシ」、「ヒドロキシアルキル」、「アルコキシアルキル」、および「アルコキシカルボニル」は、1から12個の炭素原子を含む直鎖および分枝鎖の両方を含む。単独または大きな部位の一部として使用される、用語「アルケニル」および「アルキニル」は、2~12個の炭素原子を含む直鎖および分枝鎖の両方を含む。単独またはより大きな部位の一部として使用される、用語「シクロアルキル」は、環式C₃₋₆炭化水素を含み、これは、完全に飽和であるか、または不飽和の1個以上の単位を含むが、芳香族ではない。

【0019】

10

20

30

40

50

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

【0020】

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

10

【0021】

本明細書中で使用される場合、用語「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」、または「炭素環式」は、3～14員を有する脂肪族環系を意味する。用語「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」、または「炭素環式」はまた、飽和であろうと、部分的に不飽和であろうと、必要に応じて置換される環をいう。用語「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」、または「炭素環式」はまた、デカヒドロナフチルまたはテトラヒドロナフチルにおけるような、1種以上の芳香族環または非芳香族環に融合される脂肪族環を含み、ラジカルまたは付着の地点は、脂肪族環上である。

【0022】

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

20

30

【0023】

本明細書中に使用される場合、用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、または「複素環式」として、5～14員、好ましくは5～10員を有する非芳香族環系が挙げられ、ここで、1個以上の環炭素、好ましくは1～4個は各々、N、O、またはSのようなヘテロ原子によって置換される。複素環式環の例として、3-1H-ベンズイミダゾール-2-オン、(1-置換)-2-オキソ-ベンズイミダゾール-3-イル、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル、2-テトラヒドロピラニル、3-テトラヒドロピラニル、4-テトラヒドロピラニル、[1,3]-ジオキサニル、[1,3]-ジチオラニル、[1,3]-ジオキサニル、2-テトラヒドロチオフェニル、3-テトラヒドロチオフェニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、4-モルホリニル、2-チオモルホリニル、3-チオモルホリニル、4-チオモルホリニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、4-チアゾリジニル、ジアゾロニル、N-置換ジアゾロニル、1-フタルイミジニル、ベンズオキサニル、ベンゾピロリジニル、ベンゾピペリジニル、ベンズオキサニル、ベンゾチオラニル、およびベンゾチアニルが挙げられる。本明細書中で使用される場合、用語「ヘテロシクリル」または「複素環式」の範囲内にはまた、非芳香族ヘテロ原子含有環が1個以上の芳香族環または非芳香族環に融合される基(例えば、インドリニル、クロマニル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロキノリニル)が含まれ、ここで、ラジカルまたは付着の地点は、非芳香族ヘテロ原子含有環上である。用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、または「複素環式」は

40

50

また、飽和であろうと部分的に不飽和であろうと、必要に応じて置換される環をいう。

【0024】

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

【0025】

アリーール(アラルキル、アラルコキシ、アリーールオキシアルキルなどを含む)またはヘテロアリーール(ヘテロアラルキルおよびヘテロアリーールアルコキシなどを含む)基は、1個以上の置換基を含み得る。アリーール、ヘテロアリーール、アラルキル、またはヘテロアラルキル基の不飽和炭素原子上の適切な置換基の例として、ハロゲン、 $-R^{\circ}$ 、 $-OR^{\circ}$ 、 $-SR^{\circ}$ 、1,2-メチレン-ジオキシ、1,2-エチレンジオキシ、保護されたOH(例えば、アシルオキシ)、フェニル(Ph)、置換されたPh、 $-O(Ph)$ 、置換された $-O(Ph)$ 、 $-CH_2(Ph)$ 、置換された $-CH_2(Ph)$ 、 $-CH_2CH_2(Ph)$ 、置換された $-CH_2CH_2(Ph)$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{\circ})_2$ 、 $-NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$ 、 $-NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$ 、 $-NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$ 、 $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$ 、 $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$ 、 $-NR^{\circ}NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$ 、 $-C(O)C(O)R^{\circ}$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$ 、 $-CO_2R^{\circ}$ 、 $-C(O)R^{\circ}$ 、 $-C(O)N(R^{\circ})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{\circ})_2$ 、 $-S(O)_2R^{\circ}$ 、 $-SO_2N(R^{\circ})_2$ 、 $-S(O)R^{\circ}$ 、 $-NR^{\circ}SO_2N(R^{\circ})_2$ 、 $-NR^{\circ}SO_2R^{\circ}$ 、 $-C(=S)N(R^{\circ})_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^{\circ})_2$ 、 $-(CH_2)_yNHC(O)R^{\circ}$ 、 $-(CH_2)_yNHC(O)CH(V-R^{\circ})(R^{\circ})$ が挙げられ、ここで、 R° は、水素、置換または非置換の脂肪族基、非置換のヘテロアリーールまたは複素環式環、フェニル(Ph)、置換されたPh、 $-O(Ph)$ 、置換された $-O(Ph)$ 、 $-CH_2(Ph)$ 、または置換された $-CH_2(Ph)$ であり；yは0～6であり；Vはリンカー基である。 R° の脂肪族基またはフェニル環の置換基の例として、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、ハロゲン、アルキル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ヒドロキシ、ハロアルコキシ、またはハロアルキルが挙げられる。

【0026】

脂肪族基または非芳香族複素環式環は、1個以上の置換基を含み得る。脂肪族基または非芳香族複素環式環の飽和炭素上の適切な置換基の例として、アリーールまたはヘテロアリーール基の不飽和炭素について上に列挙した置換基および以下： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR^*$ 、 $=NN(R^*)_2$ 、 $=N-$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHCO_2$ (アルキル)、 $=N$

NHSO₂ (アルキル)、または =NR* が挙げられ、ここで、各 R* は、独立して、水素、非置換の脂肪族基または置換の脂肪族基から選択される。脂肪族基上の置換基の例として、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、ハロゲン、アルキル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ヒドロキシ、ハロアルコキシ、またはハロアルキルが挙げられる。

【0027】

非芳香族複素環式環の窒素上の適切な置換基として、 $-R^+$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-CO_2R^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-SO_2R^+$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-C(=S)N(R^+)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 、および $-NR^+SO_2R^+$ 、が挙げられ；ここで、R⁺ は、水素、脂肪族基、置換された脂肪族基、フェニル (Ph)、置換された Ph、 $-O(Ph)$ 、置換された $-O(Ph)$ 、 $CH_2(Ph)$ 、置換された $CH_2(Ph)$ 、または非置換のヘテロアリアルもしくは複素環式環である。脂肪族基またはフェニル環上の置換基の例として、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、ハロゲン、アルキル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ヒドロキシ、ハロアルコキシ、またはハロアルキルが挙げられる。

【0028】

用語「リンカー基」または「リンカー」とは、化合物の2個の部分と接続する有機部位を意味する。リンカーは、代表的に、酸素または硫黄のような原子、 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ のような単位、または原子の鎖 (例えば、アルキリデン鎖) を含む。リンカーの分子量は、代表的には、約 14 ~ 200 の範囲、好ましくは 14 ~ 96 の範囲にあり、約 6 個までの長さの原子を有する。リンカーの例として、必要に応じて置換された飽和または不飽和の C₁₋₆ アルキリデン鎖が挙げられ、ここで、この鎖の1個または2個の飽和炭素は、必要に応じて、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-CONH-$ 、 $-CONHNH-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NHCO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHNH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-SO_2NH-$ 、または $-NHSO_2-$ によって置き換えられる。

【0029】

用語「アルキリデン鎖」とは、完全に飽和であり得るか、1個以上の不飽和のユニットを有し得る必要に応じて置換された、直鎖または分枝鎖の炭素鎖をいう。任意の置換基は、脂肪族基について、上に記載したとおりである。

【0030】

置換基または変数の組み合わせは、このような組み合わせが安定または化学的に実施可能な化合物を生じる場合にのみ、許容される。安定な化合物または化学的に実施可能な化合物は、湿気または他の化学的に反応性の条件の非存在下で、少なくとも1週間、40 以下の温度に維持した場合、実質的に変更されない化学構造の化合物である。

【0031】

他に言及しない限り、本明細書中に示される構造はまた、この構造の全ての立体化学的形態；すなわち、各非対称中心に対して R 配置および S 配置を含むことを意味する。それ故に、本化合物の単一の立体化学的異性体ならびにエナンチオマー混合物およびジアステレオマー混合物は、本発明の範囲内にある。他に言及しない限り、本明細書中に示される構造はまた、1個以上の同位体的に富化された原子の存在下においてのみ異なる化合物を含むことを意味する。例えば、水素の重水素または三重水素による置換、あるいは炭素の ¹³C - または ¹⁴C - 富化された炭素による置換を除く本構造を有する化合物は、本発明の範囲内にある。

【 0 0 3 2 】

式 I の化合物またはその塩は、組成物中に処方され得る。好ましい実施形態において、この組成物は、薬学的組成物である。1つの実施形態において、この組成物は、生物学的サンプルまたは患者におけるタンパク質キナーゼ、特に G S K - 3 を阻害するに有効な量のタンパク質キナーゼインヒビターを含む。別の実施形態において、G S K - 3 媒介状況を処置または予防する有効な量のタンパク質キナーゼインヒビターおよび薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルを含む、本発明の化合物およびその薬学的組成物は、患者に投与するために処方され得る。

【 0 0 3 3 】

本明細書中で使用される場合、用語「G S K - 3 媒介状況」または「疾患」は、G S K - 3 が役割を担うことが既知である任意の疾患、または他の有害な状況 (c o n d i t i o n) もしくは状態 (s t a t e) を意味する。このような疾患または状況としては、以下が挙げられるが限定されない：糖尿病、アルツハイマー病、ハンティングトン病、パーキンソン病、A I D S 関連痴呆、筋萎縮性側索硬化症 (A M L) 、多発性硬化症 (M S) 、精神分裂病、心筋細胞肥大、再灌流 / 虚血、および禿頭症。

10

【 0 0 3 4 】

本発明の1つの局面は、それを必要とする患者においてグリコーゲン合成を増強する方法および / またはグルコースの血中レベルを下げる方法に関する。この方法は、患者に、治療的有効量の式 I の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。本発明の方法は、糖尿病患者に対して特に有用である。別の方法は、過剰リン酸化した T a u タンパク質の産生の阻害に関し、これは、アルツハイマー病の進行を停止するかまたは緩慢にするに有用である。別の方法は、 τ -カテニンのリン酸化の阻害に関し、これは、精神分裂病を処置するに有用である。

20

【 0 0 3 5 】

本発明の別の局面は、生物学的サンプル中の G S K - 3 活性の阻害に関し、この方法は、この生物学的サンプルと式 I の G S K - 3 インヒビターとを接触させる工程を包含する。

【 0 0 3 6 】

本発明の別の局面は、患者における A u r o r a - 2 活性の阻害方法に関し、この方法は、式 I の化合物またはこの化合物を含む組成物を患者に投与する工程を包含する。

【 0 0 3 7 】

本発明の別の局面は、A u r o r a - 2 インヒビターで A u r o r a - 2 媒介疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、治療的有効量の式 I の化合物またはその薬学的組成物を、このような処置の必要な患者に投与する工程を包含する。

30

【 0 0 3 8 】

本明細書中で使用される場合、用語「A u r o r a - 2 媒介状況」または「疾患」は、A u r o r a が役割を担うことが既知である任意の疾患または他の有害な状況を意味する。用語「A u r o r a - 2 媒介状況」または「疾患」はまた、A u r o r a - 2 インヒビターでの処置によって緩和される疾患または状況を意味する。このような状況としては、癌が挙げられるがこれに限定されない。用語「癌」としては、以下の癌が挙げられるがこれらに限定されない：結腸および卵巣。

40

【 0 0 3 9 】

本発明の別の局面は、生物学的サンプル中の A u r o r a - 2 活性の阻害に関する。この方法は、この生物学的サンプルと式 I の A u r o r a - 2 インヒビターまたはその組成物とを接触させる工程を包含する。

【 0 0 4 0 】

本発明の別の局面は、C D K - 2 媒介疾患を C D K - 2 インヒビターで処置または予防する方法に関し、この方法は、治療的有効量の式 I の化合物またはその薬学的組成物を、このような処置の必要な患者に投与する工程を包含する。

【 0 0 4 1 】

本明細書中で使用される場合、用語「C D K - 2 媒介状況」または「疾患」は、C D K -

50

2 が役割を担うことが既知である任意の疾患または他の有害な状況を意味する。用語「CDK-2 媒介状況」または「疾患」はまた、CDK-2 インヒビターでの処置によって緩和される疾患または状況を意味する。このような状況としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：癌、アルツハイマー病、再狭窄、新脈管形成、糸球体腎炎、サイトメガロウイルス、HIV、ヘルペス、乾癬、アテローム硬化症、脱毛および自己免疫疾患（例えば、慢性関節リウマチ）。Fischer, P. M. および Lane, D. P., *Current Medicinal Chemistry*, 7, 1213-1245 (2000); Mani, S., Wang, C., Wu, K., Francis, R., および Pestell, R., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 9, 1849 (2000); Fry, D. W. および Garrett, M. D., *Current Opinion in Oncologic, Endocrine & Metabolic Investigational Drugs*, 2, 40-59 (2000) を参照のこと。

10

【0042】

本発明の別の局面は、生物学的サンプルまたは患者における CDK-2 活性の阻害に関し、この方法は、式 I の化合物またはこの化合物を含む組成物を患者に投与する工程を包含する。

【0043】

本発明の別の局面は、ERK-2 インヒビターでの ERK-2 媒介疾患の処置方法または予防方法に関し、この方法は、治療的有効量の式 I の化合物またはその薬学的組成物を、このような処置の必要な患者に投与する工程を包含する。

20

【0044】

本明細書中で使用される場合、用語「ERK 媒介状況」は、ERK が役割を担うことが既知である任意の疾患状況または他の有害な状況を意味する。用語「ERK-2 媒介状況」または「疾患」はまた、ERK-2 インヒビターでの処置によって緩和される疾患または状況を意味する。このような状況としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：癌、発作、糖尿病、肝腫、心脈管疾患（心肥大を含む）、アルツハイマー病、嚢胞性線維症、ウイルス疾患、自己免疫疾患、アテローム硬化症、再狭窄、乾癬、アレルギー性障害（喘息を含む）、炎症、神経性障害およびホルモン関連疾患。用語「癌」としては、以下の癌が挙げられるがこれらに限定されない：乳房、卵巣、頸、前立腺、精巣、尿生殖経路、食道、喉頭、神経膠芽細胞腫、神経細胞腫、胃、皮膚、角化棘細胞腫、肺、類表皮腫、大細胞癌、小細胞癌、肺腺癌、骨、結腸、腺腫、膵臓、腺癌、甲状腺、濾胞状癌、未分化癌、乳頭状癌、セミノーマ、黒色腫、肉腫、膀胱癌、肝癌および胆汁経路、腎癌、骨髄性障害、リンパ性障害、ホジキン病、毛様細胞、口腔前庭および咽頭（口腔）、口唇、舌、口、咽頭、小腸、結腸 - 直腸、大腸、直腸、脳および中枢神経系、および白血病。ERK-2 タンパク質キナーゼおよび種々の疾患におけるその関連は、以下に記載されている：Bokemeyer et al. 1996, *Kidney Int.* 49, 1187; Anderson et al., 1990, *Nature* 343, 651; Crews et al., 1992, *Science* 258, 478; Bjorbaek et al., 1995, *J. Biol. Chem.* 270, 18848; Rouse et al., 1994, *Cell* 78, 1027; Raingeaud et al., 1996, *Mol. Cell Biol.* 16, 1247; Raingeaud et al. 1996; Chen et al., 1993 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 10952; Oliver et al., 1995, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 210, 162; Moodie et al., 1993, *Science* 260, 1658; Frey and Mulder, 1997, *Cancer Res.* 57, 628; Sivaraman et al., 1997, *J. Clin. Invest.* 99, 1478; Whelchel et al., 1997, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 16, 589。

30

40

【0045】

50

本発明の別の局面は、生物学的サンプルまたは患者における E R K - 2 活性の阻害に関し、この方法は、式 I の化合物またはこの化合物を含む組成物を患者に投与する工程を包含する。

【 0 0 4 6 】

本発明の別の局面は、A K T インヒビターで A K T 媒介疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、治療的有効量の式 I の化合物またはその薬学的組成物をこのような処置の必要な患者に投与する工程を包含する。

【 0 0 4 7 】

本明細書中で使用される場合、用語「A K T 媒介状況」は、A K T が役割を担うことが既知である任意の疾患状態または他の有害な状況を意味する。用語「A K T 媒介状況」または「疾患」はまた、A K T インヒビターでの処置によって緩和される疾患または状況を意味する。A K T 媒介疾患または状況としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：増殖性障害、癌および神経変性性障害。タンパク質キナーゼ B としても公知である A K T と種々の疾患との関連は、以下に記載されている：K h w a j a , A . , N a t u r e , p p . 3 3 - 3 4 , 1 9 9 0 ; Z a n g , Q . Y . , e t a l , O n c o g e n e , 1 9 2 0 0 0 ; K a z u h i k o , N . , e t a l , T h e J o u r n a l o f N e u r o s c i e n c e , 2 0 2 0 0 0 .

10

【 0 0 4 8 】

本発明の別の局面は、生物学的サンプルまたは患者における A K T 活性の阻害に関し、この方法は、式 I の化合物またはこの化合物を含む組成物を患者に投与する工程を包含する。

20

【 0 0 4 9 】

本発明の別の局面は、S r c インヒビターで S r c 媒介疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、治療的有効量の式 I の化合物またはその薬学的組成物をこのような処置の必要な患者に投与する工程を包含する。

【 0 0 5 0 】

本明細書中で使用される場合、用語「S r c 媒介状況」は、S r c が役割を担うことが既知である任意の疾患状態または他の有害な状況を意味する。用語「S r c 媒介状況」または「疾患」もまた、S r c インヒビターでの処置によって緩和される疾患または状況を意味する。このようなまたは状況としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：高カルシウム血症、骨粗しょう症、変形性関節症、癌、骨転移の対症療法およびパジェット病。S r c タンパク質キナーゼと種々の疾患との関連は、以下に記載されている：S o r i a n o , C e l l , 6 9 , 5 5 1 (1 9 9 2) ; S o r i a n o e t a l . , C e l l , 6 4 , 6 9 3 (1 9 9 1) ; T a k a y a n a g i , J . C l i n . I n v e s t . , 1 0 4 , 1 3 7 (1 9 9 9) ; B o s c h e l l i , D r u g s o f t h e F u t u r e 2 0 0 0 , 2 5 (7) , 7 1 7 , (2 0 0 0) ; T a l a m o n t i , J . C l i n . I n v e s t . , 9 1 , 5 3 (1 9 9 3) ; L u t z , B i o c h e m . B i o p h y s . R e s . 2 4 3 , 5 0 3 (1 9 9 8) ; R o s e n , J . B i o l . C h e m . , 2 6 1 , 1 3 7 5 4 (1 9 8 6) ; B o l e n , P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A , 8 4 , 2 2 5 1 (1 9 8 7) ; M a s a k i , H e p a t o l o g y , 2 7 , 1 2 5 7 (1 9 9 8) ; B i s c a r d i , A d v . C a n c e r R e s . , 7 6 , 6 1 (1 9 9 9) ; L y n c h , L e u k e m i a , 7 , 1 4 1 6 (1 9 9 3) ; W i e n e r , C l i n . C a n c e r R e s . , 5 , 2 1 6 4 (1 9 9 9) ; S t a l e y , C e l l G r o w t h D i f f . , 8 , 2 6 9 (1 9 9 7) .

30

40

【 0 0 5 1 】

本発明の別の局面は、生物学的サンプルまたは患者における S r c 活性の阻害に関し、この方法は、式 I の化合物またはこの化合物を含む組成物を患者に投与する工程を包含する。

【 0 0 5 2 】

用語「薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクル」は、本発明の化合物

50

と一緒に患者に投与され得る非毒性のキャリア、アジュバントまたはビヒクルをいい、これは、その薬理学的活性を破壊しない。

【0053】

用語「患者」は、ヒトおよび獣医学的被験体を含む。

【0054】

本明細書中で使用される場合、用語「生物学的サンプル」としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：細胞培養物またはその抽出物；インビトロアッセイに適切な酵素の調製物；哺乳動物から得た生検材料またはその抽出物；および血液、唾液、尿、糞、精液、涙もしくは他の体液またはその抽出物。

【0055】

タンパク質キナーゼ（例えば、GSK-3およびAurora-2）を阻害するに有効な量は、インヒビターの非存在での酵素活性と比較してキナーゼ活性を測定可能に阻害する量である。任意の方法を、阻害を測定するために使用し得る（例えば、以下に記載される生物学的試験の実施例（Biological Testing Example））。

【0056】

これらの薬学的組成物に使用され得る薬学的に受容可能なキャリアとしては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク（例えば、ヒト血清アルブミン）、緩衝化物質（例えば、リン酸、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム）、飽和植物性脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、塩または電解質（例えば、硫酸プロタミン）、リン酸一水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、ケイ酸コロイド、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベース物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリスチレングリコールおよび羊毛脂。

【0057】

本発明の組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーによって、局所的に、直腸から、鼻から、頬から、膣から、または移植されたりレーザーにより投与され得る。本明細書中で使用される場合、用語「非経口」としては、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、くも膜下内、肝臓内、病変内（intralesional）および頭蓋内の注射技術または注入技術が挙げられる。好ましくは、組成物は、経口的にか、腹腔内にかまたは静脈内に投与される。

【0058】

本発明の組成物の滅菌注入可能な形態は、水溶性または油性の懸濁物であり得る。これらの懸濁物は、適切な分散剤または潤滑剤および懸濁剤を使用する当該分野において公知の技術に従って処方され得る。滅菌注入可能な調製物はまた、非毒性で非経口的に受容可能な希釈剤または溶媒中での滅菌注入可能な溶液または懸濁物（例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液として）であり得る。使用され得る受容可能なビヒクルおよび溶媒は、水、リンガー液および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、滅菌した揮発性油は、溶媒または懸濁媒体として慣用的に使用される。この目的のために、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激（bland）揮発性油が使用され得る。脂肪酸（例えば、オレイン酸）およびそのグリセリド誘導体は、注入可能な調製物に有用であり、これは、天然の薬学的に受容可能な油（例えば、オリーブ油またはヒマシ油）、特にそのポリオキシエチル化型である。これらの油溶液または懸濁物はまた、長鎖アルコール希釈剤または分散剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、またはエマルジョンおよび懸濁物を含む薬学的に受容可能な投薬形態の処方において一般に使用され得る類似の分散剤）を含み得る。一般に使用される他の界面活性剤（例えば、Tween）、Spanおよび他の乳化剤、または薬学的に受容可能な固体、液体または他の投薬形態の製造において一般に使用されるバイオアベイラビリティエンハンサーもまた、処方の目的で使用され得る。

【0059】

10

20

30

40

50

本発明の薬学的組成物は、以下が挙げられるがこれらに限定されない任意の経口的に受容可能な投薬形態で経口的に投与され得る：カプセル、錠剤、水性懸濁液または溶液。経口使用のための錠剤の場合、一般に使用されるキャリアとしては、乳糖およびコーンスターチが挙げられる。潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）はまた、典型的に添加される。カプセル形態での経口投与のために、有用な希釈剤としては、乳糖および乾燥コーンスターチが挙げられる。水性懸濁液が経口使用に要求される場合、活性成分は、乳化剤および懸濁剤と組み合わせられる。所望ならば、特定の甘味料、芳香剤または着色剤もまた、添加され得る。

【0060】

あるいは、本発明の薬学的組成物は、直腸投与のための坐剤の形態で投与され得る。これらは、薬剤を適切な非刺激賦形剤と混合することによって調製され得る。この賦形剤は、室温では固体であるが直腸温では液体であり、従って直腸で融解して薬物を放出する。このような物質としては、ココアバター、蜜蝋およびポリエチレングリコールが挙げられる。

10

【0061】

本発明の薬学的組成物はまた、特に、処置の標的が局所適用によって容易にアクセス可能な領域または器官（眼、皮膚、および下部腸管の疾患を含む）を含む場合、局所的に投与され得る。適切な局所処方物は、これらの領域または器官の各々について容易に調製される。

【0062】

下部腸管に対する局所適用は、直腸坐剤処方（上記を参照のこと）または適切な浣腸処方においてもたらされ得る。局所的な経皮パッチもまた、使用され得る。

20

【0063】

局所適用について、薬学的組成物は、1以上のキャリア中に懸濁または溶解された活性成分を含む適切な軟膏中に処方され得る。本発明の化合物の局所投与のためのキャリアとしては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：鉱油、液体ペトロラタム、白色ペトロラタム、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックスおよび水。あるいは、薬学的組成物は、1以上の薬学的に受容可能なキャリア中に懸濁または溶解された活性成分を含む適切なローションまたはクリーム中に処方され得る。適切なキャリアとしては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：鉱油、ソルビタンモノステアリン酸、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリール（cetearyl）アルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水。

30

【0064】

眼の使用について、薬学的組成物は、等張でpH調整された滅菌生理食塩水中の微小化懸濁物として、または、好ましくは、ベンジルアルコニウムクロリドのような防腐剤を伴うかまたは伴わない、等張でpH調整された滅菌生理食塩水中の溶液として、処方され得る。あるいは、眼の使用について、薬学的組成物は、ペトロラタムのような軟膏中に処方され得る。

【0065】

本発明の薬学的組成物はまた、鼻のエアロゾルまたは吸入器によって投与され得る。このような組成物は、薬学的処方物の当該分野において周知の技術に従って調製され、そしてベンジルアルコールもしくは他の適切な防腐剤、バイオアベイラビリティを増強するための吸収プロモーター、フッ化炭素および/または他の慣用的可溶化剤もしくは分散剤を使用して、生理食塩水中の溶液として調製され得る。

40

【0066】

本発明の化合物に加えて、薬学的に受容可能な、本発明の化合物の誘導体またはプロドラッグをまた処方物中に使用して、上記で同定した疾患または障害を処置または予防し得る。

【0067】

50

「薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラッグ」は、任意の薬学的に受容可能な塩、エステル、エステルの塩、またはレシピエントに投与する際に、本発明の化合物またはその阻害的に活性な代謝物もしくはその残留物を直接的にかまたは間接的に提供し得る本発明の化合物の他の誘導体を意味する。特に好ましい誘導体またはプロドラッグは、このような化合物が患者に投与される場合、（例えば、経口投与された化合物を血液中により容易に吸収させることによって）本発明の化合物のバイオアベイラビリティを増加させるもの、あるいは、親種と比較して生物学的区画（例えば、脳またはリンパ系）に対して親化合物の送達を増強するものである。

【0068】

本発明の化合物の薬学的に受容可能なプロドラッグとしては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：エステル、アミノ酸エステル、リン酸エステル、金属塩およびスルホン酸エステル。

10

【0069】

本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩としては、以下が挙げられる：薬学的に受容可能な無機酸および無機塩基および有機酸および有機塩基由来のもの。適切な酸性塩の例としては、以下が挙げられる：アセタート、アジパート、アルギナート、アスパラギナート、ベンゾアート、ベンゼンスルホナート、ビスルファート、ブチラート、シトラート、カンフォラート、カンフォスルホナート、シクロペンタンプロピオナート、ジグリコナート、ドデシルスルホアート、エタンスルホナート、ホルマート、フマラート、グルコヘプタノアート、グリセロホスファート、グリコラート、ヘミスルファート、ヘプタノアート、ヘキサノアート、ヒドロクロリド、ヒドロブロミド、ヒドロイオダイド、2-ヒドロキシエタンスルホナート、ラクタート、マレアート、マロナート、メタンスルフォナート、2-ナフタレンスルホナート、ニコチナート、ニトラート、オキサラート、パルモアート、ペクチナート、ペルスルファート、3-フェニルプロピオナート、ホスファート、ピクラート、ピバラート、プロピオナート、サリチラート、スクシナート、スルファート、タルトラート、チオシアナート、トシラートおよびウンデカノアート。それ自体薬学的に受容可能ではないシュウ酸のような他の酸は、本発明の化合物およびこれらの薬学的に受容可能な酸付加塩を得る際の間体として有用な塩の調製において使用され得る。

20

【0070】

適切な塩基由来の塩としては、以下が挙げられる：アルカリ金属（例えば、ナトリウムおよびカリウム）塩、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）塩、アンモニウム塩および $N^+(C_{1-4} \text{アルキル})_4$ 塩。本発明はまた、本明細書中に開示される化合物の塩基性窒素含有基のいずれかの四級化を想定する。水溶性または油溶性または分散可能な生成物は、このような四級化によって得られ得る。

30

【0071】

単回投薬形態を産生するためにキャリア材料と組合わせられ得るタンパク質キナーゼインヒビターの量は、処置される患者および投与の特定の形態に依存して変化する。好ましくは、組成物が処方され、その結果、0.01~100mg/kg体重/日のインヒビターの投薬がこれらの組成物を受ける患者に投与され得る。

【0072】

任意の特定の患者に対する特定の投薬レジメンおよび処置レジメンが種々の因子（使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、身体の健康（general health）、性別、食餌、投与の時間、排泄速度、薬物組合わせ、および処置する臨床医の判断を含む）ならびに処置される特定の疾患の重篤度に依存することもまた、理解すべきである。インヒビターの量もまた、組成物中の特定の成分に依存する。

40

【0073】

処置または予防されるべき、特定のタンパク質キナーゼ媒介状況に依存して、その状況を処置または予防するために通常投与されるさらなる治療剤が、本発明のインヒビターとともに投与され得る。例えば、糖尿病処置において、他の抗糖尿病剤は、糖尿病を処置するために本発明のGSK-3インヒビターと組合わせられ得る。これらの薬剤としては、以

50

下が挙げられるがこれらに限定されない：注入可能な形態または吸入形態でのインスリンまたはインスリンアナログ、グリタゾン (glitazone)、 α -グリコシダーゼインヒビター、ピグアナイド、インスリン感作物質およびスルホニル尿素。

【0074】

薬剤の他の例について、本発明のインヒビターはまた、以下が挙げられるがこれらに限定されないものと組合わせられ得る：化学療法剤または他の抗増殖性剤（例えば、アドリマイシン、デキサメサゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、トポテカン、タキソール、インターフェロンおよび白金誘導体）；抗炎症剤（例えば、コルチコステロイド、TNFブロッカー、IL-1 RA、アザチオプリン、シクロホスファミド、およびスルファサラジン）；免疫調節剤および免疫抑制剤（例えば、シクロスポリン、タクロリウム、ラパマイシン、ミコフェノラートモフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、およびスルファサラジン）；神経栄養因子（例えば、アセチルコリンエステラーゼインヒビター、MAOインヒビター、インターフェロン、抗痙攣薬、イオンチャネルブロッカー、リルゾール (riluzole)、および抗パーキンソン症候群薬剤）；心血管疾患を処置するための薬剤（例えば、 β -ブロッカー、ACEインヒビター、利尿ホルモン、ニトラート、カルシウムチャネルブロッカー、およびスタチン (statin)）；肝疾患を処置するための薬剤（例えば、コルチコステロイド、コレステラミン、インターフェロン、および抗ウイルス剤）；血液障害を処置するための薬剤（例えば、コルチコステロイド、抗白血病剤、および増殖因子）；ならびに免疫不全障害を処置するための薬剤（例えば、 γ -グロブリン）。

【0075】

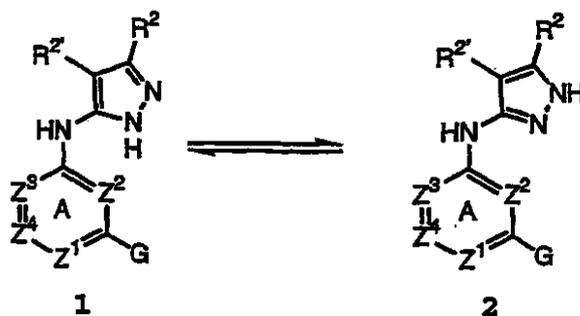
これらのさらなる薬剤は、複数の投薬レジメンの一部として、タンパク質キナーゼインヒビター含有組成物とは別々に投与され得る。あるいは、これらの薬剤は、単一の組成物中での本発明のタンパク質キナーゼインヒビターとともに混合された、単一投与形態の一部であり得る。

【0076】

本発明の化合物は、以下に示した互変異体1および2のように、代替的な互変異性形態で存在し得る。他で示されない限り、互変異体のいずれかの表示は、互いを含むことを意味する。

【0077】

【化8】



R^x および R^y （それぞれ、 Z^3 位および Z^4 位）は一緒になって、融合した環を形成し得、環 A を含む二環式の環系を提供する。好ましい R^x / R^y 環としては、0 ~ 2 のヘテロ原子を有する不飽和または部分的に不飽和な 5 員環、6 員環、7 員環または 8 員環が挙げられ、ここで、この R^x / R^y 環は、必要に応じて置換されている。環 A 系の例を、化合物 I - A ~ I - DD として以下に示し、ここで、 Z^1 は窒素または C (R^9)、そして Z^2 は窒素または C (H) である。

【0078】

【化9】

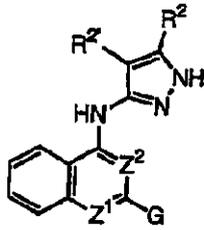
10

20

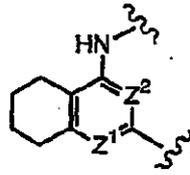
30

40

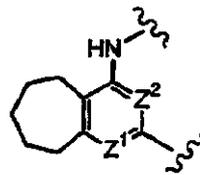
50



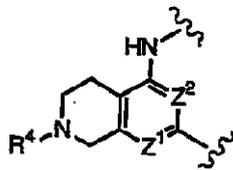
I-A



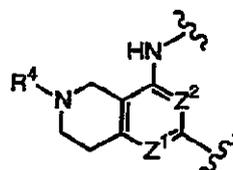
I-B



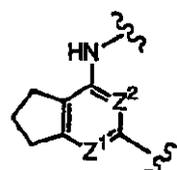
I-C



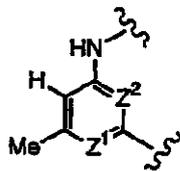
I-D



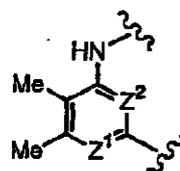
I-E



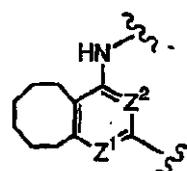
I-F



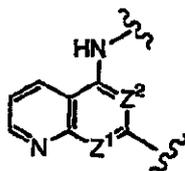
I-G



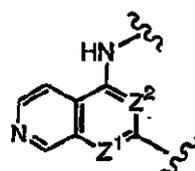
I-H



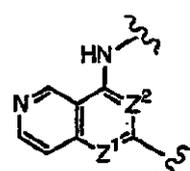
I-I



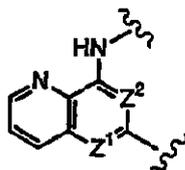
I-J



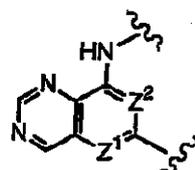
I-K



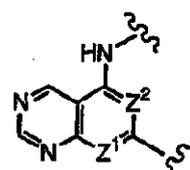
I-L



I-M



I-N

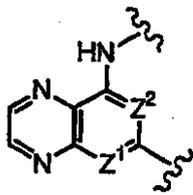


I-O

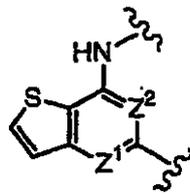
10

20

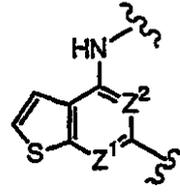
30



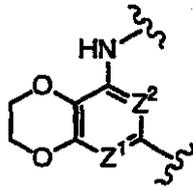
I-P



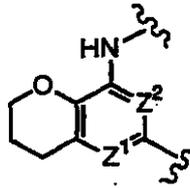
I-Q



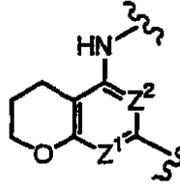
I-R



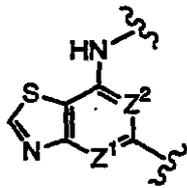
I-S



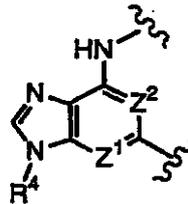
I-T



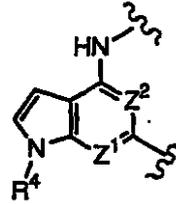
I-U



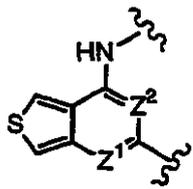
I-V



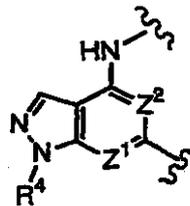
I-W



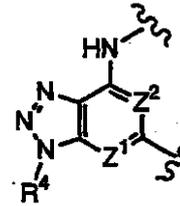
I-X



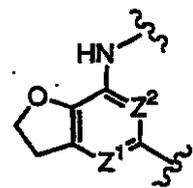
I-Y



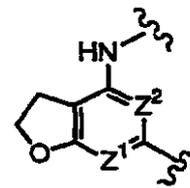
I-Z



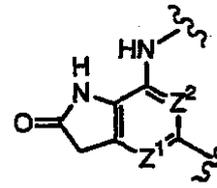
I-AA



I-BB



I-CC



I-DD

好ましい二環式環A系としては、I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-I、I-J、I-K、I-LおよびI-Mが挙げられ、より好ましくは、I-A、I-B、I-C、I-FおよびI-Hが挙げられ、もっともこのましくは、I-A、I-BおよびI-Hが挙げられる。

【0079】

単環式環A系において、好ましいR^x基としては、存在する場合、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、またはC₁₋₄脂肪族基（例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピルまたはt-ブチル）が挙げられる。好ましいR^y基としては、存在する場合、T-R³が挙げられ、ここでTは、原子価結合またはメチレンであり、R³は、-R、-N(R⁴)₂、または-ORである。好ましいR^yの例としては、2-ピリジル、4-ピリジル、ピペリジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、

10

20

30

40

50

イソプロピル、*t*-ブチル、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル（例えば、フェニルまたは八口置換されたフェニル）およびメトキシメチルが挙げられる。

【0080】

二環式環 A 系において、 R^x および R^y が一緒になった場合に形成された環は、置換されていても、置換されていない場合もよい。適切な置換基としては、 $-R$ 、八口、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで R および R^4 は、上記に規定されたとおりである。好ましい R^x/R^y 環の置換基としては、 $-$ 八口、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-COR$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-CN$ 、または $-N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで R は、水素、または必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基である。

10

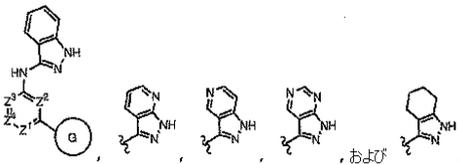
【0081】

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

20

【0082】

【化10】



$R^2/R^{2'}$ 縮合環上の好ましい置換基としては、以下の 1 以上が挙げられる： $-$ 八口、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ 八口アルキル、 $-NO_2$ 、 $-O(C_{1-3}$ アルキル)、 $-CO_2(C_{1-3}$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_{1-3}$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_{1-3}$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_{1-3}$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、および $-CO(C_{1-3}$ アルキル)。ここで $(C_{1-3}$ アルキル) は、最も好ましくは、メチルである。

30

【0083】

ピラゾール環系が単環式の場合、好ましい R^2 基としては、水素、 C_{1-4} 脂肪族、アルコキシカルボニル、置換されていないフェニル、置換されたフェニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニルまたはジアルキルアミノカルボニル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、フェニルアミノカルボニル、および (N-ヘテロシクリル) カルボニルが挙げられる。このような好ましい R^2 置換基の例としては、メチル、シクロプロピル、エチル、イソプロピル、プロピル、*t*-ブチル、シクロペンチル、フェニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$ 、 $CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$ 、 $CONHCH(CH_3)_2$ 、 $CONHCH_2CH=CH_2$ 、 $CONHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $CONHCH_2Ph$ 、 $CONH$ (シクロヘキシル)、 $CON(Et)_2$ 、 $CON(CH_3)CH_2Ph$ 、 $CONH(n-C_3H_7)$ 、 $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$ 、 $CONHCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CON(n-C_3H_7)_2$ 、 CO (3-メトキシメチルピロリジン-1-イル)、 $CONH$ (3-トリル)、 $CONH$ (4-トリル)、 $CONHCH_3$ 、 CO (モルホリン-1-イル

40

50

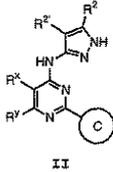
)、 $\text{CO}(4\text{-メチルピペラジン-1-イル})$ 、 $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 CONH_2 、および $\text{CO}(\text{ピペリジン-1-イル})$ が挙げられる。好ましい R^2 基は、水素である。

【0084】

GSK3媒介性疾患を処置するために特に有用な実施形態は、式IIの化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラッグに関する：

【0085】

【化11】



10

ここで、環Cは、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、または1, 2, 4-トリアジニル環から選択され、ここでこの環Cは、 R^1 から独立して選択された1つまたは2つのオルト置換基を有し、環C上の任意の置換可能な非オルト炭素位置は、 $-\text{R}^5$ により独立して置換され、環C上の2つの隣接した置換基は、必要に応じて中間原子と一緒にあって、縮合された、不飽和または部分的な不飽和の、酸素、硫黄または窒素から選択された0~3のヘテロ原子を有する5~6員環を形成する。この縮合環は、必要に応じて、ハロ、オキソ、または $-\text{R}^8$ により置換されており；

20

R^1 は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{T}-\text{V}-\text{R}^6$ 、フェニル、5~6員のヘテロアリール環、5~6員のヘテロシクリル環、または C_{1-6} 脂肪族基から選択され、このフェニル、ヘテロアリール環、およびヘテロシクリル環は、各々必要に応じて、ハロ、オキソ、または $-\text{R}^8$ から独立して選択される3つまでの基により置換されており、この C_{1-6} 脂肪族基は、必要に応じて、ハロ、シアノ、ニトロ、または酸素で置換されており、あるいは R^1 および隣接置換基は、それらの中間原子と一緒にあって環Cと縮合した上記環を形成し；

R^x および R^y は、 $-\text{T}-\text{R}^3$ から独立して選択されるか、あるいは R^x および R^y は、それらの中間原子と一緒にあって、縮合した、不飽和または部分的な不飽和の、酸素、硫黄または窒素から選択された0~3の環ヘテロ原子を有する5~8員環を形成する。ここで上記の R^x および R^y により形成された上記縮合環上の任意の置換可能な炭素は、オキソまたは $-\text{T}-\text{R}^3$ により置換されており、 R^x および R^y により形成された上記環上の任意の置換可能な窒素は、 R^4 により置換され；

30

Tは、原子価結合または C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

R^2 および $\text{R}^{2'}$ は、 $-\text{R}$ 、 $-\text{T}-\text{W}-\text{R}^6$ から独立して選択され、あるいは R^2 および $\text{R}^{2'}$ は、中間原子と一緒にあって、縮合した5~8員の不飽和または部分的な不飽和の、窒素、酸素、または硫黄から選択される0~3の環ヘテロ原子を有する環を形成する。ここで、 R^2 および $\text{R}^{2'}$ によって形成された上記縮合環上の各置換可能な炭素は、ハロ、オキソ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{R}^7$ または $-\text{V}-\text{R}^6$ により置換され、そして R^2 および $\text{R}^{2'}$ により形成された上記環上の任意の置換可能な窒素は、 R^4 により置換され；

40

R^3 は、 $-\text{R}$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{COR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、または $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ から選択され；

各Rは、水素または必要に応じて置換された、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5~10の環原子を有するヘテロアリール環、または5~10の環原子を有するヘテロシク

50

リル環から選択される基から独立して選択され；

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ (必要に応じて置換された、 C_{1-6} 脂肪族)、 $-CON(R^7)_2$ 、または $-SO_2R^7$ から独立して選択されるか、または同じ窒素上の2つの R^4 が一緒になって、5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリアル環を形成し；

各 R^5 は、 $-R$ 、八口、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択されるか、あるいは R^5 および隣接置換基が、それらの中間原子と一緒に、環Cに縮合した上記環を形成し；

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

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

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

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

各 R^8 は、必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-N(R^6)N(R^6)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CON(R^6)_2$ 、または $-CO_2R^6$ から独立して選択される。

【0086】

式IIの R^x および R^y 基が一緒になって、縮合環を形成する場合、好ましい R^x/R^y 環としては、0～2のヘテロ原子を有する5員、6員、7員、または8員の不飽和または部分的不飽和の環が挙げられる。ここで上記 R^x/R^y 環は、必要に応じて置換されている。これは、ピリミジン環を含む二環式環系を提供する。式IIの好ましいピリミジン環系の例は、以下に示す単環式系および二環式系である。

【0087】

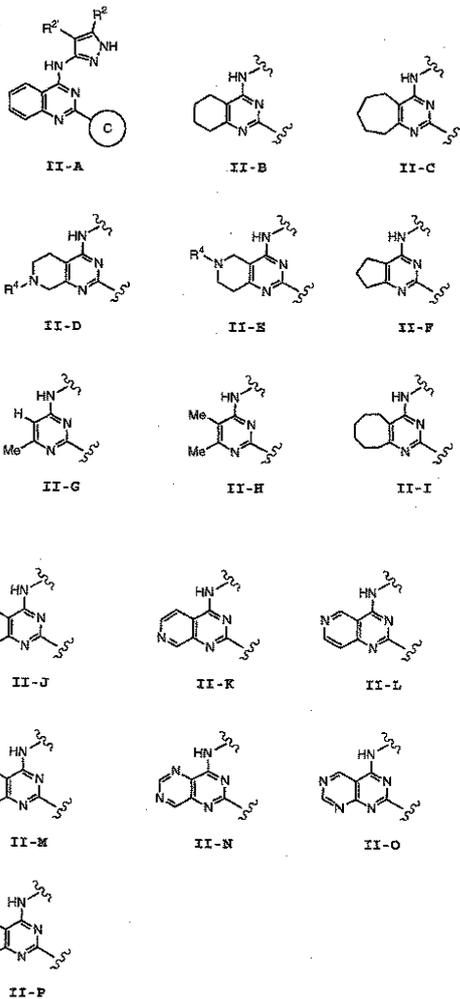
【化12】

10

20

30

40



10

20

式IIのより好ましいピリミジン環系としては、II-A、II-B、II-C、II-F、およびII-Hが挙げられ、最も好ましくは、II-A、II-B、およびII-Hが挙げられる。

30

【0088】

式IIの単環式ピリミジン環系において、好ましいR^x基としては、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、またはC₁₋₄脂肪族基（例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピルまたはt-ブチル）が挙げられる。好ましいR^y基としては、T-R³が挙げられ、ここでTは、原子価結合またはメチレンであり、R³は、-R、-N(R⁴)₂、または-ORである。R³が-Rまたは-ORの場合、好ましいRは、C₁₋₆脂肪族、フェニル、または5~6員のヘテロアリアル環もしくはヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換された基である。好ましいR^yの例としては、2-ピリジル、4-ピリジル、ピペリジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、t-ブチル、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル（例えば、フェニルもしくは八口置換されたフェニル）、およびメトキシメチルが挙げられる。

40

【0089】

式IIの二環式ピリミジン環系において、R^xおよびR^yが一緒になった場合に形成された環は、置換されていてもよいし、置換されていなくてもよい。適切な置換基としては、-R、八口、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-SO₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁴)₂、-SO₂N(R⁴)₂、-OC(=O)R、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂（必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族）、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁴)CON(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、-N

50

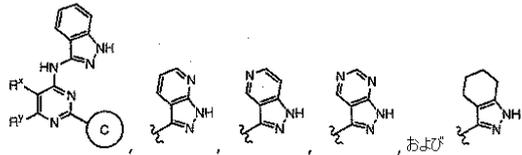
(R^4) SO_2R 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで R および R^4 は、上記で規定されたとおりである。好ましい R^x/R^y 環の置換基としては、 $-H$ 、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-COR$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-CN$ 、または $-N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで R は、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基である。

【0090】

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

【0091】

【化13】



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

【0092】

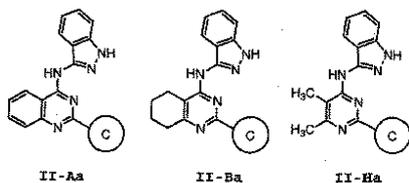
式IIのピラゾール環系が単環式の場合、好ましい R^2 基としては、水素、アリール、ヘテロアリール、または C_{1-6} 脂肪族基から選択される置換されているかまたは置換されていない基が挙げられる。このような好ましい R^2 基の例としては、メチル、 t -ブチル、 $-CH_2OCH_3$ 、シクロプロピル、フラニル、チエニル、およびフェニルが挙げられる。好ましい $R^{2'}$ 基は、水素である。

【0093】

式IIのより好ましい環系は、以下のものであり、これらは、上記のように置換されていてもよく、ここで R^2 および $R^{2'}$ は、ピラゾール環と一緒に、インダゾール環を形成し； R^x および R^y は、各々メチルであるか、または R^x および R^y は、ピリミジン環と一緒に、キナゾリン環またはテトラヒドロキナゾリン環を形成する：

【0094】

【化14】



特に好ましいものは、式II-Aa、II-Ba、またはII-Haの化合物であり、ここで環Cは、フェニル環であり、 R^1 は、 $-H$ 、メチル、またはトリフルオロメチルである。

【0095】

好ましい式IIの環Cの基は、フェニルおよびピリジニルである。環C上の2つの隣接した置換基が一緒になって縮合環を形成する場合、環Cは、二環式環系に含まれる。好ましい縮合環としては、ベンゾ環またはピリド環が挙げられる。このような環は、好ましくは

、環Cのオルト位またはメタ位で縮合されている。好ましい二環式環C系の例としては、ナフチル、キノリニルおよびイソキノリニルが挙げられる。

【0096】

式IIの化合物の重要な特徴は、環C上のR¹オルト置換基である。環Cまたは環D上のオルト位は、環Aが結合した位置に対して規定される。好ましいR¹基としては、-ハロ、必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族基、フェニル、-COR⁶、-OR⁶、-CN、-SO₂R⁶、-SO₂NH₂、-N(R⁶)₂、-CO₂R⁶、-CONH₂、-NH₂COR⁶、-OC(O)NH₂、または-NHSO₂R⁶が挙げられる。R¹が必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族基である場合、最も好ましい必要に応じた置換基は、ハロゲンである。好ましいR¹基の例としては、-CF₃、-Cl、-F、-CN、-COCH₃、-OCH₃、-OH、-CH₂CH₃、-OCH₂CH₃、-CH₃、-CF₂CH₃、シクロヘキシル、t-ブチル、イソプロピル、シクロプロピル、-C(CH₃)₂、-C(CH₃)₂-CH₃、-SO₂CH₃、-SO₂NH₂、-N(CH₃)₂、-CO₂CH₃、-CONH₂、-NHCOCH₃、-OC(O)NH₂、-NHSO₂CH₃、および-OCF₃が挙げられる。

10

【0097】

式IIの環C上で、存在する場合、好ましいR⁵置換基としては、-ハロ、-CN、-NO₂、-N(R⁴)₂、必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族基、-OR、-C(O)R、-CO₂R、-CONH(R⁴)、-N(R⁴)COR、-SO₂N(R⁴)₂、および-N(R⁴)SO₂Rが挙げられる。より好ましいR⁵置換基としては、-Cl、-F、-CN、-CF₃、-NH₂、-NH(C₁₋₄脂肪族)、-N(C₁₋₄脂肪族)₂、-O(C₁₋₄脂肪族)、C₁₋₄脂肪族、および-CO₂(C₁₋₄脂肪族)が挙げられる。このような好ましいR⁵置換基の例としては、-Cl、-F、-CN、-CF₃、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、-OEt、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、t-ブチル、および-CO₂Etが挙げられる。

20

【0098】

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

(a) 環Cは、-R⁵により必要に応じて置換されたフェニル環またはピリジニル環であり、ここで環Cおよびこれの上の2つの隣接する置換基が、二環式環系を形成する場合、この二環式環系は、ナフチル、キノリニル、またはイソキノリニル環から選択される；

30

(b) R^xは、水素またはC₁₋₄脂肪族であり、R^yは、T-R³であるか、あるいはR^xおよびR^yは、それらの中間原子と一緒に、0~2の環窒素を有する、必要に応じて置換された5~7員の不飽和もしくは部分的飽和した環を形成する；

(c) R¹は、-ハロ、必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族基、フェニル、-COR⁶、-OR⁶、-CN、-SO₂R⁶、-SO₂NH₂、-N(R⁶)₂、-CO₂R⁶、-CONH₂、-NH₂COR⁶、-OC(O)NH₂、または-NHSO₂R⁶であり；そして

(d) R²は、水素であり、R²'は、水素、またはアリール、ヘテロアリール、またはC₁₋₆脂肪族基から選択される、置換されたかもしくは置換されていない基であるか、あるいはR²およびR²'は、それらの中間原子と一緒に置換されたかまたは置換されていない、ベンゾ、ピリド、ピリミド、または部分的に不飽和の6員炭素環式環を形成する。

40

【0099】

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

(a) 環Cは、-R⁵により必要に応じて置換された、フェニル環またはピリジニル環であり、ここで環Cおよびその上の2つの隣接した置換基が二環式環系を形成する場合、この二環式環系は、ナフチル環である；

(b) R^xは、水素またはメチルであり、R^yは、-R、N(R⁴)₂、または-ORで

50

あるか、あるいは R^x および R^y は、それらの中間原子と一緒にあって、必要に応じて $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ で置換された、5～7員の不飽和または部分的飽和の炭素環式環を形成し；

(c) R^1 は、ハロ、 C_{1-6} 脂肪族基、 C_{1-6} 脂肪族基、フェニル、または $-CN$ であり；

10

(d) $R^{2'}$ は、水素であり、 R^2 は、水素、またはアールもしくは C_{1-6} 脂肪族基から選択される置換されたかもしくは置換されていない基であるか、 R^2 および $R^{2'}$ は、それらの中間原子と一緒にあって、置換されたかまたは置換されていないベンゾ、ピリド、ピリミドもしくは部分的不飽和の6員の炭素環式環を形成し；そして

(e) 各 R^5 は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、または $-N(R^4)SO_2R$ から独立して選択される。

【0100】

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

20

(a) 環Cは、必要に応じて $-R^5$ により置換されたフェニル環であり；

(b) R^x は、水素またはメチルであり、 R^y は、メチル、メトキシメチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、*t*-ブチル、アルキル-、または2-ピリジル、4-ピリジル、ピペリジニルもしくはフェニルから選択された、必要に応じて置換された基であるか、あるいは R^x および R^y は、それらの中間原子と一緒にあって、必要に応じて置換されたベンゾ環または部分的に不飽和の6員の炭素環式環を形成し；

(c) R^1 は、ハロ、必要に応じてハロゲンで置換された C_{1-4} 脂肪族基、または $-CN$ であり；

(d) R^2 および $R^{2'}$ は、中間原子と一緒にあって、ベンゾ、ピリド、ピリミド、または必要に応じてハロ、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、もしくは $-CO(C_{1-4}$ アルキル)で置換された部分的飽和の6員の炭素環式環を形成し、ここでこの $(C_{1-4}$ アルキル)は、直鎖、分枝鎖、または環式のアルキル基であり；そして

30

(e) 各 R^5 は、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $-N(C_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ 、 $-O(C_{1-4}$ 脂肪族)、 C_{1-4} 脂肪族、および $-CO_2(C_{1-4}$ 脂肪族)から独立して選択される。

40

【0101】

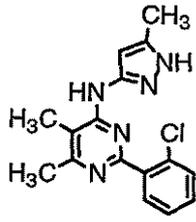
式IIの化合物の代表例は、以下の表1に示される。

【0102】

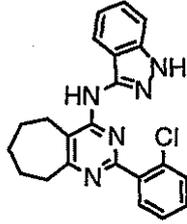
(表1)

【0103】

【表1】



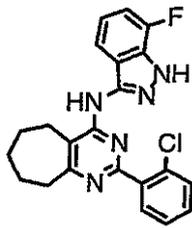
II-1



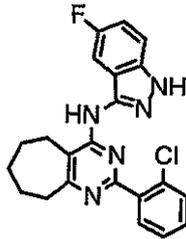
II-2



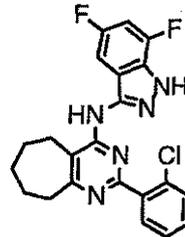
II-3



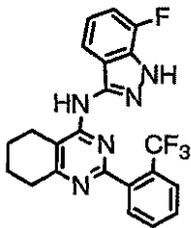
II-4



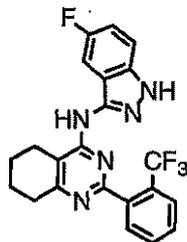
II-5



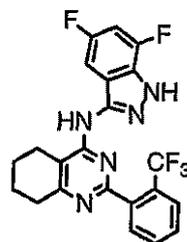
II-6



II-7



II-8

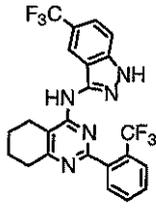


II-9

10

20

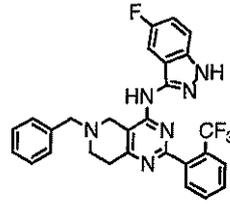
30



II-10



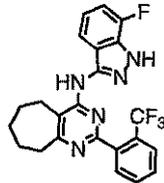
II-11



II-12



II-13



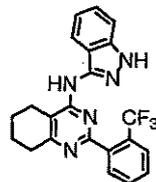
II-14



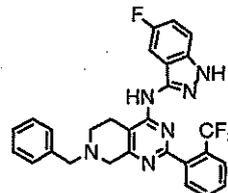
II-15



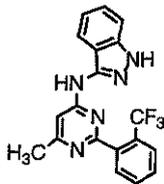
II-16



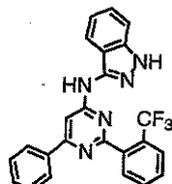
II-17



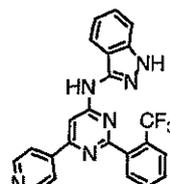
II-18



II-19



II-20



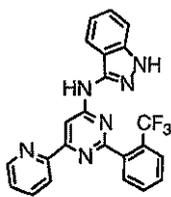
II-21

10

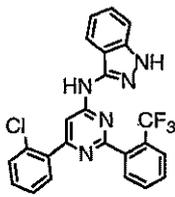
20

30

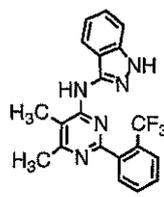
40



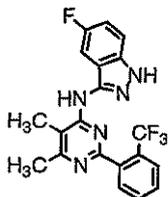
II-22



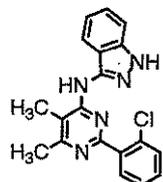
II-23



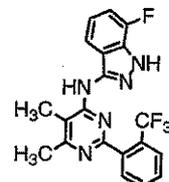
II-24



II-25



II-26



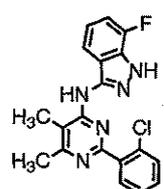
II-27



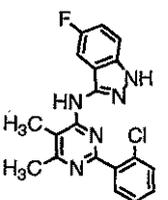
II-28



II-29



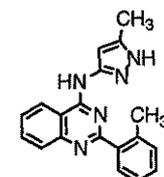
II-30



II-31



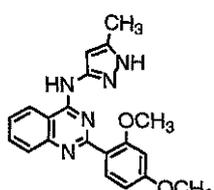
II-32



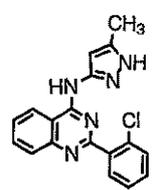
II-33



II-34



II-35



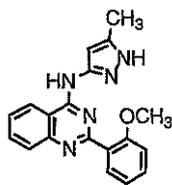
II-36

10

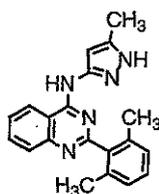
20

30

40



II-37



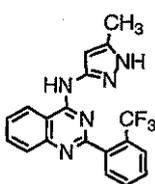
II-38



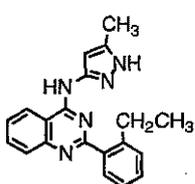
II-39



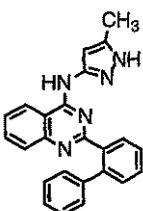
II-40



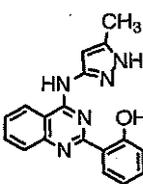
II-41



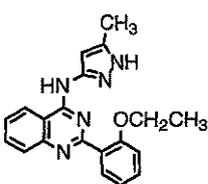
II-42



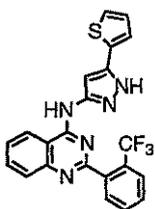
II-43



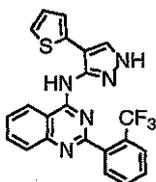
II-44



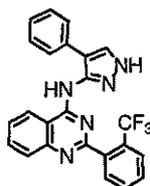
II-45



II-46



II-47



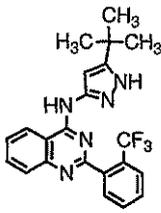
II-48

10

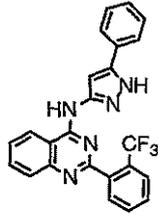
20

30

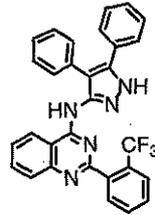
40



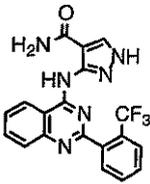
II-49



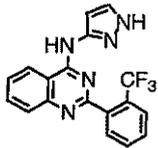
II-50



II-51



II-52

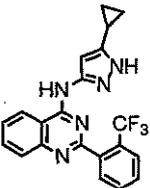


II-53



II-54

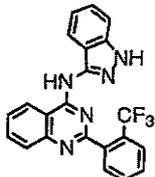
10



II-55

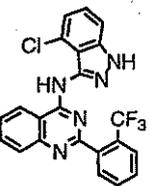


II-56

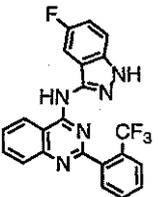


II-57

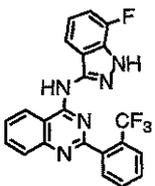
20



II-58



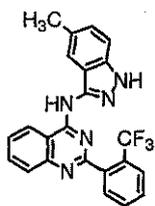
II-59



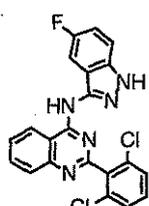
II-60

30

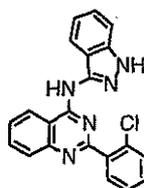
40



II-61



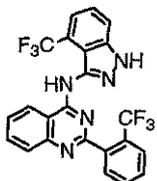
II-62



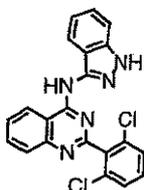
II-63



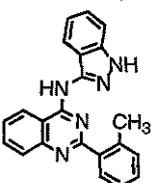
II-64



II-65



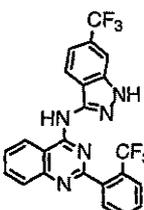
II-66



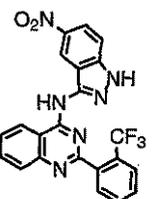
II-67



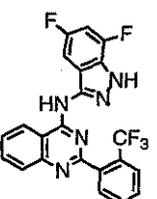
II-68



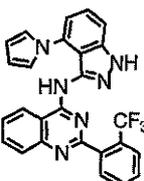
II-69



II-70



II-71



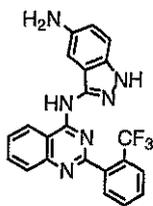
II-72

10

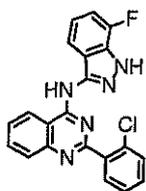
20

30

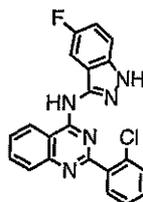
40



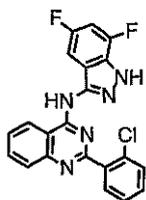
II-73



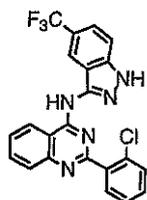
II-74



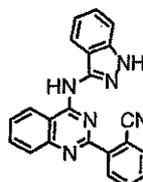
II-75



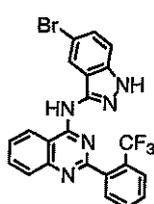
II-76



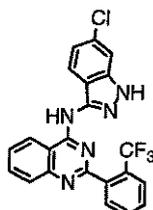
II-77



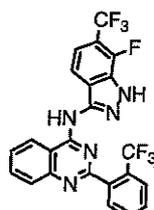
II-78



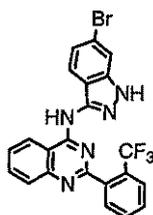
II-79



II-80



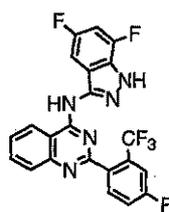
II-81



II-82



II-83



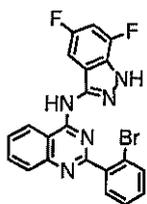
II-84

10

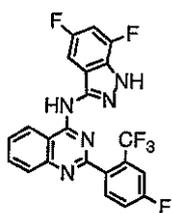
20

30

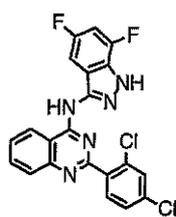
40



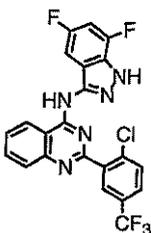
II-85



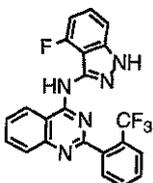
II-86



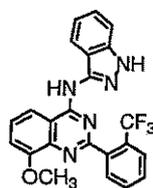
II-87



II-88



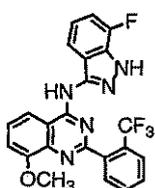
II-89



II-90



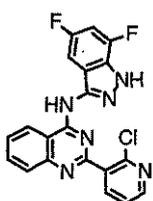
II-91



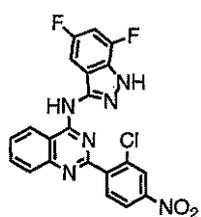
II-92



II-93



II-94



II-95



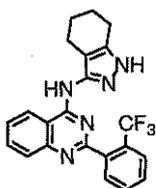
II-96

10

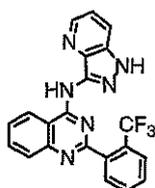
20

30

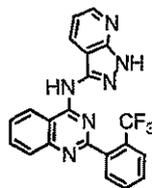
40



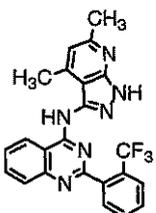
II-97



II-98



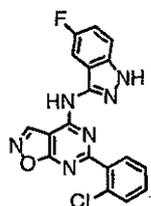
II-99



II-100



II-101

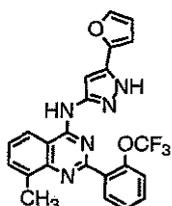


II-102

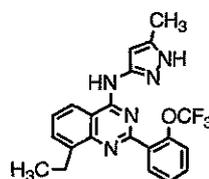
10



II-103

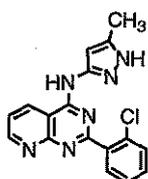


II-104



II-105

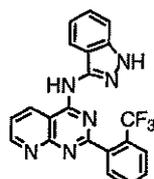
20



II-106

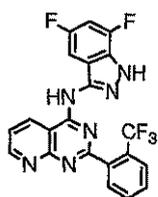


II-107

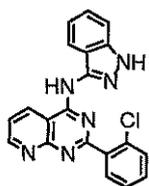


II-108

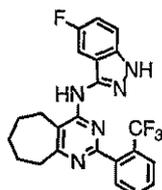
30



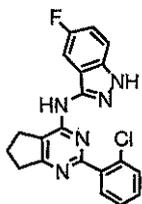
II-109



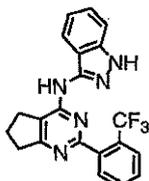
II-110



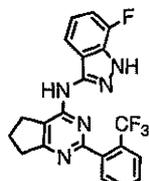
II-111



II-112



II-113

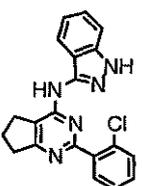


II-114

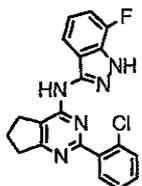
10



II-115

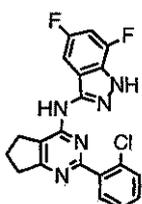


II-116



II-117

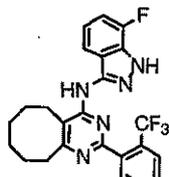
20



II-118



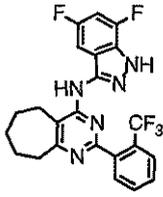
II-119



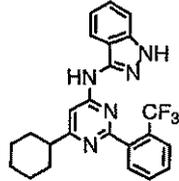
II-120

30

40



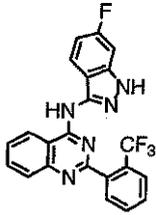
II-121



II-122



II-123



II-124

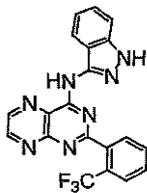


II-125

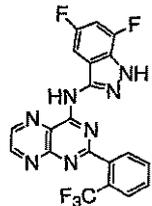


II-126

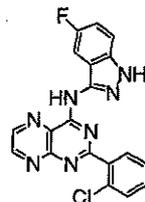
10



II-127

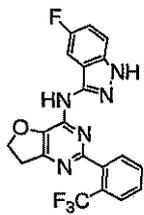


II-128

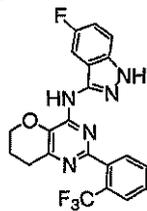


II-129

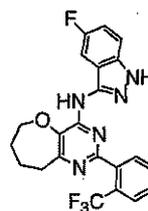
20



II-130

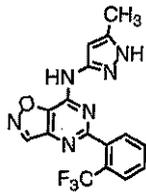


II-131

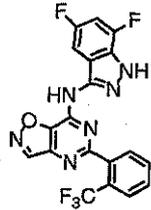


II-132

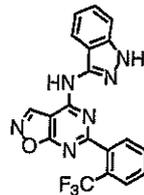
30



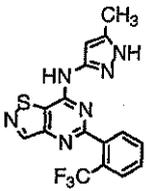
II-133



II-134



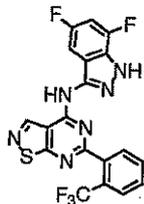
II-135



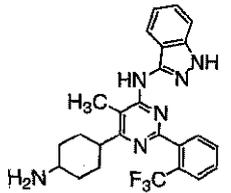
II-136



II-137



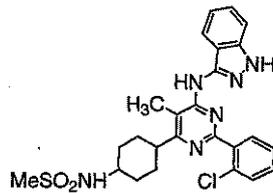
II-138



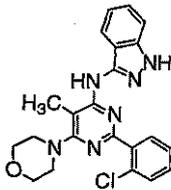
II-139



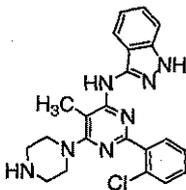
II-140



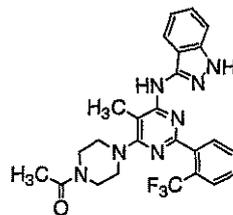
II-141



II-142



II-143



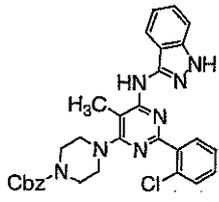
II-144

10

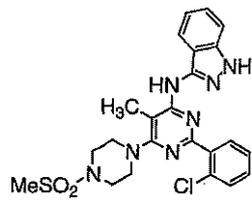
20

30

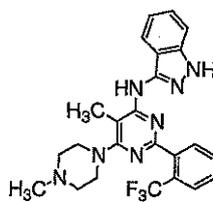
40



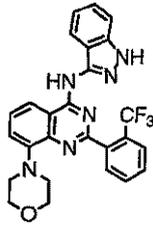
II-145



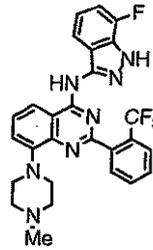
II-146



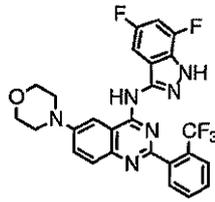
II-147



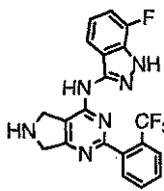
II-148



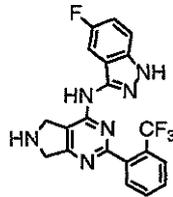
II-149



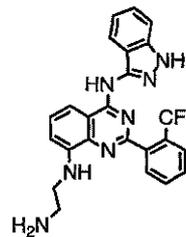
II-150



II-151



II-152



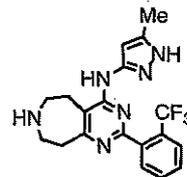
II-153



II-154



II-155



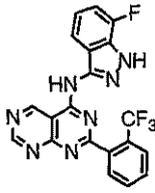
II-156

10

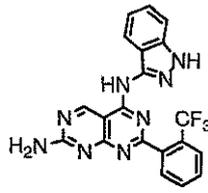
20

30

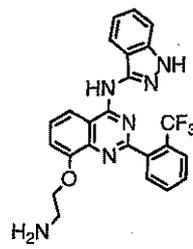
40



II-157

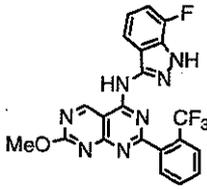


II-158

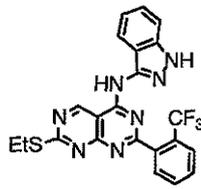


II-159

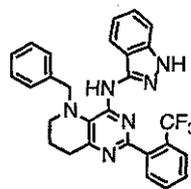
10



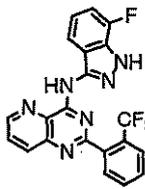
II-160



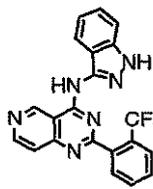
II-161



II-162



II-163



II-164

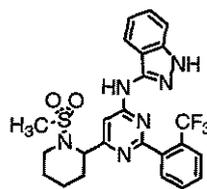


II-165

20



II-166



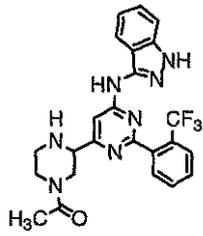
II-167



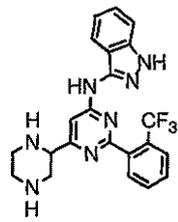
II-168

30

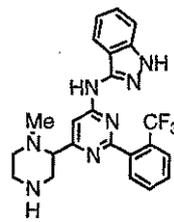
40



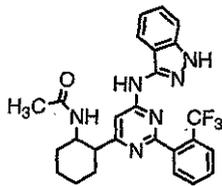
II-169



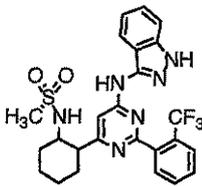
II-170



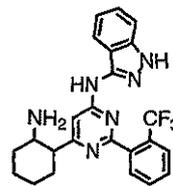
II-171



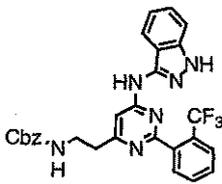
II-172



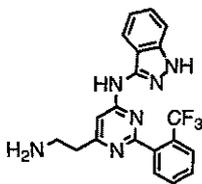
II-173



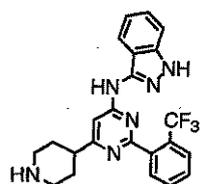
II-174



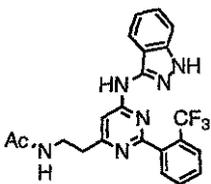
II-175



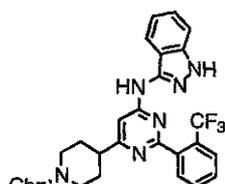
II-176



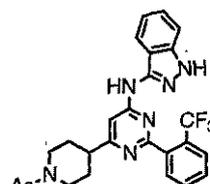
II-177



II-178



II-179



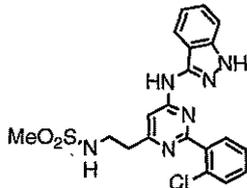
II-180

10

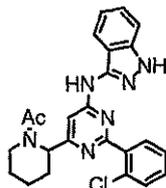
20

30

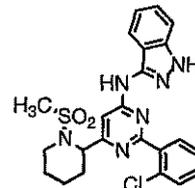
40



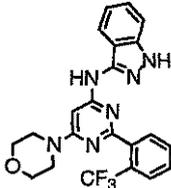
II-181



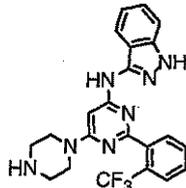
II-182



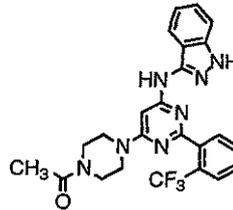
II-183



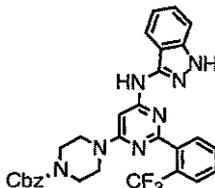
II-184



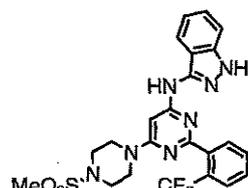
II-185



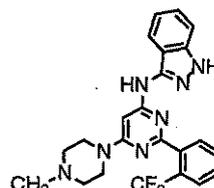
II-186



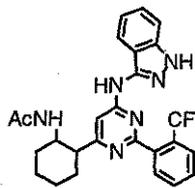
II-187



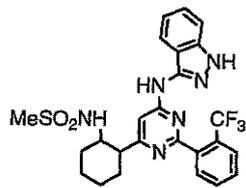
II-188



II-189



II-190



II-191



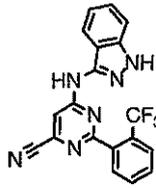
II-192

10

20

30

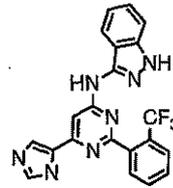
40



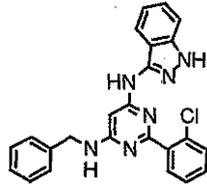
II-193



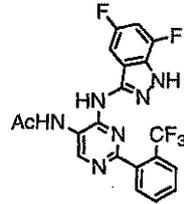
II-194



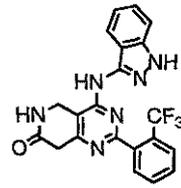
II-195



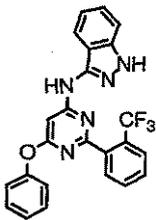
II-196



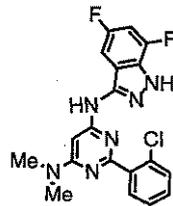
II-197



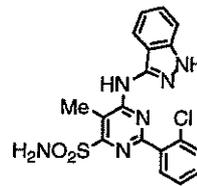
II-198



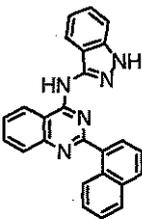
II-199



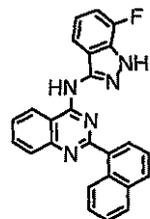
II-200



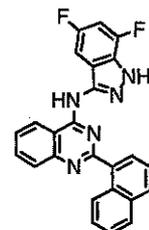
II-201



II-202



II-203



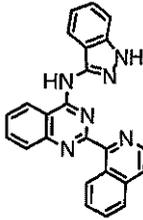
II-204

10

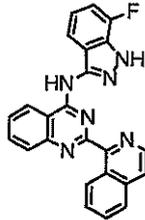
20

30

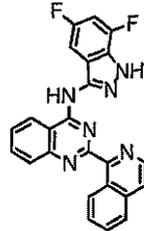
40



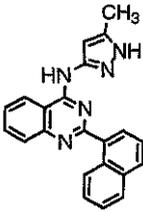
II-205



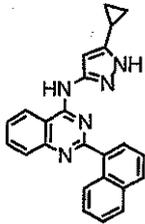
II-206



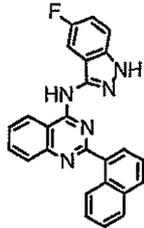
II-207



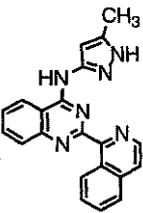
II-208



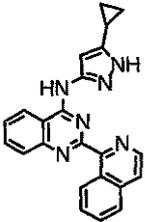
II-209



II-210



II-211



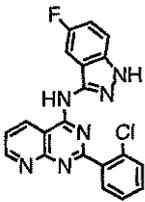
II-212



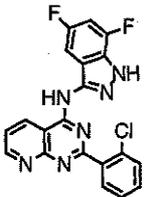
II-213



II-214



II-215



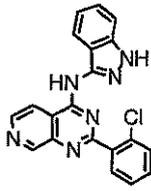
II-216

10

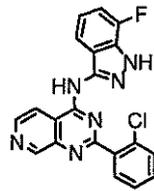
20

30

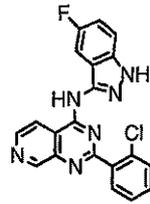
40



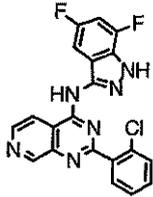
II-217



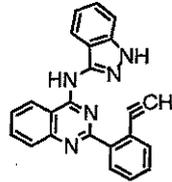
II-218



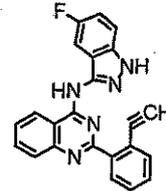
II-219



II-220

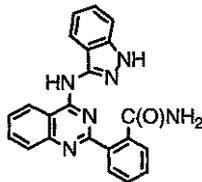


II-221

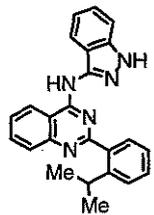


II-222

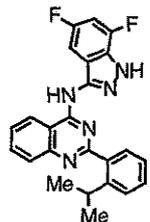
10



II-223

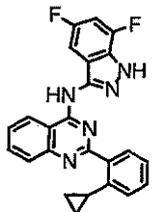


II-224

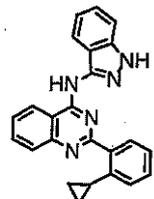


II-225

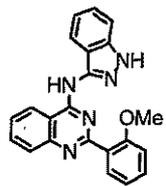
20



II-226



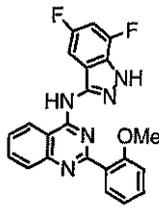
II-227



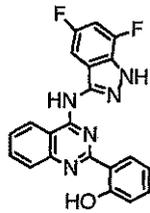
II-228

30

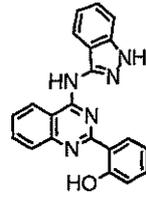
40



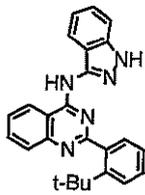
II-229



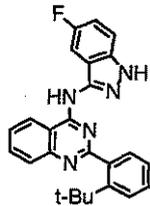
II-230



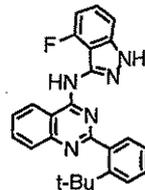
II-231



II-232



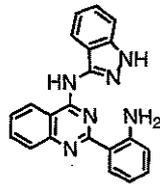
II-233



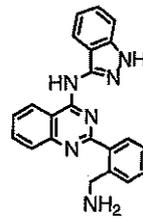
II-234



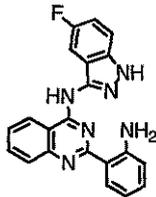
II-235



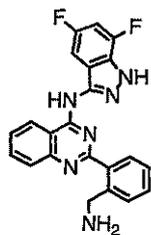
II-236



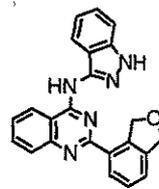
II-237



II-238



II-239



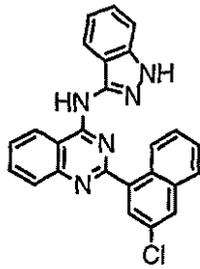
II-240

10

20

30

40



II-241



II-242



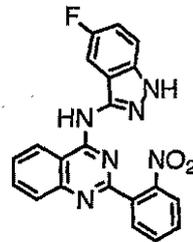
II-243



II-244



II-245



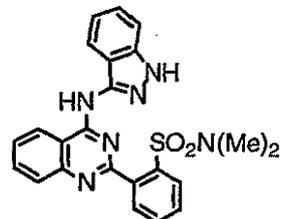
II-246



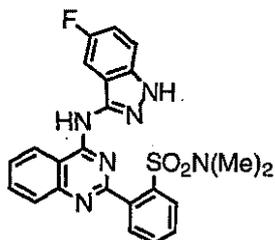
II-247



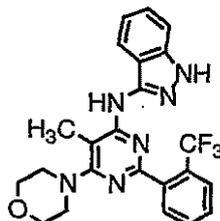
II-248



II-249



II-250



II-251

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

【 0 1 0 4 】

本発明の 1 つの局面は、患者における G S K - 3 活性を阻害する方法に関し、この方法は、その患者に、治療上有効な量の、式 I I の化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【 0 1 0 5 】

別の局面は、G S K - 3 インヒビターでの処置により軽減される疾患を処置する方法に関し、この方法は、そのような処置を必要とする患者に、治療上有効な量の、式 I I の化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【 0 1 0 6 】

10

20

30

40

50

別の局面は、グリコーゲン合成を増強することおよび/または血液のグルコースレベルを低減することが必要な患者において、グリコーゲン合成を増強し、そして/または血液のグルコースレベルを低減する方法に関し、この方法は、治療上有効な量の、式 I I の化合物を含む組成物をその患者に投与する工程を包含する。この方法は、糖尿病患者に特に有用である。

【 0 1 0 7 】

別の局面は、過剰リン酸化 T a u タンパク質の生成を阻害することが必要な患者において、過剰リン酸化 T a u タンパク質の生成を阻害する方法に関し、この方法は、治療上有効な量の、式 I I の化合物を含む組成物をその患者に投与する工程を包含する。この方法は、アルツハイマー病の進行を停止または減速することにおいて特に有用である。

10

【 0 1 0 8 】

別の局面は、 τ -カテニンのリン酸化を阻害することが必要な患者において、 τ -カテニンのリン酸化を阻害する方法に関し、この方法は、治療上有効な量の、式 I I の化合物を含む組成物をその患者に投与する工程を包含する。この方法は、精神分裂病を処置するために特に有用である。

【 0 1 0 9 】

本発明の1つの局面は、患者において A u r o r a 活性を阻害する方法に関し、この方法は、治療上有効な量の、式 I I の化合物を含む組成物をその患者に投与する工程を包含する。

【 0 1 1 0 】

別の局面は、A u r o r a インヒビターでの処置により軽減される疾患を処置する方法に関し、この方法は、このような処置が必要な患者に、治療上有効な量の、式 I I の化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。この方法は、癌（例えば、結腸癌、卵巣癌、および乳癌）を処置するために特に有用である。

20

【 0 1 1 1 】

本発明の1つの局面は、患者における C D K - 2 活性を阻害する方法に関し、この方法は、治療上有効な量の、式 I I の化合物を含む組成物をその患者に投与する工程を包含する。

【 0 1 1 2 】

別の局面は、C D K - 2 インヒビターによる処置によって軽減される疾患を処置する方法に関し、この方法は、このような処置が必要な患者に、治療上有効な量の、式 I I の化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。この方法は、癌、アルツハイマー病、再狭窄、新脈管形成、糸球体腎炎、サイトメガロウイルス、H I V、ヘルペス、乾癬、アテローム性動脈硬化症、脱毛症、および自己免疫疾患（例えば、慢性関節リウマチ）を処置するために、特に有用である。

30

【 0 1 1 3 】

別の方法は、生物学的サンプルにおいて、G S K - 3 活性、A u r o r a 活性、または C D K - 2 活性を阻害することに関し、この方法は、その生物学的サンプルを、G S K - 3、A u r o r a、または C D K - 2 を阻害するに有効な量の、式 I I の G S K - 3 インヒビターもしくは A u r o r a インヒビター、またはその薬学的組成物と、接触させる工程を包含する。

40

【 0 1 1 4 】

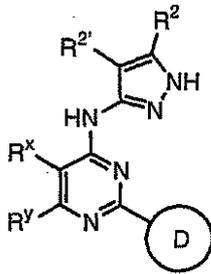
G S K - 3、A u r o r a、もしくは C D K - 2 の阻害、またはそれにより軽減される疾患の処置に関する上記の方法の各々は、好ましくは、上記の式 I I の好ましい化合物を用いて、実行される。

【 0 1 1 5 】

本発明の別の実施形態は、式 I I I :

【 0 1 1 6 】

【 化 1 5 】



III

の化合物、またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関し、ここで、
環Dは、5～7員の単環式環であるかまたは8～10員の二環式環であり、これらの環は、
アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、またはカルボシクリルから選択され、この
ヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素、または硫黄から選択される
1～4個の環ヘテロ原子を有し、環Dは、置換可能な任意の環炭素にてオキソまたは - R⁵
により置換されており、置換可能な任意の環窒素にて - R⁴により置換されており、但し、
環Dが6員のアリール環またはヘテロアリール環である場合は、- R⁵は、環Dの各
オルト炭素位置にて水素である；

R^xおよびR^yは、それらに介在する原子と一緒に、縮合ベンゾ環または5～8員のカル
ボシクロ環を形成し、R^xおよびR^yにより形成されるその縮合環上の置換可能な任意
の炭素が、オキソまたはT - R³により置換されている；

Tは、価結合であるか、またはC₁₋₄アルキリデン鎖である；

R²およびR^{2'}は、- R、- T - W - R⁶から独立して選択されるか、またはR²およ
びR^{2'}は、それらに介在する原子と一緒に、縮合した5～8員の不飽和環もしくは
部分的に不飽和な環を形成し、この環は、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される0～
3個のヘテロ原子を有し、R²およびR^{2'}により形成されるこの縮合環上の置換可能な
各炭素は、ハロ、オキソ、- CN、- NO₂、- R⁷、もしくは- V - R⁶により置換され
ており、かつR²およびR^{2'}により形成されるこの環上の置換可能な任意の窒素が、
R⁴により置換されている；

R³は、- R、- ハロ、= O、- OR、- C(=O)R、- CO₂R、- COCOR、-
COCH₂COR、- NO₂、- CN、- S(O)R、- S(O)₂R、- SR、- N(
R⁴)₂、- CON(R⁴)₂、- SO₂N(R⁴)₂、- OC(=O)R、- N(R⁴)
COR、- N(R⁴)CO₂(必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族)、- N(R⁴)
N(R⁴)₂、- C=NN(R⁴)₂、- C=N-OR、- N(R⁴)CON(R⁴)
2、- N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、- N(R⁴)SO₂R、または- OC(=O)N
(R⁴)₂から選択される；

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

各R⁴は、- R⁷、- COR⁷、- CO₂(必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族)、
- CON(R⁷)₂、もしくは- SO₂R⁷から独立して選択されるか、または同じ窒素
上の2つのR⁴が、一緒になって、5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール
環を形成する；

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

10

20

30

40

50

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

10

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

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

20

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

【0117】

好ましい式IIIの環D単環式環としては、置換および非置換の、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、およびモルホニル環が、挙げられる。環D上の隣接した2つの置換基が、一緒になって縮合環を形成する場合、この環D系は、二環式である。好ましい式IIIの環D二環式環としては、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリル、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル、イソキノリニル、キノリニル、およびナフチニルが、挙げられる。より好ましい二環式環D系の例としては、ナフチニルおよびイソキノリニルが、挙げられる。

30

【0118】

式IIIの環D上の好ましい R^5 置換基としては、ハロ、オキソ、CN、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ が挙げられ、または5～6員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、もしくは C_{1-6} 脂肪族から選択される、置換された基もしくは非置換の基が、挙げられる。より好ましい R^5 置換基としては、ハロ、 $-CN$ 、 $-Oキソ$ 、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R$ が挙げられ、または5～6員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、もしくは C_{1-6} 脂肪族から選択される、置換された基もしくは非置換の基が、挙げられる。環Dの置換基の例としては、 $-OH$ 、フェニル、メチル、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、ピロリジニル、 OPh 、 CF_3 、 $C(CH_3)_3$ 、Cl、Br、F、I、 NH_2 、 $C(O)CH_3$ 、*i*-プロピル、*tert*-ブチル、SEt、OMe、 $N(Me)_2$ 、メチレンジオキシ、およびエチレンジオキシが、挙げられる。

40

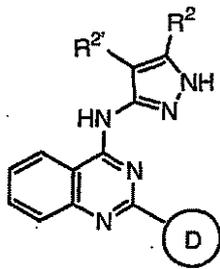
【0119】

式IIIの R^x 基および R^y 基が一緒になって縮合環を形成する場合に形成される好ましい基としては、5員、6員、または7員の、不飽和または部分的に不飽和のカルボシクロ環が挙げられ、この縮合環上の置換可能な任意の炭素は、オキソまたは $T-R^3$ によって置換されている。好ましい二環式環系の例は、以下に示される：

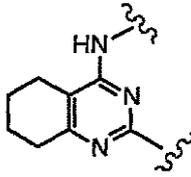
50

【0120】

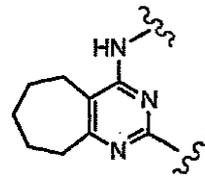
【化16】



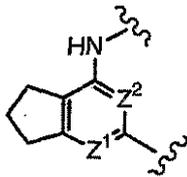
III-A



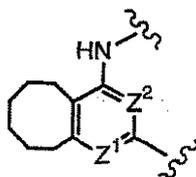
III-B



III-C



III-F



III-I

10

20

式IIIの R^x / R^y 縮合環上の好ましい置換基としては、 $-R$ 、オキソ、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ が挙げられ、 R および R^4 は、上記に規定される通りである。 R^x / R^y 縮合環上のより好ましい置換基としては、ハロ、 CN 、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $(C_{1-6}$ アルキル)カルボニル、 $(C_{1-6}$ アルキル)スルホニル、モノアルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、モノアルキルアミノカルボニルもしくはジアルキルアミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニルオキシもしくはジアルキルアミノカルボニルオキシ、または5~6員のヘテロアリアルが、挙げられる。このような好ましい置換基の例としては、メトキシ、メチル、イソプロピル、メチルスルホニル、シアノ、クロロ、ピロリル、メトキシ、エトキシ、エチルアミノ、アセチル、およびアセトアミドが、挙げられる。

【0121】

式IIIの好ましい R^2 置換基としては、水素、 C_{1-4} 脂肪族、アルコキシカルボニル、置換フェニル、非置換フェニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニルもしくはジアルキルアミノカルボニル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、フェニルアミノカルボニル、および(N-ヘテロシクリル)カルボニルが、挙げられる。このような好ましい R^2 置換基の例としては、メチル、シクロプロピル、エチル、イソプロピル、プロピル、 t -ブチル、シクロフェニル、フェニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$ 、 $CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$ 、 $CONHCH(CH_3)_2$ 、 $CONHCH_2CH=CH_2$ 、 $CONHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $CONHCH_2Ph$ 、 $CONH$ (シクロヘキシル)、 $CON(Et)_2$ 、 $CON(CH_3)CH_2Ph$ 、 $CONH(n-C_3H_7)$ 、 $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$ 、 $CONHCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CON(n-C_3H_7)_2$ 、 CO (3-メトキシメチルピロリジン-1-イル)、 $CONH$ (3-トリル)、 $CONH$ (4-トリル)、 CON

30

40

50

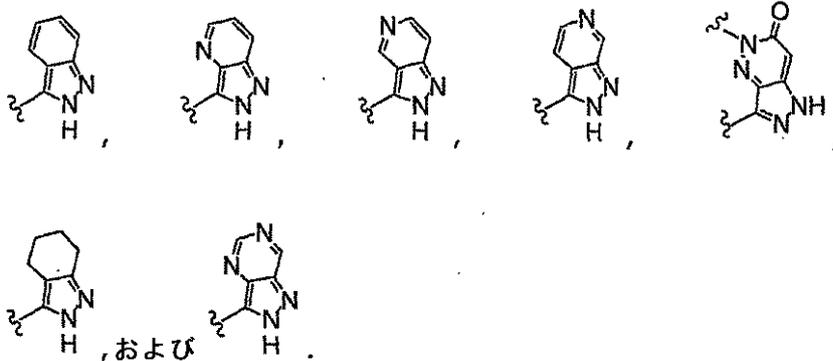
HCH₃、CO(モルホリン-1-イル)、CO(4-メチルピペラジン-1-イル)、CONHCH₂CH₂OH、CONH₂、およびCO(ピペリジン-1-イル)が、挙げられる。

【0122】

式IIIのR²基およびR^{2'}基が一緒になって環を形成する場合、ピラゾール環を含む好ましいR²/R^{2'}環系としては、ベンゾ環、ピリド環、ピリミド環、3-オキソ-2H-ピリダジノ環、および部分的に不飽和な6員のカルボシクロ環が、挙げられる。ピラゾール環を含むこのような好ましいR²/R^{2'}環系の例が、以下に挙げられる：

【0123】

【化17】



10

20

式IIIのR²/R^{2'}縮合環上の好ましい置換基としては、以下：-ハロ、-N(R⁴)₂、-C₁₋₄アルキル、-C₁₋₄ハロアルキル、-NO₂、-O(C₁₋₄アルキル)、-CO₂(C₁₋₄アルキル)、-CN、-SO₂(C₁₋₄アルキル)、-SO₂NH₂、-OC(O)NH₂、-NH₂SO₂(C₁₋₄アルキル)、-NHC(O)(C₁₋₄アルキル)、-C(O)NH₂、および-CO(C₁₋₄アルキル)のうち1つ以上が挙げられ、この(C₁₋₄アルキル)は、直鎖アルキル基、分枝アルキル基、もしくは環状アルキル基である。好ましくは、この(C₁₋₄アルキル)基は、メチルである。

【0124】

好ましい式III化合物は、以下の(a)~(c)からなる群より選択される特徴のうちの1つ以上、より好ましくはすべてを有し：

(a) 環Dは、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、モルホリニル環、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル環、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル環、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリル環、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される、必要に応じて置換された環である；

(b) R^xおよびR^yは、それらに介在する原子と一緒に、必要に応じて置換されたベンゾ環または5~7員のカルボシクロ環を形成する；および

(c) R^{2'}が、水素またはメチルであり、かつR²が、T-W-R⁶もしくはRであり、Wが、-C(R⁶)₂O-、-C(R⁶)₂N(R⁶)-、-CO-、-CO₂-、-C(R⁶)OC(O)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)CO-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-、もしくは-CON(R⁶)-であり、かつRが、C₁₋₆脂肪族もしくはフェニルから選択される必要に応じて置換された基であるか、またはR²およびR^{2'}が、それらに介在する原子と一緒に、置換もしくは非置換の、ベンゾ、ピリド、ピリミド、もしくは部分的に不飽和の6員のカルボシクロ環を形成する。

【0125】

より好ましい式III化合物は、以下の(a)~(c)からなる群より選択される特徴のうちの1つ以上、より好ましくはすべてを有し：

(a) 環Dは、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジ

30

40

50

ニル環、モルホリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル環、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル環、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される、必要に応じて置換された環である；

(b) R^x および R^y は、それらに介在する原子と一緒にあって、-R、オキソ、ハ口、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-SO₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁴)₂、-SO₂N(R⁴)₂、-OC(=O)R、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂ (必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁴)CON(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、または-OC(=O)N(R⁴)₂で必要に応じて置換された、ベンゾ環または5~7員のカルボシクロ環を形成する；および

(c) 各R⁵は、ハ口、オキソ、CN、NO₂、-N(R⁴)₂、-CO₂R、-CONH(R⁴)、-N(R⁴)COR、-SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、-SR、-OR、-C(O)Rから、または5~6員のヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリール、もしくはC₁₋₆脂肪族から選択される、置換された基もしくは非置換の基から、独立して選択される。

【0126】

なおより好ましい式III化合物は、以下の(a)~(c)からなる群より選択される特徴のうちの一つ以上、より好ましくはすべてを有し；

(a) R^x および R^y は、それらに介在する原子と一緒にあって、ハ口、CN、オキソ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、(C₁₋₆アルキル)カルボニル、(C₁₋₆アルキル)スルホニル、モノアルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、モノジアルキルアミノカルボニルもしくはジアルキルアミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニルオキシ、または5~6員のヘテロアリールで必要に応じて置換された、ベンゾ環もしくは6員の部分的に不飽和なカルボシクロ環を形成し；

(b) 各R⁵は、-ハ口、-CN、-オキソ、-SR、-OR、-N(R⁴)₂、-C(O)Rから、または5~6員のヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリール、もしくはC₁₋₆脂肪族から選択される、置換された基もしくは非置換の基から、独立して選択される；および

(c) R^{2'}が、水素またはメチルであり、かつR²が、T-W-R⁶もしくはRであり、Wは、-C(R⁶)₂O-、-C(R⁶)₂N(R⁶)-、-CO-、-CO₂-、-C(R⁶)OC(O)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)CO-、もしくは-CON(R⁶)-であり、かつRは、C₁₋₆脂肪族もしくはフェニルから選択される、必要に応じて置換された基であるか、またはR²およびR^{2'}は、それらに介在する原子と一緒にあって、-ハ口、-N(R⁴)₂、-C₁₋₄アルキル、-C₁₋₄ハ口アルキル、-NO₂、-O(C₁₋₄アルキル)、-CO₂(C₁₋₄アルキル)、-CN、-SO₂(C₁₋₄アルキル)、-SO₂NH₂、-OC(O)NH₂、-NH₂SO₂(C₁₋₄アルキル)、-NHC(O)(C₁₋₄アルキル)、-C(O)NH₂、もしくは-CO(C₁₋₄アルキル)で必要に応じて置換された、ベンゾ環、ピリド環もしくは部分的に不飽和な6員のカルボシクロ環を形成し、ここで、この(C₁₋₄アルキル)は、直鎖アルキル基、分枝アルキル基、もしくは環状アルキル基である。

【0127】

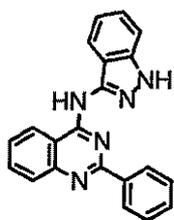
式IIIの例示的化合物が、以下の表2に示される。

【0128】

(表2)

【0129】

【表2】



III-1

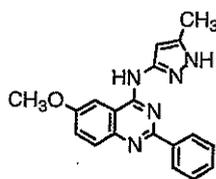


III-2

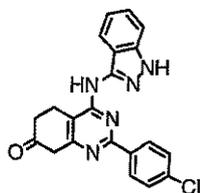


III-3

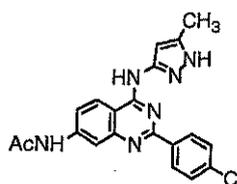
10



III-4

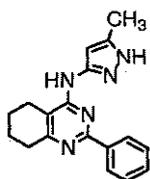


III-5



III-6

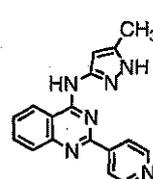
20



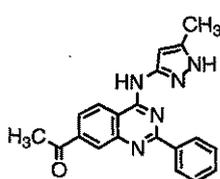
III-7



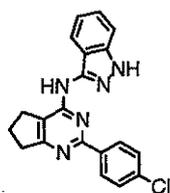
III-8



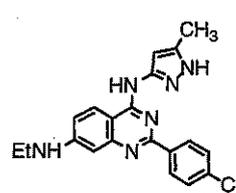
III-9



III-10

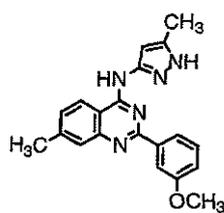


III-11

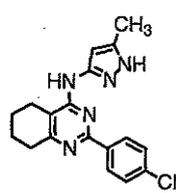


III-12

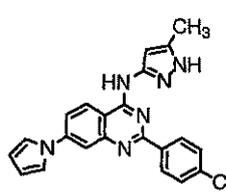
30



III-13



III-14

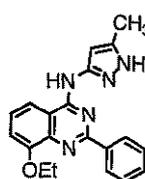


III-15

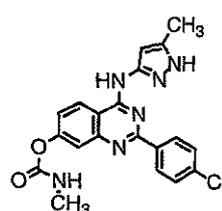
40



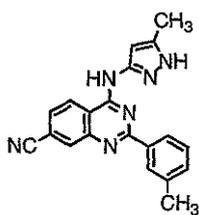
III-16



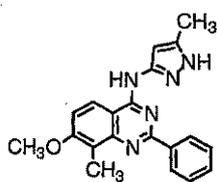
III-17



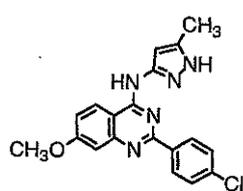
III-18



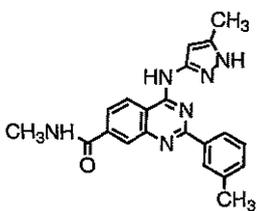
III-19



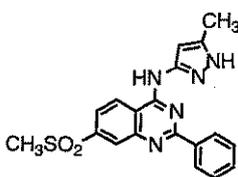
III-20



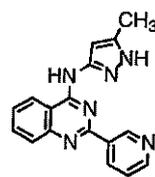
III-21



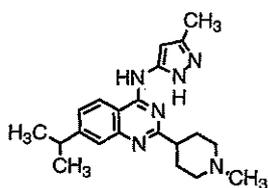
III-22



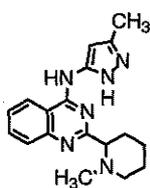
III-23



III-24



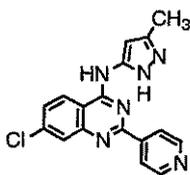
III-25



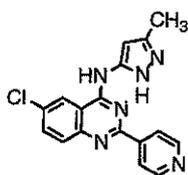
III-26



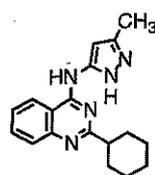
III-27



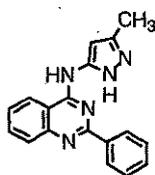
III-28



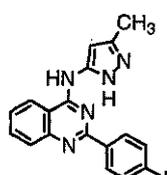
III-29



III-30



III-31



III-32



III-33

10

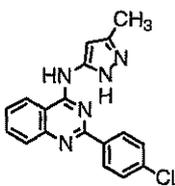
20

30

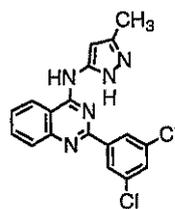
40



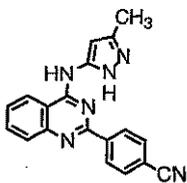
III-34



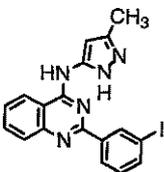
III-35



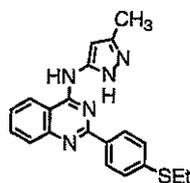
III-36



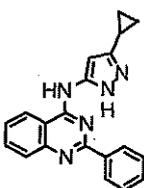
III-37



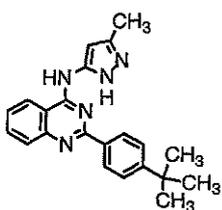
III-38



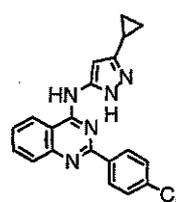
III-39



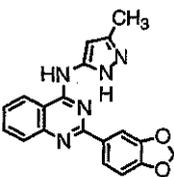
III-40



III-41



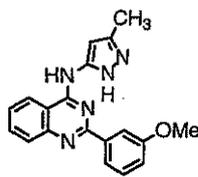
III-42



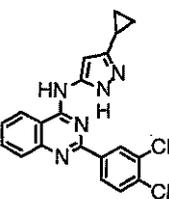
III-43



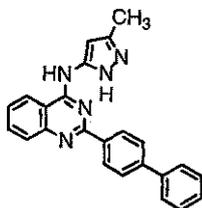
III-44



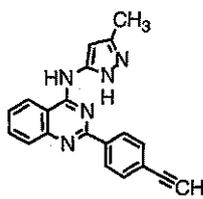
III-45



III-46



III-47



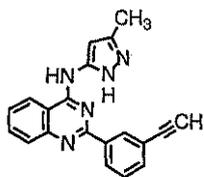
III-48

10

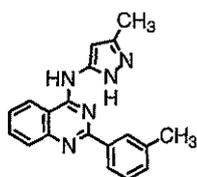
20

30

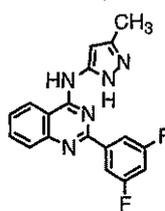
40



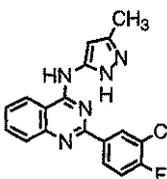
III-49



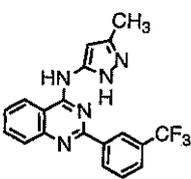
III-50



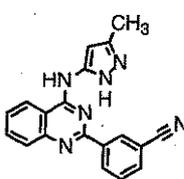
III-51



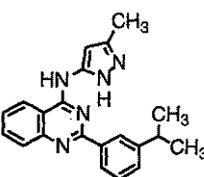
III-52



III-53



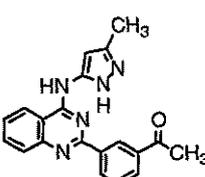
III-54



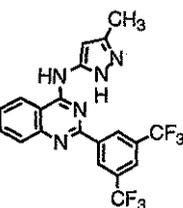
III-55



III-56



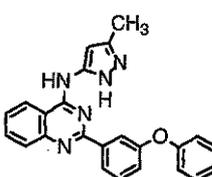
III-57



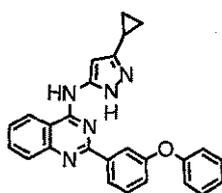
III-58



III-59



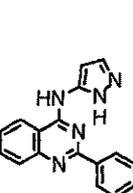
III-60



III-61



III-62



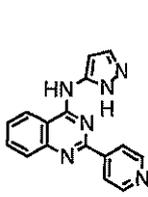
III-63

10

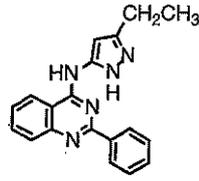
20

30

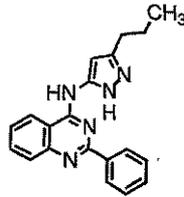
40



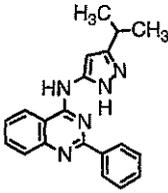
III-64



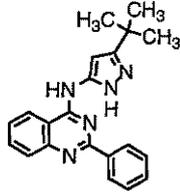
III-65



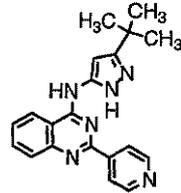
III-66



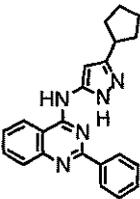
III-67



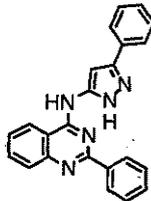
III-68



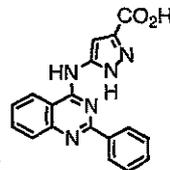
III-69



III-70



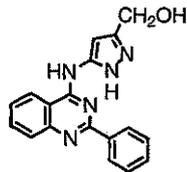
III-71



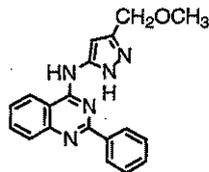
III-72



III-73



III-74



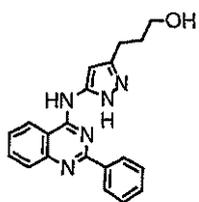
III-75

10

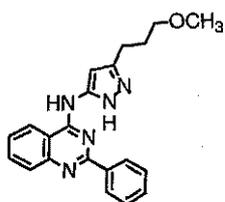
20

30

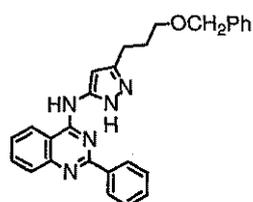
40



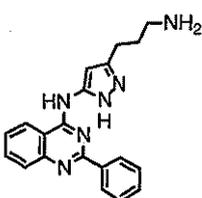
III-76



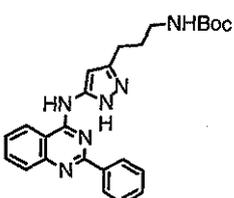
III-77



III-78



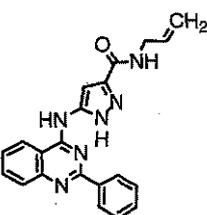
III-79



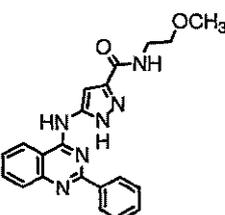
III-80



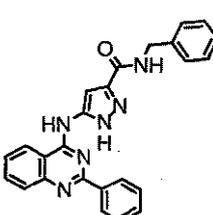
III-81



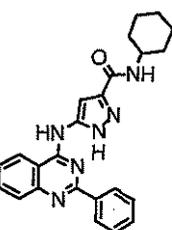
III-82



III-83



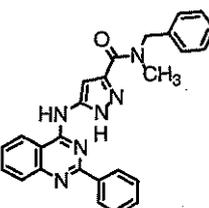
III-84



III-85



III-86



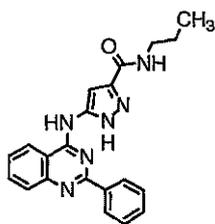
III-87

10

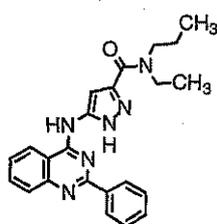
20

30

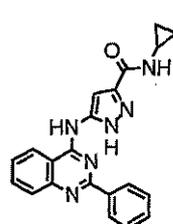
40



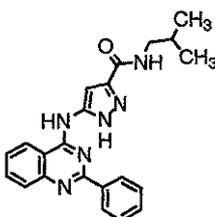
III-88



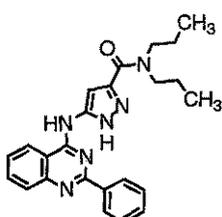
III-89



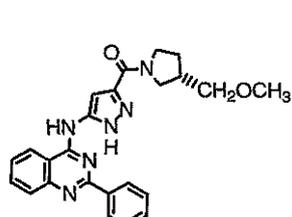
III-90



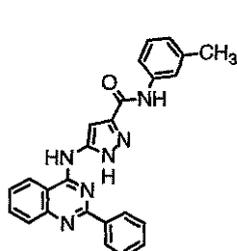
III-91



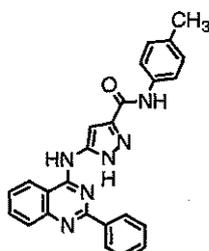
III-92



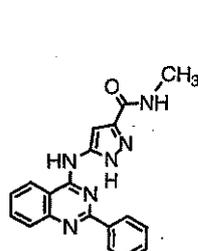
III-93



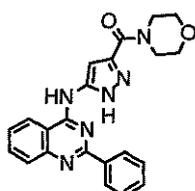
III-94



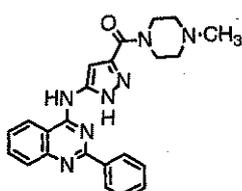
III-95



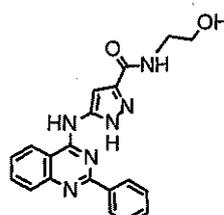
III-96



III-97



III-98



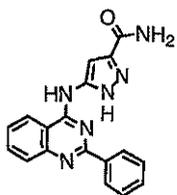
III-99

10

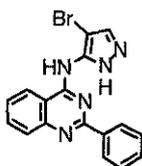
20

30

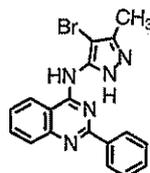
40



III-100



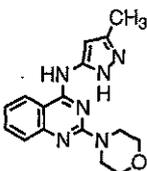
III-101



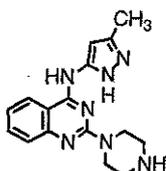
III-102



III-103

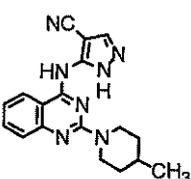


III-104

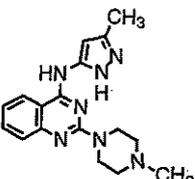


III-105

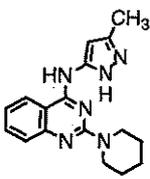
10



III-106

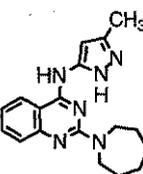


III-107

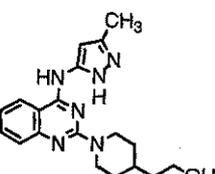


III-108

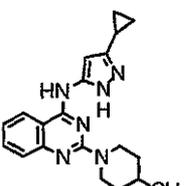
20



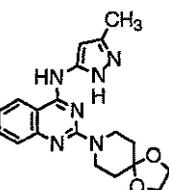
III-109



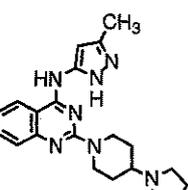
III-110



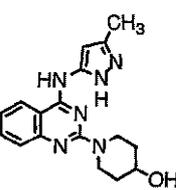
III-111



III-112



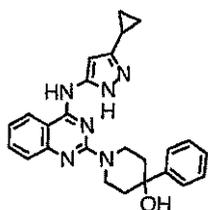
III-113



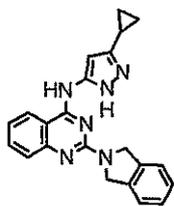
III-114

30

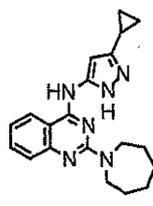
40



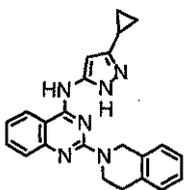
III-115



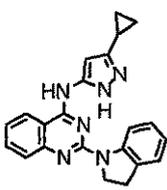
III-116



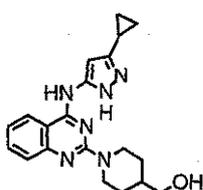
III-117



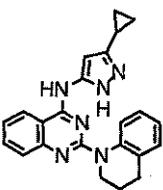
III-118



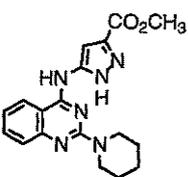
III-119



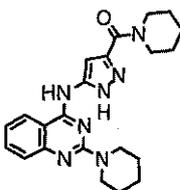
III-120



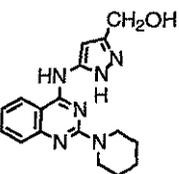
III-121



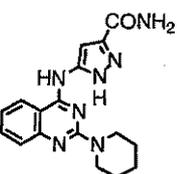
III-122



III-123



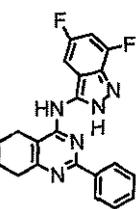
III-124



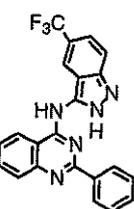
III-125



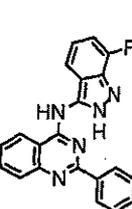
III-126



III-127



III-128



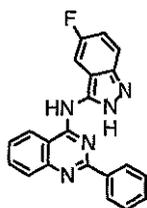
III-129

10

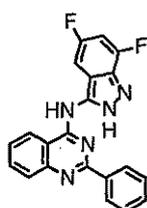
20

30

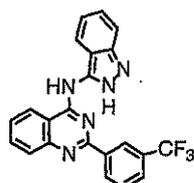
40



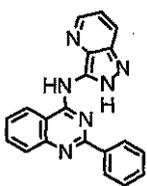
III-130



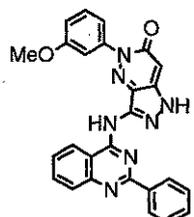
III-131



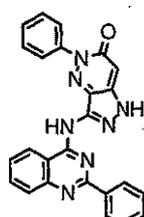
III-132



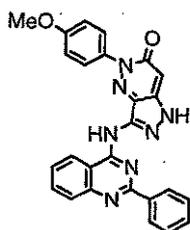
III-133



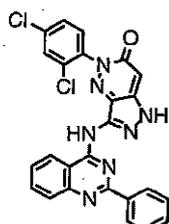
III-134



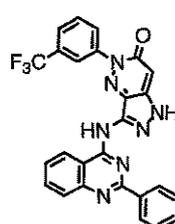
III-135



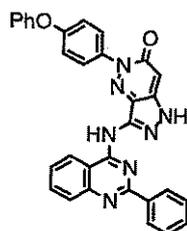
III-136



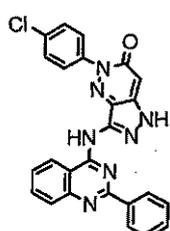
III-137



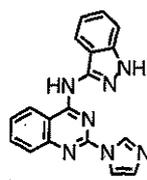
III-138



III-139



III-140



III-141

10

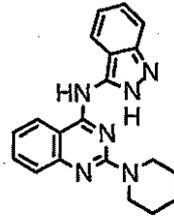
20

30

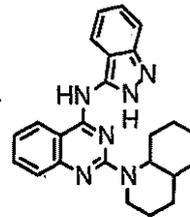
40



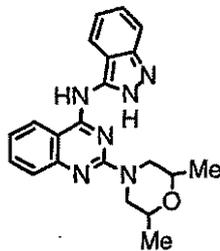
III-142



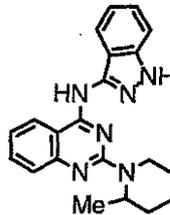
III-143



III-144



III-145



III-146

10

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

20

【0130】

本発明の1つの局面は、患者において GSK-3 活性を阻害する方法に関し、この方法は、治療上有効な量の、式 III の化合物を含む組成物をその患者に投与する工程を包含する。

【0131】

別の局面は、GSK-3 インヒビターでの処置により軽減される疾患を処置する方法に関し、この方法は、そのような処置を必要とする患者に、治療上有効な量の、式 III の化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0132】

別の局面は、グリコーゲン合成を増強することおよび/または血液のグルコースレベルを低減することが必要な患者において、グリコーゲン合成を増強し、そして/または血液のグルコースレベルを低減する方法に関し、この方法は、治療上有効な量の、式 III の化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。この方法は、糖尿病患者に特に有用である。

30

【0133】

別の局面は、過剰リン酸化 Tau タンパク質の生成を阻害することが必要な患者において、過剰リン酸化 Tau タンパク質の生成を阻害する方法に関し、この方法は、治療上有効な量の、式 III の化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。この方法は、アルツハイマー病の進行を停止または減速することにおいて特に有用である。

40

【0134】

別の局面は、 α -カテニンのリン酸化を阻害することが必要な患者において、 α -カテニンのリン酸化を阻害する方法に関し、この方法は、治療上有効な量の、式 III の化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。この方法は、精神分裂病を処置するために特に有用である。

【0135】

本発明の1つの局面は、患者において Aurora 活性を阻害する方法に関し、この方法は、治療上有効な量の、式 III の化合物を含む組成物をその患者に投与する工程を包含する。

【0136】

50

別の局面は、Auroraインヒビターでの処置により軽減される疾患を処置する方法に関し、この方法は、このような処置が必要な患者に、治療上有効な量の、式IIIの化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。この方法は、癌（例えば、結腸癌、卵巣癌、および乳癌）を処置するために特に有用である。

【0137】

本発明の1つの局面は、患者におけるCDK-2活性を阻害する方法に関し、この方法は、治療上有効な量の、式IIIの化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0138】

別の局面は、CDK-2インヒビターによる処置によって軽減される疾患を処置する方法に関し、この方法は、このような処置が必要な患者に、治療上有効な量の、式IIIの化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。この方法は、癌、アルツハイマー病、再狭窄、新脈管形成、糸球体腎炎、サイトメガロウイルス、HIV、ヘルペス、乾癬、アテローム性動脈硬化症、脱毛症、および自己免疫疾患（例えば、慢性関節リウマチ）を処置するために、特に有用である。

10

【0139】

本発明の1つの局面は、患者におけるSrc活性を阻害する方法に関し、この方法は、その患者に、治療上有効な量の、式IIIの化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0140】

別の局面は、Srcインヒビターでの処置により軽減される疾患を処置する方法に関し、この方法は、そのような処置が必要な患者に、治療上有効な量の、式IIIの化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。この方法は、高カルシウム血症、骨粗しょう症、変形性関節症、癌、骨転移の症候処置、およびパジェット病を処置するために、特に有用である。

20

【0141】

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

30

【0142】

GSK-3、Aurora、CDK-2、もしくはSrcの阻害、またはそれにより軽減される疾患の処置に関する上記の方法の各々は、好ましくは、上記の式IIIの好ましい化合物を用いて、実行される。

【0143】

$R^{2'}$ が水素であり、かつ R^x および R^y がピリミジン環と一緒にあって、必要に応じて置換されたキナゾリン環系を形成している、式IIIの化合物もまた、ERK-2およびAKTタンパク質キナーゼのインヒビターである。

【0144】

従って、本発明の別の方法は、患者においてERK-2活性もしくはAKT活性を阻害する方法に関し、この方法は、その患者に、治療上有効な量の、式IIIの化合物を含む組成物を投与する工程を包含し、 $R^{2'}$ が水素であり、かつ R^x および R^y がピリミジン環と一緒にあって、必要に応じて置換されたキナゾリン環系を形成している。

40

【0145】

別の局面は、ERK-2インヒビターもしくはAKTインヒビターでの処置により軽減される疾患を処置する方法に関し、この方法は、そのような処置が必要な患者に、治療上有効な量の、式IIIの化合物を含む組成物を投与する工程を包含し、 $R^{2'}$ が水素であり、かつ R^x および R^y がピリミジン環と一緒にあって、必要に応じて置換されたキナゾリン環系を形成している。この方法は、癌、発作、肝腫大、心血管疾患、アルツハイマー病、嚢胞性線維症、ウイルス疾患、自己免疫疾患、再狭窄、乾癬、アレルギー障害（喘息を

50

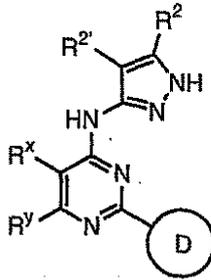
含む)、炎症、および神経学的障害を処置するために、特に有用である。

【0146】

本発明の別の実施形態は、式IV:

【0147】

【化18】



IV

10

の化合物、またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関し、ここで、環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、またはカルボシクリルから選択される、5~7員の単環式環または8~10員の二環式環であり、このヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素、または硫黄から選択される、1~4個の環ヘテロ原子を有し、環Dは、置換可能な任意の環炭素にてオキソもしくは $-R^5$ により置換されており、かつ置換可能な任意の環窒素にて $-R^4$ により置換されており、但し、環Dが6員のアリール環もしくはヘテロアリール環である場合、 $-R^5$ は、環Dの各オルト炭素の位置で水素である；

20

R^x および R^y は、 $T-R^3$ から独立して選択されるか、または R^x および R^y は、それらに介在する原子と一緒に、縮合した、不飽和もしくは部分的に不飽和である、5~8員の環を形成し、この環は、酸素、硫黄、もしくは窒素から選択される1~3個の環原子を有し、その縮合環上の置換可能な任意の炭素が、必要に応じてかつ独立して、 $T-R^3$ により置換されており、かつその環上の置換可能な任意の窒素が、 R^4 により置換されている；

30

Tは、価結合であるか、または C_{1-4} アルキリデン鎖である；

R^2 および $R^{2'}$ は、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ から独立して選択されるか、または R^2 および $R^{2'}$ は、それらに介在する原子と一緒に、縮合した5~8員の不飽和環もしくは部分的に不飽和な環を形成し、この環は、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される0~3個の環ヘテロ原子を有し、この縮合環は、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、もしくは $-V-R^6$ から独立して選択される3つまでの基により置換されている；

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

40

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

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-CON(R^7)_2$ 、もしくは $-SO_2R^7$ から独立して選択されるか、または同じ窒素上の2つの R^4 が、一緒になって、5~8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成する；

50

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

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

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

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

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

【0148】

好ましい式 I V の環 D の単環式環としては、以下が挙げられる：置換および非置換のフェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、ならびにモルホリニル環。好ましい式 I V の環 D の二環式環としては、以下が挙げられる：1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル、2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドリル、2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドリル、イソキノリニル、キノリニル、およびナフチル。より好ましい環 D の二環式環の例としては、以下が挙げられる：ナフチルおよびイソキノリニル。

【0149】

式 I V の環 D 上の好ましい置換基としては、以下が挙げられる：ハロ、オキソ、 CN 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、または 5 ~ 6 員環のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、または C_{1-6} 脂肪族から選択される置換基もしくは非置換基。より好ましい R^5 置換基としては、以下が挙げられる： $-$ ハロ、 $-CN$ 、 $-$ オキソ、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R$ 、または 5 ~ 6 員環のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、または C_{1-6} 脂肪族から選択される置換基もしくは非置換基。環 D の置換基の例としては、以下が挙げられる： $-OH$ 、フェニル、メチル、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、ピロリジニル、 OPh 、 CF_3 、 C_6H_5 、 Cl 、 Br 、 F 、 I 、 NH_2 、 $C(O)CH_3$ 、*i*-プロピル、*tert*-ブチル、*SEt*、

10

20

30

40

50

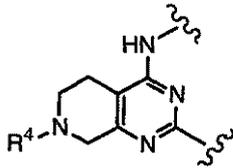
OMe、N(Me)₂、メチレンジオキシ、およびエチレンジオキシ。

【0150】

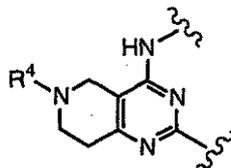
式IVのR^xおよびR^y基は、一緒になって、縮合環を形成し、好ましくはR^x/R^y環としては、以下が挙げられる：1～2個のヘテロ原子を有する、5員環、6員環、7員環、もしくは8員環の不飽和または部分的に不飽和の環。これは、ピリミジン環を含む二環式環系を提供する。式IVの好ましいピリミジン環系の例は、以下に示される単環式系および二環式系である。

【0151】

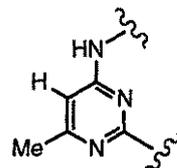
【化19】



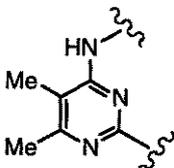
IV-D



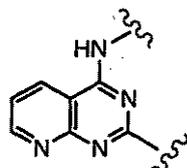
IV-E



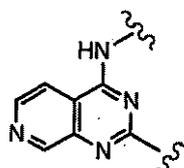
IV-G



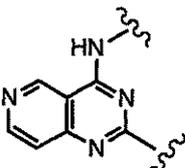
IV-H



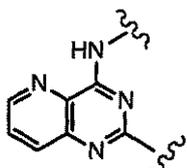
IV-J



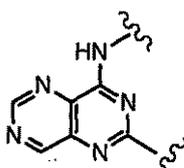
IV-K



IV-L



IV-M

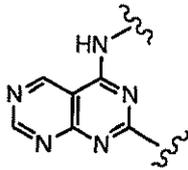


IV-N

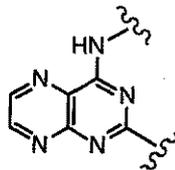
10

20

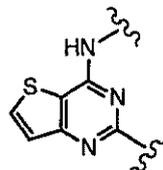
30



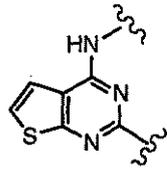
IV-O



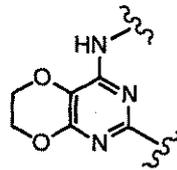
IV-P



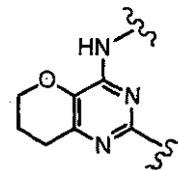
IV-Q



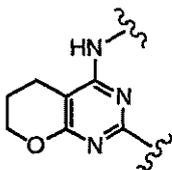
IV-R



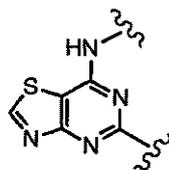
IV-S



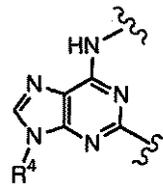
IV-T



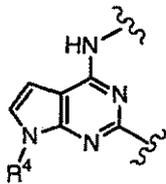
IV-U



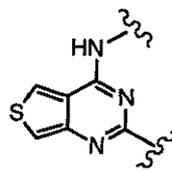
IV-V



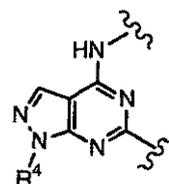
IV-W



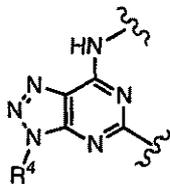
IV-X



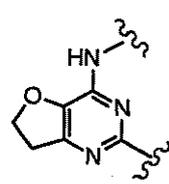
IV-Y



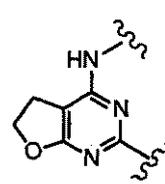
IV-Z



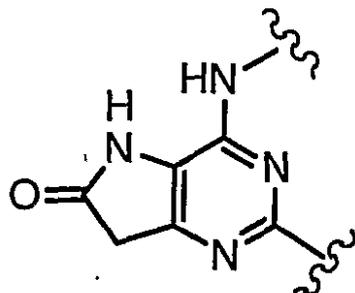
IV-AA



IV-BB



IV-CC



IV-DD

式IVのより好ましいピリミジン環系としては、以下が挙げられる：IV-E、IV-G 50

、IV-H、IV-J、IV-K、IV-L、IV-M、IV-T、およびIV-U。

【0152】

式IVの単環式ピリミジン環系において、好ましい R^x 基としては、以下が挙げられる：水素、アミノ、ニトロ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ、アセトアミド、または C_{1-4} 脂肪族基（例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピルまたは t -ブチル）。好ましい R^y 基としては、 $T-R^3$ が挙げられ、ここで、 T は原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-N(R^4)_2$ 、または $-OR$ である。 R^3 が $-R$ または $-OR$ である場合、好ましい R は、必要に応じて、以下から選択される置換基である： C_{1-6} 脂肪族、フェニル、または5~6員環のヘテロアリールまたは5~6員の環のヘテロシクリル環。好ましい R^y 基の例としては、以下が挙げられる：2-ピリジル、4-ピリジル、ピペリジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、 t -ブチル、アルキルまたはジアルキルアミノ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル（例えば、フェニル、メトキシフェニル、トリメトキシフェニル、または八口-置換されたフェニル）、およびメトキシメチル。

10

【0153】

式IVの二環式ピリミジン環系において、 R^x および R^y は、一緒になる場合に形成される環は、置換された基または非置換であり得る。適切な置換基としては、以下が挙げられる： $-R$ 、八口、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて、 C_{1-6} 脂肪族で置換される）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ 、ここで、 R および R^4 は、式IVの化合物について上記に規定されるものである。好ましい R^x/R^y 環置換基としては、以下が挙げられる： $-$ 八口、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-COR$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-CN$ 、または $-N(R^4)_2$ （ここで、 R は、置換もしくは非置換 C_{1-6} 脂肪族基である）。

20

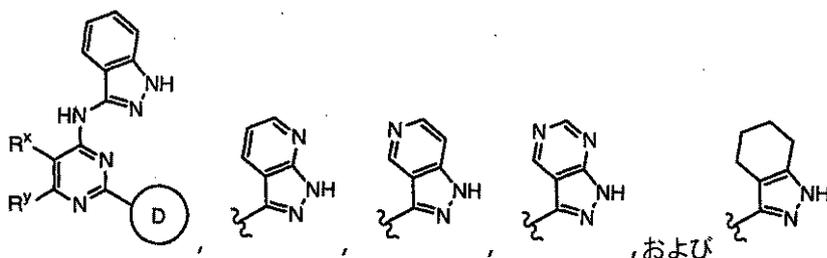
【0154】

式IVの R^2 および $R^{2'}$ 基は、一緒になって、縮合環を形成し得、従って、ピラゾール環を含む、二環式環系を提供する。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分的に不飽和の6員環炭素環式環が挙げられる。これらは、ピラゾール含有二環式環系を有する以下の式IVの化合物に例示されるものである：

30

【0155】

【化20】



40

式IVの $R^2/R^{2'}$ 縮合環上の好ましい置換基としては、以下の1つ以上が挙げられる： $-$ 八口、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ 八口アルキル、 $-NO_2$ 、 $-O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、および $-CO(C_{1-4}$ アルキル)、ここで、 $(C_{1-4}$ アルキル)は、直鎖、分枝、または環式アルキル基である。好ましくは、 $(C_{1-4}$ アルキル)基はメチルである。

【0156】

50

式IVのピラゾール環系は単環式であり、好ましい R^2 基としては、以下が挙げられる：水素、アリール、ヘテロアリール、または C_{1-6} 脂肪族基から選択される置換基または非置換基。このような好ましい R^2 基の例としては、メチル、*t*-ブチル、 $-CH_2OC_1H_3$ 、シクロプロピル、フラニル、チエニル、およびフェニルが挙げられる。好ましい R^2 基は、水素である。

【0157】

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

(a) 環Dは、必要に応じて、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、モルホリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル環、2, 3-ジヒドロ-1*H*-インドリル環、2, 3-ジヒドロ-1*H*-インドリル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される置換された環であり；

(b) R^x は、水素または C_{1-4} 脂肪族であり、そして R^y は $T-R^3$ であるか、あるいは R^x および R^y は、介在原子と一緒にあって、必要に応じて、1~2個の環ヘテロ原子を有する置換5~7員環の不飽和または部分的に不飽和の環を形成し；そして

(c) $R^{2'}$ は、水素またはメチルであり、そして R^2 は、 $T-W-R^6$ または R であり、ここで、 W は、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、または $-CON(R^6)-$ であり、そして R は、必要に応じて、 C_{1-6} 脂肪族またはフェニル置換基から選択されるか、あるいは R^2 および $R^{2'}$ は、それらの介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換ベンゾ環、ピリド環、ピリミド環、または部分的に不飽和の6員環炭素環式環を形成する。

【0158】

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

(a) 環Dは、必要に応じて、以下から選択される置換された環を有する：フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、2, 3-ジヒドロ-1*H*-インドリル、2, 3-ジヒドロ-1*H*-インドリル、イソキノリニル、キノリニル、またはナフチル；

(b) R^x は、水素またはメチルであり、そして R^y は、 $-R$ 、 $N(R^4)_2$ 、または $-OR$ であるか、あるいは R^x および R^y は、それらの介在原子と一緒にあって、1~2個の環窒素を有する、5~7員環の不飽和または部分的に不飽和の環を形成し、ここで、この環は、必要に応じて、以下で置換される： $-R$ 、ハロ、オキソ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ ；ならびに

(c) 各 R^5 は、独立して、以下から選択される：ハロ、オキソ、 CN 、 NO_2 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、または5~6員環のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、または C_{1-6} 脂肪族から選択される、置換基もしくは非置換基。

【0159】

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

(a) R^x および R^y は、それらの介在原子と一緒にあって以下を形成する：1~2個の

10

20

30

40

50

環窒素を有する、6員環の不飽和または部分的に不飽和の環（必要に応じて、ハロ、CN、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、(C_{1-6} アルキル)カルボニル、(C_{1-6} アルキル)スルホニル、モノもしくはジアルキルアミノ、モノもしくはジアルキルアミノカルボニル、モノもしくはジアルキルアミノカルボニルオキシ、または置換された5~6員環ヘテロアリアル)；

(b) 各 R^5 は、独立して、以下から選択される：-ハロ、-CN、-オキソ、-SR、-OR、-N(R^4)₂、-C(O)R、または5~6員環のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリアル、または C_{1-6} 脂肪族から選択される置換基もしくは非置換基；ならびに
(c) $R^{2'}$ は水素であり、そして R^2 は、T-W- R^6 またはRであり、ここで、Wは、-C(R^6)₂O-、-C(R^6)₂N(R^6)-、-CO-、-CO₂-、-C(R^6)OC(O)-、-C(R^6)₂N(R^6)CO-、または-CON(R^6)-であり、そしてRは、必要に応じて、 C_{1-6} 脂肪族またはフェニルから選択される置換基であるか、あるいは R^2 および $R^{2'}$ は、介在原子と一緒にあって、以下を形成する：ベンゾ、ピリド、または部分的に不飽和の6員環炭素環式環（必要に応じて、以下で置換される：-ハロ、オキソ、-N(R^4)₂、- C_{1-4} アルキル、- C_{1-4} ハロアルキル、-NO₂、-O(C_{1-4} アルキル)、-CO₂(C_{1-4} アルキル)、-CN、-SO₂(C_{1-4} アルキル)、-SO₂NH₂、-OC(O)NH₂、-NH₂SO₂(C_{1-4} アルキル)、-NHC(O)(C_{1-4} アルキル)、-C(O)NH₂、または-CO(C_{1-4} アルキル)、ここで、(C_{1-4} アルキル)は、直鎖、分枝、または環式アルキル基である)。

【0160】

代表的な式IVの化合物を以下の表3に示す。

【0161】

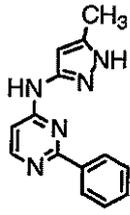
(表3)

【0162】

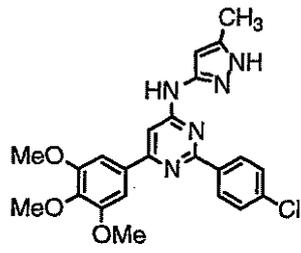
【表3】

10

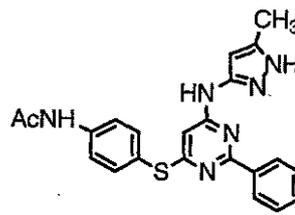
20



IV-1

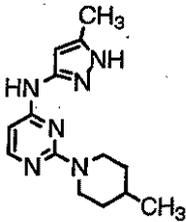


IV-2

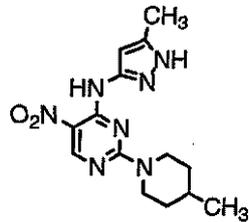


IV-3

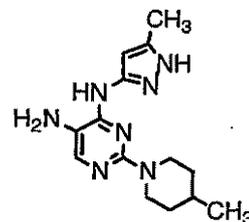
10



IV-4

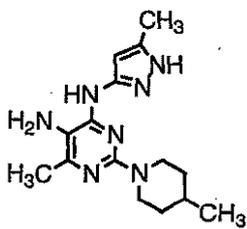


IV-5

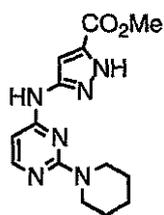


IV-6

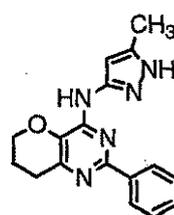
20



IV-7



IV-8

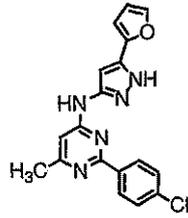


IV-9

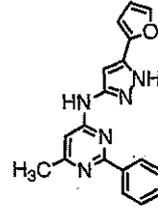
30



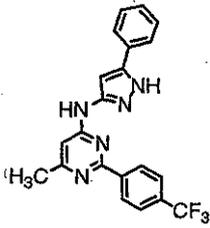
IV-10



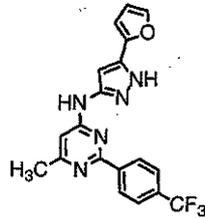
IV-11



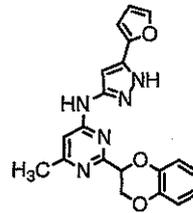
IV-12



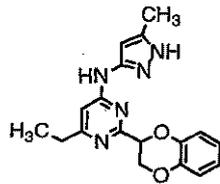
IV-13



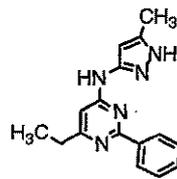
IV-14



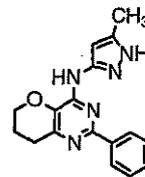
IV-15



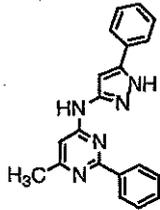
IV-16



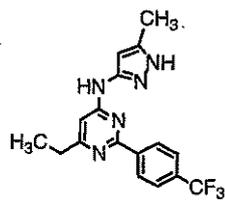
IV-17



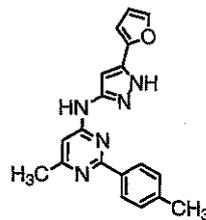
IV-18



IV-19



IV-20



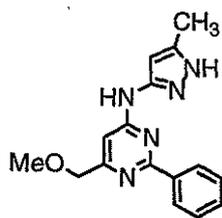
IV-21

10

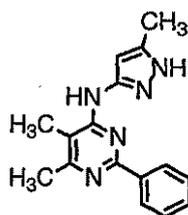
20

30

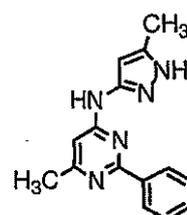
40



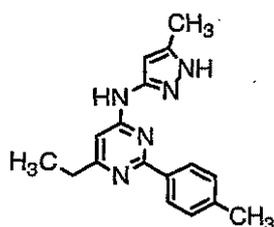
IV-22



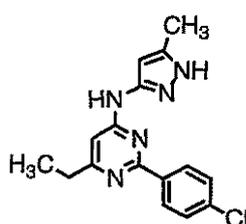
IV-23



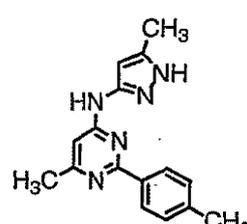
IV-24



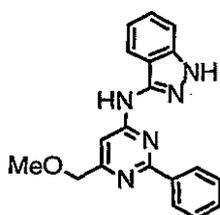
IV-25



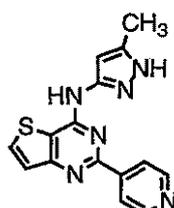
IV-26



IV-27



IV-28



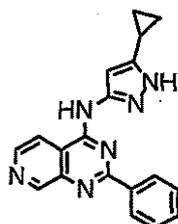
IV-29



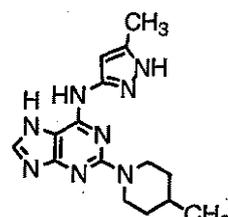
IV-30



IV-31



IV-32



IV-33

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

【0163】

本発明の1つの局面は、患者におけるGSK-3活性を阻害する方法に関し、この方法は、式IVの化合物を含む組成物の治療有効量を患者に投与する工程を包含する。

【0164】

別の局面は、GSK-3インヒビターを用いる処置により軽減される疾患を処置する方法に関し、この方法は、式IVの化合物を含む組成物の治療有効量を、このような処置を必要とする患者に投与する工程を包含する。

【0165】

別の局面は、グリコゲン合成を増大させ、そして/またはグルコースの血中レベルを低下させる必要のある患者において、グリコゲン合成を増大させ、そして/またはグルコース

10

20

30

40

50

の血中レベルを低下させる方法に関し、この方法は、式I Vの化合物を含む組成物の治療有効量をこの患者に投与する工程を含む。この方法は、特に、糖尿病患者に有用である。

【0166】

別の局面は、リン酸化過剰Tauタンパク質の産生を阻害する必要がある患者において、リン酸化過剰Tauタンパク質の産生を阻害する方法に関し、この方法は、式I Vの化合物を含む組成物の治療有効量をこの患者に投与する工程を包含する。この方法は、アルツハイマー病の進行を、止めるかまたは遅らせるのに、特に有用である。

【0167】

別の局面は、 τ -カテニンのリン酸化を阻害する必要がある患者における τ -カテニンのリン酸化を阻害する方法に関し、この方法は、式I Vの化合物を含む組成物の治療有効量をこの患者に投与する工程を包含する。この方法は、精神分裂病を処置するのに、特に有用である。

10

【0168】

本発明の1つの局面は、患者におけるAurora活性を阻害する方法に関し、この方法は、式I Vの化合物を含む組成物の治療有効量をこの患者に投与する工程を包含する。

【0169】

別の局面は、Auroraインヒビターを用いる処置により軽減される疾患を処置する方法に関し、この方法は、式I Vの化合物を含む組成物の治療有効量をこのような処置の必要な患者に投与する工程を包含する。この方法は、結腸癌、卵巣癌、および乳癌のような癌に特に有用である。

20

【0170】

本発明の1つの局面は、患者におけるCDK-2活性を阻害する方法し、この方法は、式I Vの化合物を含む組成物の治療有効量をこの患者に投与する工程を包含する。

【0171】

別の局面は、CDK-2インヒビターを用いる処置により軽減される疾患を処置する方法に関し、この方法は、式I Vの化合物を含む組成物の治療有効量をこのような処置の必要な患者に投与する工程を包含する。この方法は、癌、アルツハイマー病、再狭窄、新脈管形成、糸球体腎炎、サイトメガロウイルス、HIV、ヘルペス、乾癬、アテローム性動脈硬化症、脱毛症、および慢性関節リウマチのような自己免疫疾患の処置に特に有用である。

30

【0172】

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

【0173】

GSK-3、Aurora、もしくはCDK-2の阻害、またはそれにより軽減される疾患の処置に関する上記方法の各々は、好ましくは、上記のように、式I Vの好ましい化合物を用いて実施される。

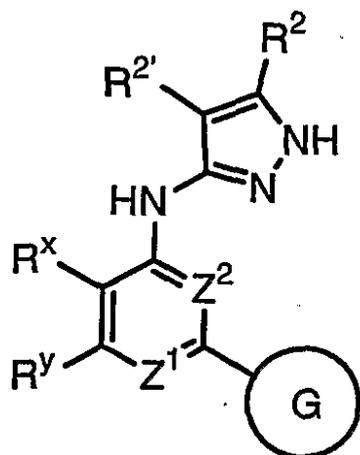
40

【0174】

本発明の別の実施形態は、以下の式Vの化合物、またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関する：

【0175】

【化21】



V

10

ここで：

Z^1 は N、 CR^a 、または CH であり、そして Z^2 は、N または CH であり、但し、 Z^1 および Z^2 の 1 つは、窒素であり；

20

G は、環 C または環 D であり；

環 C は、以下から選択される：フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、または 1, 2, 4 - トリアジニル環、ここで、この環 C は、独立して、 $-R^1$ から選択される、1 または 2 つのオルト置換基を有し、環 C 上の任意の置換可能な非オルト炭素位置は、独立して、 $-R^5$ により置換され、そして環 C 上の 2 つの隣接する置換基は、必要に応じて、それらの介在原子と一緒に、縮合した、酸素、イオウ、もしくは窒素から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する、不飽和または部分的に不飽和の 5 ~ 6 員環を形成し、この縮合環は、必要に応じて、ハロ、オキソ、または $-R^8$ により置換され；

環 D は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたは炭素環式から選択される 5 ~ 7 員環の単環式環または 8 ~ 10 員環の二環式環であり、このヘテロアリールまたはヘテロシクリル環は、窒素、酸素、またはイオウから選択される 1 ~ 4 個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環 D は、任意の置換可能な環炭素にて、オキソまたは $-R^5$ により置換され、そして任意の置換可能な環窒素にて、 R^4 により置換され、但し、環 D が、6 員環のアリール環またはヘテロアリール環である場合、 $-R^5$ は、環 D のオルト炭素の各々が水素であり；

30

R^1 は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $T-V-R^6$ 、フェニル、5 ~ 6 員環のヘテロアリール環、5 ~ 6 員環のヘテロシクリル環、または C_{1-6} 脂肪族基から選択され、このフェニル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリル環は、各々、必要に応じて、独立して、ハロ、オキソ、または $-R^8$ から独立して選択される 3 つまでの基により置換され、この C_{1-6} 脂肪族基は、必要に応じて、ハロ、シアノ、ニトロ、または酸素で置換されるか、あるいは R^1 および隣接する置換基は、それらの介在原子と一緒に、環 C に融合した環を形成し；

40

R^x および R^y は、独立して、 $T-R^3$ から選択されるか、あるいは R^x および R^y は、介在原子と一緒に、酸素、イオウ、または窒素から選択される 0 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有する、縮合した不飽和または部分的に不飽和の 5 ~ 8 員環を形成し、ここで、 R^x および R^y により形成される縮合環上の任意の置換可能な炭素は、オキソまたは $T-R^3$ により置換され、そして R^x および R^y により形成されるこの環上の任意の置換可能な窒素は、 R^4 により置換され；

T は、原子価結合または C_{1-4} アルキリデン鎖；

50

R^2 および $R^{2'}$ は、独立して、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ から選択されるか、あるいは R^2 および $R^{2'}$ は、それらの介在原子一緒になって、窒素、酸素、またはイオウから選択される 0 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有する、縮合した 5 ~ 8 員環の不飽和環または部分的に不飽和の環を形成し、ここで、 R^2 および $R^{2'}$ により形成される縮合環上の各々の置換可能な炭素は、八口、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、または $-V-R^6$ により置換され、そして R^2 および $R^{2'}$ により形成されるこの環上の任意の置換可能な窒素は、 R^4 により置換される；

R^3 は、以下から選択される： $-R$ 、 $-八口$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^7)_2$ ；

10

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

各 R^4 は、独立して、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-CON(R^7)_2$ 、または $-SO_2R^7$ 、または同一窒素上の 2 つの R^4 が、一緒になって、5 ~ 8 員環のヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成し；

20

各 R^5 は、独立して、 $-R$ 、八口、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択されるか、あるいは R^5 および隣接する置換基は、それらの介在原子と一緒に、環 C に融合した環を形成し；

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

30

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

40

各 R^6 は、独立して、水素、必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基から選択されるか、または同じ窒素原子上の 2 つの R^6 基は、窒素原子と一緒に、5 ~ 6 員環のヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成し；

各 R^7 は、独立して、水素、または必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基から選択されるか、あるいは同じ窒素原子上の 2 つの R^7 は、窒素と一緒に、5 ~ 8 員環のヘ

50

テロシクリルまたはヘテロアリール環を形成し；
 各 R^8 は、独立して、必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-N(R^6)N(R^6)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CON(R^6)_2$ 、または $-CO_2R^6$ ；および
 R^9 は、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-OC(=O)N(R^4)_2$ 、または C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環、または5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換された基から選択される。

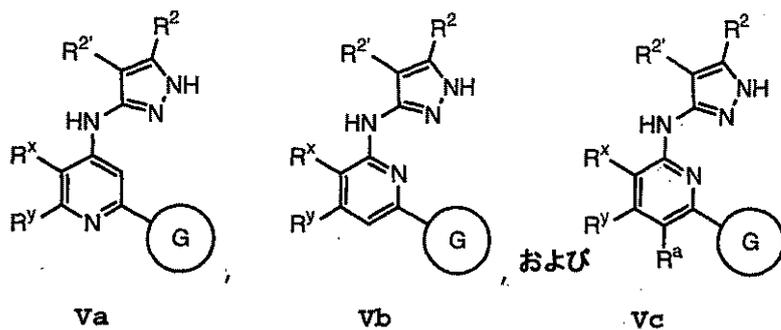
10

【0176】

式Vの化合物は、以下に示すように特定された Z^1 および Z^2 により示され得る：

【0177】

【化22】



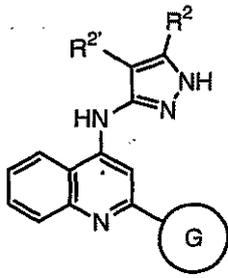
20

式Vの R^x 基および R^y 基は、一緒になって、縮合環を形成する場合、好ましい R^x/R^y 環としては、以下が挙げられる：0～2個のヘテロ原子を有する、5-員環、6員環、7-員環、または8-員環の不飽和または部分的に不飽和の環、ここで、この R^x/R^y 環は、必要に応じて置換される。これは、ピリジン環を含む二環式環系を提供する。式Vの好ましい二環式環系の例を、以下に示す。

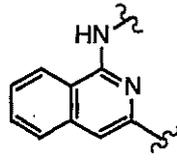
30

【0178】

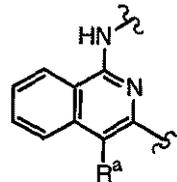
【化23】



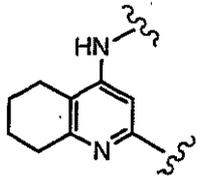
Va-A



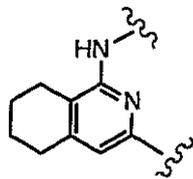
Vb-A



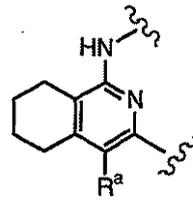
Vc-A



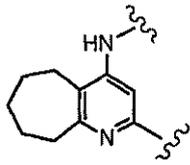
Va-B



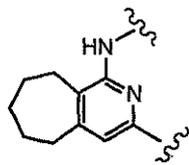
Vb-B



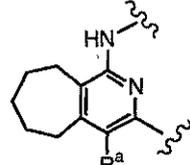
Vc-B



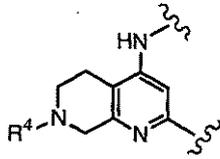
Va-C



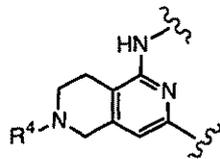
Vb-C



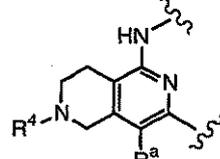
Vc-C



Va-D

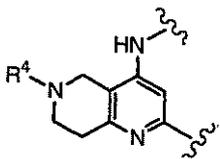


Vb-D

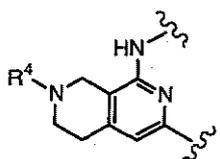


Vc-D

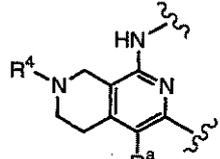
10



Va-E

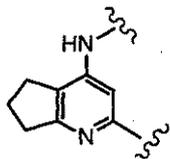


Vb-E

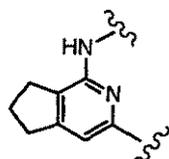


Vc-E

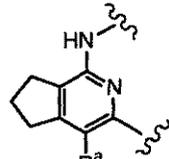
20



Va-F

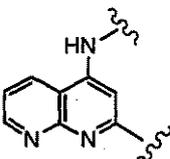


Vb-F

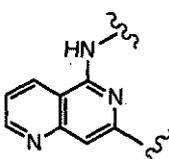


Vc-F

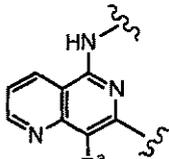
30



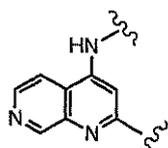
Va-J



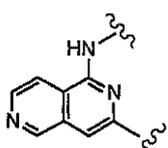
Vb-J



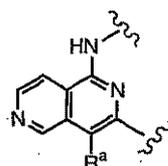
Vc-J



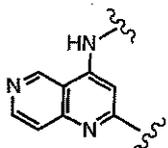
Va-K



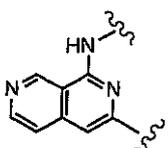
Vb-K



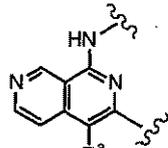
Vc-K



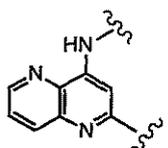
Va-L



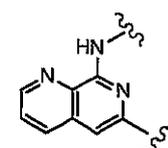
Vb-L



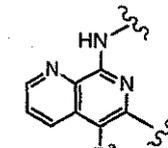
Vc-L



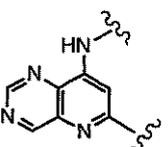
Va-M



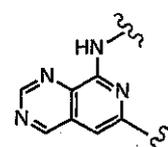
Vb-M



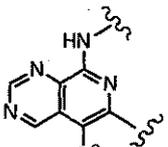
Vc-M



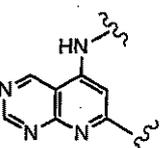
Va-N



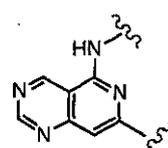
Vb-N



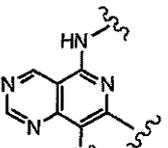
Vc-N



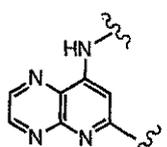
Va-O



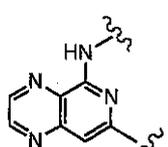
Vb-O



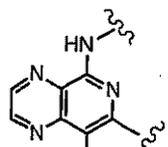
Vc-O



Va-P



Vb-P



Vc-P

式Vのより好ましい二環式環系としては、以下が挙げられる：Va-A、Vb-A、Vc-A、Va-B、Vb-B、Vc-B、Va-D、Vb-D、Vc-D、Va-E、Vb-E、Vc-E、Va-J、Vb-J、Vc-J、Va-K、Vb-K、Vc-K、Va-L、Vb-L、Vc-L、Va-M、Vb-M、およびVc-M、最も好ましくは、Va-A、Vb-A、Vc-A、Va-B、Vb-B、およびVc-Bである。

【0179】

式Vの単環式ピリジン環系において、好ましいR^x基としては、以下が挙げられる：水素、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ、アセトアミド、またはC₁-₄脂肪族基（例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピルまたはt-ブチル）。好ましいR

10

20

30

40

50

y 基としては、 $T - R^3$ が挙げられ、ここで、 T は、原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-N(R^4)_2$ 、または $-OR$ である。 R^3 が、 $-R$ または $-OR$ である場合、好ましい R は、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、または 5 ~ 6 員環ヘテロアリアルまたはヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換された基である。好ましい R^y の例としては、以下が挙げられる：2 - ピリジル、4 - ピリジル、ピペリジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、 t - ブチル、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル（例えば、フェニルまたはハロ - 置換されたフェニル）、およびメトキシメチル。

【0180】

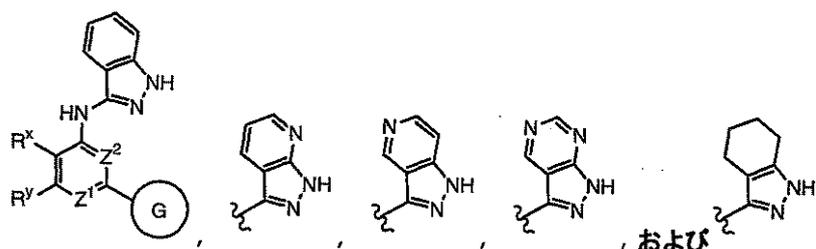
式 V の二環式環系において、 R^x および R^y が一緒になる場合に形成される環は、置換されてもよいし、置換されなくてもよい。適切な置換基としては、以下が挙げられる： $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて、 C_{1-6} 脂肪族で置換される）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ 、ここで、 R および R^4 は、上記に規定されるようなものである。好ましい R^x / R^y 環置換基としては、以下が挙げられる： $-$ ハロ、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-COR$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-CN$ 、または $-N(R^4)_2$ 、ここで、 R は、必要に応じて、 C_{1-6} 脂肪族基で置換される。

【0181】

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

【0182】

【化 2 4】



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

【0183】

ピラゾール環系が単環式である場合、好ましい R^2 基としては、以下が挙げられる：水素、 C_{1-4} 脂肪族、アルコキシカルボニル、(非)置換フェニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノカルボニル、モノまたはジアルキルアミノカルボニル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、フェニルアミノカルボニル、および (Nヘテロシクリル) カルボニル。このような好ましい R^2 置換基の例としては、以下が挙げられる：メチル、シクロプロピル、エチル、イソプロピル、プロピル、 t - ブチル、シクロペンチル、フェニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 CH_2OH 、 CH

2OCH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CONHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 CONHCH_2Ph 、 $\text{CONH}(\text{シクロヘキシル})$ 、 $\text{CON}(\text{Et})_2$ 、 $\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $\text{CONH}(n\text{-C}_3\text{H}_7)$ 、 $\text{CON}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CONHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CO}(n\text{-C}_3\text{H}_7)_2$ 、 $\text{CO}(3\text{-メトキシメチルピロリジン-1-イル})$ 、 $\text{CONH}(3\text{-トリル})$ 、 $\text{CONH}(4\text{-トリル})$ 、 CONHCH_3 、 $\text{CO}(\text{モルホリン-1-イル})$ 、 $\text{CO}(4\text{-メチルピペラジン-1-イル})$ 、 $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 CONH_2 、および $\text{CO}(\text{ピペリジン-1-イル})$ 。好ましい R^2 基は水素である。

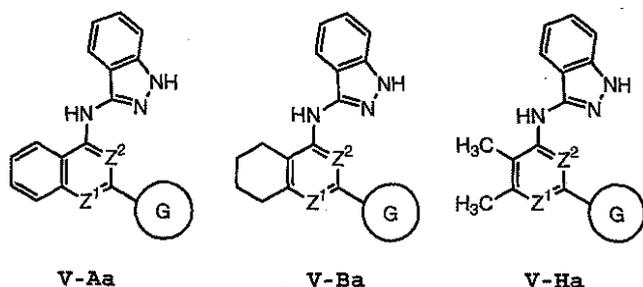
10

【0184】

式Vのより好ましい環系は、以下であり、これは上記のように置換され得、ここで、 R^2 および R^2 は、ピラゾール環と一緒に、必要に応じて置換されたインダゾール環を形成し；そして R^x および R^y は、各々メチルであるか、あるいは R^x および R^y は、ピリジン環と一緒に、必要に応じて置換されたキノリン、イソキノリン、テトラヒドロキノリンまたはテトラヒドロイソキノリン環を形成する：

【0185】

【化25】



20

G が環Cである場合、好ましい式Vの環C基は、フェニルおよびピリジニルである。環C上の2つの隣接する置換基が、一緒になって、縮合環を形成する場合、環Cは、二環式環系に含まれる。好ましい縮合環としては、ベンゾまたはピリド環が挙げられる。このような環は、好ましくは、環Cのオルトまたはメタ位で縮合される。好ましい二環式環C系の例としては、ナフチルおよびイソキノリニルが挙げられる。好ましい R^1 基としては、以下が挙げられる：-ハロ、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、フェニル、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NHCOR}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、または $-\text{NHSO}_2\text{R}^6$ 。 R^1 が、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基である場合、最も好ましい任意の置換基は、ハロゲンである。好ましい R^1 基の例としては、以下が挙げられる： $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、シクロヘキシル、*t*-ブチル、イソプロピル、シクロプロピル、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-4脂肪族})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NHCOC}_1\text{-4脂肪族}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 、および $-\text{OCF}_3$ 。

30

40

【0186】

環C上の好ましい R^5 置換基としては、存在する場合、以下が挙げられる：-ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、必要に応じて、置換された C_{1-6} 脂肪族基、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CONH}(\text{R}^4)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、および $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 。より好ましい R^5 置換基としては、以下が挙げられる： $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})_2$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 C_{1-4} 脂肪族、および $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{脂肪族})$ 。このような好ましい R^5 置換基の例としては、以下が挙げられる： $-\text{Cl}$

50

、 - F、 - CN、 - CF₃、 - NH₂、 - NHMe、 - NMe₂、 - OEt、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、t-ブチル、および - CO₂Et。

【0187】

Gが環Dである場合、好ましい式Vの環Dの単環式環としては、以下が挙げられる：置換および非置換フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、チエニル、アゼパニル、およびモルホリニル環。環D上の2つの隣接する置換基は、一緒になって、縮合環を形成する場合、環D系は、二環式である。好ましい式Vの環Dの二環式環としては、以下が挙げられる：1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、イソキノリニル、キノリニル、およびナフチル。より好ましい二環式環D系の例としては、ナフチルおよびイソキノリニルが挙げられる。

10

【0188】

式Vの環D上の好ましい置換基としては、以下の1以上が挙げられる：ハロ、オキソ、CN、-NO₂、-N(R⁴)₂、-CO₂R、-CONH(R⁴)、-N(R⁴)COR、-SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、-SR、-OR、-C(O)R、または5~6員環のヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリアル、またはC₁₋₆脂肪族から選択される置換された基もしくは非置換基。より好ましい環Dの置換基としては、以下が挙げられる：-ハロ、-CN、-オキソ、-SR、-OR、-N(R⁴)₂、-C(O)R、または5~6員環のヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリアル、またはC₁₋₆脂肪族から選択される置換された基もしくは非置換基。環Dの置換基の例としては、以下が挙げられる：

20

【0189】

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

(a) 環Cは、フェニルまたはピリジニル環であり、必要に応じて - R⁵ で置換され、ここで、環Cおよび環C上の2つの隣接する置換基が、二環式環系を形成する場合、二環式環系は、ナフチル、キノリニルまたはイソキノリニル環から選択され、そしてR¹は、

30

(b) R^xは、水素またはC₁₋₄脂肪族であり、そしてR^yは、T-R³であるか、あるいはR^xおよびR^yは、介在原子と一緒にあって、0~2個の環窒素を有する必要に応じて置換された5~7員環の不飽和環または部分的に不飽和の環を形成し；そして

40

(c) R^{2'}は、水素であり、そしてR²は、水素、またはアリアル、ヘテロアリアル、またはC₁₋₆脂肪族基から選択される置換された基もしくは非置換基であるか、あるいはR²およびR^{2'}は、それらの介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換ベンゾ、ピリド、ピリミドまたは部分的に不飽和の6員環炭素環式環を形成する。

【0190】

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

(a) 環Cは、フェニルまたはピリジニル環であり、必要に応じてR⁵で置換され、ここで、環Cおよび環C上の2つの隣接する置換基が、二環式環系を形成する場合、二環式環

50

系はナフチル環であり、そして R^1 は、-ハロ、 C_{1-6} ハロ脂肪族基、 C_{1-6} 脂肪族基、フェニル、または-CNであるか；あるいは環Dは、以下から選択される必要に応じて置換された環：フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、イソキノリニル、キノリニル、またはナフチル；

(b) R^x は、水素またはメチルであり、そして R^y は-R、 $N(R^4)_2$ 、または-ORであるか、あるいは R^x および R^y は、それらの介在原子と一緒にあって、ベンゾ環または5~7員環の部分的に不飽和炭素環式環を形成し、上記ベンゾまたは炭素環式環は、必要に応じて、-R、ハロ、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-SO₂R、-SR、-N(R⁴)₂、CON(R⁴)₂、-SO₂N(R⁴)₂、-OC(=O)R、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂ (必要に応じて、置換された C_{1-6} 脂肪族)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁴)CON(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、または-OC(=O)N(R⁴)₂で置換され；

(c) $R^{2'}$ は、水素であり、そして R^2 は、水素または、アリアルもしくは C_{1-6} 脂肪族基から選択される置換もしくは非置換基、または R^2 および $R^{2'}$ は、それらの介在原子と一緒にあって、置換もしくは非置換のベンゾ、ピリド、ピリミドまたは部分的に不飽和の6員環の炭素環式環を形成し；そして

(d) 環Dは、オキソまたは R^5 により置換され、ここで、各 R^5 は、独立して、-ハロ、-CN、-NO₂、-N(R⁴)₂、必要に応じて置換される C_{1-6} 脂肪族基、-OR、-C(O)R、-CO₂R、-CONH(R⁴)、-N(R⁴)COR、-SO₂N(R⁴)₂、または-N(R⁴)SO₂Rから選択される。

【0191】

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

(a) 環Cは、必要に応じて-R⁵により置換されたフェニルまたはピリジニル環であり、ここで、環Cおよびその上の2つの隣接する置換基と一緒にあって二環式環系を形成し、この二環式環系は、ナフチル環であり、 R^1 は-ハロ、必要に応じてハロゲンで置換された C_{1-4} 脂肪族基、または-CNであるか；または環Dは、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、キノリニル、またはナフチルから選択される、必要に応じて置換された環であり；

(b) R^x は、水素またはメチルであり、 R^y は、メチル、メトキシメチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、t-ブチル、アルキル、または2-ピリジル、4-ピリジル、ピペリジニル、もしくはフェニルから選択される、必要に応じて置換された基であるか、あるいは R^x および R^y は、それらの介在原子と一緒にあって、ベンゾ環、またはハロ、CN、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、(C_{1-6} アルキル)カルボニル、(C_{1-6} アルキル)スルホニル、モノまたはジアルキルアミノ、モノまたはジアルキルアミノカルボニル、モノまたはジアルキルアミノカルボニルオキシで必要に応じて置換された6員環の部分的に不飽和炭素環式環、または5~6員環ヘテロアリアルであり；

(c) R^2 および $R^{2'}$ は、それらの介在原子と一緒にあって、ベンゾ、ピリド、ピリミド、または必要に応じて、-ハロ、-N(R⁴)₂、-C₁₋₄アルキル、-C₁₋₄ハロアルキル、-NO₂、-O(C₁₋₄アルキル)、-CO₂(C₁₋₄アルキル)、-CN、-SO₂(C₁₋₄アルキル)、-SO₂NH₂、-OC(O)NH₂、-NH₂SO₂(C₁₋₄アルキル)、-NHC(O)(C₁₋₄アルキル)、-C(O)NH₂、または-CO(C₁₋₄アルキル)で置換された、部分的に不飽和の6員環の炭素環式環を形成し、ここで、(C₁₋₄アルキル)は、直鎖、分枝、または環式アルキル基であり；そして

10

20

30

40

50

(d) 環Dは、オキソまたはR⁵により置換され、ここで、各R⁵は、独立して、-C1、-F、-CN、-CF₃、-NH₂、-NH(C₁₋₄脂肪族)、-N(C₁₋₄脂肪族)₂、-O(C₁₋₄脂肪族)、(C₁₋₄脂肪族)、および-CO₂(C₁₋₄脂肪族)から選択される。

【0192】

式Vの代表的化合物は、以下の表4に示される。

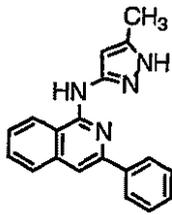
【0193】

(表4)

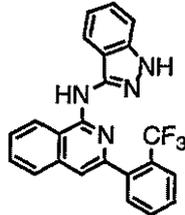
【0194】

【表4】

10



V-1

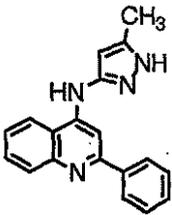


V-2

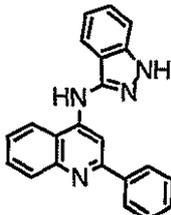


V-3

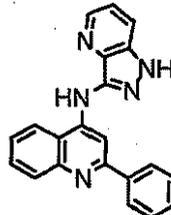
20



V-4



V-5

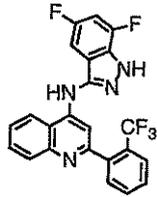


V-6

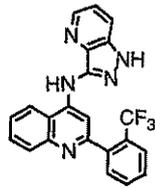
30



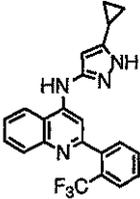
V-7



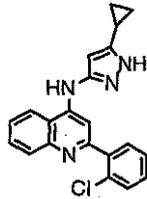
V-8



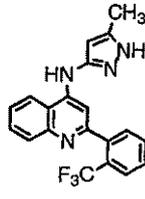
V-9



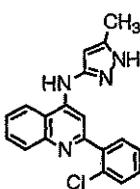
V-10



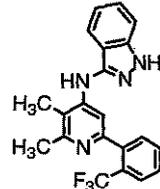
V-11



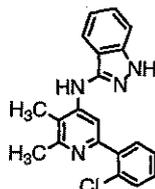
V-12



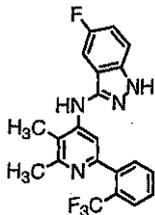
V-13



V-14



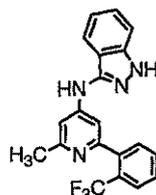
V-15



V-16



V-17



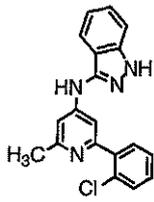
V-18

10

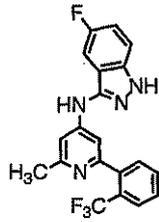
20

30

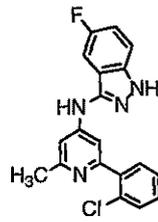
40



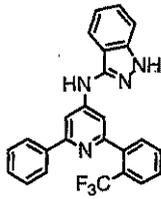
V-19



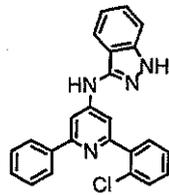
V-20



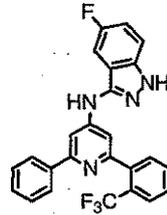
V-21



V-22

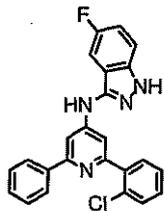


V-23

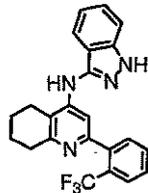


V-24

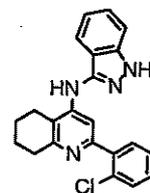
10



V-25

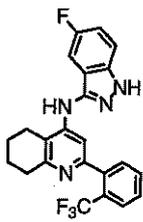


V-26

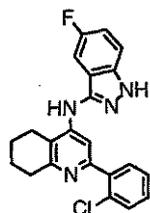


V-27

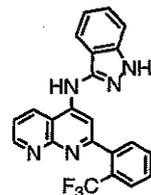
20



V-28



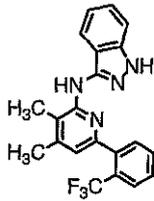
V-29



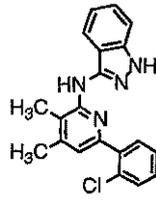
V-30

30

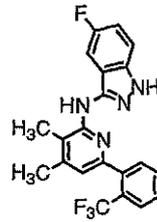
40



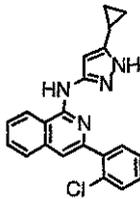
V-31



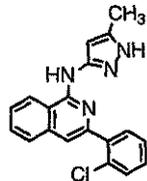
V-32



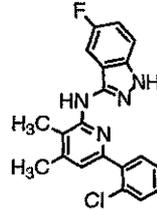
V-33



V-34



V-35

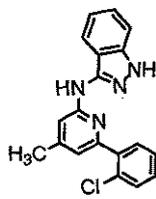


V-36

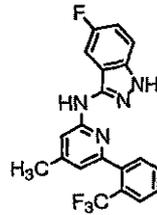
10



V-37

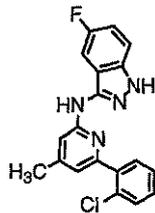


V-38

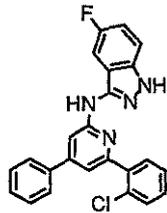


V-39

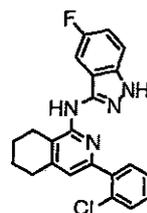
20



V-40



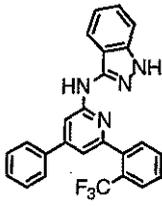
V-41



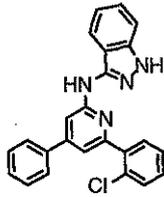
V-42

30

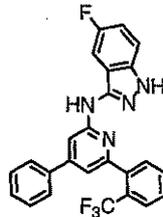
40



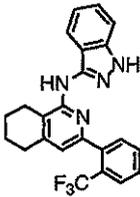
V-43



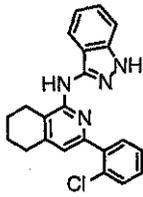
V-44



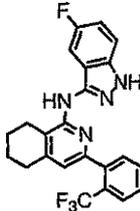
V-45



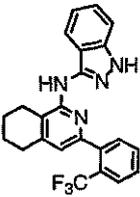
V-46



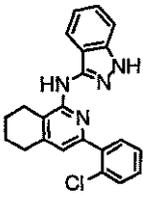
V-47



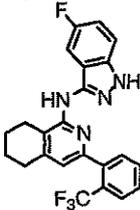
V-48



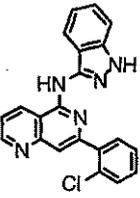
V-49



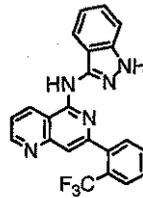
V-50



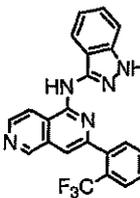
V-51



V-52



V-53



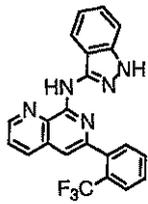
V-54

10

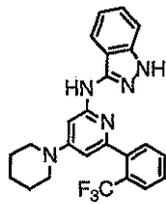
20

30

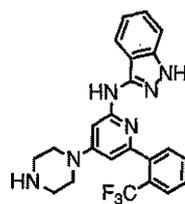
40



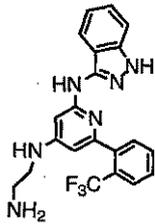
V-55



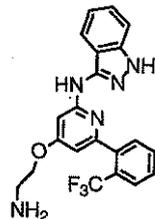
V-56



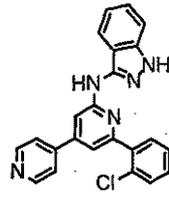
V-57



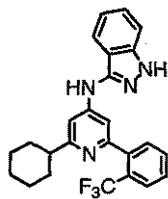
V-58



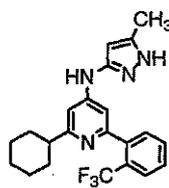
V-59



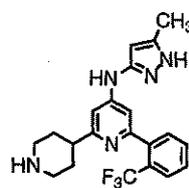
V-60



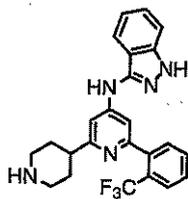
V-61



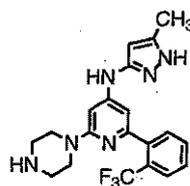
V-62



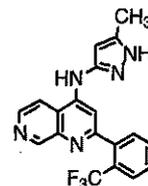
V-63



V-64

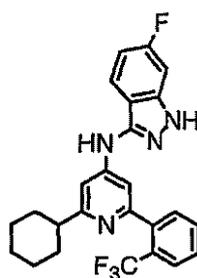


V-65



V-66

-123-



V-67



V-68

10

20

30

40

50

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

【0195】

本発明の1つの局面は、患者においてGSK-3活性を阻害する方法に関する。この方法は、患者に、式Vの化合物を含む治療上有効量の組成物を投与する工程を包含する。

【0196】

別の局面は、GSK-3インヒビターでの処置により緩和される疾患を処置する方法に関する。この方法は、このような処置を必要とする患者に、式Vの化合物を含む治療上有効量の組成物を投与する工程を包含する。

【0197】

別の局面は、グリコゲン合成を増強することおよび/または血中グルコースレベルを低下させることを必要とする患者において、グリコゲン合成を増強する方法および/または血中グルコースレベルを低下させる方法に関する。この方法は、この患者に、式Vの化合物を含む治療上有効量の組成物を投与する工程を包含する。この方法は特に、糖尿病患者に有用である。

【0198】

別の局面は、過剰リン酸化タンパク質の産生を阻害することを必要とする患者において、過剰リン酸化タンパク質の産生を阻害する方法に関する。この方法は、この患者に、式Vの化合物を含む治療上有効量の組成物を投与する工程を包含する。この方法は特に、アルツハイマー病の進行を止めるかまたは緩徐化するにおいて有用である。

【0199】

別の局面は、 τ -カテニンのリン酸化を阻害することを必要とする患者において、 τ -カテニンのリン酸化を阻害する方法に関する。この方法は、この患者に、式Vの化合物を含む治療上有効量の組成物を投与する工程を包含する。この方法は特に、精神分裂病を処置するために有用である。

【0200】

本発明の1つの局面は、患者において、Aurora活性を阻害する方法に関する。この方法は、患者に、式Vの化合物を含む治療上有効量の組成物を投与する工程を包含する。

【0201】

別の局面は、Auroraインヒビターでの処置により緩和される疾患を処置する方法に関する。この方法は、このような処置を必要とする患者に、式Vの化合物を含む治療上有効量の組成物を投与する工程を包含する。この方法は特に、癌（例えば、結腸癌、卵巣癌、および乳癌）を処置するために有用である。

【0202】

本発明の1つの局面は、患者において、CDK-2活性を阻害する方法に関する。この方法は、患者に、式Vの化合物を含む治療上有効量の組成物を投与する工程を包含する。

【0203】

別の局面は、CDK-2インヒビターでの処置により緩和される疾患を処置する方法に関する。この方法は、このような処置を必要とする患者に、式Vの化合物を含む治療上有効量の組成物を投与する工程を包含する。この方法は特に、癌、アルツハイマー病、再狭窄、新脈管形成、糸球体腎炎、サイトメガロウイルス、HIV、ヘルペス、乾癬、アテローム性動脈硬化症、脱毛症、および自己免疫疾患（例えば、慢性関節リウマチ）を処置するために有用である。

【0204】

別の方法は、生物学的サンプル中においてGSK-3活性、Aurora活性、またはCDK-2活性を阻害することに関する。この方法は、生物学的サンプルを、GSK-3、AuroraまたはCDK-2を阻害するために有効な量で、式VのGSK-3インヒビターもしくはAuroraインヒビターまたはそれらの薬学的組成物と接触させる工程を包含する。

【0205】

10

20

30

40

50

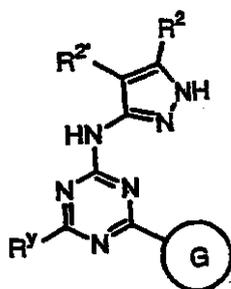
GSK-3、AuroraもしくはCDK-2の阻害に関する上述の各方法、またはそれにより緩和される疾患の処置は、好ましくは、上記のような式Vの好ましい化合物で実施される。

【0206】

本発明の別の実施形態は、以下の式VIの化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関する：

【0207】

【化26】



VI

10

ここで、

Gは、環Cまたは環Dであり；

環Cは、フェニル環、ピリジニル環、ピリミジニル環、ピリダジニル環、ピラジニル環、または1, 2, 4-トリアジニル環から選択され、ここで、該環Cは、-R¹から独立して選択される1つまたは2つのオルト置換基を有し、環C上の任意の置換可能な非オルト炭素位置が、-R⁵によって独立して置換され、そして環C上の2つの隣接する置換基が、必要に応じて、それらの間に介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄または窒素から選択される0~3個のヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の5~6員の環を形成し、該縮合環は、必要に応じて、ハロ、オキソ、または-R⁸によって置換されており；

20

環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5~7員の単環式環または8~10員の二環式環であり、該ヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される、1~4個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環Dは、任意の置換可能な環炭素において、オキソまたは-R⁵によって置換されており、そして任意の置換可能な環窒素において、-R⁴によって置換されており、但し、環Dが6員のアリール環またはヘテロアリール環である場合、-R⁵は、環Dの各オルト炭素位置において、水素であり；

30

R¹は、-ハロ、-CN、-NO₂、T-V-R⁶、フェニル、5~6員のヘテロアリール環、5~6員のヘテロシクリル環、またはC₁~₆脂肪族基から選択され、該フェニル環、ヘテロアリール環、およびヘテロシクリル環は、各々必要に応じて、3つまでの基によって置換されており、該基は、ハロ、オキソ、または-R⁸から独立して選択され、該C₁~₆脂肪族基は、必要に応じて、ハロ、シアノ、ニトロ、または酸素によって置換されているか、あるいはR¹および隣接する置換基は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、環Cに縮合した該環を形成し；

40

R^Yは、T-R³であり；

Tは、原子価結合またはC₁~₄アルキリデン鎖であり；

R²およびR^{2'}は独立して、-R、-T-W-R⁶から選択されるか、またはR²およびR^{2'}は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から選択される0~3個の環ヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の5~8員の環を形成し、ここでR²およびR^{2'}によって形成されるこの縮合環上の置換可

50

能な各炭素は、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ または $-V-R^6$ によって置換されており、そして R^2 および $R^{2'}$ によって形成されるこの環上の任意の置換可能な炭素は、 R^4 で置換されており；

$R^{3'}$ は、 C_{1-6} 脂肪族環、 C_{3-10} カルボシクリル環、 C_{6-10} アリール環、5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロアリール環、または 5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換された基であり；

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

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-CON(R^7)_2$ 、もしくは $-SO_2R^7$ から独立して選択されるか、または同一の窒素上の 2 つの R^4 が一緒になって、5 ~ 8 員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各 R^5 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、もしくは $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択されるか、または R^5 および隣接する置換基は、これらの間に介在する原子と一緒に、環 C に縮合した該環を形成し；

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

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

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

各 R^7 は、水素、もしくは必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素上の 2 つの R^7 基は、該窒素と一緒に、5 ~ 8 員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；ならびに

各 R^8 は、必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-N(R^6)N(R^6)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CON(R^6)_2$ 、または $-CO_2R^6$ から独立して選択される。

【0208】

式 VI の好ましい R^y 基は、 $T-R^{3'}$ を含み、ここで T は原子価結合またはメチレンであり、そして $R^{3'}$ は、 C_{1-6} 脂肪族環、 C_{3-10} カルボシクリル環、 C_{6-10} ア

10

20

30

40

50

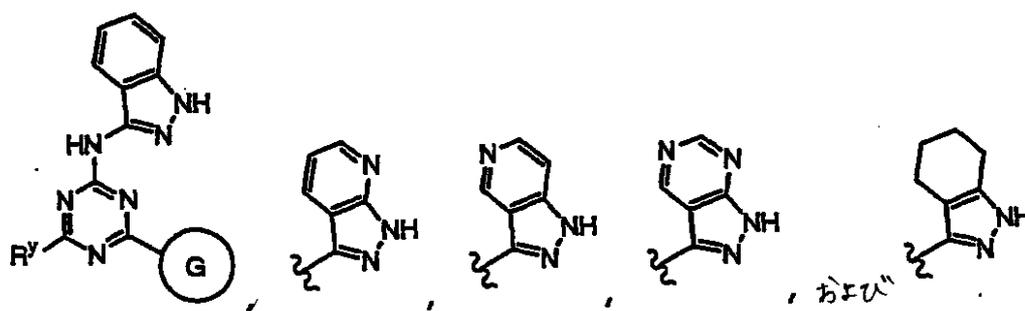
リール環、5～10個の環原子を有するヘテロアリアル環、または5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換された基である。好ましい R^3 基は、 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル環、フェニル環、または5～6員のヘテロアリアル環もしくはヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換された基である。好ましい R^y の例としては、2-ピリジル、4-ピリジル、ピペリジニル、モルホリニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、および必要に応じて置換されたフェニル（例えば、フェニルまたはハロ置換フェニル）が挙げられる。

【0209】

式VIの R^2 および R^2 基は一緒になって縮合環を形成し得、これにより、ピラゾール環を含む二環式環系を与える。好ましい縮合環としては、ベンゾ環、ピリド環、ピリミド環、および部分的に不飽和の6員のカルボシクロ環が挙げられる。これらは、ピラゾールを含む二環式環系を有する以下の式VIの化合物において例示される。

【0210】

【化27】



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

【0211】

ピラゾール環系が単環式である場合、式VIの好ましい R^2 基としては、水素、 C_{1-4} 脂肪族、
アルコキシカルボニル、(非)置換フェニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、
アミノカルボニル、モノ-またはジアルキルアミノカルボニル、アミノアルキル、
アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、フェニルアミノカルボニル、
および(N-ヘテロシクリル)カルボニルが挙げられる。このような好ましい R^2 置換基
の例としては、以下が挙げられる：メチル、シクロプロピル、エチル、イソプロピル、
プロピル、t-ブチル、シクロペンチル、フェニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 CH_2OH
、 CH_2OCH_3 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$ 、
 $CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2NHCOC(CH_3)_3$ 、 $CONHCH(CH_3)_2$ 、
 $CONHCH_2CH=CH_2$ 、 $CONHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $CONHCH_2Ph$ 、 $CONH$ (シクロヘキシル)、
 $CON(Et)_2$ 、 $CON(CH_3)CH_2Ph$ 、 $CONH(n-C_3H_7)$ 、 $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$ 、
 $CONHCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CON(n-C_3H_7)_2$ 、 CO (3-メトキシメチルピロリジン-1-イル)、
 $CONH$ (3-トリル)、 $CONH$ (4-トリル)、 $CONHCH_3$ 、 CO (モルホリン-1-イル)、
 CO (4-メチルピペラジン-1-イル)、 $CONHCH_2CH_2OH$ 、 $CONH_2$ 、および CO (ピペリジン-1-イル)。
好ましい R^2 基は水素である。

【0212】

Gが環Cである場合、好ましい式VIの環C基は、フェニルおよびピリジニルである。環

10

20

30

40

50

C上の2つの隣接する置換基が一緒になって縮合環を形成する場合、環Cは、二環式環系に含まれる。好ましい縮合環は、ベンゾ環またはピリド環を含む。このような環は、好ましくは、環Cのオルトおよびメタの位置で縮合される。好ましい二環式環C系の例としては、ナフチルおよびイソキノリニルが挙げられる。好ましいR¹基としては、以下が挙げられる：ハロ、必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族基、フェニル、-COR⁶、-OR⁶、-CN、-SO₂R⁶、-SO₂NH₂、-N(R⁶)₂、-CO₂R⁶、-CONH₂、-NHCOR⁶、-OC(O)NH₂、または-NHSO₂R⁶。R¹が必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族基である場合、必要に応じた最も好ましい置換基はハロゲンである。好ましいR¹基としては、以下が挙げられる：-CF₃、-Cl、-F、-CN、-COCH₃、-OCH₃、-OH、-CH₂CH₃、-OCH₂CH₃、-CH₃、-CF₂CH₃、シクロヘキシル、t-ブチル、イソプロピル、シクロプロピル、-C(CH₃)₂、-C(CH₃)₂CH₃、-SO₂CH₃、-SO₂NH₂、-N(CH₃)₂、-CO₂CH₃、-CONH₂、-NHC(O)CH₃、-OC(O)NH₂、-NHSO₂CH₃、および-OCF₃。

10

【0213】

環Cにおいて、R⁵置換基が存在する場合、好ましいR⁵置換基としては、以下が挙げられる：-ハロ、-CN、-NO₂、-N(R⁴)₂、必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族基、-OR、-C(O)R、-CO₂R、-CONH(R⁴)、-N(R⁴)COR、-SO₂N(R⁴)₂、および-N(R⁴)SO₂Rが挙げられる。より好ましいR⁵置換基としては、以下が挙げられる：-Cl、-F、-CN、-CF₃、-NH₂、-NH(C₁₋₄脂肪族)、-N(C₁₋₄脂肪族)₂、-O(C₁₋₄脂肪族)、C₁₋₄脂肪族、および-CO₂(C₁₋₄脂肪族)。このような好ましいR⁵置換基の例としては、以下が挙げられる：-Cl、-F、-CN、-CF₃、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、-OEt、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、t-ブチル、および-CO₂Et。

20

【0214】

Gが環Dである場合、式VIの環Dの好ましい単環式環としては、以下が挙げられる：飽和および不飽和のフェニル環、ピリジニル環、ペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、およびモルホリニル環。環D上の2つの隣接する置換基が一緒になって縮合環を形成する場合、環D系は二環式である。式VIの環Dの好ましい二環式環としては、以下が挙げられる：1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル、イソキノリニル、キノリニル、およびナフチル。より好ましい二環式環D系の例としては、ナフチルおよびイソキノリニルが挙げられる。

30

【0215】

式VIの環Dにおける好ましい置換基は、以下のうちの1つ以上を含む：ハロ、オキソ、CN、-NO₂、-N(R⁴)₂、-CO₂R、-CONH(R⁴)、-N(R⁴)COR、-SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、-SR、-OR、-C(O)R、または5~6員のヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリールもしくはC₁₋₆脂肪族から選択される置換基もしくは非置換基。より好ましい環Dの置換基としては、以下が挙げられる：-ハロ、-CN、-オキソ、-SR、-OR、-N(R⁴)₂、-C(O)R、または5~6員のヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリールもしくはC₁₋₆脂肪族から選択される置換基もしくは非置換基。環Dの置換基の例としては、以下が挙げられる：-OH、フェニル、メチル、CH₂OH、CH₂CH₂OH、ピロリジニル、OPh、CF₃、C(CH₃)₂、Cl、Br、F、I、NH₂、C(O)CH₃、i-プロピル、tert-ブチル、SEt、OMe、N(Me)₂、メチレンジオキシ、およびエチレンジオキシ。

40

【0216】

好ましい式VIの化合物は、以下からなる群より選択される1つ以上の特徴、より好ましくはすべての特徴を有する：

50

(a) 環Cが、必要に応じて - R⁵ によって置換された、フェニル環またはピリジニル環から選択される。ここで環Cおよび環C上の2つの隣接する置換基は、二環式環系を形成し、この二環式環系は、ナフチル環、キノリニル環またはイソキノリニル環から選択され、そしてR¹は、- 八口、必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族基、フェニル、- CO R⁶、- OR⁶、- CN、- SO₂ R⁶、- SO₂ NH₂、- N(R⁶)₂、- CO₂ R⁶、- CONH₂、- NHCO R⁶、- OC(O)NH₂または- NHSO₂ R⁶であるか；または環Dは、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、モルホリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル環、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリル環、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される、必要に応じて置換された環である；

(b) R^yはT-R^{3'}であり、ここでTは原子価結合またはメチレンであり；ならびに

(c) R^{2'}は水素であり、そしてR²は、水素、またはアリール、ヘテロアリール、もしくはC₁₋₆脂肪族基から選択される置換基もしくは非置換基であるか、あるいはR²およびR^{2'}は、それらの間に介在する原子と一緒に、置換または非置換のベンゾ環、ピリド環、ピリミド環または部分的に不飽和の6員のカルボシクロ環を形成する。

10

【0217】

より好ましい式VIの化合物は、以下からなる群より選択される1つ以上の特徴、より好ましくはすべての特徴を有する：

(a) 環Cが、必要に応じて - R⁵ によって置換された、フェニル環またはピリジニル環から選択される。ここで環Cおよび環C上の2つの隣接する置換基は、二環式環系を形成し、この二環式環系はナフチル環であり、そしてR¹は、- 八口、C₁₋₆八口脂肪族基、C₁₋₆脂肪族基、フェニル、もしくは- CNであるか；または環Dは、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、モルホリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル環、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリル環、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される、必要に応じて置換された環である；

20

(b) R^yはT-R^{3'}であり、ここでTは原子価結合またはメチレンであり、そしてR^{3'}は、C₁₋₆脂肪族環、C₃₋₆カルボシクリル環、C₆₋₁₀アリール環、5~10個の環原子を有するヘテロアリール環、または5~10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換された基であり；

30

(c) R^{2'}は水素であり、そしてR²は、水素、またはアリールもしくはC₁₋₆脂肪族基から選択される置換基もしくは非置換基であるか、あるいはR²およびR^{2'}は、それらの間に介在する原子と一緒に、置換または非置換のベンゾ環、ピリド環、ピリミド環または部分的に不飽和の6員のカルボシクロ環を形成し；ならびに

(d) 環Dは、オキソまたはR⁵により置換され、ここでR⁵は、独立して、- 八口、- CN、- NO₂、- N(R⁴)₂、必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族基、- OR、- C(O)R、- CO₂R、- CONH(R⁴)、- N(R⁴)COR、- SO₂N(R⁴)₂、または- N(R⁴)SO₂Rから選択される。

40

【0218】

さらにより好ましい式VIの化合物は、以下からなる群より選択される1つ以上の特徴、より好ましくはすべての特徴を有する：

(a) R^yはT-R^{3'}であり、ここでTは原子価結合またはメチレンであり、そしてR^{3'}は、C₁₋₄脂肪族環、C₃₋₆カルボシクリル環、フェニル、または5~6員のヘテロアリール環もしくはヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換された基であり；

(b) 環Cが、必要に応じて - R⁵ によって置換された、フェニル環またはピリジニル環である。ここで環Cおよび環C上の2つの隣接する置換基は、二環式環系を形成し、この二環式環系はナフチル環であり、そしてR¹は、- 八口、必要に応じて八口ゲンで置換さ

50

れた C_{1-4} 八口脂肪族基、もしくは $-CN$ であるか；または環 D は、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、モルホリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される、必要に応じて置換された環であり；

(c) R^2 および $R^{2'}$ は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、 $-H$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ 八口アルキル、 $-NO_2$ 、 $-O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、または $-CO(C_{1-4}$ アルキル) (ここで $(C_{1-4}$ アルキル) は、直鎖状、分枝状または環状のアルキル基である) で必要に応じて置換された、ベンゾ環、ピリド環、ピリミド環、または部分的に不飽和の 6 員カルボシクロ環を形成し；

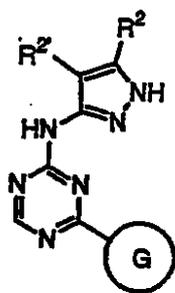
(d) 環 D は、オキソまたは R^5 により置換され、ここで各 R^5 は、独立して、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $-N(C_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ 、 $-O(C_{1-4}$ 脂肪族)、 C_{1-4} 脂肪族、および $CO_2(C_{1-4}$ 脂肪族) から選択される。

【0219】

本発明の別の実施形態は、以下の式 VI a の化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関する；

【0220】

【化28】



VIa

ここで、

G は、環 C または環 D であり；

環 C は、フェニル環、ピリジニル環、ピリミジニル環、ピリダジニル環、ピラジニル環、または 1, 2, 4-トリアジニル環から選択され、ここで、該環 C は、 $-R^1$ から独立して選択される 1 つまたは 2 つのオルト置換基を有し、環 C 上の任意の置換可能な非オルト炭素位置が、 $-R^5$ によって独立して置換され、そして環 C 上の 2 つの隣接する置換基が、必要に応じて、それらの間に介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄または窒素から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の 5 ~ 6 員の環を形成し、該縮合環は、必要に応じて、八口、オキソ、または $-R^8$ によって置換されており；

環 D は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5 ~ 7 員の単環式環または 8 ~ 10 員の二環式環であり、該ヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される、1 ~ 4 個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環 D は、任意の置換可能な環炭素において、オキソまたは $-R^5$ によって置換されており、そして任意の置換可能な環窒素において、 $-R^4$ によって置換されており、但し、環 D が 6 員のアリール環またはヘテロアリール環である場合、 $-R^5$ は、環 D の各オルト炭素位置において、水素であり；

10

20

30

40

50

R¹ は、-ハロ、-CN、-NO₂、T-V-R⁶、フェニル、5～6員のヘテロアリアル環、5～6員のヘテロシクリル環、またはC₁～₆脂肪族基から選択され、該フェニル環、ヘテロアリアル環、およびヘテロシクリル環は、各々必要に応じて、3つまでの基によって置換されており、該基は、ハロ、オキソ、または-R⁸から独立して選択され、該C₁～₆脂肪族基は、必要に応じて、ハロ、シアノ、ニトロ、または酸素によって置換されているか、あるいはR¹および隣接する置換基は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、環Cに縮合した該環を形成し；

Tは、原子価結合またはC₁～₄アルキリデン鎖であり；

R²およびR^{2'}は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の5～8員の環を形成し、ここでR²およびR^{2'}によって形成されるこの縮合環上の置換可能な各炭素は、ハロ、オキソ、-CN、-NO₂、-R⁷または-V-R⁶によって置換されており、そしてR²およびR^{2'}によって形成されるこの環上の任意の置換可能な炭素は、R⁴で置換されており；

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

各R⁴は、-R⁷、-COR⁷、-CO₂（必要に応じて置換されたC₁～₆脂肪族）、-CON(R⁷)₂、もしくは-SO₂R⁷から独立して選択されるか、または同一の窒素上の2つのR⁴が一緒になって、5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリアル環を形成し；

各R⁵は、-R、ハロ、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-SO₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁴)₂、-SO₂N(R⁴)₂、-OC(=O)R、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂（必要に応じて置換されたC₁～₆脂肪族）、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁴)CON(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、もしくは-OC(=O)N(R⁴)₂から独立して選択されるか、またはR⁵および隣接する置換基は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、環Cに縮合した該環を形成し；

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

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

各R⁶は、水素、必要に応じて置換されたC₁～₄脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素原子上の2つのR⁶基は、該窒素原子と一緒にあって、5～6員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリアル環を形成し；

各R⁷は、水素、もしくは必要に応じて置換されたC₁～₆脂肪族基から独立して選択さ

10

20

30

40

50

れるか、または同一の窒素上の2つの R^7 は、該窒素と一緒にあって、5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリアル環を形成し；

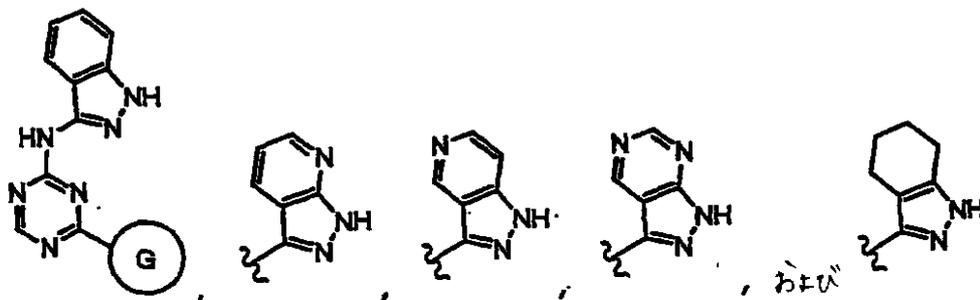
各 R^8 は、必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-N(R^6)N(R^6)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CON(R^6)_2$ 、または $-CO_2R^6$ から独立して選択される。

【0221】

式V i aの R^2 および $R^{2'}$ 基によって形成される好ましい環としては、ベンゾ環、ピリド環、ピリミド環、および部分的に不飽和の6員のカルボシクロ環が挙げられる。これらは、ピラゾールを含む二環式環系を有する以下の式V I aの化合物において例示される。

【0222】

【化29】



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

【0223】

Gが環Cである場合、好ましい式V I aの環C基は、フェニルおよびピリジニルである。環C上の2つの隣接する置換基が一緒になって縮合環を形成する場合、環Cは、二環式環系に含まれる。好ましい縮合環は、ベンゾ環またはピリド環を含む。このような環は、好ましくは、環Cのオルトおよびメタの位置で縮合される。好ましい二環式環C系の例としては、ナフチルおよびイソキノリニルが挙げられる。好ましい R^1 基としては、以下が挙げられる：八口、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、フェニル、 $-COR^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHCOR^6$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、または $-NH_2SO_2R^6$ 。 R^1 が必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基である場合、必要に応じた最も好ましい置換基はハロゲンである。好ましい R^1 基の例としては、以下が挙げられる： $-CF_3$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-COCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、シクロヘキシル、*t*-ブチル、イソプロピル、シクロプロピル、 $-C(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2CH_3$ 、および $-OCF_3$ 。

【0224】

環Cにおいて、 R^5 置換基が存在する場合、好ましい R^5 置換基としては、以下が挙げられる： - 八口、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、および $-N(R^4)SO_2R$ が挙げられる。より好ましい R^5 置換基としては、以下が挙げられる： $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $-N(C_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ 、 $-O(C_{1-4}$ 脂肪族)、 C_{1-4}

10

20

30

40

50

脂肪族、および $-CO_2$ (C_{1-4} 脂肪族)。このような好ましい R^5 置換基の例としては、以下が挙げられる： $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、 $-OEt$ 、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、 t -ブチル、および $-CO_2Et$ 。

【0225】

Gが環Dである場合、式V I aの環Dの好ましい単環式環としては、以下が挙げられる：置換および非置換のフェニル環、ピリジニル環、ペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、およびモルホリニル環。環D上の2つの隣接する置換基が一緒になって縮合環を形成する場合、環D系は二環式である。式V I aの環Dの好ましい二環式環としては、以下が挙げられる：1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、イソキノリニル、キノリニル、およびナフチル。より好ましい二環式環D系の例としては、ナフチルおよびイソキノリニルが挙げられる。

10

【0226】

式V i aの環Dにおける好ましい置換基は、以下のうちの1つ以上を含む：ハロ、オキソ、 CN 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、または5~6員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリアルもしくは C_{1-6} 脂肪族から選択される置換基もしくは非置換基。より好ましい環Dの置換基としては、以下が挙げられる： $-ハロ$ 、 $-CN$ 、 $-オキソ$ 、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R$ 、または5~6員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリアルもしくは C_{1-6} 脂肪族から選択される置換基もしくは非置換基。環Dの置換基の例としては、以下が挙げられる： $-OH$ 、フェニル、メチル、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、ピロリジニル、 OPh 、 CF_3 、 C 、 Cl 、 Br 、 F 、 I 、 NH_2 、 $C(O)CH_3$ 、 i -プロピル、 $tert$ -ブチル、 SEt 、 OMe 、 $N(Me)_2$ 、メチレンジオキシ、およびエチレンジオキシ。

20

【0227】

好ましい式V I aの化合物は、以下からなる群より選択される1つ以上の特徴、より好ましくはすべての特徴を有する：

(a) 環Cが、必要に応じて $-R^5$ によって置換された、フェニル環またはピリジニル環から選択される。ここで環Cおよび環C上の2つの隣接する置換基は、二環式環系を形成し、この二環式環系は、ナフチル環、キノリニル環またはイソキノリニル環から選択され、そして R^1 は、 $-ハロ$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、フェニル、 $-COR^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHCO R^6$ 、 $-OC(O)NH_2$ または $-NH SO_2R^6$ であるか；または環Dは、フェニル環、ピリジニル環、ペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、モルホリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル環、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリル環、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される、必要に応じて置換された環である；ならびに

30

(b) R^2 および $R^{2'}$ は、それらの間に介在する原子と一緒に、置換または非置換のベンゾ環、ピリド環、ピリミド環または部分的に不飽和の6員のカルボシクロ環を形成する。

40

【0228】

式V I aのより好ましい化合物は、以下からなる群から選択される特徴の1個以上、およびより好ましくは全てを有する：

(a) 環Cは、必要に応じて $-R^5$ によって置換されたフェニルまたはピリジニル環であり、ここで、環Cとその上の2個の隣接した置換基が二環式環系を形成する場合、この二環式系はナフチル環系であり、そして R^1 は $-ハロ$ 、 C_{1-6} ハロ脂肪族基、 C_{1-6} 脂

50

肪族基、フェニル、または - CN であり；あるいは環 D は、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル、2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドリル、2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドリル、イソキノリニル、キノリニル、またはナフチルから選択される必要に応じて置換された環である；

(b) R^2 および $R^{2'}$ は、それらの介在する原子を一緒になって、- 八口、- $N(R^4)_2$ 、- C_{1-4} アルキル、- C_{1-4} ハロアルキル、- NO_2 、- $O(C_{1-4}$ アルキル)、- $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、- CN、- $SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、- SO_2NH_2 、- $OC(O)NH_2$ 、- $NH_2SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、- $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、- $C(O)NH_2$ 、および - $CO(C_{1-4}$ アルキル) で必要に応じて置換された、ベンゾ、ピリド、ピリミドまたは部分的に不飽和の 6 員の炭素環式環を形成し、ここで、該 (C_{1-4} アルキル) は、直鎖、分枝鎖、または環式のアシル基である；および

(c) 環 D は、オキソまたは R^5 によって置換され、ここで、各 R^5 は、独立して、- 八口、- CN、- NO_2 、- $N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、- OR、- $C(O)R$ 、- CO_2R 、- $CONH(R^4)$ 、- $N(R^4)COR$ 、- $SO_2N(R^4)_2$ 、または - $N(R^4)SO_2R$ から選択される。

【0229】

式 VI a のなおより好ましい化合物は、以下からなる群から選択される特徴の 1 個以上、およびより好ましくは全てを有する；

(a) 環 C は、必要に応じて - R^5 によって置換されたフェニルまたはピリジニル環であり、ここで、環 C とその上の 2 個の隣接した置換基が二環式環系を形成する場合、この二環式系はナフチル環系であり、そして R^1 は - 八口、必要に応じてハロゲンで置換された C_{1-4} 脂肪族基、または - CN であり；あるいは環 D は、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、キノリニル、またはナフチルから選択される必要に応じて置換された環である；

(b) R^2 および $R^{2'}$ は、それらの介在する原子と一緒に、- 八口、- $N(R^4)_2$ 、- C_{1-4} アルキル、- C_{1-4} ハロアルキル、- NO_2 、- $O(C_{1-4}$ アルキル)、- $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、- CN、- $SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、- SO_2NH_2 、- $OC(O)NH_2$ 、- $NH_2SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、- $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、- $C(O)NH_2$ 、または - $CO(C_{1-4}$ アルキル) で必要に応じて置換された、ベンゾ、ピリド、または部分的に不飽和の 6 員の炭素環式環を形成し、ここで、該 (C_{1-4} アルキル) は、直鎖、分枝鎖、または環式のアシル基である；および

(d) 環 D は、オキソまたは R^5 によって置換され、ここで、各 R^5 は、独立して、- Cl、- F、- CN、- CF_3 、- NH_2 、- $NH(C_{1-4}$ 脂肪族)、- $N(C_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ 、- $O(C_{1-4}$ 脂肪族)、 C_{1-4} 脂肪族、および - $CO_2(C_{1-4}$ 脂肪族) から選択される。

【0230】

式 VI および IV a の代表的な化合物は、以下の表 5 に記載される。

(表 5)

【0231】

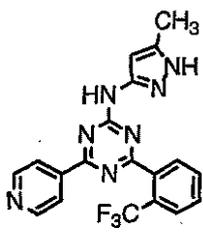
【表 5】

10

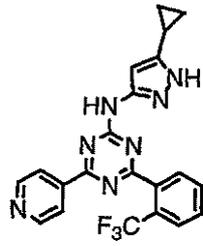
20

30

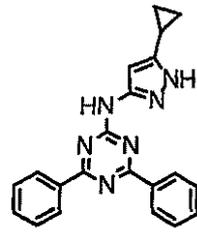
40



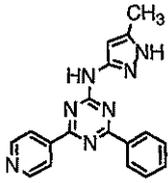
VI-1



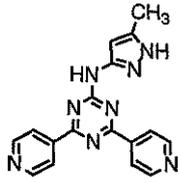
VI-2



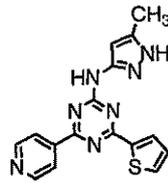
VI-3



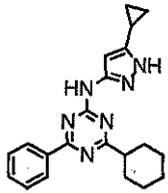
VI-4



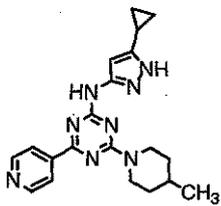
VI-5



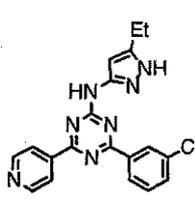
VI-6



VI-7

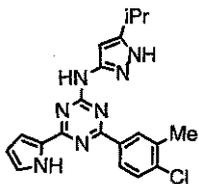


VI-8

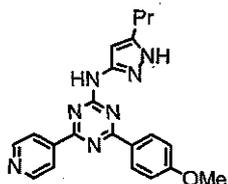


VI-9

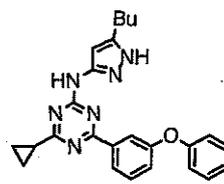
10



VI-10

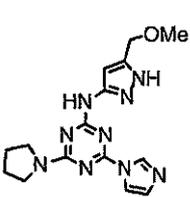


VI-11

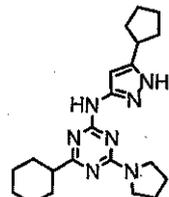


VI-12

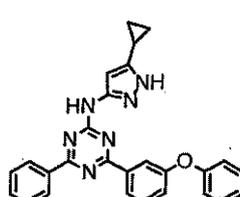
20



VI-13



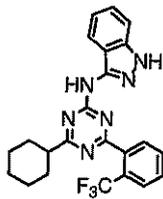
VI-14



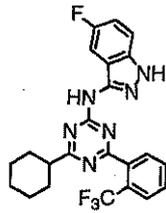
VI-15

30

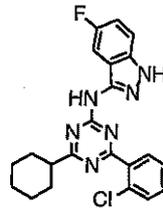
40



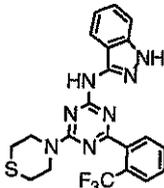
VI-16



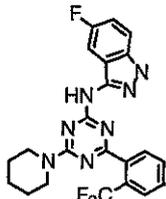
VI-17



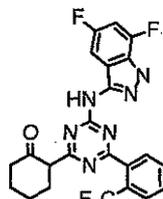
VI-18



VI-19

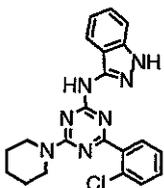


VI-20

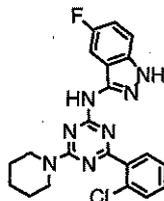


VI-21

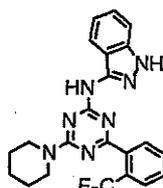
10



VI-22

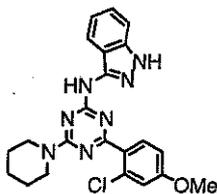


VI-23

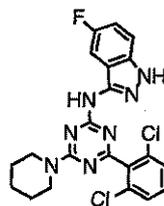


VI-24

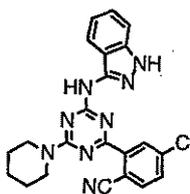
20



VI-25



VI-26



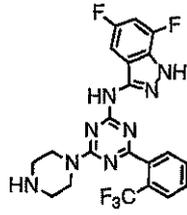
VI-27

30

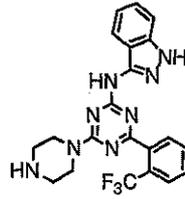
40



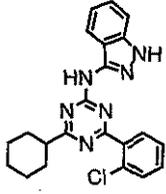
VI-28



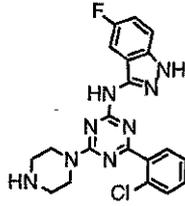
VI-29



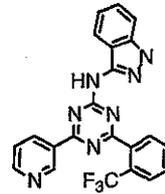
VI-30



VI-31

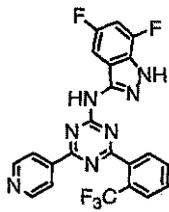


VI-32

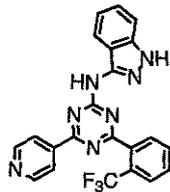


VI-33

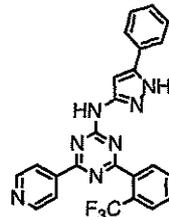
10



VI-34

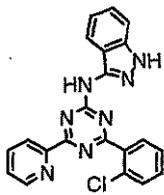


VI-35

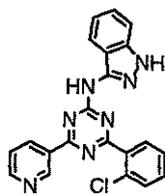


VI-36

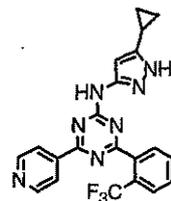
20



VI-37



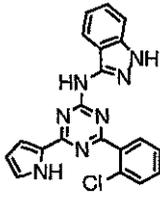
VI-38



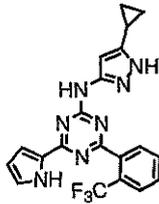
VI-39

30

40



VI-40



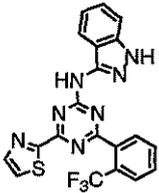
VI-41



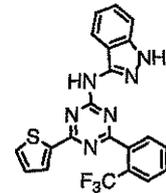
VI-42



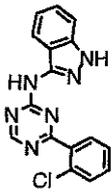
VI-43



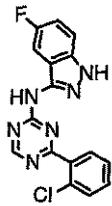
VI-44



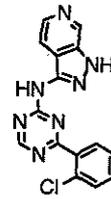
VI-45



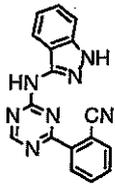
VIa-1



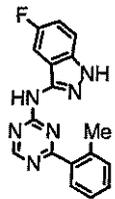
VIa-2



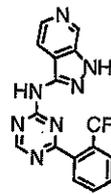
VIa-3



VIa-4



VIa-5



VIa-6

10

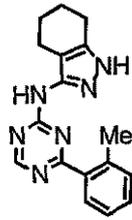
20

30

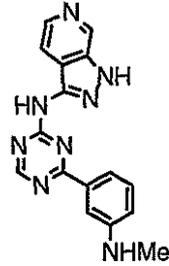
40



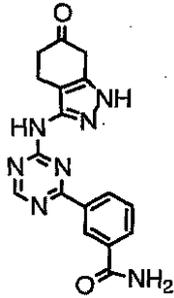
VIa-7



VIa-8



VIa-9



VIa-10



VIa-11



VIa-12

別の実施形態において、本発明は、式VIまたはVIaの化合物および薬学的に受容可能な担体を含む組成物を提供する。

【0232】

本発明の1局面は、患者におけるGSK-3活性を阻害する方法に関し、上記方法は、式VIまたはVIaの化合物を含む治療的有效量の組成物を患者に投与する工程を包含する。

【0233】

別の局面は、GSK-3インヒビターを用いる処置によって緩和される疾患を処置する方法に関し、上記方法は、式VIまたはVIaの化合物を含む治療的有效量の組成物を、このような処置を必要とする患者に投与する工程を包含する。

【0234】

別の局面は、それらを必要とする患者においてグリコーゲン合成を促進しおよび/またはグルコースの血液レベルを減少させる方法に関し、上記方法は、式VIまたはVIaの化合物を含む治療的有效量の組成物を上記患者に投与する工程を包含する。この方法は、糖尿病の患者にとって特に有用である。

【0235】

別の局面は、それらを必要とする患者において過剰にリン酸化したTauタンパク質の産生を阻害する方法に関し、上記方法は、式VIまたはVIaの化合物を含む治療的有效量の組成物を上記患者に投与する工程を包含する。この方法は、アルツハイマー病の進行を停止するかまたは遅延するのに特に有効である。

【0236】

別の局面は、それらを必要とする患者において - カテニンのリン酸化を阻害する方法に関し、上記方法は、式VIまたはVIaの化合物を含む治療的有效量の組成物を上記患者に投与する工程を包含する。この方法は、精神分裂症を処置するのに特に有用である。

【0237】

本発明の1局面は、患者においてAurora活性を阻害する方法に関し、上記方法は、式VIまたはVIaの化合物を含む治療的有效量の組成物を患者に投与する工程を包含する。

【0238】

10

20

30

40

50

別の局面は、Auroraインヒビターを用いる処置によって緩和される疾患を処置する方法に関し、上記方法は、式VIまたはVIaの化合物を含む治療的有効量の組成物を、このような処置を必要とする患者に投与する工程を包含する。この方法は、結腸癌、卵巣癌、および胸部癌のような癌を処置するのに、特に有用である。

【0239】

本発明の1局面は、患者においてCDK-2活性を阻害する方法に関し、上記方法は、式VIまたはVIaの化合物を含む治療的有効量の組成物を患者に投与する工程を包含する。

【0240】

別の局面は、CDK-2インヒビターを用いる処置によって緩和される疾患を処置する方法に関し、上記方法は、式VIまたはVIaの化合物を含む治療的有効量の組成物を、このような処置を必要とする患者に投与する工程を包含する。この方法は、癌、アルツハイマー病、再狭窄、新脈管形成、糸球体腎炎、サイトメガロウイルス、HIV、ヘルペス、乾癬、アテローム性動脈硬化症、脱毛症、および慢性関節リウマチのような自己免疫疾患の処置に、特に有用である。

【0241】

別の方法は、生物学的サンプルにおけるGSK-3、Aurora、またはCDK-2活性の阻害に関し、上記方法は、上記生物学的サンプルを、GSK-3または式VIまたはVIaのAuroraインヒビターまたはその薬学的組成物と、GSK-3、AuroraまたはCDK-2を阻害するのに有効な量で接触させる工程を包含する。

【0242】

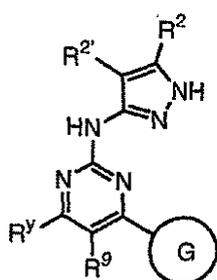
GSK-3、AuroraまたはCDK-2の阻害に関する上記方法の各々、あるいはそれによって緩和された疾患の処置は、上に記載されるように、好ましくは、式VIまたはVIaの好ましい化合物を用いて実施される。

【0243】

本発明の別の実施形態は、以下：

【0244】

【化30】



VII

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

Gは、環Cまたは環Dであり；

環Cは、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、または1, 2, 4-トリアジニル環から選択され、ここで、該環Cは、-R¹から独立して選択される1個または2個のオルト置換基を有し、環C上の任意の置換可能な非オルト炭素位置は、独立して-R⁵によって置換され、環C上の2個の隣接した置換基は、必要に応じて、それらの介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄または窒素から選択される0~3個のヘテロ原子を有し、融合し、かつ非置換または部分置換の、5~6員環を形成し、該融合した環は、必要に応じて、八員、オキソ、または-R⁸によって置換され；

環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5~7員の単環式環または8~10員の二環式環であり、該ヘテロアリール環または

10

20

30

40

50

ヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される1～4個の環ヘテロ原子を有し、ここで環Dは、任意の置換可能な環炭素において、オキソまたは $-R^5$ によって置換され、任意の置換可能な環窒素において、 $-R^4$ によって置換され、但し、環Dが6員のアリール環またはヘテロアリール環である場合、 $-R^5$ は、環Dの各オルト炭素位置において水素であり；

R^1 は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $T-V-R^6$ 、フェニル、5～6員のヘテロアリール環、5～6員のヘテロシクリル環、または C_{1-6} 脂肪族基から選択され、該フェニル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリル環の各々は、必要に応じて、 H 、オキソ、または $-R^8$ から独立して選択される3個までの基によって置換され、該 C_{1-6} 脂肪族基は、必要に応じて、 H 、シアノ、ニトロ、もしくは酸素で置換されるか、または R^1 および隣接した置換基はそれらの介在する原子と一緒に、環Cに融合される該環を形成し；

10

R^y は、水素または $T-R^{3'}$ であり；

Tは、原子価結合、水素、または C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

R^2 および $R^{2'}$ は、独立して、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ から選択されるか、または R^2 および $R^{2'}$ はそれらの介在する原子と一緒に、窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有し、融合しかつ5から8員の不飽和または部分不飽和の環を形成し、ここで、 R^2 および $R^{2'}$ によって形成される該融合された環の各置換可能な炭素は、 H 、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、または $-V-R^6$ によって置換され、 R^2 および $R^{2'}$ によって形成される該環の任意の置換可能な窒素は、 R^4 によ

20

$R^{3''}$ は、 C_{3-10} カルボシクリル、 C_{6-10} アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環、または5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換された基から選択され；

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

各 R^4 は、独立して、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ （必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-CON(R^7)_2$ 、もしくは $-SO_2R^7$ から選択されるか、または同じ窒素上の2個の R^4 が一緒になって、5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

30

各 R^5 は、独立して、 $-R$ 、 H 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて、置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、もしくは $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択されるか、または R^5 およびそれらの介在する原子とが一緒になって得られる隣接した置換基は、環Cに融合した該環を形成し；

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

40

Wは、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)$

50

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

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

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

各 R^8 は、独立して、必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-N(R^6)N(R^6)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CON(R^6)_2$ 、または $-CO_2R^6$ から選択され；および

R^9 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて、置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、もしくは $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択される。

【0245】

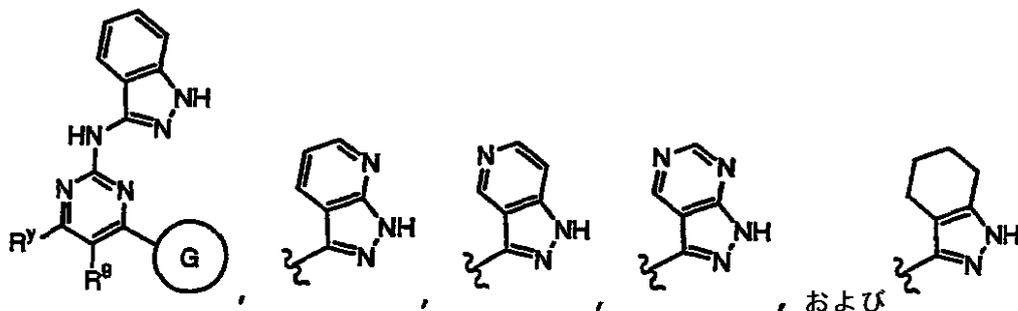
式VIIの好ましい R^y 基としては、 $T-R^3$ （ここで、 T は、原子価結合またはメチレンである）が挙げられる。好ましい R^3 基としては、必要に応じて置換された、 C_{3-6} カルボシクリル環、フェニル環、または5~6員のヘテロアリアル環もしくはヘテロシクリル環から選択される基が挙げられる。好ましい R^y の例としては、2-ピリジル、4-ピリジル、ピペリジニル、シクロプロピル、および必要に応じて置換されたフェニル（例えば、フェニルまたはハロ置換されたフェニル）が挙げられる。

【0246】

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

【0247】

【化31】



$R^2 / R^{2'}$ 縮合環上の好ましい置換基としては、以下の1つ以上が挙げられる： $-$ ハロ、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、および $-CO(C_{1-4}$ アルキ

10

20

30

40

50

ル) (ここで、この(C₁₋₄アルキル)は、直鎖状、分枝状、または環状のアルキル基である)。好ましくは、この(C₁₋₄アルキル)基は、メチルである。

【0248】

式VIIのピラゾール環系が単環式である場合、好ましいR²基としては、水素、C₁₋₄脂肪族、アルコキシカルボニル、(非)置換フェニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノカルボニル、モノ-またはジアルキルアミノカルボニル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、フェニルアミノカルボニル、および(N-ヘテロシクリル)カルボニルが挙げられる。このような好ましいR²置換基の例としては、メチル、シクロプロピル、エチル、イソプロピル、プロピル、t-ブチル、シクロペンチル、フェニル、CO₂H、CO₂CH₃、CH₂OH、CH₂OCH₃、CH₂CH₂CH₂OH、CH₂CH₂CH₂OCH₃、CH₂CH₂CH₂OCH₂Ph、CH₂CH₂CH₂NH₂、CH₂CH₂CH₂NHCOC(CH₃)₃、CONHCH(CH₃)₂、CONHCH₂CH=CH₂、CONHCH₂CH₂OCH₃、CONHCH₂Ph、CONH(シクロヘキシル)、CON(Et)₂、CON(CH₃)CH₂Ph、CONH(n-C₃H₇)、CON(Et)CH₂CH₂CH₃、CONHCH₂CH(CH₃)₂、CON(n-C₃H₇)₂、CO(3-メトキシメチルピロリジン-1-イル)、CONH(3-トリル)、CONH(4-トリル)、CONHCH₃、CO(モルホリン-1-イル)、CO(4-メチルピペラジン-1-イル)、CONHCH₂CH₂OH、CONH₂、およびCO(ピペリジン-1-イル)が挙げられる。好ましいR²基は、水素である。

10

20

【0249】

Gが環Cである場合、好ましい式VIIの環Cの基は、フェニルおよびピリジニルである。環C上の2つの隣接する置換基が、一緒になって縮合環を形成する場合、環Cは、二環式環系に含まれる。好ましい縮合環としては、ベンゾ環またはピリド環が挙げられる。このような環は、好ましくは、環Cのオルト位およびメタ位で縮合する。好ましい二環式環C系の例としては、ナフチルおよびイソキノリニルが挙げられる。好ましいR¹基としては、-ハロ、必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族基、フェニル、-COR⁶、-OR⁶、-CN、-SO₂R⁶、-SO₂NH₂、-N(R⁶)₂、-CO₂R⁶、-CONH₂、-NHCOR⁶、-OC(O)NH₂、または-NHSO₂R⁶が挙げられる。R¹が、必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族基である場合、最も好ましい任意の置換基は、ハロゲンである。好ましいR¹基の例としては、-CF₃、-Cl、-F、-CN、-COCH₃、-OCH₃、-OH、-CH₂CH₃、-OCH₂CH₃、-CH₃、-CF₂CH₃、シクロヘキシル、t-ブチル、イソプロピル、シクロプロピル、-C(CH₃)₂H、-C(CH₃)₂CH₃、-SO₂CH₃、-SO₂NH₂、-N(CH₃)₂、-CO₂CH₃、-CONH₂、-NHCOCCH₃、-OC(O)NH₂、-NHSO₂CH₃、および-OCF₃が挙げられる。

30

【0250】

環C上の好ましいR⁵置換基としては、存在する場合、-ハロ、-CN、-NO₂、-N(R⁴)₂、必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族基、-OR、-C(O)R、-CO₂R、-CONH(R⁴)、-N(R⁴)COR、-SO₂N(R⁴)₂、および-N(R⁴)SO₂Rが挙げられる。より好ましいR⁵置換基としては、-Cl、-F、-CN、-CF₃、-NH₂、-NH(C₁₋₄脂肪族)、-N(C₁₋₄脂肪族)₂、-O(C₁₋₄脂肪族)、C₁₋₄脂肪族、および-CO₂(C₁₋₄脂肪族)が挙げられる。このような好ましいR⁵置換基の例としては、-Cl、-F、-CN、-CF₃、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、-OEt、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、t-ブチル、および-CO₂Etが挙げられる。

40

【0251】

Gが環Dである場合、好ましい式VIIの環Dの単環式環としては、置換および非置換のフェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル(azepanyl)環、およびモルホリニル環が挙げられる。環D上

50

の2つの隣接した置換基が一緒になって縮合環を形成する場合、この環D系は、二環式である。好ましい式VIIの環D二環式環としては、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、イソキノリニル、キノリニル、およびナフチルが挙げられる。より好ましい二環式環D系の例としては、ナフチルおよびイソキノリニルが挙げられる。

【0252】

環D上の好ましい置換基としては、以下の1つ以上が挙げられる：ハロ、オキソ、CN、
-NO₂、-N(R⁴)₂、-CO₂R、-CONH(R⁴)、-N(R⁴)COR、-
SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、-SR、-OR、-C(O)R、または置
換もしくは非置換の、5~6員のヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリアル、もしくはC<sub>1-
6</sub>脂肪族から選択される基。より好ましい環Dの置換基としては、-ハロ、-CN、-オ
キソ、-SR、-OR、-N(R⁴)₂、-C(O)R、または置換もしくは非置換の、
5~6員のヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリアル、もしくはC₁₋₆脂肪族から選択され
る基が挙げられる。環Dの置換基の例としては、-OH、フェニル、メチル、CH₂OH
、CH₂CH₂OH、ピロリジニル、OPh、CF₃、C(CH₃)₃、Cl、Br、F、I、
NH₂、C(O)CH₃、i-プロピル、tert-ブチル、SEt、OMe、N(Me)
)₂、メチレンジオキシ、およびエチレンジオキシが挙げられる。

10

【0253】

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

20

(a) 環Cは、必要に応じて-R⁵で置換されたフェニル環またはピリジニル環であり、
ここで、環Cおよびその上の2つの隣接する置換基が二環式環系を形成する場合、この二
環式環系は、ナフチル環、キノリニル環またはイソキノリニル環から選択され、そしてR¹
は、-ハロ、必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族基、フェニル、-COR⁶、-O
R⁶、-CN、-SO₂R⁶、-SO₂NH₂、-N(R⁶)₂、-CO₂R⁶、-CO
NH₂、-NHCOR⁶、-OC(O)NH₂、または-NHSO₂R⁶である；あるい
は、環Dは、必要に応じて置換された、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピ
ペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、モルホリニル環、1, 2,
3, 4-テトラヒドロイソキノリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル環、
2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリル環、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル環、
イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される環である；

30

(b) R^yは、T-R³であり、ここで、Tは、原子価結合またはメチレンである；なら
びに

(c) R²は、水素であり、そしてR²は、水素、または置換もしくは非置換の、アリ
ール基、ヘテロアリアル基、もしくはC₁₋₆脂肪族基から選択される基であるか、ある
いは、R²およびR²は、その介在する原子と一緒に、置換または非置換の、ベン
ゾ環、ピリド環、ピリミド環、または部分的に不飽和の6員のカルボシクロ環を形成す
る。

【0254】

40

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

(a) 環Cは、必要に応じて-R⁵で置換されたフェニル環またはピリジニル環であり、
ここで、環Cおよびその上の2つの隣接する置換基が二環式環系を形成する場合、この二
環式環系はナフチル環であり、そしてR¹は、-ハロ、C₁₋₆ハロ脂肪族基、C₁₋₆
脂肪族基、フェニル、または-CNである；あるいは、環Dは、必要に応じて置換された
、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、
1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニ
ル、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、
イソキノリニル、キノリニル、またはナフチルから選択される環である；

50

(b) R^y は、 $T - R^3$ であり、ここで、 T は、原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 は、必要に応じて置換された、 C_{3-6} カルボシクリル環、フェニル環、または 5 ~ 6 員のヘテロアリアル環もしくはヘテロシクリル環から選択される基である；

(c) R^2 は、水素であり、そして R^2 は、水素、または置換もしくは非置換の、アリアル基もしくは C_{1-6} 脂肪族基から選択される基であるか、あるいは R^2 および R^2 は、その介在する原子と一緒に、置換または非置換の、ベンゾ環、ピリド環、ピリミド環または部分的に不飽和の 6 員のカルボシクロ環を形成する；ならびに

(d) 環 D は、オキソまたは R^5 で置換され、ここで、各 R^5 は、- ハロ、- CN、- NO_2 、- $N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、- OR、- $C(O)R$ 、- CO_2R 、- $CONH(R^4)$ 、- $N(R^4)COR$ 、- $SO_2N(R^4)_2$ 、または - $N(R^4)SO_2R$ から独立して選択される。

10

【0255】

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

(a) R^y は、 $T - R^3$ であり、ここで、 T は、原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 は、必要に応じて置換された、フェニル環、または 5 ~ 6 員のヘテロアリアル環もしくはヘテロシクリル環から選択される基である；

(b) 環 C は、必要に応じて - R^5 で置換されたフェニル環またはピリジニル環であり、ここで、環 C およびその上の 2 つの隣接する置換基が二環式環系を形成する場合、この二環式環系はナフチル環であり、そして R^1 は、- ハロ、必要に応じてハロゲンで置換された C_{1-4} 脂肪族基、または - CN である；あるいは環 D は、必要に応じて置換された、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、キノリニル、またはナフチルから選択される基である；

20

(c) R^2 および R^2 は、その介在する原子と一緒に、- ハロ、- $N(R^4)_2$ 、- C_{1-4} アルキル、- C_{1-4} ハロアルキル、- NO_2 、- $O(C_{1-4}$ アルキル)、- $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、- CN、- $SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、- SO_2NH_2 、- $OC(O)NH_2$ 、- $NH_2SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、- $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、- $C(O)NH_2$ 、または - $CO(C_{1-4}$ アルキル) で必要に応じて置換された、ベンゾ環、ピリド環、ピリミド環、または部分的に不飽和の 6 員のカルボシクロ環を形成し、ここで、この (C_{1-4} アルキル) は、直鎖状、分枝状、または環状のアルキル基である；ならびに

30

(d) 環 D は、オキソまたは R^5 で置換され、ここで、各 R^5 は、- Cl、- F、- CN、- CF_3 、- NH_2 、- $NH(C_{1-4}$ 脂肪族)、- $N(C_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ 、- $O(C_{1-4}$ 脂肪族)、 C_{1-4} 脂肪族、および - $CO_2(C_{1-4}$ 脂肪族) から独立して選択される。

【0256】

式 V I I の代表的な化合物は、以下の表 6 に示される。

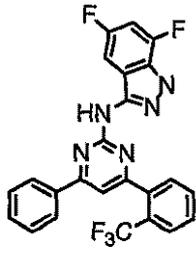
【0257】

(表 6)

40

【0258】

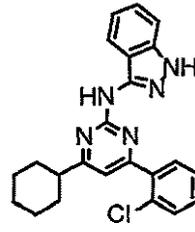
【表 6】



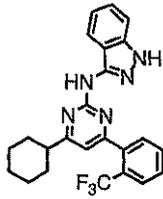
VII-1



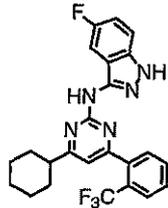
VII-2



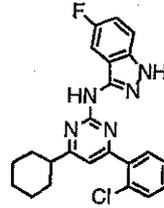
VII-3



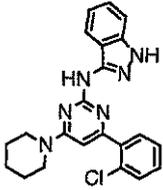
VII-4



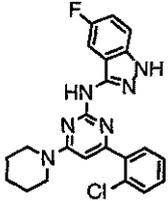
VII-5



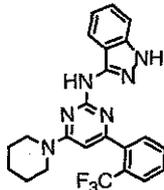
VII-6



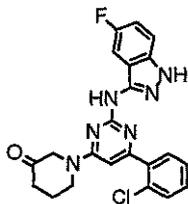
VII-7



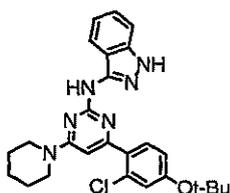
VII-8



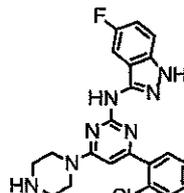
VII-9



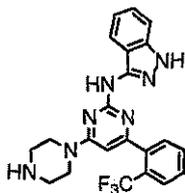
VII-10



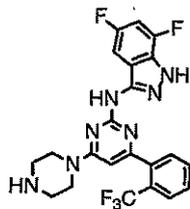
VII-11



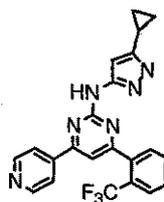
VII-12



VII-13



VII-14



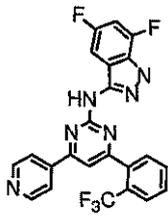
VII-15

10

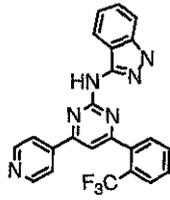
20

30

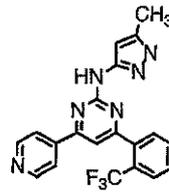
40



VII-16



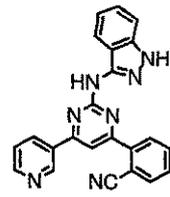
VII-17



VII-18



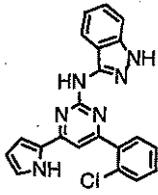
VII-19



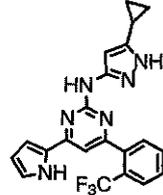
VII-20



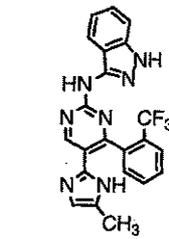
VII-21



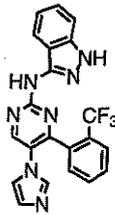
VII-22



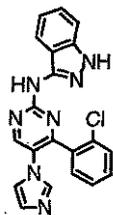
VII-23



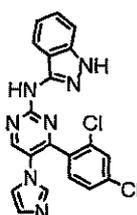
VII-24



VII-25



VII-26



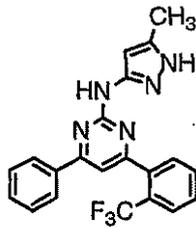
VII-27

10

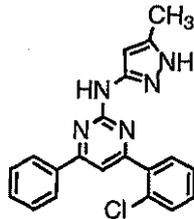
20

30

40



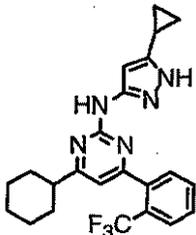
VII-28



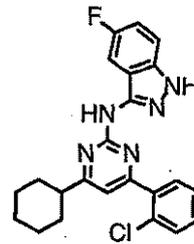
VII-29



VII-30



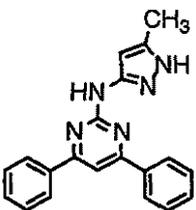
VII-31



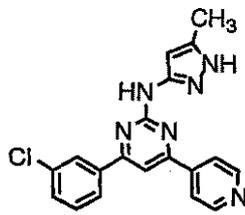
VII-32



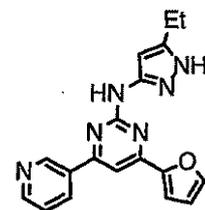
VII-33



VII-34



VII-35



VII-36

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

【0259】

本発明の一つの局面は、患者において、GSK-3活性を阻害する方法に関し、この方法は、式VIIの化合物を含む治療学的有効量の組成物を患者に投与する工程を包含する。

【0260】

別の局面は、GSK-3インヒビターを用いて処置することによって緩和される疾患を処置する方法に関し、この方法は、式VIIの化合物を含む治療学的有効量の組成物を、このような処置を必要とする患者に投与する工程を包含する。

【0261】

別の局面は、それを必要とする患者において、グリコーゲン合成を増加させ、そして/または血液のグルコースレベルを低下させる方法に関し、この方法は、式VIIの化合物を含む治療学的有効量の組成物を上記患者に投与する工程を包含する。この方法は、糖尿病患者のために、本質的に有用である。

【0262】

別の局面は、それを必要とする患者において、過剰にリン酸化されたTauタンパク質の生成を阻害する方法に関し、この方法は、式VIIの化合物を含む治療学的有効量の組成物を上記患者に投与する工程を包含する。この方法は、アルツハイマー病を治療することまたはその進行を遅らせることにおいて、本質的に有用である。

【0263】

別の局面は、それを必要とする患者において、 α -カテニンのリン酸化を阻害する方法に関し、この方法は、式VIIの化合物を含む治療学的有効量の組成物を上記患者に投与す

10

20

30

40

50

る工程を包含する。この方法は、精神分裂病を処置するために、本質的に有用である。

【0264】

本発明の一つの局面は、患者において、Aurora活性を阻害する方法に関し、この方法は、式VIIの化合物を含む治療学的有効量の組成物を患者に投与する工程を包含する。

【0265】

別の局面は、Auroraインヒビターを用いて処置することによって緩和される疾患を処置する方法に関し、この方法は、式VIIの化合物を含む治療学的有効量の組成物を、このような処置を必要とする患者に投与する工程を包含する。この方法は、結腸癌、卵巣癌、および乳癌のような癌を処置するために、本質的に有用である。

10

【0266】

本発明の一つの局面は、患者において、CDK-2活性を阻害する方法に関し、この方法は、式VIIの化合物を含む治療学的有効量の組成物を患者に投与する工程を包含する。

【0267】

別の局面は、CDK-2インヒビターを用いて処置することによって緩和される疾患を処置する方法に関し、この方法は、式VIIの化合物を含む治療学的有効量の組成物を、このような処置を必要とする患者に投与する工程を包含する。この方法は、癌、アルツハイマー病、再狭窄、血管形成、糸球体腎炎、サイトメガロウイルス、HIV、疱疹、乾癬、アテローム性動脈硬化症、脱毛症、および慢性関節リウマチのような自己免疫疾患を処置するために、本質的に有用である。

20

【0268】

別の方法は、生物学的サンプルにおいてGSK-3活性、Aurora活性、またはCDK-2活性を阻害する工程に関し、この方法は、この生物学的サンプルを、式VIIのGSK-3インヒビターまたはAuroraインヒビター、またはその薬学的組成物と、GSK-3、Aurora、またはCDK-2を阻害するのに有効な量で接触させる工程を包含する。

【0269】

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

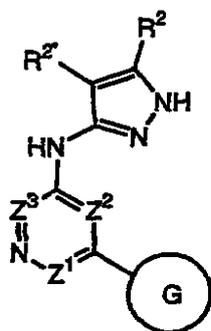
30

【0270】

本発明の別の実施形態は、以下の式VIII:

【0271】

【化32】



VIII

40

の化合物、またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはそのプロドラックに関し、ここで:

Z¹は、NまたはCR⁹であり、そしてZ²は、NまたはCHであり、そしてZ³は、NまたはCR^xであり、但し、Z¹とZ³とのうちの少なくとも一方は、窒素であり;

Gは、環Cまたは環Dであり;

50

環Cは、フェニル環、ピリジニル環、ピリミジニル環、ピリダジニル環、ピラジニル環、または1, 2, 4-トリアジニル環から選択され、ここで、この環Cは、 $-R^1$ から独立して選択される1つまたは2つのオルト置換基を有し、環C上の任意の置換可能な非オルト炭素位置が、 $-R^5$ によって独立して置換され、そして環C上の2つの隣接する置換基が、必要に応じて、それらの間に介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄または窒素から選択される0~3個のヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の5~6員の環を形成し、この縮合環は、必要に応じて、ハロ、オキソ、または $-R^8$ によって置換されており；

環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5~7員の単環式環または8~10員の二環式環であり、このヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される、1~4個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環Dは、任意の置換可能な環炭素において、ハロ、オキソまたは $-R^5$ によって置換されており、そして任意の置換可能な環窒素において、 $-R^4$ によって置換されており、但し、環Dが6員のアリール環またはヘテロアリール環である場合、 $-R^5$ は、環Dの各オルト炭素位置において、水素であり；

R^1 は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $T-V-R^6$ 、フェニル、5~6員のヘテロアリール環、5~6員のヘテロシクリル環、または C_{1-6} 脂肪族基から選択され、このフェニル環、ヘテロアリール環、およびヘテロシクリル環は、各々必要に応じて、3つまでの基によって置換されており、この基は、ハロ、オキソ、または $-R^8$ から独立して選択され、この C_{1-6} 脂肪族基は、必要に応じて、ハロ、シアノ、ニトロ、または酸素によって置換されているか、あるいは R^1 および隣接する置換基は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、環Cに縮合したこの環を形成し；

R^x は、 $T-R^3$ であり；

Tは、原子価結合または C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

R^2 および $R^{2'}$ は、 $-R$ または $-T-W-R^6$ から独立して選択されるか、あるいは R^2 および $R^{2'}$ は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、縮合した、5~8員の不飽和または部分的に不飽和の環を形成し、この環は、窒素、酸素、または硫黄から選択される0~3個の環炭素原子を有し、ここで、 R^2 および $R^{2'}$ によって形成されるこの縮合環上の各々の置換可能な炭素は、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、または $-V-R^6$ によって置換され、そして R^2 および $R^{2'}$ によって形成されるこの環上の任意の置換可能な窒素は、 R^4 によって置換されており；

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

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

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-CON(R^7)_2$ 、もしくは $-SO_2R^7$ から独立して選択されるか、または同一の窒素素上の2つの R^4 が一緒になって、5~8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

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

10

20

30

40

50

)₂、-N(R⁴)SO₂R、もしくは-OC(=O)N(R⁴)₂から独立して選択されるか、またはR⁵および隣接する置換基は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、環Cに縮合したこの環を形成し；

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

10

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

20

各R⁶は、水素、必要に応じて置換されたC₁~₄脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素原子上の2つのR⁶基は、この窒素原子と一緒にあって、5~6員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリアル環を形成し；

各R⁷は、水素、もしくは必要に応じて置換されたC₁~₆脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素上の2つのR⁷基は、この窒素と一緒にあって、5~8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリアル環を形成し；

各R⁸は、必要に応じて置換されたC₁~₄脂肪族基、-OR⁶、-SR⁶、-COR⁶、-SO₂R⁶、-N(R⁶)₂、-N(R⁶)N(R⁶)₂、-CN、-NO₂、-CON(R⁶)₂、または-CO₂R⁶から独立して選択され；そして

R⁹は、-R、ハロ、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-SO₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁴)₂、-SO₂N(R⁴)₂、-OC(=O)R、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂(必要に応じて置換されたC₁~₆脂肪族)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁴)CON(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、または-OC(=O)N(R⁴)₂から選択される。

30

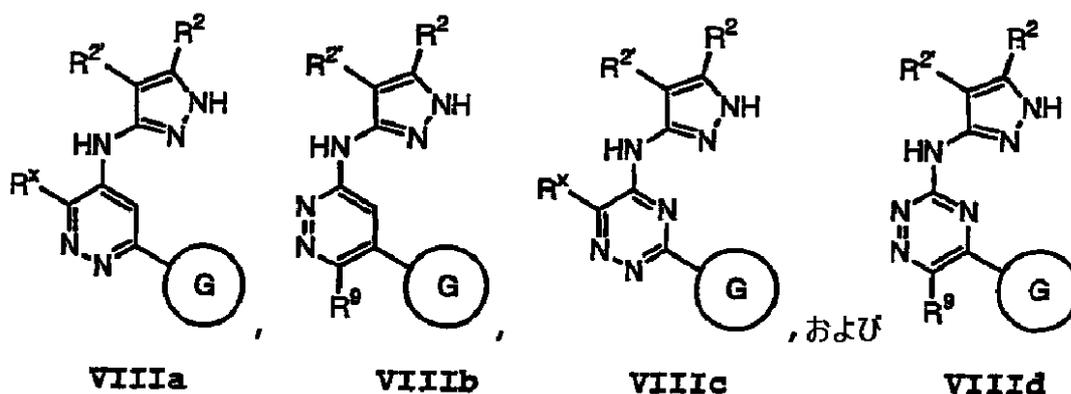
【0272】

従って、本発明は、以下に示されるような式VII Ia、VII Ib、VII IcおよびVII Id；

【0273】

【化33】

40



10

の化合物に関する。

【0274】

式VIIIの好ましい R^x 基は、 $T-R^3$ を含み、ここで、 T は、原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 は、 CN 、 $-R$ 、または $-OR$ である。 R^3 が、 $-R$ である場合、好ましい R^3 基は、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、または5~6員環のヘテロアリアル環もしくはヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換された基を含む。 R^3 が、 $-OR$ である場合、好ましい R 基は、アルキル-またはジアルキルアミノアルキルおよびアミノアルキルのような、必要に応じて置換された基(C_{1-6} 脂肪族基)を含む。好ましい R^x の例としては、アセトアミド、 CN 、ピペリジニル、ピペラジニル、フェニル、ピリジニル、イミダゾール-1-イル、イミダゾール-2-イル、シクロヘキシル、シクロプロピル、メチル、エチル、イソプロピル、 t -ブチル、 $NH_2CH_2CH_2NH$ 、および $NH_2CH_2CH_2O$ が挙げられる。

20

【0275】

式VIII上の好ましい R^9 基は、存在する場合、 R 、 OR 、および $N(R^4)_2$ を含む。好ましい R^9 の例としては、メチル、エチル、 NH_2 、 $NH_2CH_2CH_2NH$ 、 $N(CH_3)_2CH_2CH_2NH$ 、 $N(CH_3)_2CH_2CH_2O$ 、(ピペリジン-1-イル) CH_2CH_2O 、および $NH_2CH_2CH_2O$ が挙げられる。

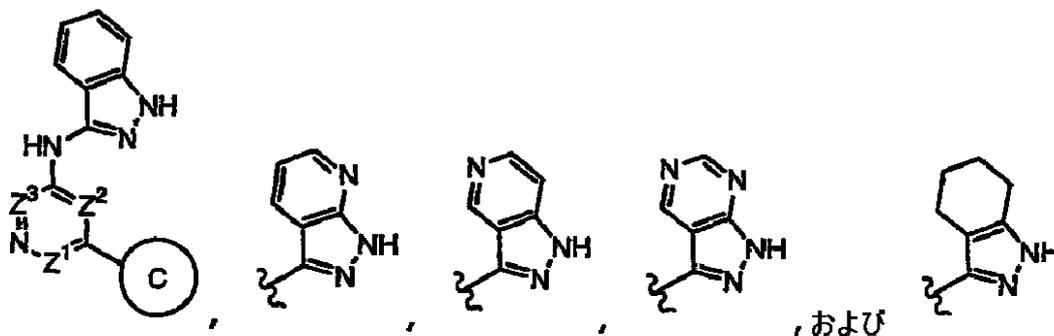
【0276】

式VIIIの R^2 および $R^{2'}$ 基は、一緒になって縮合環を形成し、これによりピラゾール環を含む二環式環系を提供する。好ましい縮合環としては、ベンゾ環、ピリド環、ピリミド環、および部分的に不飽和の6員の炭素環式環が挙げられる。これらは、ピラゾール含有二環式環系：

30

【0277】

【化34】



40

を有する以下の式VIII化合物において例示される。

【0278】

式VIIIの好ましい置換基 $R^2/R^{2'}$ 縮合環は、以下の1つ以上を含む： $-$ 八口、 $-N(R_4)_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ 八口アルキル、 $-NO_2$ 、 $-O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_{1-4}$ アルキル)

50

、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2$ (C_{1-4} アルキル)、 $-NH$
 $C(O)$ (C_{1-4} アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、および $-CO$ (C_{1-4} アルキル)
 (ここで、この (C_{1-4} アルキル) は、直鎖、分枝鎖、または環状アルキル基である)
 。好ましくは、この (C_{1-4} アルキル) は、メチルである。

【0279】

式VIIのピラゾール環系が、単環式である場合、好ましい R^2 基としては、水素、 C_{1-4} の脂肪族、アルコキシカルボニル、(非)置換フェニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニルもしくはジアルキルアミノカルボニル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、フェニルアミノカルボニル、および(N-ヘテロシクリル)カルボニルが挙げられる。このような好ましい R^2 置換基の例としては、以下が挙げられる：メチル、シクロプロピル、エチル、イソプロピル、プロピル、t-ブチル、シクロペンチル、フェニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$ 、 $CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$ 、 $CONHCH(CH_3)_2$ 、 $CONHCH_2CH=CH_2$ 、 $CONHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $CONHCH_2Ph$ 、 $CONH$ (シクロヘキシル)、 $CON(Et)_2$ 、 $CON(CH_3)CH_2Ph$ 、 $CONR(n-C_3H_7)$ 、 $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$ 、 $CONHCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CON(n-C_3H_7)_2$ 、 CO (3-メトキシメチルピロリジン-1-イル)、 $CONH$ (3-トリイル)、 $CONH$ (4-トリイル)、 $CONHCH_3$ 、 CO (モルホリン-1-イル)、 CO (4-メチルピペラジン-1-イル)、 $CONHCH_2CH_2OH$ 、 $CONH_2$ 、および CO (ピペリジン-1-イル)。好ましい R^2 基は、水素である。

【0280】

Gが、環Cである場合、好ましい式VIIの環C基は、フェニルおよびピリジニルである。環C上の2つの隣接する置換基が一緒になって、縮合環を形成する場合、環Cは、二環式系に含まれる。好ましい縮合環としては、ベンゾ環またはピリド環が挙げられる。このような環は、好ましくは、環Cのオルト位およびメタ位で縮合される。好ましい二環式環C系の例としては、ナフチルおよびイソキノリニルが挙げられる。好ましい R^1 基としては、ハロゲン、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、フェニル、 $-COR^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHCOR^6$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、または $-NH_2SO_2R^6$ が挙げられる。 R^1 が、必要に応じて置換された C_{1-6} の脂肪族基である場合、最も好ましい任意の置換基は、ハロゲンである。好ましい R^1 基の例としては、 $-CF_3$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-COCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 CH_3 、 $-CF_2CH_3$ 、シクロヘキシル、t-ブチル、イソプロピル、シクロプロピル、 $-C(CH_3)_2CH_3$ 、 SO_2CH_3 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2CH_3$ 、および $-OCF_3$ が挙げられる。

【0281】

環Cにおいて、好ましい R^5 置換基としては、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、および $-N(R^4)SO_2R$ が挙げられる。より好ましい R^5 置換基としては、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $-N(C_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ 、 $-O(C_{1-4}$ 脂肪族)、 C_{1-4} 脂肪族、および $-CO_2(C_{1-4}$ 脂肪族)が挙げられる。このような好ましい R^5 置換基の例としては、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、 $-OEt$ 、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、t-ブチル、および $-CO_2Et$ が挙げられる。

【0282】

Gが、環Dである場合、好ましい式VII環D単環式環としては、置換および非置換の

10

20

30

40

50

、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、およびモルホリニル環が挙げられる。環D上の2つの隣接する置換基が一緒になって、縮合環を形成する場合、環D系は、二環式である。好ましい式VII環D二環式環としては、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリル、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル、イソキノリニル、キノリニル、およびナフチルが挙げられる。より好ましい二環式環D系の例としては、ナフチルおよびイソキノリニルが挙げられる。

【0283】

式VIIの環D上の好ましいR⁵置換基としては、ハロ、オキソ、CN、-NO₂、-N(R₄)₂、-CO₂R、-CONH(R⁴)、-N(R⁴)COR、-SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、-SR、-OR、-C(O)R、あるいは5~6員のヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリアル、またはC₁₋₆脂肪族から選択される、置換または非置換の基が挙げられる。より好ましいR⁵置換基としては、-ハロ、-CN、-オキソ、-SR、-OR、-N(R⁴)₂、-C(O)R、あるいは5~6員のヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリアル、またはC₁₋₆脂肪族から選択される、置換または非置換の基が挙げられる。環D置換基の例としては、-OH、フェニル、メチル、CH₂OH、CH₂CH₂OH、ピロリジニル、OPh、CF₃、C(CH₃)₃、Cl、Br、F、I、NH₂、C(O)CH₃、i-プロピル、tert-ブチル、SEt、OMe、N(Me)₂、メチレンジオキシ、およびエチレンジオキシが挙げられる。

【0284】

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

(a) 環Cが、-R⁵によって必要に応じて置換された、フェニル環またはピリジニル環であり、ここで、この環Cと、この環C上の2つの隣接する置換基とが、二環式環系を形成する場合、この二環式環系は、ナフチル環、キノリニル環、またはイソキノリニル環から選択され、そしてR¹が、-ハロ、必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族基、フェニル、-COR⁶、-OR⁶、-CN、-SO₂R⁶、-SO₂NH₂、-N(R⁶)₂、-CO₂R⁶、-CONH₂、-NHCOR⁶、-OC(O)NH₂、または-NHSO₂R⁶であるか；または環Dが、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、モルホリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル環、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドリル環、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される必要に応じて置換された環であること；

(b) R^xが、T-R³であり、ここで、Tが、原子価結合またはメチレンであること；ならびに

(c) R^{2'}が、水素であり、そしてR²は、水素またはアリアル、ヘテロアリアル、もしくはC₁₋₆脂肪族基から選択される置換または非置換の基であるか、またはR²およびR^{2'}がそれらの間に介在する原子と一緒に、置換または非置換の、ベンゾ環、ピリド環、ピリミド環または部分的不飽和の6員炭素環式環を形成すること。

【0285】

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

(a) 環Cが、-R⁵によって必要に応じて置換された、フェニル環またはピリジニル環であり、ここで、この環Cと、この環C上の2つの隣接する置換基とが、二環式環系を形成する場合、この二環式環系は、ナフチル環であり、そしてR¹が、-ハロ、C₁₋₆ハロ脂肪族基、C₁₋₆脂肪族基、フェニル、もしくは-CNであるか；または環Dが、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、モルホリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル環、1, 2, 3, 4-テトラヒド

10

20

30

40

50

ロキノリニル環、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリル環、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される必要に応じて置換された環であること；

(b) R^x が、 $T-R^3$ であり、ここで、 T が、原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 が、 CN 、 $-R$ または $-OR$ であること；

(c) $R^{2'}$ は、水素であり、そして R^2 は、水素またはアリール、もしくは C_{1-6} 脂肪族基から選択される置換または非置換の基であるか、または R^2 および $R^{2'}$ がそれらの間に介在する原子と一緒にあって、置換または非置換の、ベンゾ環、ピリド環、ピリミド環または部分的不飽和の6員炭素環式環を形成すること；ならびに

(d) 各 R^5 は、独立して、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、または $-N(R^4)SO_2R$ から独立して選択されること。

10

【0286】

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

(a) R^x が、 $T-R^3$ であり、ここで、 T が、原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 が、 $-R$ または $-OR$ であり、ここで、 R は、 C_{1-6} 脂肪族環、フェニル環、または5~6員のヘテロアリール環もしくは複素環からなる群から必要に応じて置換された基であること；

20

(b) 環Cは、必要に応じて $-R^5$ によって置換された、フェニル環またはピリジニル環であり、ここで、環Cおよびこの環C上の2つの隣接する置換基が、二環式系を形成し、この二環式系は、ナフチル環であり、そして R^1 が、 $-H$ 、必要に応じてハロゲンで置換された C_{1-4} 脂肪族基、または $-CN$ であるか；あるいは環Dは、フェニル環、ピリジニル環、ペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、モルホリニル環、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル環、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される必要に応じて置換された環であること；

(c) R^2 および $R^{2'}$ がそれらの間に介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環、ピリド環、ピリミド環または部分的不飽和の6員炭素環式環を形成し、この環が、 $-H$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、または $-CO(C_{1-4}$ アルキル) (ここで、この $(C_{1-4}$ アルキル) は、直鎖、分枝鎖、または環状アルキル基である) で必要に応じて置換されていること；

30

(d) 各 R^5 は、独立して、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $-N(C_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ 、 $-O(C_{1-4}$ 脂肪族)、 C_{1-4} 脂肪族、および $-CO_2(C_{1-4}$ 脂肪族) から選択されこと；ならびに

(e) R^9 が、 R 、 OR 、または $N(R^4)_2$ であること。

40

【0287】

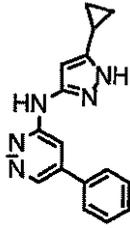
式VIIの代表的な化合物は、以下の表7に記載されている。

【0288】

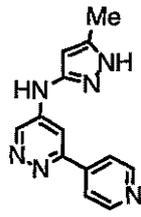
(表7)

【0289】

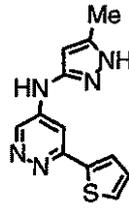
【表7】



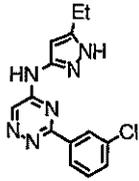
VIII-1



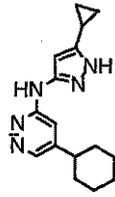
VIII-2



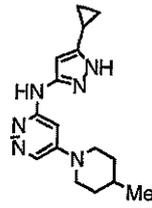
VIII-3



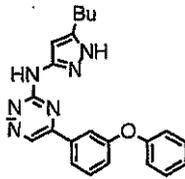
VIII-4



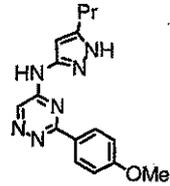
VIII-5



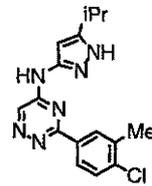
VIII-6



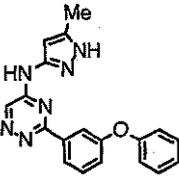
VIII-7



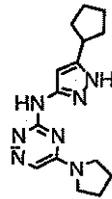
VIII-8



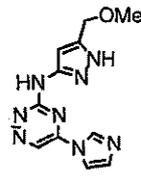
VIII-9



VIII-10



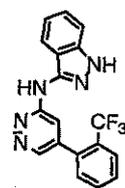
VIII-11



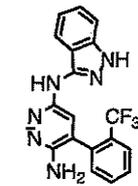
VIII-12



VIII-13



VIII-14



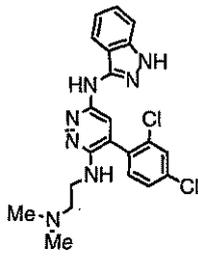
VIII-15

10

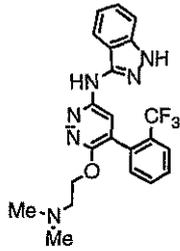
20

30

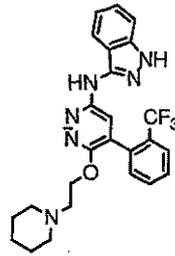
40



VIII-16

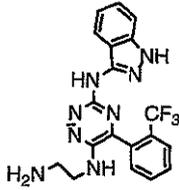


VIII-17

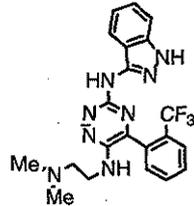


VIII-18

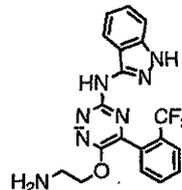
10



VIII-19

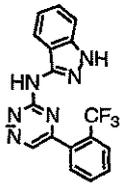


VIII-20

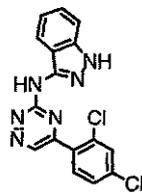


VIII-21

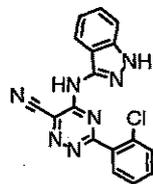
20



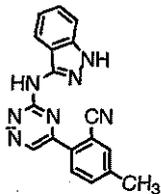
VIII-22



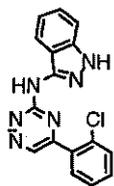
VIII-23



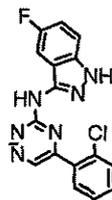
VIII-24



VIII-25



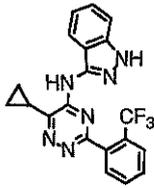
VIII-26



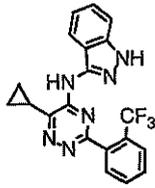
VIII-27

30

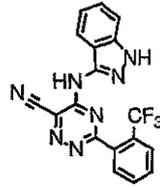
40



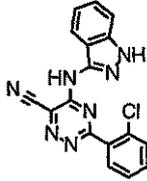
VIII-28



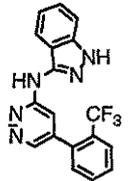
VIII-29



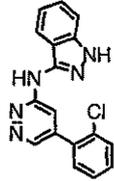
VIII-30



VIII-31



VIII-32

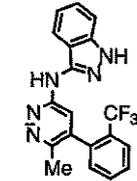


VIII-33

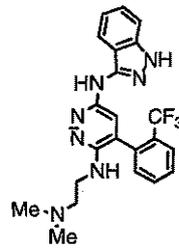
10



VIII-34

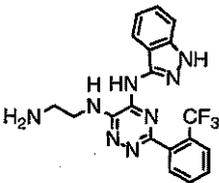


VIII-35



VIII-36

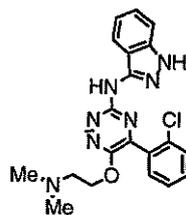
20



VIII-37



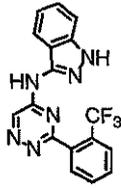
VIII-38



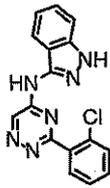
VIII-39

30

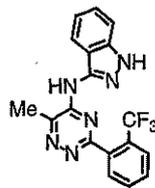
40



VIII-40



VIII-41



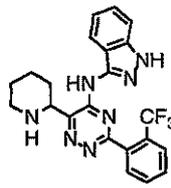
VIII-42



VIII-43

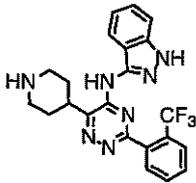


VIII-44

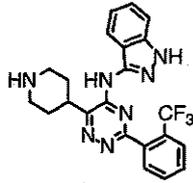


VIII-45

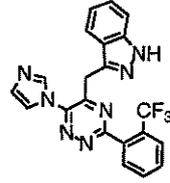
10



VIII-46

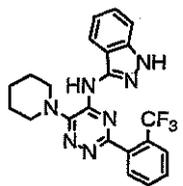


VIII-47

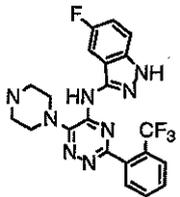


VIII-48

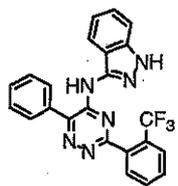
20



VIII-49



VIII-50



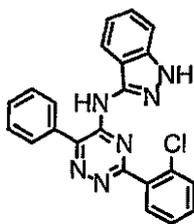
VIII-51

30

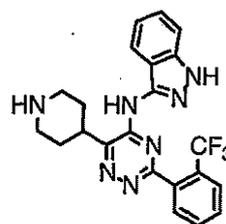
40



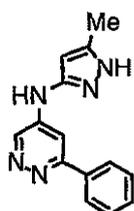
VIII-52



VIII-53



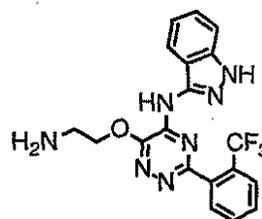
VIII-54



VIII-55



VIII-56



VIII-57

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

【0290】

本発明の一つの局面は、患者において、GSK-3活性を阻害する方法に関し、この方法は、式VIIIの化合物を含む治療学的有効量の組成物を患者に投与する工程を包含する。

【0291】

別の局面は、GSK-3インヒビターを用いて処置することによって緩和される疾患を処置する方法に関し、この方法は、式VIIIの化合物を含む治療学的有効量の組成物を、このような処置を必要とする患者に投与する工程を包含する。

【0292】

別の局面は、それを必要とする患者において、グリコーゲン合成を増加させ、そして/または血液のグルコースレベルを低下させる方法に関し、この方法は、式VIIIの化合物を含む治療学的有効量の組成物を上記患者に投与する工程を包含する。この方法は、糖尿病患者のために、本質的に有用である。

【0293】

別の局面は、必要とする患者において高リン酸化Tauタンパク質の産生を阻害する方法に関し、この方法は、その患者に、式VIIIの化合物を含む治療学的有効量の組成物を投与する工程を包含する。この方法は、アルツハイマー病の進行を停止させるかまたは遅くさせる場合に特に有用である。

【0294】

別の局面は、必要とする患者において - カテニンのリン酸化を阻害する方法に関し、この方法は、その患者に、式VIIIの化合物を含む治療学的有効量の組成物を投与する工程を包含する。この方法は、精神分裂病の処置に特に有用である。

【0295】

本発明の一つの局面は、患者においてAurora活性を阻害する方法に関し、この方法は、その患者に、式VIIIの化合物を含む治療学的有効量の組成物を投与する工程を包含する。

【0296】

別の局面は、Auroraインヒビターでの処置によって緩和される疾患を処置する方法に関し、この方法は、そのような処置を必要とする患者に、式VIIIの化合物を含む治

10

20

30

40

50

療有効量の組成物を投与する工程を包含する。この方法は、癌（例えば、結腸癌、卵巣癌および乳癌）の処置に特に有用である。

【0297】

本発明の1つの局面は、患者におけるCDK-2活性を阻害する方法に関し、この方法は、その患者に、式VIIの化合物を含む治療有効量の組成物を投与する工程を包含する。

【0298】

別の局面は、CDK-2インヒビターでの処置によって緩和される疾患を処置する方法に関し、この方法は、そのような処置を必要とする患者に、式VIIの化合物を含む治療有効量の組成物を投与する工程を包含する。この方法は、癌、アルツハイマー病、再狭窄、新脈管形成、糸球体腎炎、サイトメガロウイルス、HIV、ヘルペス、乾癬、アテローム性動脈硬化症、脱毛、および自己免疫疾患（例えば、慢性関節リウマチ）の処置に特に有用である。

【0299】

別の方法は、生物学的サンプル中のGSK-3活性、Aurora活性、またはCDK-2活性を阻害することに関し、この方法は、この生物学的サンプルに、式VIIのGSK-3インヒビターまたはAuroraインヒビター、あるいはその薬学的組成物を、GSK-3、AuroraまたはCDK-2を阻害するのに有効な量で接触させる工程を包含する。

【0300】

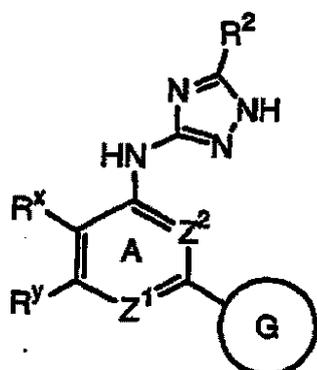
GSK-3、AuroraまたはCDK-2の阻害に関する上述の方法の各々、またはそれによって緩和される疾患の処置は、好ましくは、上記のような、式VIIの好ましい化合物を用いて行われる。

【0301】

上記の式Iの化合物は、 R^2 および $R^{2'}$ 置換基を保有するピラゾール環を含む。タンパク質キナーゼGSKおよびAuroraのさらなるインヒビターについてのこれらの研究において、本出願人は、式Iのピラゾール部分を他のヘテロ芳香族環で置き換えることを試みた。より効果的なピラゾール環の代わりに1つは、トリアゾール環であることが見出された。このトリアゾール環を有するインヒビターは、それ以外は、式Iの化合物に構造的に類似し、そして以下の一般式IXによって表されるか、あるいはその薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラッグである：

【0302】

【化35】



IX

ここで：

Z¹は、窒素またはCR⁹であり、そしてZ²は、窒素またはCHであり、但し、Z¹と

Z² とのうちの少なくとも一方は、窒素であり；

Gは、環Cまたは環Dであり；

環Cは、フェニル環、ピリジニル環、ピリミジニル環、ピリダジニル環、ピラジニル環、または1, 2, 4-トリアジニル環から選択され、ここで、該環Cは、-R¹から独立して選択される1つまたは2つのオルト置換基を有し、環C上の任意の置換可能な非オルト炭素位置が、-R⁵によって独立して置換され、そして環C上の2つの隣接する置換基が、必要に応じて、それらの間に介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄または窒素から選択される0~3個のヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の5~6員環を形成し、該縮合環は、必要に応じて、ハロ、オキソ、または-R⁸によって置換されており；

10

環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5~7員の単環式環または8~10員の二環式環であり、該ヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される、1~4個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環Dは、任意の置換可能な環炭素において、オキソまたは-R⁵によって置換されており、そして任意の置換可能な環窒素において、-R⁴によって置換されており、但し、環Dが6員のアリール環またはヘテロアリール環である場合、-R⁵は、環Dの各オルト炭素位置において、水素であり；

R¹は、-ハロ、-CN、-NO₂、T-V-R⁶、フェニル、5~6員のヘテロアリール環、5~6員のヘテロシクリル環、またはC₁~₆脂肪族基から選択され、該フェニル環、ヘテロアリール環、およびヘテロシクリル環は、各々必要に応じて、3つまでの基によって置換されており、該基は、ハロ、オキソ、または-R⁸から独立して選択され、該C₁~₆脂肪族基は、必要に応じて、ハロ、シアノ、ニトロ、または酸素によって置換されているか、あるいはR¹および隣接する置換基は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、環Cに縮合した該環を形成し；

20

R^xおよびR^yは、T-R³から独立して選択されるか、あるいはR^xおよびR^yは、これらの間に介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄、または窒素から選択される、0~3個の環ヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の5~8員環を形成し、ここで、R^xおよびR^yによって形成される該縮合環上の、任意の置換可能な炭素は、オキソまたはT-R³によって置換されており、そしてR^xおよびR^yによって形成される該環上の、任意の置換可能な窒素は、R⁴によって置換されており；

30

Tは、原子価結合またはC₁~₄アルキリデン鎖であり；

R²は、-Rまたは-T-W-R⁶であり；

R³は、-R、-ハロ、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-COCH₂COR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-S(O)₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁷)₂、-SO₂N(R⁷)₂、-OC(=O)R、-N(R⁷)COR、-N(R⁷)CO₂(必要に応じて置換されたC₁~₆脂肪族)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁷)CON(R⁷)₂、-N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂、-N(R⁴)SO₂R、または-OC(=O)N(R⁷)₂から選択され；

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

40

各R⁴は、-R⁷、-COR⁷、-CO₂(必要に応じて置換されたC₁~₆脂肪族)、-CON(R⁷)₂、もしくは-SO₂R⁷から独立して選択されるか、または同一の窒素上の2つのR⁴が一緒になって、5~8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各R⁵は、-R、ハロ、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-SO₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁴)₂、-SO₂N(R⁴)₂、-OC(=O)R、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂(必要に応じて置換されたC₁~₆脂肪族)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R

50

4)₂、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、もしくは $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択されるか、または R^5 および隣接する置換基は、これらの間に介在する原子と一緒にになって、環Cに縮合した該環を形成し；

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

10

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

20

各 R^6 は、水素、必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素原子上の2つの R^6 基は、該窒素原子と一緒にになって、5～6員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリアル環を形成し；

各 R^7 は、水素、もしくは必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素上の2つの R^7 基は、該窒素と一緒にになって、5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリアル環を形成し；

各 R^8 は、必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-N(R^6)N(R^6)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CON(R^6)_2$ 、または $-CO_2R^6$ から独立して選択され；そして

30

R^9 は、 $-R$ 、 H 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択される。

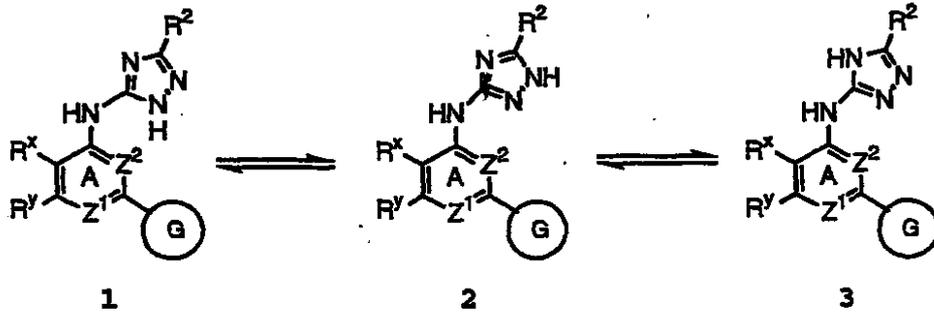
【0303】

式IXの化合物は、以下に示される互変異性体1～3として、互いに互変異性形態で存在し得る。他に示されない限り、これらの互変異性体のいずれかの提示は、他の2つを含むことが意図される。

40

【0304】

【化36】

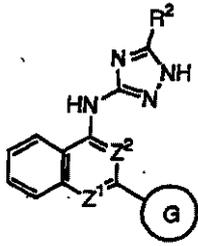


10

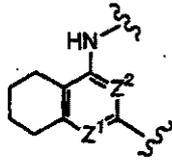
式IXの R^x 基および R^y 基は、一緒になって、縮合環を形成し得、環Aを含む二環式環系を提供する。好ましい R^x/R^y 環としては、0～2個のヘテロ原子を有する、5員、6員、7員または8員の不飽和または部分的に不飽和の環が挙げられ、ここで、この R^x/R^y 環は、必要に応じて置換されている。環A系の例を、化合物IX-A～化合物IX-DDによって、以下に示す。ここで、 Z^1 は、窒素またはC(R^9)であり、 Z^2 は、窒素またはC(H)である。

【0305】

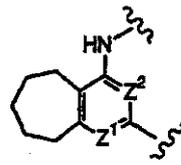
【化37】



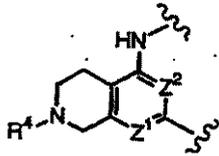
IX-A



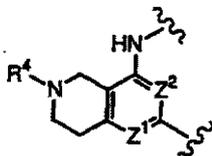
IX-B



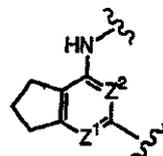
IX-C



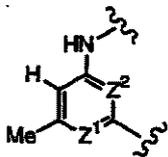
IX-D



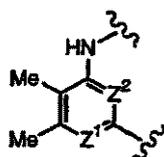
IX-E



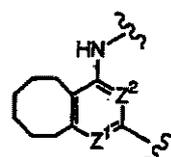
IX-F



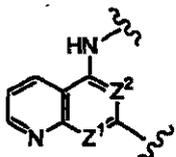
IX-G



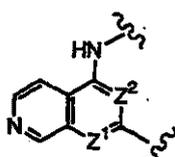
IX-H



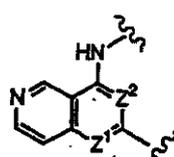
IX-I



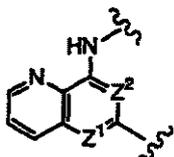
IX-J



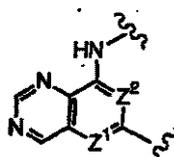
IX-K



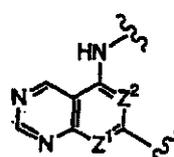
IX-L



IX-M



IX-N

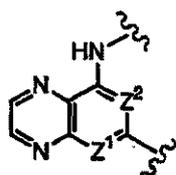


IX-O

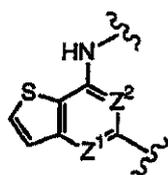
10

20

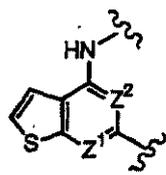
30



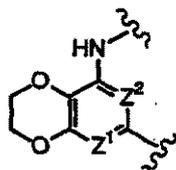
IX-P



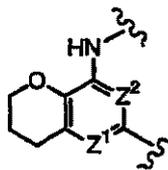
IX-Q



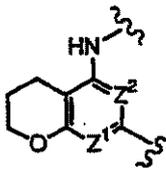
IX-R



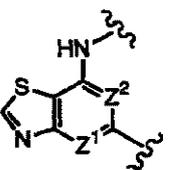
IX-S



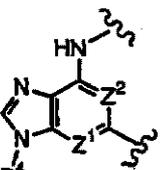
IX-T



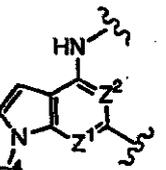
IX-U



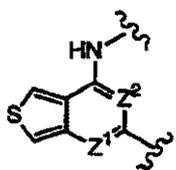
IX-V



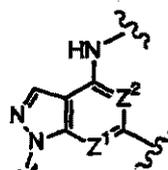
IX-W



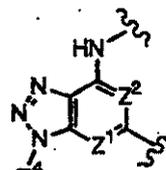
IX-X



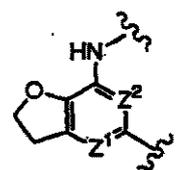
IX-Y



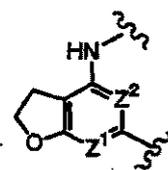
IX-Z



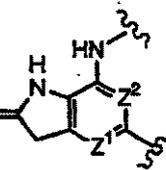
IX-AA



IX-BB



IX-CC



IX-DD

式IXの好ましい二環式環A系としては、IX-A、IX-B、IX-C、IX-D、IX-E、IX-F、IX-G、IX-H、IX-I、IX-J、IX-K、IX-L、およびIX-Mが挙げられ、より好ましくは、IX-A、IX-B、IX-C、IX-F、およびIX-Hが挙げられ、そして最も好ましくは、IX-A、IX-B、およびIX-Hが挙げられる。

【0306】

式IXの単環式環A系において、好ましいR^x基としては、水素、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ、アセトアミド、あるいはC₁-₄脂肪族基（例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピルまたはt-ブチル）が挙げられる。好ましいR^y基（存在する場合）としては、T-R³が挙げられ、ここで、Tは、原子価結合またはメチレンであり、そしてR³は、-R、-N(R⁴)₂、または-ORである。好ましいR^yの例としては、2-ピリジル、4-ピリジル、ピペリジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、t-ブチル、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル（例えば、フェニルまたは八口置換フェニル）、およ

10

20

30

40

50

びメトキシメチルが挙げられる。

【0307】

式IXの二環式環A系において、 R^x および R^y が一緒になって形成される環は、置換または非置換であり得る。適切な置換基としては、 $-R$ 、 $-H$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで、 R および R^4 は、上記に定義されたとおりである。好ましい R^x/R^y 環置換基としては、 $-H$ 、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-COR$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-CN$ 、または $-N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで、 R は、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基である。

10

【0308】

式IXの好ましい R^2 基としては、水素、 C_{1-4} 脂肪族、アルコキシカルボニル、置換または非置換のフェニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニルもしくはジアルキルアミノカルボニル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、フェニルアミノカルボニル、および(N-ヘテロシクリル)カルボニルが挙げられる。このような好ましい R^2 置換基の例としては、メチル、シクロプロピル、エチル、イソプロピル、プロピル、*t*-ブチル、シクロペンチル、フェニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$ 、 $CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$ 、 $CONHCH(CH_3)_2$ 、 $CONHCH_2CH=CH_2$ 、 $CONHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $CONHCH_2Ph$ 、 $CONH$ (シクロヘキシル)、 $CON(Et)_2$ 、 $CON(CH_3)CH_2Ph$ 、 $CONH(n-C_3H_7)$ 、 $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$ 、 $CONHCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CON(n-C_3H_7)_2$ 、 CO (3-メトキシメチルピロリジン-1-イル)、 $CONH$ (3-トリル)、 $CONH$ (4-トリル)、 $CONHCH_3$ 、 CO (モルホリン-1-イル)、 CO (4-メチルピペラジン-1-イル)、 $CONHCH_2CH_2OH$ 、 $CONH_2$ 、および CO (ピペリジン-1-イル)が挙げられる。式IX化合物についてのより好ましい R^2 基は、水素である。

20

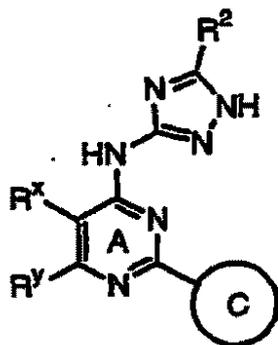
30

【0309】

GSK3-媒介性疾患を処置するために特に有用である実施形態は、環Aがピリミジン環である、以下の式X:

【0310】

【化38】



X

40

50

の化合物、またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関し、ここで、環Cは、フェニル環、ピリジニル環、ピリミジニル環、ピリダジニル環、ピラジニル環、または1, 2, 4-トリアジニル環から選択され、ここで、該環Cは、-R¹から独立して選択される1つまたは2つのオルト置換基を有し、環C上の任意の置換可能な非オルト炭素位置が、-R⁵によって独立して置換され、そして環C上の2つの隣接する置換基が、必要に応じて、それらの間に介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄または窒素から選択される0~3個のヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の5~6員環を形成し、該縮合環は、必要に応じて、ハロ、オキソ、または-R⁸によって置換されており；

R¹は、-ハロ、-CN、-NO₂、T-V-R⁶、フェニル、5~6員のヘテロアリアル環、5~6員のヘテロシクリル環、またはC₁₋₆脂肪族基から選択され、該フェニル環、ヘテロアリアル環、およびヘテロシクリル環は、各々必要に応じて、3つまでの基によって置換されており、該基は、ハロ、オキソ、または-R⁸から独立して選択され、該C₁₋₆脂肪族基は、必要に応じて、ハロ、シアノ、ニトロ、または酸素によって置換されているか、あるいはR¹および隣接する置換基は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、環Cに縮合した該環を形成し；

R^xおよびR^yは、T-R³から独立して選択されるか、あるいはR^xおよびR^yは、これらの間に介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄、または窒素から選択される、0~3個の環ヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の5~8員環を形成し、ここで、R^xおよびR^yによって形成される該縮合環上の、任意の置換可能な炭素は、オキソまたはT-R³によって置換されており、そしてR^xおよびR^yによって形成される該環上の、任意の置換可能な窒素は、R⁴によって置換されており；

Tは、原子価結合またはC₁₋₄アルキリデン鎖であり；

R²は、-Rまたは-T-W-R⁶であり；

R³は、-R、-ハロ、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-COCH₂COR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-S(O)₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁷)₂、-SO₂N(R⁷)₂、-OC(=O)R、-N(R⁷)COR、-N(R⁷)CO₂(必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁷)CON(R⁷)₂、-N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂、-N(R⁴)SO₂R、または-OC(=O)N(R⁷)₂から選択され；

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

各R⁴は、-R⁷、-COR⁷、-CO₂(必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族)、-CON(R⁷)₂、もしくは-SO₂R⁷から独立して選択されるか、または同一の窒素上の2つのR⁴が一緒になって、5~8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリアル環を形成し；

各R⁵は、-R、ハロ、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-SO₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁴)₂、-SO₂N(R⁴)₂、-OC(=O)R、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂(必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁴)CON(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、もしくは-OC(=O)N(R⁴)₂から独立して選択されるか、またはR⁵および隣接する置換基は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、環Cに縮合した該環を形成し；

Vは、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-N(R⁶)SO₂-、-SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)-、-CO-、-CO₂-、-N(R⁶)CO-、-N(R⁶)C(O)O-、-N(R⁶)CON(R⁶)-、-N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)N(R⁶)-、-C(O)N(R⁶)-、-OC(O)N(R⁶)-、-C(R⁶

10

20

30

40

50

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

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

各 R⁶ は、水素、必要に応じて置換された C₁ ~ 4 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素原子上の2つの R⁶ 基は、該窒素原子と一緒にあって、5 ~ 6 員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各 R⁷ は、水素、もしくは必要に応じて置換された C₁ ~ 6 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素上の2つの R⁷ 基は、該窒素と一緒にあって、5 ~ 8 員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各 R⁸ は、必要に応じて置換された C₁ ~ 4 脂肪族基、 - OR⁶、 - SR⁶、 - COR⁶、 - SO₂R⁶、 - N (R⁶)₂、 - N (R⁶)N (R⁶)₂、 - CN、 - NO₂、 - CON (R⁶)₂、または - CO₂R⁶ から独立して選択される。

【0311】

式 X の化合物は、トリアゾール環部分でピラゾール環部分を置き換えたことを除いて、式 II の化合物に構造的に類似する。式 X の好ましい R² 基、R^x 基、R^y 基および環 C 基は、式 II の化合物について上記に記載したとおりである。好ましい式 X の化合物は、以下からなる群より選択される、1 以上の特徴、そしてより好ましくは、全ての特徴を有する：

(a) 環 C は、 - R⁵ によって必要に応じて置換された、フェニル環またはピリジニル環であり、ここで、環 C および環 C 上の2つの隣接する置換基が、二環式環系を形成し、この二環式環系は、ナフチル環、キノリニル環またはイソキノリニル環から選択される；

(b) R^x は、水素または C₁ ~ 4 脂肪族であり、かつ R^y は、T - R³ であるか、または R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、0 ~ 2 個の環窒素を有する、不飽和または部分的に不飽和の、必要に応じて置換された5 ~ 7 員環を形成する；

(c) R¹ は、 - 八口、必要に応じて置換された C₁ ~ 6 脂肪族基、フェニル、 - COR⁶、 - OR⁶、 - CN、 - SO₂R⁶、 - SO₂NH₂、 - N (R⁶)₂、 - CO₂R⁶、 - CONH₂、 - NHCOR⁶、 - OC (O)NH₂、または - NHSO₂R⁶ である；および

(d) R² は、水素、またはアリール、ヘテロアリール、もしくは C₁ ~ 6 脂肪族基から選択される、置換されるかまたは無置換の基である。

【0312】

式 X のより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される、1 以上の特徴、そしてより好ましくは、全ての特徴を有する：

(a) 環 C は、 - R⁵ によって必要に応じて置換された、フェニル環またはピリジニル環であり、ここで、環 C および環 C 上の2つの隣接する置換基が、二環式環系を形成し、この二環式環系は、ナフチル環である；

(b) R^x は、水素またはメチルであり、かつ R^y は、 - R、N (R⁴)₂、または - OR であるか、あるいは R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環または5 ~ 7 員のカルボシクロ環を形成し、ここで、R^x および R^y によって形成される環は、 - R、八口、 - OR、 - C (= O) R、 - CO₂R、 - COCOR、 - NO

2、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ で、必要に応じて置換されている；

(c) R^1 は、 $-H$ 、 C_{1-6} 脂肪族基、 C_{1-6} 脂肪族基、フェニル、または $-CN$ である；

(d) R^2 は、水素、またはアリアルもしくは C_{1-6} 脂肪族基から選択される、置換されるかまたは無置換の基である；および

(e) 各 R^5 は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、または $-N(R^4)SO_2R$ から独立して選択される。

【0313】

式Xのさらにより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される、1以上の特徴、そしてより好ましくは、全ての特徴を有する；

(a) 環Cは、 $-R^5$ によって必要に応じて置換された、フェニル環またはピリジニル環であり、ここで、環Cおよび環C上の2つの隣接する置換基が、二環式環系を形成し、この二環式環系は、ナフチル環である；

(b) R^x は、水素またはメチルであり、かつ R^y は、メチル、メトキシメチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、*t*-ブチル、アルキル-、または2-ピリジル、4-ピリジル、ペリジニル、もしくはフェニルから選択される、必要に応じて置換された基であるか、あるいは R^x および R^y は、これらの中に介在する原子と一緒にあって、必要に応じて置換されたベンゾ環または6員のカルボシクロ環を形成する；

(c) R^1 が、 $-H$ 、ハロゲンで必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基、または $-CN$ である；

(d) R^2 が、水素、または C_{1-6} 脂肪族基である；および

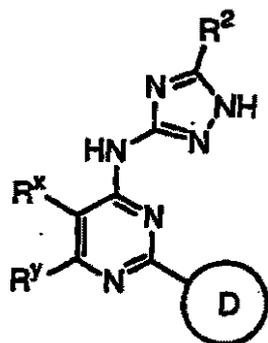
(e) 各 R^5 が、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $-N(C_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ 、 $-O(C_{1-4}$ 脂肪族)、 C_{1-4} 脂肪族、および $-CO_2(C_{1-4}$ 脂肪族)から独立して選択される。

【0314】

本発明の別の実施形態は、以下の式XI：

【0315】

【化39】



XI

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

10

20

30

40

50

環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5～7員の単環式環または8～10員の二環式環であり、該ヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される、1～4個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環Dは、任意の置換可能な環炭素において、オキソまたは $-R^5$ によって置換されており、そして任意の置換可能な環窒素において、 $-R^4$ によって置換されており、但し、環Dが6員のアリール環またはヘテロアリール環である場合、 $-R^5$ は、環Dの各オルト炭素位置において水素であり；

R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、縮合したベンゾ環または5～8員のカルボシクロ環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成される該縮合環における、任意の置換可能な炭素は、オキソまたは $T-R^3$ によって置換されており；

10

Tは、原子価結合または C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

R^2 は、 $-R$ または $-T-W-R^6$ であり；

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

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

20

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ （必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-CON(R^7)_2$ 、または $-SO_2R^7$ から独立して選択されるか、あるいは同一の窒素上の2つの R^4 が一緒になって、5～8員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し；

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

30

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

40

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

各 R^6 は、水素または必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基から独立して選択される

50

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

【0316】

式XIの化合物は、トリアゾール環部分によるピラゾール環部分の置換を除いて、式IIIの化合物に構造的に類似する。式XIの好ましい R^2 基、 R^x 基、 R^y 基、および環D基は、式III化合物についての上記の通りである。好ましい式XI化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1つ以上、より好ましくは、すべてを有する：

(a) 環Dが、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、モルホリニル環、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル環、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル環、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリル環、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される、必要に応じて置換された環であること；
(b) R^x および R^y が、それらの介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環または5～7員のカルボシクロ環を形成すること；ならびに
(c) R^2 は、水素、あるいはアリール、ヘテロアリール、または C_{1-6} 脂肪族基から選択される、置換または非置換の基であること。

【0317】

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

(a) 環Dが、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリル、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル、イソキノリニル、キノリニル、またはナフチルから選択される、必要に応じて置換された環であること；
(b) R^x および R^y が、それらの介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環または5～7員のカルボシクロ環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成されるこの環は、
-R、オキソ、ハロ、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-NO₂、
-CN、-S(O)R、-SO₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁴)₂、-SO₂N(R⁴)₂、
-OC(=O)R、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂(必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、
-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁴)CON(R⁴)₂、
-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、または-OC(=O)N(R⁴)₂で、必要に応じて置換されていること；

(c) R^2 は、水素、あるいはアリールまたは C_{1-6} 脂肪族基から選択される、置換または非置換の基であること；ならびに

(d) 各 R^5 は、ハロ、オキソ、CN、NO₂、-N(R⁴)₂、-CO₂R、-CONH(R⁴)、
-N(R⁴)COR、-SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、-SR、
-OR、-C(O)R、あるいは5～6員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、
または C_{1-6} 脂肪族から選択される、置換または非置換の基から独立して選択されること。

【0318】

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

(a) R^x および R^y が、それらの介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環または6員のカルボシクロ環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成されるこの環は、ハロ、
-CN、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、(C_{1-6} アルキル)カルボニル、
(C_{1-6} アルキル)スルホニル、モノ-もしくはジアルキルアミノ、モノ-もし

10

20

30

40

50

くはジアルキルアミノカルボニル、モノ - もしくはジアルキルアミノカルボニルオキシ、または 5 ~ 6 員のヘテロアリアルで、必要に応じて置換されていること；

(b) 各 R^5 が、独立して、ハロ、-CN、オキシ、-SR、-OR、-N(R^4)₂、-C(O)R、または 5 ~ 6 員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリアル、または C_{1-6} 脂肪族から選択される置換もしくは非置換基であること；ならびに

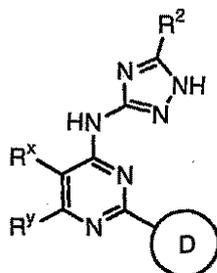
(c) R^2 が、水素または C_{1-6} 脂肪族基であること。

【0319】

本発明の別の実施形態は、式 XII

【0320】

【化40】



XII

の化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関し、ここで： 20
環 D は、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5 ~ 7 員の単環式環または 8 ~ 10 員の二環式環であり、このヘテロアリアル環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される、1 ~ 4 個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環 D は、任意の置換可能な環炭素において、オキシまたは - R^5 によって置換されており、そして任意の置換可能な環窒素において、- R^4 によって置換されており、但し、環 D が 6 員のアリアル環またはヘテロアリアル環である場合、- R^5 は、環 D の各オルト炭素位置において、水素であり；

R^x および R^y は、T- R^3 から独立して選択されるか、あるいは R^x および R^y は、これらの介在する原子と一緒に、酸素、硫黄、または窒素から選択される、1 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の 5 ~ 8 員環を形成し 30
、ここで、この縮合環上の、任意の置換可能な炭素は、T- R^3 によって必要に応じて、独立して置換されており、そしてこの環上の、任意の置換可能な窒素は、 R^4 によって置換されており；

T は、原子価結合または C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

R^2 は、-R または -T-W- R^6 であり；

R^3 は、-R、-ハロ、=O、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-COCH₂COR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-S(O)₂R、-SR、-N(R^4)₂、-CON(R^4)₂、-SO₂N(R^4)₂、-OC(=O)R、-N(R^4)COR、-N(R^4)CO₂ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、-N(R^4)N(R^4)₂、-C=NN(R^4)₂、-C=N-OR、-N(R^4)CON(R^4)₂、-N(R^4)SO₂N(R^4)₂、-N(R^4)SO₂R、または -OC(=O)N(R^4)₂ から選択され； 40

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

各 R^4 は、- R^7 、-COR⁷、-CO₂ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、-CON(R^7)₂、もしくは -SO₂R⁷ から独立して選択されるか、または同一の窒素上の 2 つの R^4 が一緒になって、5 ~ 8 員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリアル環を形成し；

各 R^5 は、-R、ハロ、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-NO₂ 50

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

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

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

各 R^6 は、水素、必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素原子上の2つの R^6 基は、この窒素原子と一緒にあって、5~6員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリアル環を形成し;

各 R^7 は、水素、もしくは必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素上の2つの R^7 基は、この窒素と一緒にあって、5~8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリアル環を形成する。

【0321】

式XIIの化合物は、トリアゾール環部分によるピラゾール環部分の置換を除いて、式IVの化合物に構造的に類似する。式XIIの好ましい R^2 基、 R^x 基、 R^y 基、および環D基は、式IV化合物についての上記の通りである。好ましい式XII化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1つ以上、より好ましくは、すべてを有する:

(a) 環Dが、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、モルホリニル環、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル環、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル環、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル環、2,3-ジヒドロ-1H-キノリニル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される、必要に応じて置換された環であること;

(b) R^x が、水素または C_{1-4} 脂肪族であり、そして R^y が、 $T-R^3$ であるか、あるいは R^x および R^y が、それらの介在する原子と一緒にあって、1~2個の環ヘテロ原子を有する、必要に応じて置換された5~7員の不飽和または部分的に不飽和な環を形成すること;ならびに

(c) R^2 は、水素、あるいはアリアル、ヘテロアリアル、または C_{1-6} 脂肪族基から選択される、置換または非置換の基であること。

【0322】

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

(a) 環Dが、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、1,2,3,4-テトラヒ

10

20

30

40

50

ドロキノリニル、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリル、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル、イソキノリニル、キノリニル、またはナフチルから選択される、必要に応じて置換された環であること；

(b) R^x が、水素またはメチルであり、そして R^y が、 $-R$ 、 $N(R^4)_2$ 、または $-OR$ であるか、あるいは、 R^x および R^y が、それらの介在する原子と一緒にあって、1~2個の環へテロ原子を有する、5~7員の不飽和または部分的に不飽和な環を形成し、ここで、この環が、 $-R$ 、ハロ、オキソ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、もしくは $-OC(=O)N(R^4)_2$ で必要に応じて置換されていること；

(c) R^2 は、水素、あるいはアリールまたは C_{1-6} 脂肪族基から選択される、置換または非置換の基であること；ならびに

(d) 各 R^5 は、ハロ、オキソ、 CN 、 NO_2 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、あるいは5~6員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、または C_{1-6} 脂肪族から選択される、置換または非置換の基から独立して選択されること。

【0323】

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

(a) R^x および R^y が、それらの介在する原子と一緒にあって、1~2個の環窒素を有する、6員の不飽和または部分的に不飽和な環を形成し、この環が、ハロ、 CN 、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、(C_{1-6} アルキル)カルボニル、(C_{1-6} アルキル)スルホニル、モノ-もしくはジアルキルアミノ、モノ-もしくはジアルキルアミノカルボニル、モノ-もしくはジアルキルアミノカルボニルオキシ、または5~6員のヘテロアリールで、必要に応じて置換されていること；

(b) 各 R^5 が、独立して、ハロ、 $-CN$ 、オキソ、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R$ 、または5~6員のヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール、または C_{1-6} 脂肪族から選択される置換もしくは非置換基であること；ならびに

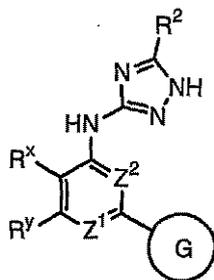
(c) R^2 が、水素または C_{1-6} 脂肪族基であること。

【0324】

本発明の別の実施形態は、式XIII

【0325】

【化41】



XIII

の化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関し、ここで：
 Z^1 は、窒素または CR^a 、または CH であり、そして Z^2 は、窒素または CH であり、
 但し、 Z^1 と Z^2 とのうちの少なくとも一方は、窒素であり；

Gは、環Cまたは環Dであり；

環Cは、フェニル環、ピリジニル環、ピリミジニル環、ピリダジニル環、ピラジニル環、または1, 2, 4-トリアジニル環から選択され、ここで、この環Cは、 $-R^1$ から独立して選択される1つまたは2つのオルト置換基を有し、環C上の任意の置換可能な非オルト炭素位置が、 $-R^5$ によって独立して置換され、そして環C上の2つの隣接する置換基が、必要に応じて、それらの介在する原子と一緒に、酸素、硫黄または窒素から選択される0~3個のヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の5~6員の環を形成し、この縮合環は、必要に応じて、ハロ、オキソ、または $-R^8$ によって置換されており；

環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5~7員の単環式環または8~10員の二環式環であり、このヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される、1~4個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環Dは、任意の置換可能な環炭素において、オキソまたは $-R^5$ によって置換されており、そして任意の置換可能な環窒素において、 $-R^4$ によって置換されており、但し、環Dが6員のアリール環またはヘテロアリール環である場合、 $-R^5$ は、環Dの各オルト炭素位置において、水素であり；

R^1 は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $T-V-R^6$ 、フェニル、5~6員のヘテロアリール環、5~6員のヘテロシクリル環、または C_{1-6} 脂肪族基から選択され、このフェニル環、ヘテロアリール環、およびヘテロシクリル環は、各々必要に応じて、3つまでの基によって置換されており、この基は、ハロ、オキソ、または $-R^8$ から独立して選択され、この C_{1-6} 脂肪族基は、必要に応じて、ハロ、シアノ、ニトロ、または酸素によって置換されているか、あるいは R^1 および隣接する置換基は、これらの介在する原子と一緒に、環Cに縮合したこの環を形成し；

R^x および R^y は、 $T-R^3$ から独立して選択されるか、あるいは R^x および R^y は、これらの介在する原子と一緒に、酸素、硫黄、または窒素から選択される、0~3個の環ヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の5~8員環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成されるこの縮合環上の、任意の置換可能な炭素は、オキソまたは $T-R^3$ によって置換されており、そして R^x および R^y によって形成されるこの環上の、任意の置換可能な窒素は、 R^4 によって置換されており；

Tは、原子価結合または C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

R^2 は、 $-R$ または $-T-W-R^6$ であり；

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

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

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ （必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-CON(R^7)_2$ 、もしくは $-SO_2R^7$ から独立して選択されるか、または同一の窒素上の2つの R^4 が一緒になって、5~8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

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

10

20

30

40

50

)₂、-N(R⁴)SO₂R、もしくは-OC(=O)N(R⁴)₂から独立して選択されるか、またはR⁵および隣接する置換基は、これらの介在する原子と一緒にあって、環Cに縮合したこの環を形成し；

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

10

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

20

各R⁶は、水素、必要に応じて置換されたC₁~₄脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素原子上の2つのR⁶基は、この窒素原子と一緒にあって、5~6員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各R⁷は、水素、もしくは必要に応じて置換されたC₁~₆脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素上の2つのR⁷基は、この窒素と一緒にあって、5~8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各R⁸は、必要に応じて置換されたC₁~₄脂肪族基、-OR⁶、-SR⁶、-COR⁶、-SO₂R⁶、-N(R⁶)₂、-N(R⁶)N(R⁶)₂、-CN、-NO₂、-CON(R⁶)₂、または-CO₂R⁶から独立して選択され；そして

R⁹は、ハロ、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-SO₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁴)₂、-SO₂N(R⁴)₂、-OC(=O)R、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂(必要に応じて置換されたC₁~₆脂肪族)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁴)CON(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、または-OC(=O)N(R⁴)₂、あるいはC₁~₆脂肪族、C₆~₁₀アリール、5~10個の環原子を有するヘテロアリール環または5~10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換される基である。

30

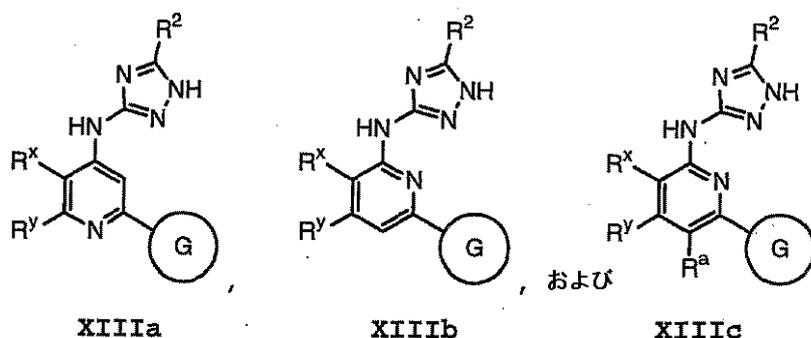
【0326】

式XIIIの化合物は、以下に示されるように、Z¹およびZ²を特定することによって、表され得る；

40

【0327】

【化42】



10

式XIIIの化合物は、トリアゾール環部分によるピラゾール環部分の置換を除いて、式Vの化合物に構造的に類似する。式XIIIの好ましい R^2 基、 R^x 基、 R^y 基、 R^a 、および環G基は、式V化合物についての上記の通りである。好ましい式XIII化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1つ以上、より好ましくは、すべてを有する：

(a) 環Cが、 $-R^5$ によって必要に応じて置換された、フェニル環またはピリジニル環であり、ここで、環Cと、環C上の2つの隣接する置換基とが、二環式環系を形成する場合、二環式環系は、ナフチル環、キノリニル環、またはイソキノリニル環から選択され、そして R^1 が、 $-H$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、フェニル、 $-COR^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHCOR^6$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、もしくは $-NH-SO_2R^6$ であるか；または、環Dが、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、チエニル環、アゼパニル環、モルホリニル環、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル環、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル環、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリル環、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される、必要に応じて置換された環であること；

20

(b) R^x が、水素または C_{1-4} 脂肪族であり、そして R^y が、 $-R^3$ であるか、あるいは R^x および R^y が、これらの介在する原子と一緒に、必要に応じて置換された、0~2個の環窒素を有する、5~7員の不飽和または部分的に不飽和の環を形成すること；ならびに

30

(c) R^2 が、水素、あるいはアリール、ヘテロアリール、または C_{1-6} 脂肪族基から選択される、置換または非置換の基であること。

【0328】

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

(a) 環Cが、 $-R^5$ によって必要に応じて置換された、フェニル環またはピリジニル環であり、ここで、環Cと、環C上の2つの隣接する置換基とが、二環式環系を形成する場合、二環式環系は、ナフチル環であり、そして R^1 が、 $-H$ 、 C_{1-6} 八口脂肪族基、 C_{1-6} 脂肪族基、フェニル、もしくは $-CN$ であるか；または、環Dが、フェニル環、ピリジニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、ピロリジニル環、モルホリニル環、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル環、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル環、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリル環、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル環、イソキノリニル環、キノリニル環、またはナフチル環から選択される、必要に応じて置換された環であること；

40

(b) R^x が、水素またはメチルであり、そして R^y が、 $-R$ 、 $N(R^4)_2$ 、または $-OR$ であるか、あるいは、 R^x および R^y が、それらの介在する原子と一緒に、ベンゾ環または5~7員のカルボシクロ環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成されるこの環が、 $-R$ 、 $-H$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)$

50

)₂、-SO₂N(R⁴)₂、-OC(=O)R、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂(必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=N(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁴)CON(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、もしくは-OC(=O)N(R⁴)₂で必要に応じて置換されること；

(c) R²が、水素、あるいはアリール、またはC₁₋₆脂肪族基から選択される、置換または非置換の基であること；ならびに

(d) 各R⁵は、ハロ、CN、NO₂、-N(R⁴)₂、必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族基、-OR、-C(O)R、-CO₂R、-CONH(R⁴)、-N(R⁴)COR、-SO₂N(R⁴)₂、または-N(R⁴)SO₂Rから独立して選択され、そして環Gが環Dである場合、環Dが、オキソまたはR⁵によって置換されること。

10

【0329】

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

(a) R^xが、水素またはメチルであり、そしてR^yが、メチル、メトキシメチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、t-ブチル、アルキル-、または2-ピリジル、4-ピリジル、ピペリジニル、もしくはフェニルから選択される、必要に応じて置換された基であるか、あるいはR^xおよびR^yは、これらの介在する原子と一緒に、ベンゾ環または6員のカルボシクロ環を形成し、ここで、R^xおよびR^yによって形成されるこの環が、ハロ、CN、オキソ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、(C₁₋₆アルキル)カルボニル、(C₁₋₆アルキル)スルホニル、モノ-もしくはジアルキルアミノ、モノ-もしくはジアルキルアミノカルボニル、モノ-もしくはジアルキルアミノカルボニルオキシ、または5-6員のヘテロアリールで、必要に応じて置換されていること；

20

(b) 環Cが、-R⁵によって必要に応じて置換された、フェニル環またはピリジニル環であり、ここで、環Cと、環C上の2つの隣接する置換基とが、二環式環系を形成する場合、二環式環系は、ナフチル環であり、そしてR¹が、-ハロ、ハロゲンで必要に応じて置換されたC₁₋₄脂肪族基、または-CNであるか；または環Dが、フェニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、キノリニル、またはナフチルから選択される、必要に応じて置換された環であること；

30

(c) R²が、水素、またはC₁₋₆脂肪族基であること；ならびに

(d) 各R⁵が、独立して、-Cl、-F、-CN、-CF₃、-NH₂、-NH(C₁₋₄脂肪族)、-N(C₁₋₄脂肪族)₂、-O(C₁₋₄脂肪族)、C₁₋₄脂肪族、および-CO₂(C₁₋₄脂肪族)から独立して選択され、そして環Gが、環Dである場合、環Dが、オキソまたはR⁵によって置換されること。

【0330】

式IXの代表的な化合物は、以下の表8で示される。

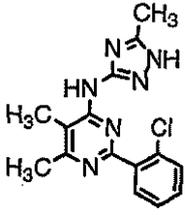
【0331】

(表8)

【0332】

【表8】

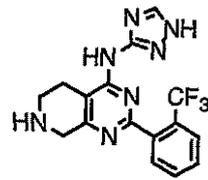
40



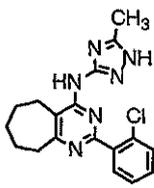
IX-1



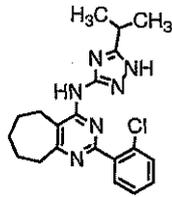
IX-2



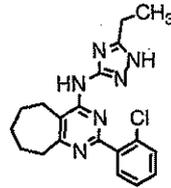
IX-3



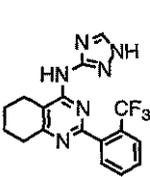
IX-4



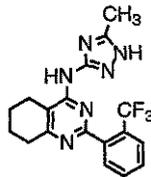
IX-5



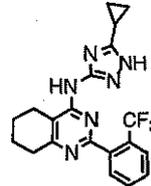
IX-6



IX-7

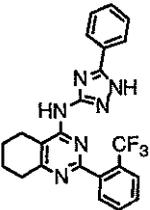


IX-8

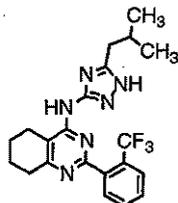


IX-9

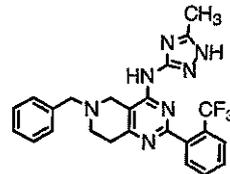
10



IX-10

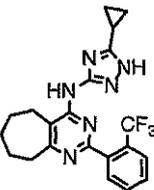


IX-11

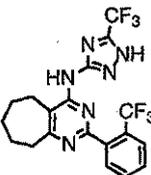


IX-12

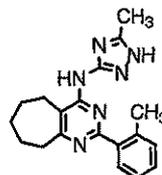
20



IX-13



IX-14



IX-15

30

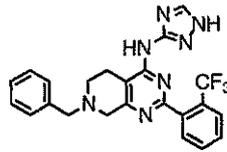
40



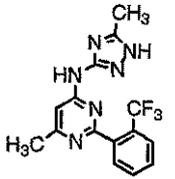
IX-16



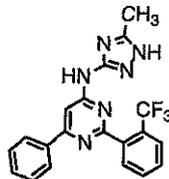
IX-17



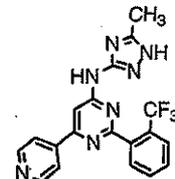
IX-18



IX-19



IX-20



IX-21

10



IX-22

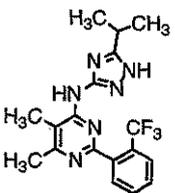


IX-23



IX-24

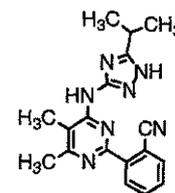
20



IX-25

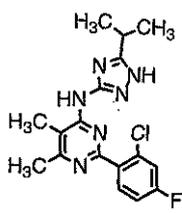


IX-26

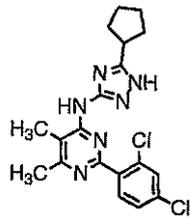


IX-27

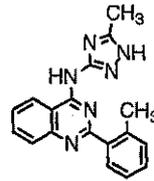
30



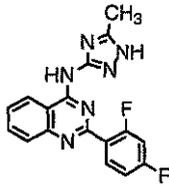
IX-28



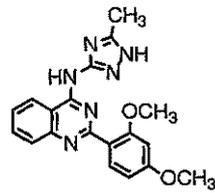
IX-29



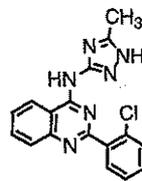
IX-30



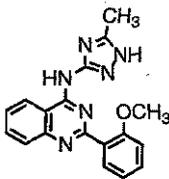
IX-31



IX-32



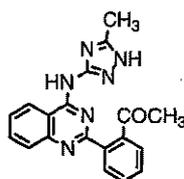
IX-33



IX-34



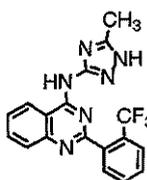
IX-35



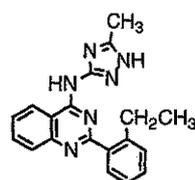
IX-36



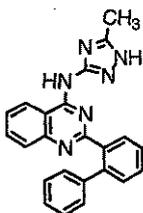
IX-37



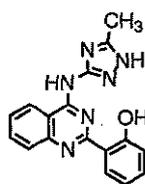
IX-38



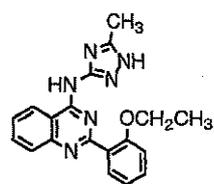
IX-39



IX-40



IX-41



IX-42

10

20

30

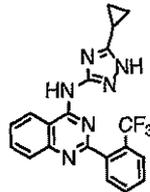
40



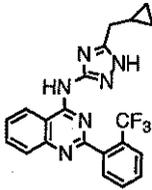
IX-43



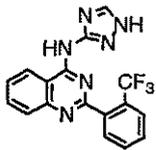
IX-44



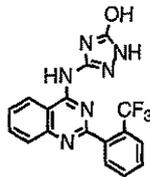
IX-45



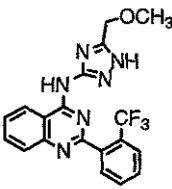
IX-46



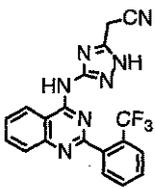
IX-47



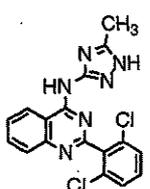
IX-48



IX-49



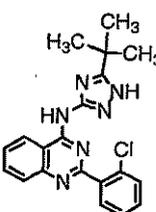
IX-50



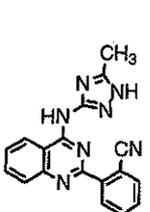
IX-51



IX-52



IX-53



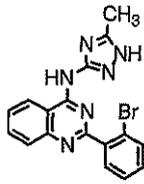
IX-54

10

20

30

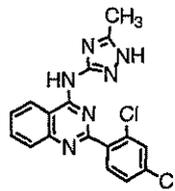
40



IX-55



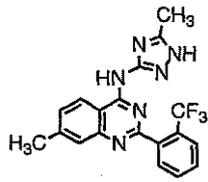
IX-56



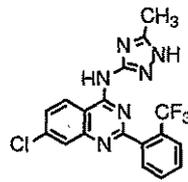
IX-57



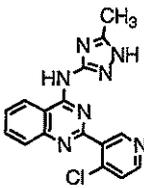
IX-58



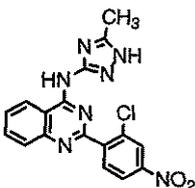
IX-59



IX-60



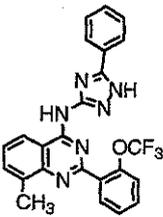
IX-61



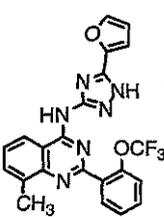
IX-62



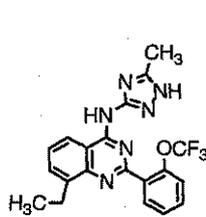
IX-63



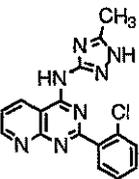
IX-64



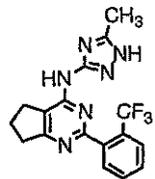
IX-65



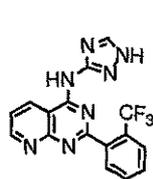
IX-66



IX-67



IX-68



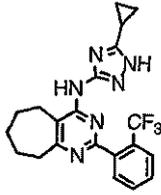
IX-69

10

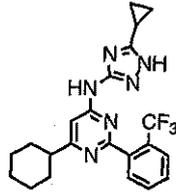
20

30

40



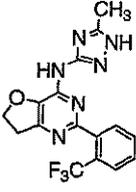
IX-70



IX-71



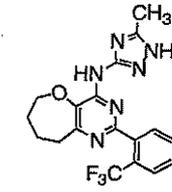
IX-72



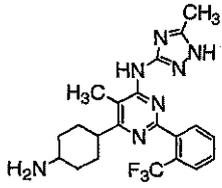
IX-73



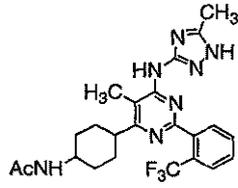
IX-74



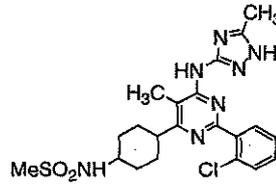
IX-75



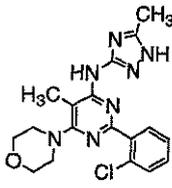
IX-76



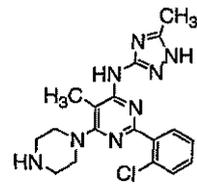
IX-77



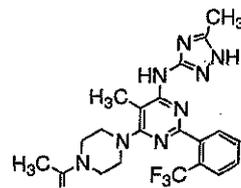
IX-78



IX-79



IX-80



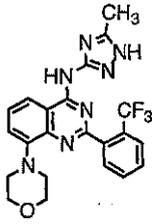
IX-81

10

20

30

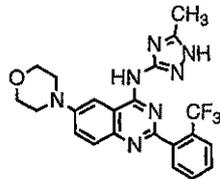
40



IX-82



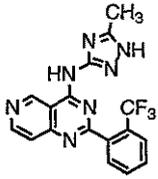
IX-83



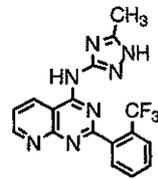
IX-84



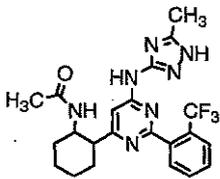
IX-85



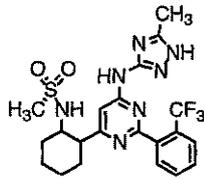
IX-86



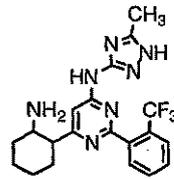
IX-87



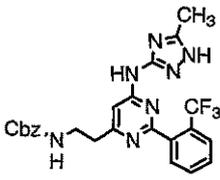
IX-88



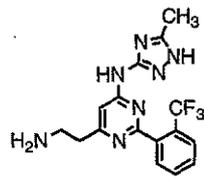
IX-89



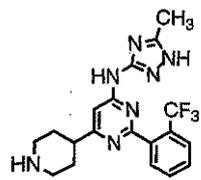
IX-90



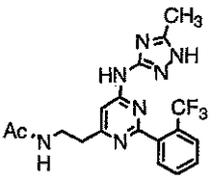
IX-91



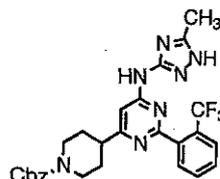
IX-92



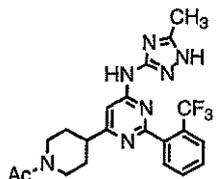
IX-93



IX-94



IX-95



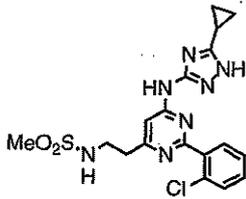
IX-96

10

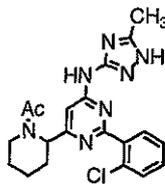
20

30

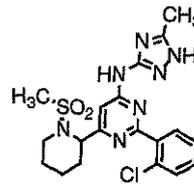
40



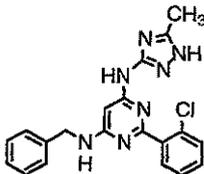
IX-97



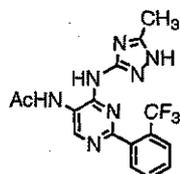
IX-98



IX-99



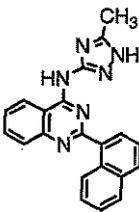
IX-100



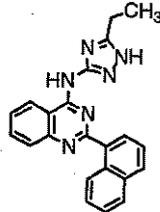
IX-101



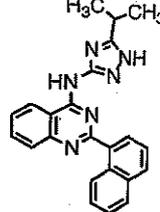
IX-102



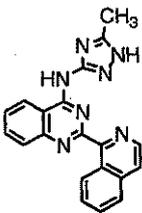
IX-103



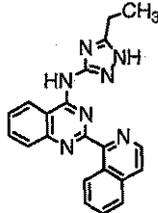
IX-104



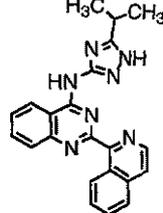
IX-105



IX-106



IX-107



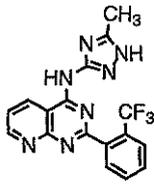
IX-108

10

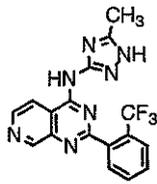
20

30

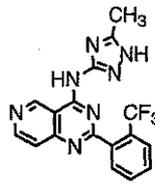
40



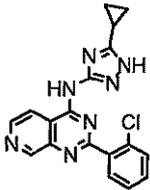
IX-109



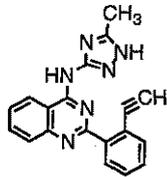
IX-110



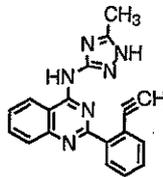
IX-111



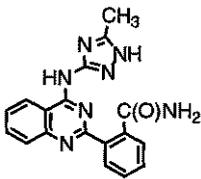
IX-112



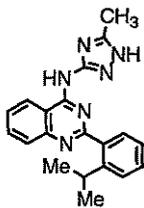
IX-113



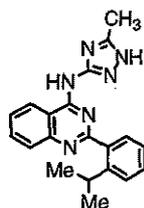
IX-114



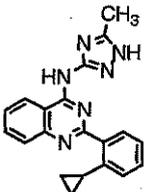
IX-115



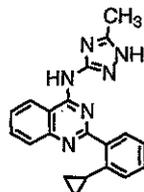
IX-116



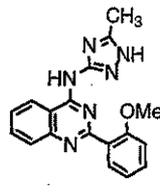
IX-117



IX-118



IX-119



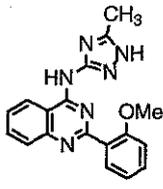
IX-120

10

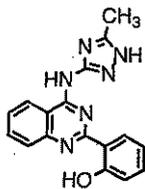
20

30

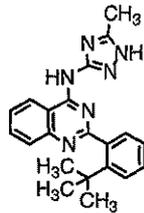
40



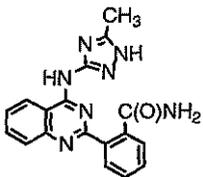
IX-121



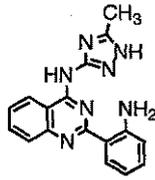
IX-122



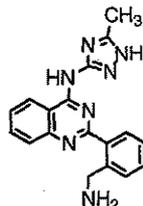
IX-123



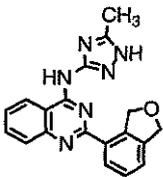
IX-124



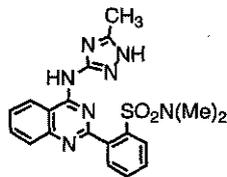
IX-125



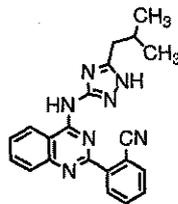
IX-126



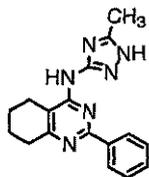
IX-127



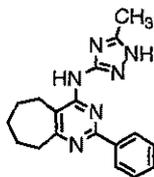
IX-128



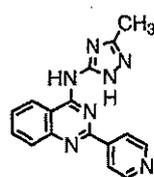
IX-129



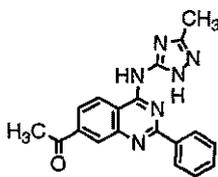
IX-130



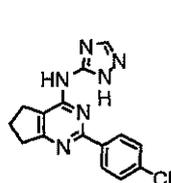
IX-131



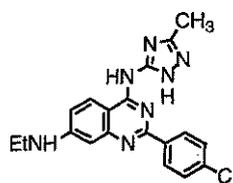
IX-132



IX-133



IX-134



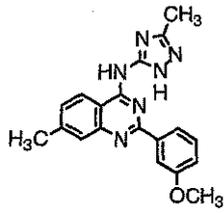
IX-135

10

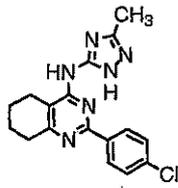
20

30

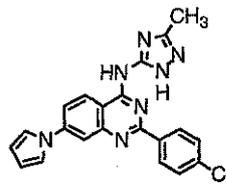
40



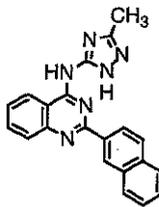
IX-136



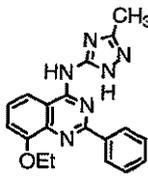
IX-137



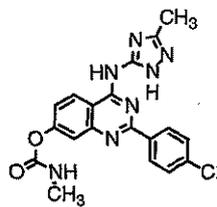
IX-138



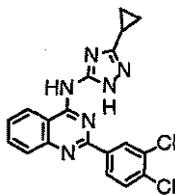
IX-139



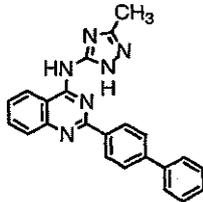
IX-140



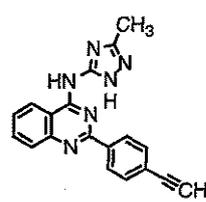
IX-141



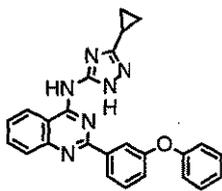
IX-142



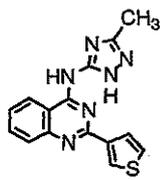
IX-143



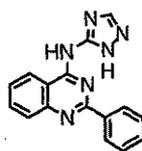
IX-144



IX-145



IX-146



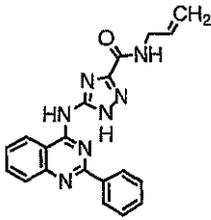
IX-147

10

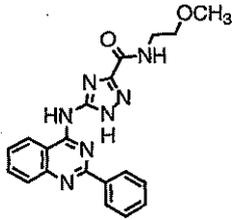
20

30

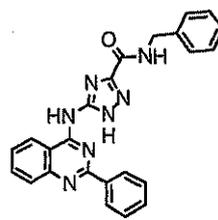
40



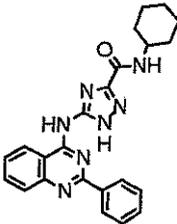
IX-148



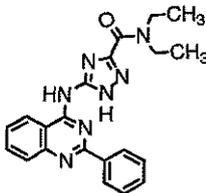
IX-149



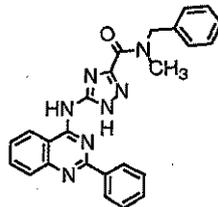
IX-150



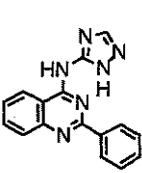
IX-151



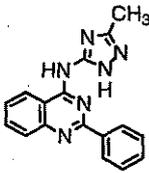
IX-152



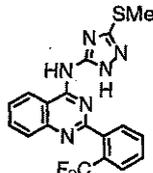
IX-153



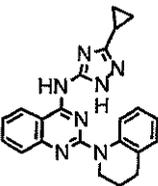
IX-154



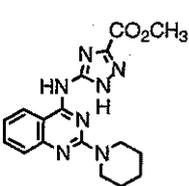
IX-155



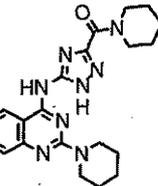
IX-156



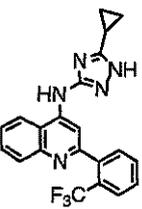
IX-157



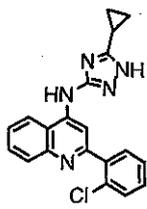
IX-158



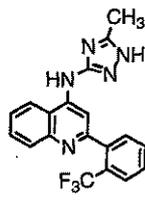
IX-159



IX-160



IX-161



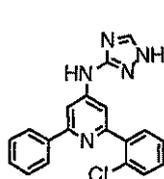
IX-162

10

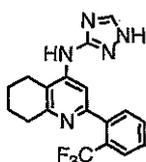
20

30

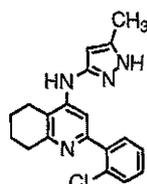
40



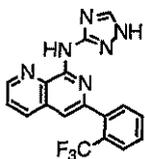
IX-163



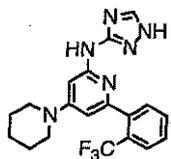
IX-164



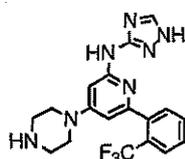
IX-165



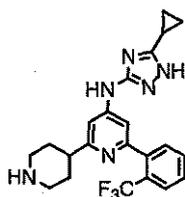
IX-166



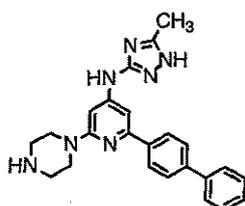
IX-167



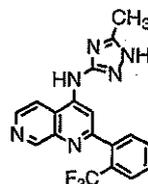
IX-168



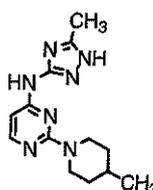
IX-169



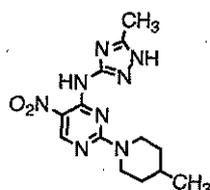
IX-170



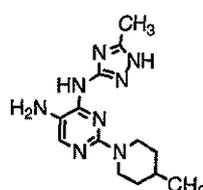
IX-171



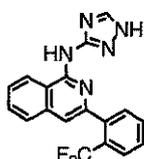
IX-172



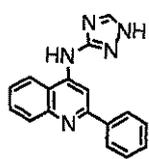
IX-173



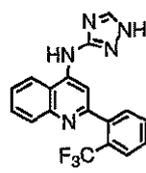
IX-174



IX-175



IX-176



IX-177

-221-

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

【0333】

本発明の1つの局面は、患者におけるGSK-3活性を阻害する方法に関し、この方法は、患者に、治療的有効量の式IXの化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0334】

別の局面は、GSK-3インヒビターを用いる処置により軽減される疾患を処置する方法に関連し、この方法は、このような処置の必要な患者に、治療的有効量の式IXの化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0335】

10

20

30

40

50

別の局面は、必要な患者において、グリコーゲン合成を増強し、そして/またはグルコースの血液レベルを低下させる方法に関し、この方法は、この患者に、治療的有効量の式 I X の化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。この方法は、糖尿病患者に特に有用である。

【 0 3 3 6 】

別の局面は、必要な患者におけるリン酸化過剰 T a u タンパク質の産生を阻害する方法に関し、この方法は、この患者に、治療的有効量の式 I X の化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。この方法は、アルツハイマー病の進行を停止させるかまたは遅らせる際に特に有用である。

【 0 3 3 7 】

別の局面は、必要な患者における - カテニンのリン酸化を阻害する方法に関し、この方法は、この患者に、治療的有効量の式 I X の化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。この方法は、精神分裂病を処置するのに特に有用である。

【 0 3 3 8 】

本発明の 1 つの局面は、患者における A u r o r a 活性を阻害する方法に関し、この方法は、この患者に、治療的有効量の式 I X の化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【 0 3 3 9 】

別の局面は、A u r o r a インヒビターでの処置によって軽減される疾患を処置する方法に関し、この方法は、このような処置の必要な患者に、治療的有効量の式 I X の化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。この方法は、癌（例えば、結腸癌、卵巣癌、および乳癌）を処置するのに特に有用である。

【 0 3 4 0 】

別の方法は、生物学的サンプル中の G S K - 3 活性または A u r o r a 活性を阻害することに関し、この方法は、生物学的サンプルを、式 I X の G S K - 3 インヒビターまたは A u r o r a インヒビター、またはその薬学的組成物と、G S K - 3 または A u r o r a を阻害するのに有効な量で接触させる工程を包含する。

【 0 3 4 1 】

G S K - 3 または A u r o r a の阻害、あるいはそれにより軽減される疾患の処置に関する上記組成物および方法のそれぞれが、好ましくは、上記式 I X の好ましい化合物を用いて実行される。

【 0 3 4 2 】

本発明の化合物は、以下の合成方法、本明細書中に記載される合成実施例、および当業者に公知の一般的な方法によって、説明されるように調製され得る。

【 0 3 4 3 】

(一般的合成方法)

以下の一般的合成方法は、本発明の化合物を調製するために使用された一連の一般的な反応経路を提供する。以下の方法 A ~ F は、式 I I の化合物を調製するのに特に有用である。ほとんどの場合において、環 C は、オルト R ¹ 置換基を有するフェニル環として示される。しかし、他の環 C 基を有する化合物が、類似の方法で得られ得ることが当業者に明かである。方法 A ~ F に類似の方法もまた、本発明の他の化合物を調製するのに有用である。以下の方法 F ~ I は、式 I I I または I V の化合物を調製するのに特に有用である。

【 0 3 4 4 】

(方法 A)

【 0 3 4 5 】

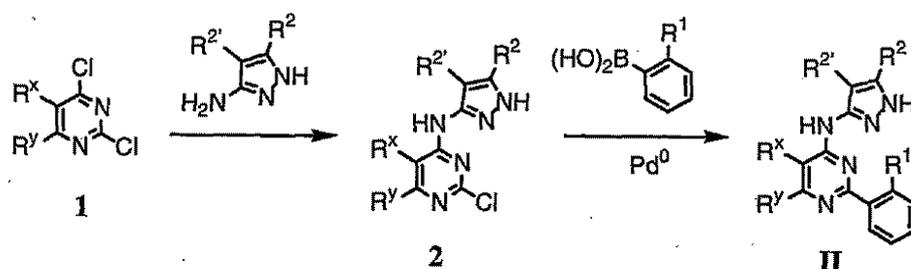
【 化 4 3 】

10

20

30

40



方法 A は、環 C がアリール環またはヘテロアリール環である化合物の調製のための一般的な経路である。開始ジクロロピリミジン 1 の調製は、Chem. Pharm. Bull. 10
 , 30, 9, 1982, 3121-3124 に記載される方法と類似の方法で達成され得る。中間体 1 の 4 位の塩素は、J. Med. Chem., 38, 3547-3557 (1
 995) に記載される方法と類似の方法で中間体 2 を提供するために、アミノピラゾール
 またはアミノインダゾールによって置換され得る。次いで、環 C は、パラジウム触媒下で
 ホウ酸エステルを使用して導入される (Tetrahedron, 48, 37, 1992
 , 8117-8126 を参照のこと)。この方法は、以下の手順によって説明される。

【0346】

1 H - キナゾリン - 2, 4 - ジオン (10.0 g、61.7 mmol) の POCl_3 (6
 0 mL、644 mmol) および N, N - ジメチルアニリン (8 mL、63.1 mmol
) 中の懸濁液を、2 時間、加熱還流させる。過剰の POCl_3 を、減圧下でエバポレート
 20
 させ、残留物を氷に注ぎ、そして沈殿物を濾過により集める。粗製固体 2, 4 - ジクロロ
 キナゾリン生成物は、さらなる精製なしで使用され得る。

【0347】

2, 4 - ジクロロ - キナゾリン (3.3 g、16.6 mmol) の無水エタノール (15
 0 mL) 中の溶液に、5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミン (3.2 g、32
 .9 mmol) を添加する。この混合物を室温で 4 時間攪拌し、そして得られた沈殿を濾
 過により集め、エタノールで洗浄し、そして減圧下で乾燥して、(2 - クロロ - キナゾリ
 ン - 4 - イル) - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミンを得る。

【0348】

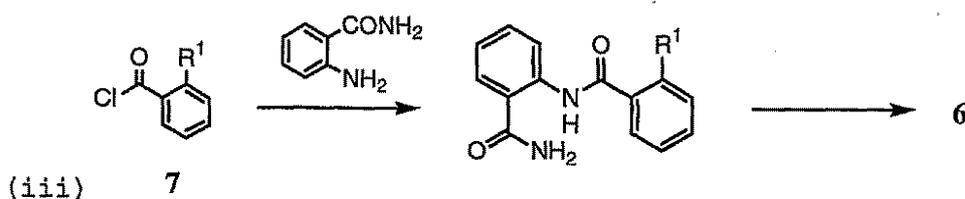
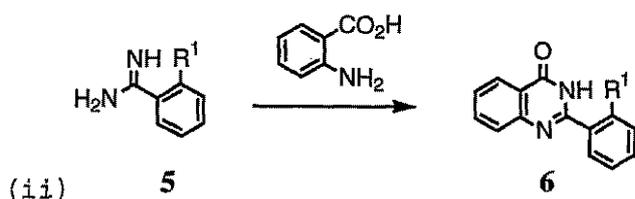
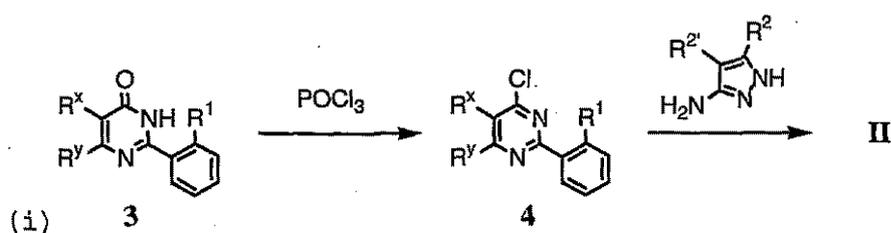
(2 - クロロ - キナゾリン - 4 - イル) - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)
 - アミン (50 mg、0.19 mmol) の DMF (1.0 mL) 中の溶液に、所望のア
 リールボロン酸 (0.38 mmol)、2 M Na_2CO_3 (0.96 mmol)、およ
 びトリ - t - ブチルホスフィン (0.19 mmol) を添加する。窒素下で、 PdCl_2
 (dppf) (0.011 mmol) を一部分で添加する。次いで、反応混合物を 80
 30
 で 5 ~ 10 時間加熱し、室温に冷却し、そして水 (2 mL) に注ぐ。得られた沈殿物を、
 濾過によって集め、水で洗浄し、そして HPLC によって精製する。

【0349】

(方法 B)

【0350】

【化 44】



方法 B ~ F は、環 C およびピリミジン環部分が最初に構築された後に、ピラゾール環系が導入される経路を記載する。汎用性中間体は、4 - クロロピリミジン 4 であり、これは、方法 B (i) に示されるように、ピリミジノン 3 から容易に得られる。反応の順序は、一般的に、脂肪族、アリアル、ヘテロアリアル、またはヘテロシクリルを含む種々の環 C 基について適用可能である。J . Med . Chem . , 38 , 3547 - 3557 (1995) を参照のこと。

【 0351 】

キナゾリン環系 (R^x および R^y が一緒になってベンゾ環を形成する) について、有用な中間体 6 は、方法 B (ii) に示されるように、アントラニル酸またはその誘導体とベンズアミジンとを縮合することによって、または方法 B (iii) に示されるように、ベンゾイルクロリドとアントラニルアミドとを縮合することによって得られ得る。多くの置換アントラニル酸、アントラニルアミド、ベンズアミジンおよびベンゾイルクロリドの開始物質は、公知の方法によって得られ得る。Aust . J . Chem . , 38 , 467 - 474 および J . Med . Chem . , 38 , 3547 - 3557 (1995) を参照のこと。方法 B (iii) は、以下の手順によって説明される。

【 0352 】

アントラニルアミド (33 mmol) の THF および CH₂Cl₂ (1 : 1 , 70 mL) 中の溶液に、所望のベンゾイルクロリド (33 mmol) 、およびトリエチルアミン (99 mmol) を、室温で添加する。この混合物を約 14 時間攪拌する。得られた沈殿を、濾過により集め、CH₂Cl₂ および水で洗浄し、そして減圧下で乾燥した。粗製の 2 - ベンゾイルアミノベンズアミドは、さらなる精製なしで、次の工程に直接使用され得る。

【 0353 】

上記粗生成物 (13 mmol) のエタノール (50 mL) 中の溶液に、NaOEt (26 mmol) を室温で添加する。この混合物を、48 ~ 96 時間、加熱還流する。溶媒をエバポレートさせ、そして残留物を、濃 HCl を使用して、pH 7 に中和する。次いで、生成物を濾過により集め、そして減圧下で乾燥して、2 - フェニル - 3H - キナゾリン - 4 - オンを得る。これは、さらなる精製なしで使用され得る。

【 0354 】

10

20

30

40

50

上記生成物 (12 mmol) の、 POCl_3 (120 mmol) 中の懸濁液に、トリ-n-プロピルアミン (24 mmol) を添加する。この混合物を1時間加熱還流する。過剰の POCl_3 をエバポレーションによって除去した後、残留物を酢酸エチル中に溶解させ、そして1N NaOH (2回) および水 (2回) で洗浄する。有機層を MgSO_4 上で乾燥させ、溶媒を減圧下でエバポレートさせ、そして粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中10%の酢酸エチルで溶出する) によって精製して、4-クロロ-2-アリールキナゾリンを得る。

【0355】

4-クロロ-2-アリールキナゾリン (0.16 mmol) の DMF (または THF、エタノール) (1 mL) 中の溶液に、所望のアミノピラゾールまたはアミノインダゾール (0.32 mmol) を添加する。この混合物を DMF (または THF 還流下) 中で、100 ~ 110 °C で16時間 (または、エタノール中で、130 ~ 160 °C で16時間) 加熱し、次いで、水 (2 mL) に注いだ。沈殿物を濾過により集め、そして HPLC によって精製する。

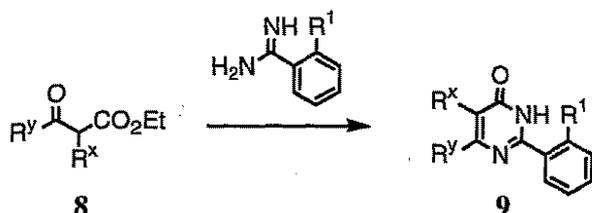
10

【0356】

(方法 C)

【0357】

【化45】

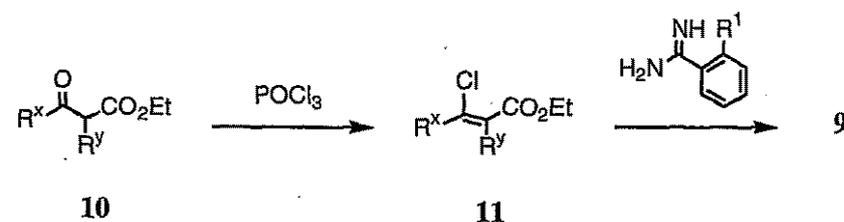


20

(方法 D (i))

【0358】

【化46】



30

上記方法 C および D (i) は、それぞれ、ピリミジン前駆体として、 α -ケトエステル 8 および 10 を使用する。ピリミジン環上の R^x 基および R^y 基の置換パターンは、対応する α -ケトエステル 10 の代わりに、クロロクロトネート 11 (Synth. Comm., (1986), 997-1002) を、所望のベンズアミジンと縮合する場合、逆になる。これらの方法は、以下の一般的手順によって説明される。

40

【0359】

α -ケトエステル (5.2 mmol) およびアミジニウムクロリド (5.7 mmol) の、エタノール (5 mL) 中の溶液に、ナトリウムエトキシド (7.8 mmol) を添加する。この混合物を 7 ~ 14 時間、加熱還流する。エバポレーション後、得られる残留物を水中に溶解し、濃 HCl で pH 6 に酸性化し、次いで、濾過して、固体生成物 2-アリール-3H-ピリミジン-4-オン (収率 75% ~ 87%) を得、これを、必要な場合、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し得る。このピリミジノン (3.7 mmol) に、 POCl_3 (4 mL) および n- Pr_3N (1.4 mL) を添加する。この混

50

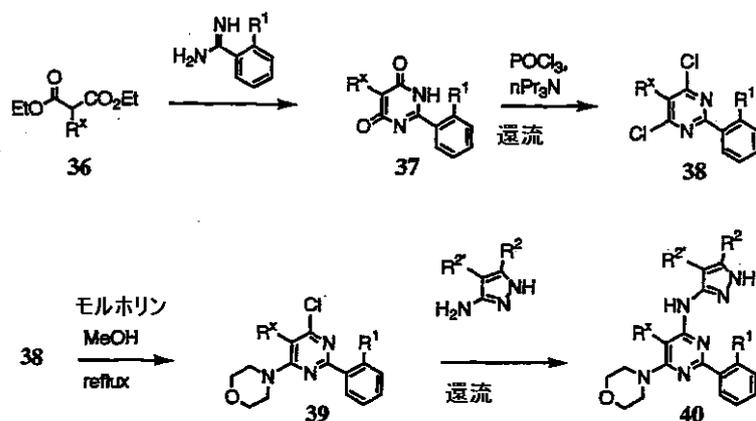
化合物を1時間加熱還流する。過剰の POCl_3 のエバポレーションの後に、残留物を酢酸エチル中に溶解させ、1N NaOH 溶液(3回)および NaHCO_3 (1回)で洗浄し、そして MgSO_4 で乾燥する。溶媒を減圧下で除去し、そして残留物を、ヘキサン中の10%の酢酸エチルで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色シロップとして2-アリール-4-クロロ-ピリミジンを得る。この粗生成物を、上記のように、3-アミノピラゾールまたは3-アミノインダゾールで処理し得る。

【0360】

(方法D(ii))

【0361】

【化47】



10

20

上記の方法D(ii)は、本発明の化合物(例えば、化合物40(ここで、 R^y は、 $\text{N}(\text{R}^4)_2$ である))の調製のための一般的な経路を示す。Il Farmaco, 52(1)61-65(1997)を参照のこと。モルホリンを使用する6-クロロ基の置換がここで例示される。この方法は、以下の手順によって、例示される。

【0362】

2-メチルマロン酸ジエチルエステル(5mmol)およびナトリウムエトキシド(15mmol)の溶液に、エタノール(10mL)中の適切なアミジン塩(5mmol)を添加し、この反応物を2~24時間加熱還流する。残渣を水に溶解し、そして2Nの HCl で酸性化する。得られる沈殿物を濾別し、そしてフラッシュクロマトグラフィーによってさらに精製して、ピリミジンジオン37を得る(収率5~35%)。37(1.6mmol)に、 POCl_3 (32mmol)およびトリ-n-プロピルアミン(6.4mmol)を添加し、そしてこの反応物を1時間還流する。過剰な POCl_3 をエバポレートした後、その残渣を酢酸エチルに溶解し、1Nの NaOH で塩基性にし、分離し、そして水相を2回以上酢酸エチルで抽出する。合わせた有機物を乾燥し(硫酸ナトリウム)、そしてエバポレートする。フラッシュクロマトグラフィーで精製して、ジクロロピリミジン(38)を黄色の油状物として、23%の収率で得る。

30

【0363】

38(0.33mmol)のメタノール(5mL)溶液を、アミンで処理し(ここでは、モルホリン(0.64mmol)を使用することが例示される)、そして1時間還流する。溶媒をエバポレートした後、残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、モノクロロピリミジン39を無色の油状物として得た(収率75%)。

40

【0364】

モノクロロピリミジン39(0.19mmol)を、上記の方法AおよびBと実質的に類似の様式で、3-アミノピラゾール化合物または3-アミノインダゾール化合物で処理し得る。

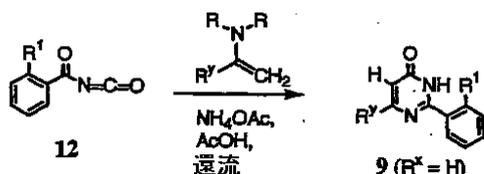
【0365】

(方法E)

【0366】

50

【化48】



方法Eにより示されるように、アシルイソシアネート12を、エナミンと縮合して、ピリミジノン9を得る (J. Org. Chem. (1993), 58, 414-418; J. Med. Chem., (1992), 35, 1515-1520; J. Org. Chem., 91967, 32, 313-214)。この方法は、以下の一般手順により例示される。

10

【0367】

このエナミンは、W. Whiteら、J. Org. Chem. (1967), 32, 213-214に従って調製する。このアシルイソシアネートは、G. Bradleyら、J. Med. Chem. (1992), 35, 1515-1520に従って調製する。次いで、このカップリング反応は、S. Kawamuraら、J. Org. Chem., (1993), 58, 414-418の手順に従う。テトラヒドロフラン (30 mL) 中のエナミン (10 mmol) に、窒素下、0 で、アシルイソシアネート (10 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を5分間かけて滴下する。0.5時間攪拌した後、酢酸 (30 mL) を添加し、続いて酢酸アンモニウム (50 mmol) を添加する。この混合物を、テトラヒドロフランを除去し続けながら、2時間還流する。この反応物を、室温まで冷却し、そして水 (100 mL) に注ぎ入れる。沈殿物を濾過し、水およびエーテルで洗浄して、そして乾燥し、2-アリアル-3H-ピリミジン-4-オンを得る。

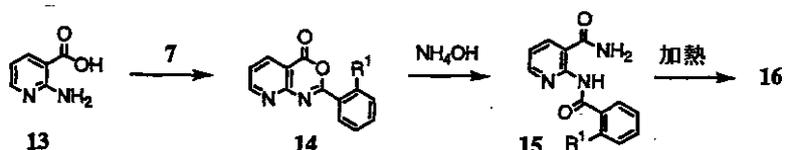
20

【0368】

(方法F)

【0369】

【化49】



30

方法Fは、本発明の化合物 (ここで、 R^x および R^y は、一緒になって、部分的に不飽和か、飽和かまたは不飽和の、1~3個のヘテロ原子を有する5~8員環を形成する) の調製のための一般的な経路を示す。2-アミノカルボン酸 (例えば、2-アミノニコチン酸13) と酸塩化物7との縮合により、オキサジノン14を得る。14を水酸化アンモニウムで処理して、ベンズアミド15を得、これを環化して、2-(置換)-ピリド[2,3-d][1,3]ピリミジン-4-オン16を得る。この方法は、以下の手順によって例示される。

【0370】

2-アミノニコチン酸 (2.04 g, 14.76 mmol) のピリジン (20 mL) 溶液に、2-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド (4.2 mL, 29.2 mmol) を滴下する。この反応混合物を158 で30分間加熱し、次いで室温まで冷却する。この反応物を200 mLの水に注ぎ入れ、油状物を形成し、この油状物は、攪拌すると固化する。この固体を減圧濾過によって回収し、そして水およびジエチルエーテルで洗浄する。この生成物を乾燥して、2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリド[2,3-d][1,3]オキサジン-4-オン (2.56 g, 収率60%) を得、これをさらに精製することなく次の工程で使用し得る。

40

【0371】

2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリド[2,3-d][1,3]オキサジ

50

ン - 4 - オン (2 . 5 1 g) を、 3 0 % の水酸化アンモウム 2 5 m l) 中、室温で一晩攪拌する。得られた沈殿物を濾過し、水およびジエチルエーテルでリンスする。沈殿物を、減圧下、5 0 で一晩乾燥して、2 - (2 - トリフルオロメチル - ベンゾイルアミノ) - ニコチンアミド (8 5 0 m g 、収率 3 3 %) を得る。

【 0 3 7 2 】

2 - (2 - トリフルオロメチル - ベンゾイルアミノ) - ニコチンアミド (8 0 0 m g 、 2 . 6 m m o l) を、 1 0 m l のエタノールに溶解する。この溶液に、カリウムエトキシド (4 3 5 m g 、 5 . 2 m m o l) を添加し、これを 1 6 時間加熱還流する。この反応混合物を減圧下でエバポレートして、ゴム状の残渣を得、この残渣を水に溶解し、そして 1 0 % 硫酸水素ナトリウムで、p H 7 になるまで酸性にする。得られた沈殿物を濾過し、そして減圧下、5 0 で乾燥して、2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - 3 H - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オンを得る。

10

【 0 3 7 3 】

(方法 G)

方法 G は、上記の方法 B (i) と同様である。この方法は、以下の一般手順によって例示される。

【 0 3 7 4 】

2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (1 g 、 3 . 4 3 m m o l) を、オキシ塩化リン (4 m l) に懸濁し、この反応混合物を 1 1 0 で 3 時間攪拌した。次いで、溶媒をエバポレートし、そして残渣を氷冷却した飽和 N a H C O ₃ 水溶液で慎重に処理する。濾過によって固体を回収し、そしてエーテルで洗浄して、4 - クロロ - 2 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニル) - キナゾリンを白色の固体として得る (9 9 3 m g 、 9 3 %) 。

20

【 0 3 7 5 】

T H F (3 0 m l) 中の 4 - クロロ - 2 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - キナゾリン (4 0 0 m g 、 1 . 2 9 m m o l) に、3 - アミノ - 5 - メチルピラゾール (3 9 6 m g 、 2 . 5 8 m m o l) を添加し、そしてこの反応混合物を 6 5 で一晩加熱する。次いで、溶媒をエバポレートし、残渣を酢酸エチルで粉碎し、濾過し、そして最小量のエタノールで洗浄して、[2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミンを白色の固体として得る (3 1 1 m g 、 6 5 %) : m p 2 7 4 ; ¹ H N M R (D M S O) 2 . 3 4 (3 H , s) , 6 . 6 9 (1 H , s) , 7 . 6 0 (1 H , m) , 7 . 8 4 (1 H , d) , 7 . 9 6 (2 H , d) , 8 . 3 9 (1 H , d d) , 8 . 6 0 (1 H , d) , 8 . 6 5 (1 H , d) , 1 0 . 5 1 (1 H , s) , 1 2 . 3 0 (1 H , s) ; I R (固体) 1 6 1 9 , 1 6 0 0 , 1 5 5 9 , 1 5 2 8 , 1 4 7 6 , 1 4 4 9 , 1 3 7 6 , 1 3 5 2 , 7 9 7 , 7 6 4 , 7 3 8 ; M S 3 7 0 . 5 (M + H) ⁺ 。

30

【 0 3 7 6 】

上の工程で使用した T H F 溶媒は、他の有機溶媒 (例えば、エタノール、N , N - ジメチルホルムアミドまたはジオキサン) と置き換えられ得る。

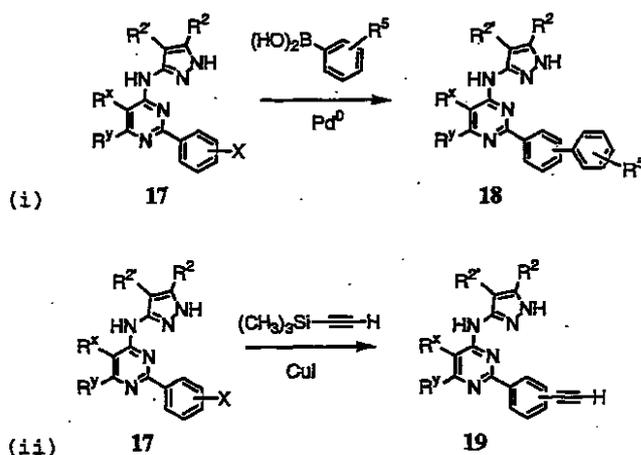
【 0 3 7 7 】

(方法 H)

【 0 3 7 8 】

【 化 5 0 】

40



10

方法Hは、ハロゲンを有する（XがBrまたはIである）環Dのアリール基が、他の式I I Iの化合物に変換され得る経路を示す。方法H(i)は、環Dにカップリングして化合物18を与えるフェニルホウ酸を示し、方法H(ii)は、化合物19を与えるアセチレンのカップリングを示す。化合物17中の置換基Xは、臭素またはヨウ素であり得る。これらの方法は、以下の手順によって例示される。

【0379】

方法H(i)。THF/水(1/1、4 mL)中の[2-(4-ブromoフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(196 mg、0.51 mmol)およびフェニルホウ酸(75 mg、0.62 mmol)の混合物に、 Na_2CO_3 (219 mg、2.06 mmol)、トリフェニルホスフィン(9 mg、1/15 mol%)および酢酸パラジウム(1 mg、1/135 mol%)を添加する。この混合物を80 °Cで一晩加熱し、溶媒をエバポレートし、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 /MeOHの勾配)により精製して、(2-ピフェニル-4-イル-キナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを黄色の固体として得る(99 mg、51%)： ^1H NMR(DMSO) 2.37(3H, s), 6.82(1H, s), 7.39-7.57(4H, m), 7.73-7.87(6H, m), 8.57(2H, d), 8.67(1H, d), 10.42(1H, s), 12.27(1H, s); MS 378.2(M+H)⁺。

20

30

【0380】

方法H(ii)。DMF(2 mL)中の[2-(4-ブromoフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(114 mg、0.3 mmol)、およびトリメチルシリルアセチレン(147 mg、1.5 mmol)の混合物に、CuI(1.1 mg、1/50 mol%)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4.2 mg、1/50 mol%)およびトリエチルアミン(121 mg、0.36 mmol)を添加する。この混合物を120 °Cで一晩加熱し、そして溶媒をエバポレートする。残渣を酢酸エチル中で粉碎し、そして沈殿物を濾過によって回収する。

【0381】

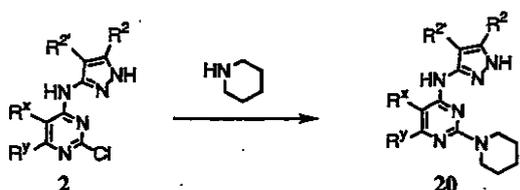
THF(3 mL)中に懸濁した上記の沈殿物に、テトラブチルアンモニウムフルオリド(THF中1 M、1.1当量)を添加する。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、そして溶媒をエバポレートする。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 /MeOH)で精製して、[2-(4-エチニルフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを白色の固体として得る(68 mg、70%)： ^1H NMR(DMSO) 2.34(3H, s), 4.36(1H, s), 6.74(1H, s), 7.55(1H, m), 7.65(2H, d), 7.84(2H, m), 8.47(2H, d), 8.65(1H, d), 10.43(1H, s), 12.24(1H, s); MS 326.1(M+H)⁺。

40

【0382】

50

(方法 I)
【0383】
【化51】



上記の方法 I は、本発明の化合物（ここで、環 D は、窒素原子を介してピリミジンの 2 位に直接結合したヘテロアリアル環またはヘテロシクリル環である）の調製のための一般的な経路を示す。ここでピペリジンを使用して例示される、2 - クロロ基の置換は、*J. Med. Chem.*, 38, 2763 - 2773 (1995) および *J. Chem. Soc.*, 1766 - 1771 (1948) に記載される様式と類似の様式で行われ得る。この方法は、以下の手順によって例示される。

【0384】

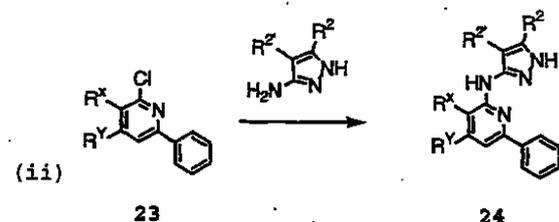
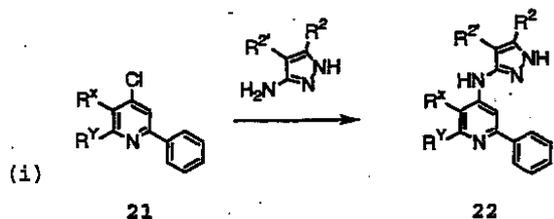
(2 - クロロ - キナゾリン - 4 - イル) - (1H - インダゾール - 3 - イル) - アミン (1 当量、0.1 ~ 0.2 mmol) の N, N - ジメチルアセトアミド (1 ml) 溶液に、所望のアミン (3 当量) を添加する。得られた混合物を 100 で 6 時間維持し、次いで

【0385】

(方法 J)

【0386】

【化52】



上記の方法 J は、適切に置換されたピリジル環のクロロ基の置換による、式 V の化合物の調製を示す。方法 J (i) は、式 Va の化合物を調製するための経路である (*Indian J. Chem. Sect. B*, 35, 8, 1996, 871 - 873 を参照のこと)。方法 J (ii) は、式 Vb の化合物を調製するための経路である (*Bioorg. Med. Chem.*, 6, 12, 1998, 2449 - 2458 を参照のこと)。便宜上、クロロピリジン 21 および 23 は、式 V の環 D に対応するフェニル置換基を有して示される。方法 J はまた、環 D がヘテロアリアル、ヘテロシクリル、カルボシクリル (carbocyclic)、または他のアリアル環である式 V の化合物を調製するために有用であることが、当業者に明らかである。方法 J は、以下の手順によって例示される。

10

20

30

40

50

【0387】

方法J(i)。(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニル-キノリン-4-イル)-アミン。ジフェニルエーテル(5mL)中の4-クロロ-2-フェニルキノリン(J. Het. Chem., 20, 1983, 121-128)(0.53g、2.21mmol)に、3-アミノ-5-メチルピラゾール(0.43g、4.42mmol)を添加し、この混合物を攪拌しながら200で一晩加熱した。冷却した混合物に、石油エーテル(20mL)を添加し、得られた粗沈殿物を濾過し、そして石油エーテルをさらに洗浄した。この粗製の固体をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、DCM-MeOHの勾配)で精製して、表題化合物を白色の固体として得た：mp 242-244；¹H NMR(DMSO) 2.27(3H, s), 6.02(1H, s), 7.47(2H, d), 7.53-7.40(2H, br m), 7.67(1H, m), 7.92(1H, m), 8.09(2H, d), 8.48(2H, m), 9.20(1H, s), 12.17(1H, br s)；IR(固体)1584, 1559, 1554, 1483, 1447, 1430, 1389；MS 301.2(M+H)⁺。

10

【0388】

方法J(ii)。(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-(3-フェニル-イソキノリン-1-イル)アミン。乾燥DMF(5mL)中の1-クロロ-3-フェニルイソキノリン(J. Het. Chem., 20, 1983, 121-128)(0.33g、1.37mmol)に、3-アミノ-5-メチルピラゾール(0.27g、2.74mmol)および炭酸カリウム(0.57g、4.13mmol)を添加し、この混合物を6時間加熱還流した。この混合物を冷却し、ほとんどのDMFをエバポレートした。残渣を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濾過し、そして濃縮した。この粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、DCM-MeOHの勾配)で精製して、表題化合物を無色の油状物として得た：¹H NMR(MeOD) 2.23(3H, s), 5.61(1H, s), 7.41(1H, m), 7.52(2H, m), 7.62(1H, m), 7.81(1H, m), 8.07(1H, d), 8.19(2H, m), 8.29(1H, s), 8.54(1H, d)；MS 301.2(M+H)⁺。

20

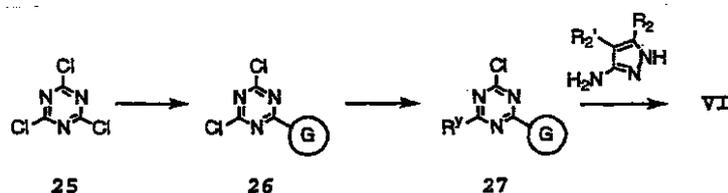
【0389】

(方法K)

30

【0390】

【化53】



方法Kは、式VIの化合物を調製するための経路を示す。汎用性の出発物質は、2,4,6-トリクロロ-[1,3,5]トリアジン25であり、この25中の塩素置換基は後に置換され得る。アリールGrignard試薬またはアリールホウ酸によるこれらの塩素のうちの1つの置換は、PCT特許出願WO 01/25220およびHelv. Chim. Acta, 33, 1365(1950)に記載される。ヘテロアリール環になるこれらの塩素のうちの1つの置換は、WO 01/25220；J. Het. Chem., 11, 417(1974)；およびTetrahedron 31, 1879(1975)に記載される。これらの反応は、2,4-ジクロロ-(6-置換)[1,3,5]トリアジン26を与え、この26は式VIの化合物の調製に有用な中間体である。あるいは、中間体26は、公知の方法によって、トリアジン環を構築することによって得られ得る。J. Am. Chem. Soc. 60, 1656(1938)と共に、米国特許第2,832,779号；および米国特許第2,691,020号を参照のこと。次いで、26の塩素

40

50

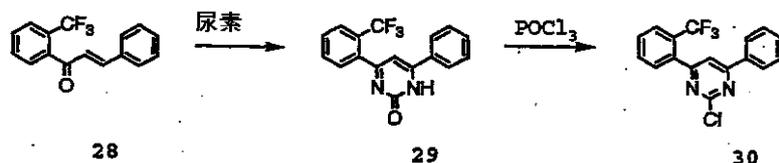
の1つを、上記のように置換して、2-クロロ-(4,6-二置換)[1,3,5,7]トリアジン27を得る。27を適切なアミノピラゾールで処理して、式V Iの所望の化合物を得る。

【0391】

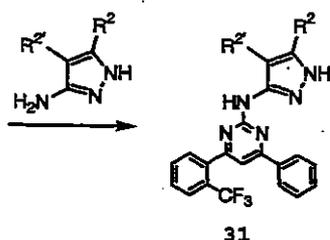
(方法L)

【0392】

【化54】



10



20

方法Lは、式V I Iの化合物を調製するための経路を示す。例示の目的のために、トリフルオロメチルカルコン28を出発物質として使用する。しかし、他の環を化合物28のトリフルオロメチルフェニル環およびフェニル環の代わりに使用し得ることは、当業者に明らかである。置換カルコンを、例えば、*Indian J. Chemistry*, 32 B, 449 (1993)に記載されるような公知の方法によって調製し得る。カルコンを尿素と縮合して、ピリミジノン29を得、この29をPOCl₃で処理して、クロロピリミジン30を得る。*J. Chem. Eng. Data*, 30(4)512(1985)および*Egypt. J. Chem.*, 37(3), 283(1994)を参照のこと。化合物30に対する代替のアプローチにおいて、ピリミジンに結合したアリアル環の一方を、*Bioorg. Med. Lett.*, 9(7), 1057(1999)に記載されるように、塩基(例えば、炭酸ナトリウム)の存在下で、パラジウム触媒(例えば、(Ph₃P)₄Pd)を使用して、2,4-ジクロロ-(6-アリアル)-ピリミジンの4-クロロ基をアリアルホウ酸で置換することによって、導入する。化合物30の塩素を適切なアミノピラゾールで置換して、本発明の化合物(例えば、31)を得る。この方法の最後の工程は、以下の手順によって例示される。

30

【0393】

[4-(4-メチルピペリジン-1-イル)-ピリミジン-2-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)アミン。2-クロロ-4-(4-メチルピペリジン-1-イル)-ピリミジン(222mg、1.05mmol)(*Eur. J. Med. Chem.*, 26(7)279(1991)で報告される手順と類似の手順を使用して調製した)のBuOH(5mL)溶液に、3-アミノ-5-メチル-2H-ピラゾール(305mg、3.15mmol)を添加し、次いでこの反応混合物を、一晚加熱還流した。溶媒をエバポレートし、残渣をエタノール/水(1/3、4mL)の混合物に溶解した。炭酸カリウム(57mg、0.41mmol)を添加し、この混合物を室温で2時間攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、水で2回洗浄し、エーテルで2回リンスして、表題化合物を白色の固体として得た(143mg、50%): mp 193-195; ¹H NMR(DMSO) 0.91(3H, d), 1.04(2H, m), 1.67(3H, m), 2.16(3H, s), 2.83(2H, t), 4.31(2H, m), 6.19(2H, m), 7.87(1H, d), 8.80(1H, br s), 11.71(1H, s)

40

50

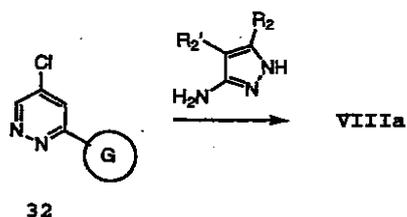
; IR (固体) 1627, 1579, 1541, 1498, 1417, 1388, 1322, 1246; MS 273.3 (M+H)⁺.

【0394】

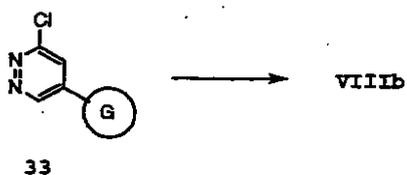
(方法M)

【0395】

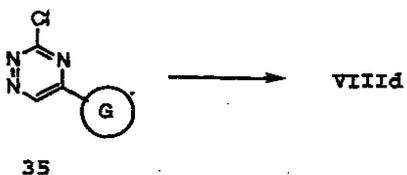
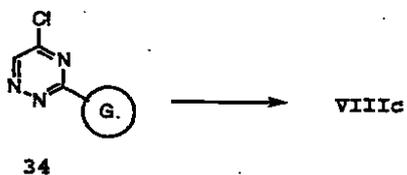
【化55】



10



20



30

方法Mは、式VIIの化合物を得るための経路を示す。4-クロロ-6-置換ピリダジン32の塩素を適切に置換されたピラゾールで置換して、VIIIaを得るための一般的な手順は、J. Het. Chem., 20, 1473 (1983)に記載される。類似の反応を、以下を用いて行い得る：(a) VIIを与える、3-クロロ-5-置換ピリダジン33 (これは、J. Med. Chem., 41(3), 311 (1998)に記載される)；(b) VIIcを与える、5-クロロ-3-置換[1,2,4]トリアジン34 (これは、Heterocycles, 26(12), 3259 (1987)に記載される)；および(c) VIIdを与える、3-クロロ-5-置換[1,2,4]トリアジン35 (これは、Pol. J. Chem., 57, 7 (1983)；Indian J. Chem. Sect. B, 26, 496 (1987)；およびAgric. Biol. Chem., 54(12), 3367 (1990)に記載される)。式VIIcの化合物に対する代替の手順は、Indian J. Chem., Sect. B, 29(5), 435 (1990)に記載される。

40

【0396】

式IXの化合物を、式Iのピラゾール含有化合物について上で記載される方法と実質的に類似の方法によって調製する。方法A~Jを使用して、アミノ-ピラゾール化合物をアミノ-トリアゾール化合物で置き換えることによって、式IXのトリアゾール含有化合物を調製し得る。このような方法は、以下に記載される合成実施例415~422によって詳細に例示される。アミノ-トリアゾール中間体は、J. Org. Chem., USSR,

50

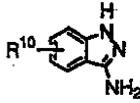
27, 952 - 957 (1991)に記載される方法によって得られ得る。

【0397】

本発明のプロテインキナーゼインヒビターの調製のために有用な特定の合成中間体は、新規である。従って、本発明の別の局面は、式Aの3-アミノインダゾール化合物に関する：

【0398】

【化56】

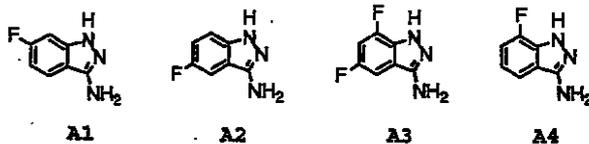


A

ここで、 R^{10} は、各々独立して、フルオロ、プロモ、 C_{1-6} ハロアルキル、ニトロ、または1-ピロリルから選択される1~3個の置換基である。このような化合物の例としては、以下が挙げられる：

【0399】

【化57】

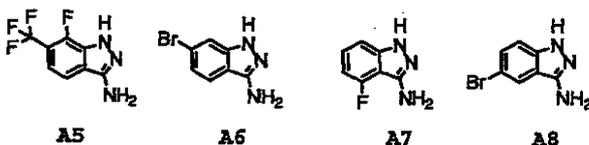


A1

A2

A3

A4

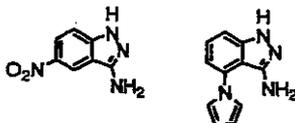


A5

A6

A7

A8



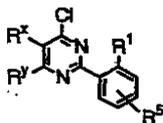
A9

A10

本発明の別の局面は、式Bの4-クロロピリミジン化合物に関する：

【0400】

【化58】

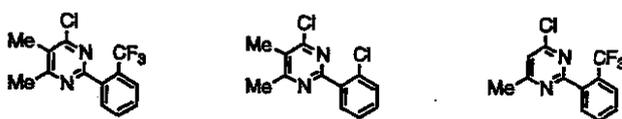


B

ここで、 R^x および R^y は、上で定義される通りであり； R^1 は、Cl、F、 CF_3 、CNまたは NO_2 から選択され；そして R^5 は、H、Cl、F、 CF_3 、 NO_2 またはCNから各々独立して選択される1~3個の置換基であり；ただし、 R^1 および R^5 は、同時にはClではない。式Bの化合物の例を以下に示す：

【0401】

【化59】



B1

B2

B3

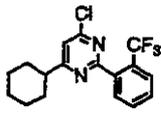
10

20

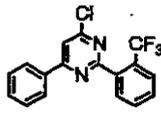
30

40

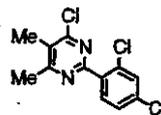
50



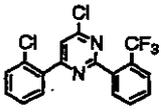
B4



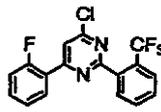
B5



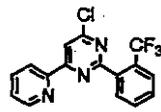
B6



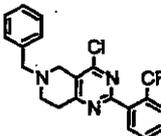
B7



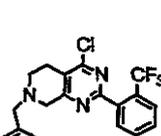
B8



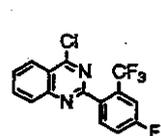
B9



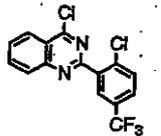
B10



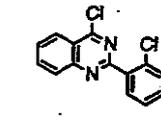
B11



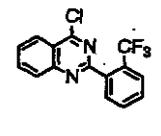
B12



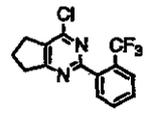
B13



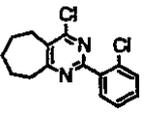
B14



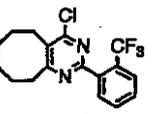
B15



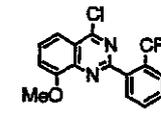
B16



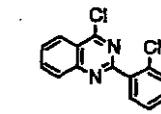
B17



B18



B19

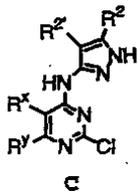


B20

本発明の別の局面は、式Cの化合物に関する：

【0402】

【化60】



C

ここで、 R^x 、 R^y 、 R^z および $R^{z'}$ は、上で定義される通りである。式Cの化合物の例を、以下に示す：

【0403】

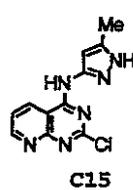
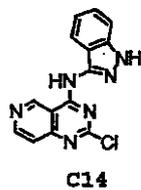
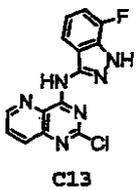
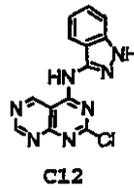
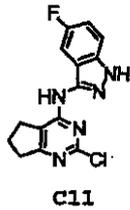
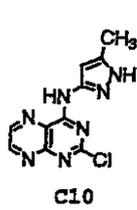
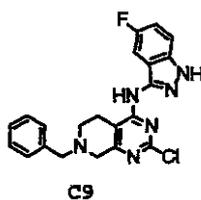
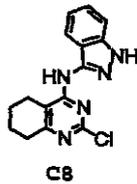
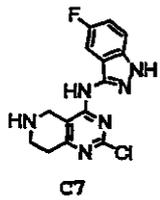
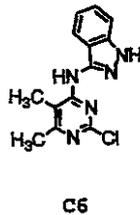
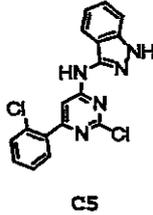
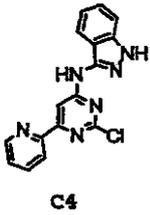
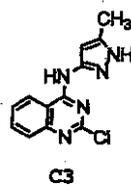
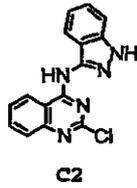
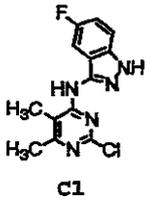
【化61】

10

20

30

40



本発明のさらに別の局面は、式Dの化合物に関する：

【0404】

【化62】



ここで、 R^5 、 R^x および R^y は、上で定義される通りである。式Dの化合物および他の有用なピリミジノン中間体の例を、以下に示す：

【0405】

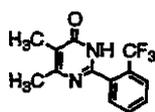
【化63】

10

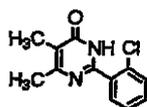
20

30

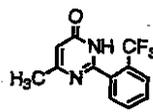
40



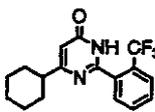
D1



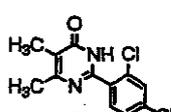
D2



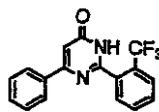
D3



D4

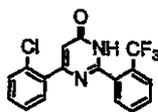


D5

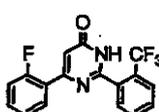


D6

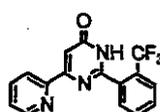
10



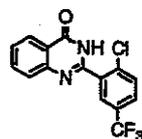
D7



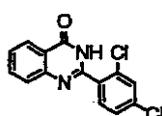
D8



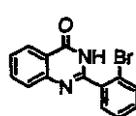
D9



D10

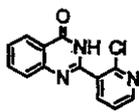


D11

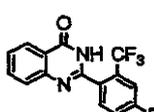


D12

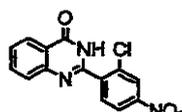
20



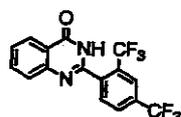
D13



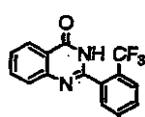
D14



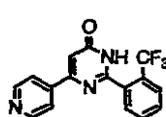
D15



D16

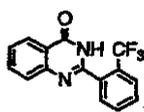


D17



D18

30



D20

本明細書中に記載される本発明をより十分に理解するために、以下の実施例を記載する。これらの実施例は、例示のみの目的のためであり、いずれの様式でも本発明を限定すると解釈されるべきではないことが理解されるべきである。

40

【0406】

(合成実施例)

以下に記載の合成実施例中に特定されるように、化合物の分析に以下のHPLC方法を使用した。本明細書中に使用される場合、用語「 R_t 」は、特定されたHPLC方法を用いた、化合物について観察された保持時間をいう。

【0407】

(HPLC - 方法A) :

カラム : C18、3 μ m、2.1 x 50 mm、Jonesクロマトグラフィーによる「L

50

ighting」。

勾配：4.0分間かけて100% 水(1% アセトニトリル、0.1% TFAを含む) ~ 100% アセトニトリル(0.1% TFAを含む)、1.4分間100% アセトニトリルで保持、そして初期条件に戻る。総実行時間、7.0分。流速：0.8 mL / 分。

【0408】

(HPLC - 方法B) :

カラム：C18、5 μm、4.6 × 150 mm、Rainin勾配による「Dynamax」：20分間かけて100% 水(1% アセトニトリル、0.1% TFAを含む) ~ 100% アセトニトリル(0.1% TFAを含む)、7.0分間100% アセトニトリルで保持、そして初期条件に戻る。総実行時間、31.5分。流速：1.0 mL / 分。

10

【0409】

(HPLC - 方法C) :

カラム：Cyanosil、5 μm、4.6 × 150 mm、Varianによる「Microsorb」

勾配：20分間かけて99% 水(0.1% TFA)、1% アセトニトリル(0.1% TFAを含む) ~ 50% 水(0.1% TFA)、50% アセトニトリル(0.1% TFAを含む)、8.0分間保持し、そして初期条件に戻る。総実行時間、30分。流速：1.0 mL / 分。

20

【0410】

(HPLC - 方法D) :

カラム：Waters (YMC) ODS - AQ 2.0 × 50 mm、S5、120 Å。

勾配：5.0分間かけて90% 水(0.2% ギ酸)、10% アセトニトリル(0.1% ギ酸を含む) ~ 10% 水(0.1% ギ酸)、90% アセトニトリル(0.1% ギ酸を含む)、0.8分間保持し、そして初期条件に戻る。総実行時間、7.0分。流速：1.0 mL / 分。

【0411】

(HPLC - 方法E) :

カラム：50 × 2.0 mm Hypersil C18 BDS ; 5 μm

勾配：2.1分間かけて100% 水(0.1% TFA) ~ 5% 水(0.1% TFA)、95% アセトニトリル(0.1% TFAを含む)で溶出、2.3分後に初期条件に戻る。

流速：1 mL / 分。

30

【0412】

(実施例1) [2-(2-クロロフェニル)-5,6-ジメチルピリミジン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン(II-1) :

【0413】

【数1】

¹HNMR (500 MHz,

40

DMSO-d₆) δ 10.4 (s, br, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); MS 314.1 (M+H).

(実施例2) [2-(2-クロロフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン-4-イル] - (1H-インダゾール-3-イル) - アミン(II-2) : 30%収率で調製した。

【0414】

【数2】

50

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.72 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 3.02 (m, 4H), 7.05 (t, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.59 (d, 1H), 10.4 (m, 1H), 13.11 (br. s, 1H); EI-MS 390.2 (M+H); HPLC-方法A、 R_t 2.99 分。

(実施例 3)

(5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル] - アミン (II-3) : 化合物 II-18 (90 mg, 0.17 mmol) を、4.4% ギ酸 (MeOH 中) 中の等重量の Pd/C (10%) を用いて、室温で 14 時間処理した。この混合物を、セライトを通して濾過し、濾液をエバポレートし、粗生成物を、HPLC によって精製して、18 mg (24%) の所望の生成物を淡黄色の固体として得た。

【0415】

【数 3】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.9 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.21 (td, 1H), 7.15 (dd, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.95 (m, 2H) ppm. MS (ES+): m/e= 429.22 (M+H); HPLC-方法A、 R_t 2.88 分。

(実施例 4)

[2-(2-クロロ-フェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン-4-イル] - (7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - アミン (II-4) : 5.2% 収率で調製して、白色固体として得た。

【0416】

【数 4】

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.72 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 7.02 (td, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.52 (m, 3H), 10.5 (m, 1H), 13.50 (br. s, 1H); EI-MS 408.2 (M+H); HPLC-方法A、 R_t 3.00 分。

(実施例 5)

[2-(2-クロロ-フェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタピリミジン-4-イル] - (5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - アミン (II-5) : 5.1% 収率で調製した。

【0417】

【数 5】

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.71 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 3.01 (m, 4H), 7.24 (td, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.54 (m, 4H), 10.5 (m, 1H), 13.1 (br. s, 1H); EI-MS 408.2 (M+H); HPLC-方法A、 R_t 3.05 分。

10

20

30

40

50

(実施例 6)

[2 - (2 - クロロ - フェニル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタピリミジン - 4 - イル] - (5 , 7 - ジフルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - アミン (I I - 6) : 方法 C に従って、72% 収率で調製した。

【 0 4 1 8 】

【 数 6 】

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.72 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 3.01 (m, 4H), 7.31 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 10.5 (m, 1H), 13.6 (br. s, 1H); EI-MS 426.2 (M+H); HPLC-方法A、 R_t 3.21 分。

10

(実施例 7) (7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I - 7) : 62% 収率で調製した。

【 0 4 1 9 】

【 数 7 】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.5 (s, br, 1H), 10.1 (s, br, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.33 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.00 (td, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 1.89 (br, 4H) ppm; LC-MS (ES+) 428.44 (M+H), (ES-) 426.43 (M-H); HPLC-方法A、 R_t 3.02 分。

20

(実施例 8)

(5 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I - 8) : 53% 収率で調製した。

【 0 4 2 0 】

【 数 8 】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.1 (s, 1H), 10.2 (s, br, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.50 (dd, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.21 (td, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 1.88 (m, 4H) ppm; MS (ES+) 428.43 (M+H), (ES-) 426.43 (M-H); HPLC-方法A、 R_t 3.01 分。

30

(実施例 9)

(5 , 7 - ジフルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I - 9) : 37% 収率で調製した。

【 0 4 2 1 】

【 数 9 】

40

¹H NMR (500 MHz,

DMSO-d₆) δ 13.7 (s, 1H), 10.2 (s, br, 1H), 7.80 (d, 1H),
7.76 (t, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.18 (d, 1H),
2.81 (t, br, 2H), 2.72 (t, br, 2H), 1.90 (m, 4H) ppm; MS
(ES+) 446.42 (M+H), (ES-) 444.37 (M-H); HPLC-方法A、 R_t
3.09 分。

(実施例 10)

(5 - トリフルオロメチル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - トリフルオ
ロメチル - フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキナゾリン - 4 - イル] - アミン
(I I - 1 0) : エタノール中、方法 C によって、35% 収率で調製した。

【 0 4 2 2 】

【 数 1 0 】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.2 (s, 1H), 10.1
(s, br, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.66 (m, 4H),
7.57 (d, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.89 (m, 4H)
ppm. MS (ES+) 478.45 (M+H), (ES-) 476.42 (M-H); HPLC-
方法A、 R_t 3.21 分。

(実施例 11) (5, 7 - ジフルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - [2 - (2 -
トリフルオロメチル - フェニル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ
ピリミジン - 4 - イル] - アミン (I I - 1 1) : 60% 収率で調製した。白色固体。

【 0 4 2 3 】

【 数 1 1 】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.72 (m,
4H), 1.91 (m, 2H), 3.01 (m, 4H), 7.15 (dd, 1H), 7.30 (td,
1H), 7.66 (m, 2H), 7.72 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 10.2 (m,
1H), 13.5 (br. s, 1H); EI-MS 460.2 (M+H); HPLC-方法A、
R_t 3.13 分。

(実施例 12) (6 - ベンジル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - 5 , 6 ,
7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (5 - フルオロ
- 1 H - インダゾール - 3 - イル) - アミン (I I - 1 2) : 49% 収率で調製した。

【 0 4 2 4 】

【 数 1 2 】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.8 (s, 1H), 9.11 (s,
1H), 7.68 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.44 (m,
4H), 7.37 (t, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.19 (m, 2H), 3.78 (s,
2H), 3.61 (s, 2H), 2.81 (s, br, 4H) ppm; LC-MS (ES+)
519.24 (M+H); HPLC-方法A、 R_t 3.11 分。

(実施例 13) (1 H - インダゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - トリフルオロメチル -
フェニル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタピリミジン - 4 - イル

10

20

30

40

50

] - アミン (I I - 1 3) : 4 0 % 収率で調製した。

【 0 4 2 5 】

【 数 1 3 】

¹H NMR (500MHz,

DMSO-d₆) δ 1.70 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 7.01 (t, 1H), 7.30 (td, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.77 (d, 1H), 10.01 (m, 1H), 12.83 (s, 1H); EI-MS 424.2 (M+H); HPLC-方法A、 R_t 3.17 分。

10

(実施例 1 4) (7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタピリミジン - 4 - イル] - アミン (I I - 1 4) : 7 8 % 収率で調製した。

【 0 4 2 6 】

【 数 1 4 】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.71 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 6.98 (td, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.77 (d, 1H), 10.25 (m, 1H), 13.40 (br. s, 1H); EI-MS 442.2 (M+H); HPLC-方法A、 R_t 3.12分。

20

(実施例 1 5) (5 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタピリミジン - 4 - イル] - アミン (I I - 1 5) : 6 3 % 収率で調製した。

【 0 4 2 7 】

【 数 1 5 】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.71 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 7.20 (td, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.69 (br. t, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 10.35 (m, 1H), 13.00 (br. s, 1H); EI-MS 442.2 (M+H); HPLC-方法A、 R_t 3.21 分。

30

(実施例 1 6) (5 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン (I I - 1 6) : メタノール (4 . 4 % H C O O H) 中の化合物 I I - 1 2 (4 5 m g , 0 . 0 8 7 m m o l) の溶液を、等重量の P d / C (1 0 %) を用いて室温で 1 4 時間処理した。混合物をセライトを通して濾過し、濾液をエバポレートし、粗生成物を分取 H P L C によって精製し、 1 5 m g (4 1 %) の所望の生成物を黄色固体として得た。

40

【 0 4 2 8 】

【 数 1 6 】

¹H NMR (500 MHz,

DMSO-d₆) δ 12.9 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.32 (s, 2H, TFA-OH), 7.72 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.00 (m, 2H) ppm; LC-MS (ES+) 429.20 (M+H); HPLC-方法A、 R_t 2.79 分。

(実施例 17) (1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル] - アミン (II-17) : 58% 収率で調製した。

【0429】

【数17】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.0

(s, 1H), 10.3 (s, br, 1H), 7.74 (m, 4H), 7.51 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.03 (t, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.90 (m, 4H) ppm; LC-MS (ES+) 410.21 (M+H); HPLC-方法A、 R_t 2.99 分。

(実施例 18)

(7-ベンジル-2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル) - (5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - アミン (II-18) : 化合物 B11 から 92% 収率で調製した。

【0430】

【数18】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 12.9 (s, 1H), 10.5 (s, br, 1H), 9.58 (s, 1H, TFA-OH), 7.71 (d, 1H), 7.52 (m, 9H), 7.19 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.00 (m, 2H) ppm; LC-MS (ES+) 519.23 (M+H); HPLC-方法A、 R_t 3.23 分。

(実施例 19) (1H-インダゾール-3-イル) - [6-メチル-2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリミジン-4-イル] - アミン (II-19) : 42% 収率で調製した。融点 235 ~ 237 。

【0431】

【数19】

¹H NMR

(500 MHz, DMSO) δ 2.44 (3H, s), 7.09 (1H, J=7.5 Hz, t), 7.40 (1H, J=7.1 Hz, t), 7.49 (1H, J=8.3 Hz, d), 7.70 (3H, m), 7.79 (1H, J=7.3 Hz, t), 7.87 (1H, J=8.3 Hz, d), 8.03 (1H, J=7.7 Hz, d), 10.3 (1H, s), 12.6 (1H, s) ppm; HPLC-方法A、 R_t 2.958 分 ; MS (FIA) 370.2 (M+H)⁺。

(実施例 20) (1H-インダゾール-3-イル) - [6-フェニル-2-(2-トリフ

10

20

30

40

50

ルオロメチル - フェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - アミン (I I - 2 0) : 3 2 % 収率で調製。

【 0 4 3 2 】

【 数 2 0 】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 6.94 (1H, $J=7.4$ Hz, t), 7.24 (1H, $J=7.4$ Hz, t), 7.33 (1H, $J=8.4$ Hz, d), 7.42 (3H, m), 7.57 (1H, $J=7.3$ Hz, t), 7.68 (2H, m), 7.75 (1H, $J=7.9$ Hz, d), 7.93 (3H, m), 8.18 (1H, br s), 10.45 (1H, br s), 12.5 (1H, br s) ppm; HPLC-方法A, R_t 4.0 分 ; MS (FIA) 432.2 (M+H) $^+$.

10

(実施例 2 1) (1 H - インダゾール - 3 - イル) - [6 - (ピリジン - 4 - イル) - 2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - アミン (I I - 2 1) : 1 2 % 収率で調製した。

【 0 4 3 3 】

【 数 2 1 】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 7.16 (1H, $J=7.4$ Hz, t), 7.46 (1H, $J=7.6$ Hz, t), 7.56 (1H, $J=8.3$ Hz, d), 7.80 (1H, $J=7.2$ Hz, t), 7.90 (2H, m), 7.97 (1H, $J=7.8$ Hz, d), 8.09 (1H, br), 8.22 (2H, $J=4.9$ Hz, d), 8.45 (1H, br s), 8.93 (2H, $J=4.8$ Hz, d), 10.9 (1H, br s), 12.8 (1H, br s) ppm; HPLC-方法A, R_t 3.307 分 ; MS (FIA) 433.2 (M+H) $^+$

20

(実施例 2 2)

(1 H - インダゾール - 3 - イル) - [6 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - アミン (I I - 2 2) : 4 2 % 収率で調製した。

【 0 4 3 4 】

【 数 2 2 】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 7.07 (1H, $J=7.4$ Hz, t), 7.36 (1H, $J=7.4$ Hz, t), 7.46 (1H, $J=7.4$ Hz, d), 7.53 (1H, $J=5.0$ Hz, t), 7.70 (1H, $J=7.4$ Hz, t), 7.79 (1H, $J=7.1$ Hz, t), 7.83 (1H, $J=7.4$ Hz, d), 7.88 (1H, $J=7.8$ Hz, d), 7.97 (1H, $J=7.7$ Hz, t), 8.02 (1H, $J=5.5$ Hz, br d), 8.36 (1H, $J=7.8$ Hz, d), 8.75 (2H, $J=4.1$ Hz, d), 10.5 (1H, br s), 12.7 (1H, br s) ppm; HPLC-方法A, R_t 3.677 分 ; MS (FIA) 433.2 (M+H) $^+$.

40

(実施例 2 3) [6 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (1 H - インダゾール - 3 - イル) - アミン (I I - 2 3) : 4 4 % 収率で調製した。

【 0 4 3 5 】

50

【数 2 3】

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.08 (1H, J=7.5 Hz, t), 7.37 (1H, J=7.5 Hz, t), 7.45 (1H, J=8.4 Hz, d), 7.51 (2H, m), 7.61 (1H, J=7.4, 1.9 Hz, dd), 7.69 (2H, m), 7.79 (2H, J=4.0 Hz, d), 7.86 (3H, J=7.8 Hz, d), 8.04 (2H, J=6.2 Hz, br d), 10.7 (1H, br s), 12.6 (1H, br s) ppm; HPLC-方法A、 R_t 3.552 分 ; MS (FIA) 466.2 (M+H) $^+$.

10

(実施例 2 4)

[5 , 6 - ジメチル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (1 H - インダゾール - 3 - イル) - アミン (I I - 2 4) : 3 5 % 収率で調製した ; mp 1 8 3 ~ 1 8 6 .

【 0 4 3 6 】

【数 2 4】

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 2.14 (3H, s), 2.27 (3H, s), 6.85 (1H, J=7.5 Hz, t), 7.15 (1H, J=7.6 Hz, t), 7.32 (3H, m), 7.38 (1H, J=7.5 Hz, t), 7.42 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.53 (1H, J=7.6 Hz, d), 8.88 (1H, s), 12.5 (1H, s) ppm; HPLC-方法A、 R_t 2.889 分 ; MS (FIA) 384.2 (M+H) $^+$.

20

(実施例 2 5)

[5 , 6 - ジメチル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - アミン (I I - 2 5) : 4 4 % 収率で調製した。融点 1 6 0 ~ 1 6 3 .

【 0 4 3 7 】

【数 2 5】

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 2.27 (3H, s), 2.40 (3H, s), 7.16 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.52 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.57 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.67 (1H, J=7.8 Hz, d), 9.03 (1H, s), 12.75 (1H, s) ppm; HPLC-方法A、 R_t 2.790 分; MS (FIA) 402.2 (M+H) $^+$.

40

(実施例 2 6) [2 - (2 - クロロフェニル) - 5 , 6 - ジメチル - ピリミジン - 4 - イル] - (1 H - インダゾール - 3 - イル) - アミン (I I - 2 6) : 3 0 % 収率で調製した。

【 0 4 3 8 】

【数 2 6】

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 2.14 (3H, s), 2.33 (3H, s), 6.84 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.13 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.19 (1H, J=6.9 Hz, br t), 7.27 (1H, J=7.4 Hz, d), 7.32 (3H, br m), 7.37 (1H, J=7.1 Hz, d), 10.0 (1H, br), 12.8 (1H, br s) ppm; δ 2.919 分 ; MS (FIA) 350.1 (M+H)⁺.

(実施例 27)

[5, 6-ジメチル-2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-(7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-アミン(II-27): 92%収率で調製した。

【0439】

【数27】

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 2.33

(3H, s), 2.50 (3H, s), 6.97 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.30 (1H, J=8.1 Hz, d), 7.65 (3H, m), 7.76 (1H, J=7.5 Hz, d), 10.0 (1H, s), 13.4 (1H, s) ppm; HPLC-方法A、 R_t 3.053 分 ; MS (FIA) 402.2 (M+H)⁺.

(実施例 28) (5, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-[5, 6-ジメチル-2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミン(II-28): 50%収率で調製した。

【0440】

【数28】

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 2.42

(3H, s), 2.63 (3H, s), 7.22 (1H, J=7.6 Hz, d), 7.38 (1H, J=9.3, 1.7 Hz, dt), 7.71 (1H, m), 7.75 (1H, J=7.0 Hz, d), 7.79 (1H, J=6.7 Hz, d), 7.86 (1H, J=8.0 Hz, d), 10.0 (1H, s), 13.2 (1H, s) ppm; HPLC-方法A、 R_t 3.111 分 ; MS (FIA) 420.2 (M+H)⁺.

(実施例 29) [2-(2-クロロフェニル)-5, 6-ジメチル-ピリミジン-4-イル]-(5, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-アミン(II-29): 58%収率で調製した。

【0441】

【数29】

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 2.47 (3H,

s), 2.66 (3H, s), 7.44 (2H, m), 7.53 (1H, m), 7.64 (3H, m), 10.4 (1H, br), 13.8 (1H, br s) ppm; HPLC-方法A、 R_t 2.921 分 ; MS (FIA) 386.1 (M+H)⁺.

(実施例 30) [2-(2-クロロフェニル)-5, 6-ジメチル-ピリミジン-4-イル]-(7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-アミン(II-30): 70%収率で調製した。

10

20

30

40

50

【 0 4 4 2 】

【 数 3 0 】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 2.35 (3H, s), 2.51 (3H, s), 7.03 (1H, J=7.8, 4.4 Hz, dt), 7.22 (1H, m), 7.33 (1H, J=7.4 Hz, t), 7.42 (1H, m), 9.19 (1H, s), 13.3 (1H, s) ppm; HPLC-方法A、 R_t 2.859 分 ; MS (FIA) 368.2 (M+H) $^+$.

10

(実施例 3 1) [2 - (2 - クロロフェニル) - 5 , 6 - ジメチル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - アミン (I I - 3 1) : 8 6 % 収率で調製した。

【 0 4 4 3 】

【 数 3 1 】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 2.49 (3H, s), 2.68 (3H, s), 7.38 (1H, J=9.0 Hz, t), 7.54 (2H, m), 7.67 (4H, m), 10.5 (1H, br), 13.2 (1H, br s) ppm; HPLC-方法A、 R_t 2.850 分 ; MS (FIA) 368.1 (M+H) $^+$.

20

(実施例 3 2) [2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 , 6 - ジメチル - ピリミジン - 4 - イル] - (1 H - インダゾール - 3 - イル) - アミン (I I - 3 2) : 5 2 % 収率で調製した。

【 0 4 4 4 】

【 数 3 2 】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 2.46 (3H, s), 2.64 (3H, s), 7.16 (1H, J=7.5 Hz, t), 7.46 (1H, J=7.6 Hz, t), 7.61 (2H, m), 7.68 (2H, J=8.2 Hz, d), 7.82 (1H, m), 10.2 (1H, br), 13.0 (1H, br s) ppm; HPLC-方法A、 R_t 2.983 分 ; MS (FIA) 384.1 (M+H).

30

(実施例 3 3)

(5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - メチルフェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I - 3 3) 。

【 0 4 4 5 】

【 数 3 3 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO)
 δ 1.21 (3H, s), 2.25 (3H, s), 6.53 (1H, s), 7.38 (4H, m), 7.62 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.81 (1H, d), 7.89 (1H, t), 8.70 (1H, s), 12.20 (1H, s); MS 316.3 (M+H) $^+$.

40

(実施例 3 4)

[2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I - 3 4) 。

【 0 4 4 6 】

【 数 3 4 】

50

¹H NMR (500 MHz,

DMSO-d₆) δ 12.4 (br s, 1H), 10.8 (br s, 1H), 8.58 (d, 1H),
7.97 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.60 (m, 1H),
6.62 (s, 1H), 2.30 (s, 3H); MS 338.07 (M+H).

(実施例 35)

[2-(2,5-ジメトキシフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(II-35)。

【0447】

【数35】

10

¹H NMR (500 MHz,

DMSO-d₆) δ 12.5 (br s, 1H), 8.68 (br, 1H), 7.92 (t, J =
7.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.5
Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 3.79
(s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); MS 362.2 (M+H).

(実施例 36) [2-(2-クロロフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(II-36)。

【0448】

【数36】

20

¹H NMR (500 MHz,

DMSO-d₆) δ 11.8 (br, 1H), 8.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.00
(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (m,
2H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.0 Hz, 1H),
7.55 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 2.18 (s, 3H); MS
336.1 (M+H).

30

(実施例 37) [2-(2-メトキシフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(II-37)。

【0449】

【数37】

¹H NMR (500 MHz,

DMSO-d₆) δ 8.78 (s, br, 1H), 8.00 (t, J = 7.4 Hz, 1H),
7.90 (m, 2H), 7.74 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.3
Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz,
1H), 6.58 (s, br, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); MS
332.1 (M+H).

40

(実施例 38) [2-(2,6-ジメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(II-38)。

【0450】

【数38】

¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.2 (s, br, 2H), 8.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.15 (s, 6H); MS 330.1 (M+H).

(実施例 39) [2-(2-アセチルフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(II-39)。

【0451】

【数39】

¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.35 (s, br, 1H), 8.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.11 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.89 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.04 (s, 3H) MS 344.1 (M+H).

(実施例 40) [2-(2,3-ジメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(II-40)。

【0452】

【数40】

¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.6 (s, br, 1H), 12.1 (s, br, 1H), 8.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.14 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); MS 330.1 (M+H).

(実施例 41) (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン(II-41)。

【0453】

【数41】

¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.3 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 8.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.85 (m, 3H), 7.56 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 2.27 (s, 3H); MS 370.1 (M+H).

(実施例 42) [2-(2-エチルフェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(II-42)。

【0454】

【数42】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 8.80 (m, 1H), 8.02 (s, br, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 2.75 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 0.99 (t, J = 7.5 Hz, 3H); MS 330.1 (M+H).

(実施例 43) (2 - ビフェニル - 2 - イル - キナゾリン - 4 - イル) - (5 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (II - 43)。

【0455】

【数43】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 8.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.75 (m, 6H), 7.30 (m, 5H), 5.34 (s, 1H), 2.14 (s, 3H); MS 378.2 (M+H).

(実施例 44) [2 - (2 - ヒドロキシフェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (II - 44)。

【0456】

【数44】

¹H NMR (500 MHz,

DMSO-d₆) δ 10.9 (s, br, 1H), 8.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.60 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 2.27 (s, 3H); MS 318.1 (M+H).

(実施例 45) [2 - (2 - エトキシフェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (II - 45)。

【0457】

【数45】

¹H NMR (500 MHz,

DMSO-d₆) δ 12.1 (s, br, 1H), 8.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.11 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.22 (t, J = 6.9 Hz, 3H); MS 346.1 (M+H).

(実施例 46)

[5 - (チオフェン - 2 - イル) - 2H - ピラゾール - 3 - イル] - [2 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (II - 46) :

【0458】

【数46】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 7.3, 8.2$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.81 (m, 5H), 7.34 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.87 (s, 1H); MS 438.1 (M+H).

(実施例 47)

[4 - (チオフェン - 2 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - [2 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (II - 47) : 方法 B に従って調製した。

【0459】

【数47】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ

6.97 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.77 (m, 3H), 7.83 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 10.7 (br. s, 1H); EI-MS 438.1 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 2.97 分.

(実施例 48)

(4 - フェニル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (II - 48) : 方法 B に従って調製した。

【0460】

【数48】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ

7.05 (br. s, 1H), 7.14 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.43 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.12 (br. s, 1H), 8.60 (m, 1H), 10.6 (br. s, 1H); EI-MS 432.2 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 3.04 分.

(実施例 49)

(5 - tert - ブチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (II - 49) :

【0461】

【数49】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.79 (m, 4H), 7.70 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 1.16 (s, 9H); MS 412.2 (M+H).

(実施例 50)

(5 - フェニル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (II - 50) :

【0462】

【数50】

10

20

30

40

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.09 (s, 1H), 7.36 (td, $J = 7.8$, 1.1 Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.65 (br. d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.90 (m, 4H), 7.95 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.00 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 11.29 (br. s, 1H); EI-MS 432.1 (M+H); HPLC-方法A, R_t 3.24 分.

(実施例 5 1)

(4, 5 - ジフェニル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I - 5 1) : 10

【 0 4 6 3 】

【 数 5 1 】

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.13 (m, 1H), 7.18 (m, 5H), 7.36 (m, 5H), 7.62 (m, 3H), 7.73 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 8.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 10.02 (s, 1H), 13.19 (s, 1H); EI-MS 508.2 (M+H); HPLC-方法A, R_t 3.39 分.

(実施例 5 2)

(4 - カルバモイル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I - 5 2) : 収率 4 0 % で調製した。 20

【 0 4 6 4 】

【 数 5 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ 12.85

(s, 1H), 12.77 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.35-7.42 (m, 9H); MS 399.13 (M+H) HPLC-方法A, R_t 2.782 分.

(実施例 5 3)

(2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I - 5 3) : 収率 3 8 % で調製した。 30

【 0 4 6 5 】

【 数 5 3 】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.52

(s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.91-7.68 (m, 8H), 6.87 (s, 1H). MS: (M+H) 356.17. HPLC-方法A, R_t 2.798 分.

(実施例 5 4)

(5 - ヒドロキシ - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I - 5 4) : 収率 3 6 % で調製した; 40

【 0 4 6 6 】

【 数 5 4 】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.61

(s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.03-7.75 (m, 9H), 5.97 (s, 1H); MS 372.18 (M+H); HPLC-方法A, R_t 2.766 分.

(実施例 5 5)

(5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - トリフルオロメチ 50

ル - フェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I - 5 5) : 収率 3 0 % で調製した。

【 0 4 6 7 】

【 数 5 5 】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.21

(s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.89-7.45 (m, 8H),

6.48 (s, 1H), 0.89 (m, 2H), 0.62 (s, 2H). MS 396.18

(M+H); HPLC-方法 A, R_t 3.069分.

10

(実施例 5 6)

(5 - メトキシメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I - 5 6) : 収率 3 3 % で調製した;

【 0 4 6 8 】

【 数 5 6 】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.51

(s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.81-7.55 (m, 7H),

6.71 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.18 (s, 3H). MS 400.19

(M+H): HPLC-方法 A, R_t 2.881分.

20

(実施例 5 7)

(1 H - インダゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I - 5 7) : 調製して、淡黄色固体として 5 1 m g (収率 7 8 %) を得た。

【 0 4 6 9 】

【 数 5 7 】

$^1\text{H NMR}$ (500

MHz, DMSO- d_6) δ 12.7 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.55 (d, 1H),

7.81 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.58 (t, 1H),

7.46 (m, 4H), 7.36 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.91 (t, 1H)

ppm; LC-MS (ES+) 406.16 (M+H), (ES-) 404.19 (M-H); HPLC-

方法 A, R_t 3.00分.

30

(実施例 5 8)

(4 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I - 5 8) : 淡黄色固体として DMF 中に調製した (収率 7 0 %) 。

【 0 4 7 0 】

【 数 5 8 】

$^1\text{H NMR}$

(500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.3 (s, br, 1H), 10.9 (s, br, 1H),

8.60 (d, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.75 (t, 1H),

7.67 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.43 (d, 1H),

7.28 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 440.10

(M+H), (ES-) 438.12 (M-H); HPLC-方法 A, R_t 3.08分.

(実施例 5 9)

50

(5 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I - 5 9) : 淡黄色固体として DMF 中に調製した (収率 3 4 %) 。

【 0 4 7 1 】

【 数 5 9 】

¹HNMR

(500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.0 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.99 (t, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.56 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.28 (t,

10

1H) ppm; LC-MS (ES+) 424.12 (M+H), (ES-) m/e= 422.13 (M-H); HPLC-方法 A, R_t 3.05 分 .

(実施例 6 0)

(7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I - 6 0) : 黄色固体として DMF 中に調製した (収率 5 1 %) 。

【 0 4 7 2 】

【 数 6 0 】

¹HNMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ 13.4 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.00 (m, 1H)

ppm; LC-MS (ES+) 424.11 (M+H), (ES-) 422.15 (M-H); HPLC-方法 A, R_t 3.06 分 .

20

(実施例 6 1)

(5 - メチル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I - 6 1) : 黄色固体として DMF 中に調製した (収率 8 1 %) 。

【 0 4 7 3 】

【 数 6 1 】

¹HNMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ 13.0 (s, br, 1H), 8.79 (br, 1H), 8.11 (br, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.82 (m, 5H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 2.33 (s, 3H) ppm; MS (ES+) 420.15

(M+H), (ES-) 418.17 (M-H); HPLC-方法 A, R_t 3.07 分 .

30

40

(実施例 6 2)

[2 - (2 , 6 - ジクロロ - フェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - アミン (I I - 6 2) : 黄色固体として DMF 中に調製した (収率 3 7 %) 。

【 0 4 7 4 】

【 数 6 2 】

¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 13.0 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.97 (t, 1H),
7.90 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.43 (t, 1H),
7.35 (d, 1H), 7.23 (t, 1H) ppm; LCMS (ES+) 424.08 (M+H);
(ES-) 422.10 (M-H); HPLC-方法 A, R_t 3.06 分.

(実施例 6 3)

[2 - (2 - クロロ - フェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (1 H - インダゾール - 3 - イル) - アミン (I I - 6 3) : 収率 9 1 % で調製した。

【 0 4 7 5 】

【 数 6 3 】

¹HNMR

(500MHz, DMSO-d₆) δ 7.06 (t, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.39 (t,
1H), 7.52 (m, 3H), 7.62 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.82 (m,
1H), 7.90 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.76 (d, 1H), 11.5 (m,
1H), 13.02 (s, 1H); EI-MS 372.1 (M+1); HPLC-方法 A, R_t
2.93 分.

(実施例 6 4)

(5 - トリフルオロメチル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I - 6 4) : 黄色固体として DMF 中に調製した (収率 5 7 %) 。

【 0 4 7 6 】

【 数 6 4 】

¹HNMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ 13.4 (s, br, 1H), 11.4 (br, 1H), 8.72 (d,
1H), 8.12 (s, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.76 (d,
1H), 7.73 (dd, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.52 (d, 1H) ppm; LC-MS
(ES+) 474.12 (M+H), (ES-) 472.17 (M-H); HPLC-方法 A, R_t
3.25 分.

(実施例 6 5)

(4 - トリフルオロメチル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I - 6 5) : 黄色固体として DMF 中に調製した (収率 8 %) 。

【 0 4 7 7 】

【 数 6 5 】

¹HNMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ 13.7 (s, br, 1H), 11.2 (br, 1H), 8.70 (d,
1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.65 (m, 4H), 7.51 (m,
2H) ppm; LC-MS (ES+) 474.13 (M+H), (ES-) 472.17 (M-H);
HPLC-方法 A, R_t 3.15 分.

(実施例 6 6)

[2 - (2 , 6 - ジクロロ - フェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (1 H - インダゾール - 3 - イル) - アミン (I I - 6 6) : 黄色固体として DMF 中に調製した (収率 3 0

10

20

30

40

50

%)。

【0478】

【数66】

¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.9 (s, 1H),
11.1 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.82 (d, 1H),
7.73 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.45 (s, 1H),
7.39 (m, 2H), 7.26 (t, 1H), 6.92 (t, 1H) ppm; LC-MS (ES+)
406.11 (M+H), (ES-) 404.12 (M-H); HPLC-方法 A, R_t 3.00
分.

10

(実施例67)

(1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-メチル-フェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (II-67) : 収率55%で調製した。

【0479】

【数67】

¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2.15 (s, 3H), 7.09 (t, 1H), 7.26
(d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.55
(d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.96

20

(d, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.81 (d, 1H), 12.0 (m, 1H), 13.18
(s, 1H); EI-MS 352.2 (M+1); HPLC-方法 A, R_t 2.93 分.

(実施例68)

(7-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (II-68) : 黄色固体としてDMF中に調製した(収率75%)。

【0480】

【数68】

¹HNMR (500
MHz, DMSO-d₆) δ 13.5 (s, br, 1H), 11.2 (s, br, 1H), 8.68
(d, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.74
(t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.57
(m, 1H), 7.14 (t, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 474.11 (M+H),
(ES-) 472.14 (M-H); HPLC-方法 A, R_t 3.24 分.

30

(実施例69)

(6-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (II-69) : 方法Bによって、黄色固体としてDMF中に調製した(収率78%)。

【0481】

【数69】

40

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.4 (s, br, 1H), 11.1 (s, br, 1H), 8.67 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.72 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.57 (t, 1H), 7.23 (d, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 474.12 (M+H), (ES-) 472.15 (M-H); HPLC-方法 A, R_t 3.28分.

(実施例 70)

(5-ニトロ-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (II-70) : 黄色固体として DMF 中に調製した (収率 82%)。

【0482】

【数70】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.6 (s, br, 1H), 11.4 (s, br, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.61 (m, 3H) ppm; LC-MS (ES+) 451.14 (M+H), (ES-) 449.12 (M-H); HPLC-方法 A, R_t 3.02分.

(実施例 71)

(5,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (II-71) : 黄色固体として DMF 中に調製した (収率 60%)。

【0483】

【数71】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.7 (s, br, 1H), 11.2 (s, br, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.70 (m, 3H), 7.32 (m, 2H) ppm; LC-MS (ES+) 442.14 (M+H), (ES-) 440.14 (M-H); HPLC-方法 A, R_t 3.11分.

(実施例 72)

(4-ピロール-1-イル-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (II-72) : 黄色固体として DMF 中に調製した (収率 33%)。

【0484】

【数72】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.4 (s, br, 1H), 11.0 (s, br, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.62 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.80 (s, 2H), 5.61 (s, 2H) ppm; LC-MS (ES+) 471.18 (M+H), (ES-) 469.18 (M-H); HPLC-方法 A, R_t 3.12分.

(実施例 73)

(5-アミノ-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フ

10

20

30

40

50

エニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I - 7 3) : M e O H (2 m L) 中の化合物 I I - 7 0 (7 0 m g 、 0 . 1 6 m m o l) の溶液を、溶液が無色になるまで、ラネー - N i で処理した (約 1 . 5 g のラネー - N i を添加した) 。室温で 4 0 分間攪拌した後、この混合物を、セライトを通して濾過し、得られたセライトを M e O H で洗浄し (5 回) 、そして溶媒を減圧下でエバポレートさせて粗製生成物を提供し、この粗製生成物を次いで、H P L C で精製して、黄色固体として表題化合物を得た (1 0 m g 、 1 5 %) 。

【 0 4 8 5 】

【 数 7 3 】

融点 221-223°C; ¹H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d 6)

δ 13.2 (s, br, 1H), 10.7 (s, br, 1H), 9.80 (br, 2H), 8.68 (d, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.65 (m, 5H), 7.30 (d, 1H) ppm; MS (ES+) 421.16 (M+H), (ES-) 419.17 (M-H); HPLC-方法 A, R_t 2.41 分.

10

(実施例 7 4)

[2 - (2 - クロロ - フェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (7 - フルオロ - 1 H - インドゾール - 3 - イル) - アミン (I I - 7 4) : 黄色固体として D M F 中に調製した (収率 3 5 %) 。

【 0 4 8 6 】

【 数 7 4 】

¹H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d 6)

δ 13.7 (s, 1H), 11.7 (s, br, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.15 (t, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.04 (m, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 390.16 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 3.00 分.

20

(実施例 7 5)

[2 - (2 - クロロ - フェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - フルオロ - 1 H - インドゾール - 3 - イル) - アミン (I I - 7 5) : D M F 中に調製した。

【 0 4 8 7 】

【 数 7 5 】

¹H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d 6) δ 13.2 (s, 1H), 11.7 (s, br, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.10 (t, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.58 (m, 4H), 7.50 (t, 1H), 7.29 (t, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 390.17 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 3.00 分.

30

(実施例 7 6)

[2 - (2 - クロロ - フェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 , 7 - ジフルオロ - 1 H - インドゾール - 3 - イル) - アミン (I I - 7 6) : 黄色固体として D M F 中に調製した (収率 5 5 %) 。

【 0 4 8 8 】

【 数 7 6 】

40

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 13.8 (s, 1H), 11.5 (s, br, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.08 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.36 (t, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 408.15 (M+H), (ES-) 406.17 (M-H); HPLC-方法 A, R_t 3.08 分.

(実施例 77)

[2-(2-クロロ-フェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-3-イル)-アミン(II-77): 黄色固体として DMF 中に調製した(収率 66%)。

【0489】

【数 77】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-

d₆) δ 13.5 (s, 1H), 11.4 (s, br, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.07 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.36 (t, 1H) ppm; LC-MS (ES+): m/e= 440.16 (M+H); (ES-): m/e= 438.18 (M-H); HPLC-方法 A, R_t 3.22 分.

(実施例 78)

[2-(2-シアノ-フェニル)-キナゾリン-4-イル]-(1H-インダゾール-3-イル)-アミン(II-78): 収率 13% で調製した。

【0490】

【数 78】

¹H-

NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.9 (br, 1H), 10.8 (br, 1H), 8.73 (br s, 1H), 7.97 (m, 4H), 7.74 (m, 1H), 7.5 (m, 4H), 7.42 (m, 1H), 7.08 (m, 1H) ppm; MS (FIA) 363.2 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 2.971 分.

(実施例 79)

(5-プロモ-1H-インダゾール-3-イル)-[2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン(II-79): 黄色固体として DMF 中に調製した(収率 64%)。

【0491】

【数 79】

¹H NMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ 13.4 (s, 1H), 11.6 (s, br, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.21 (t, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.95 (m, 4H), 7.86 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.59 (d, 1H) ppm; MS (ES+) 486.10 (M+H), (ES-) 484.09 (M-H); HPLC-方法 A, R_t 3.22 分.

(実施例 80)

(6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル)-[2-(2-トリフルオロメチル-フ

10

20

30

40

50

エニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I - 8 0) : 黄色固体として D M F 中に調製した (収率 9 4 %) 。

【 0 4 9 2 】

【 数 8 0 】

¹H NMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ 13.1 (s, 1H), 11.2 (s, br, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.04 (dd, 1H) ppm. LC-MS (ES+) 440.14 (M+H), (ES-) 438.16 (M-H); HPLC-方法 A, R_t 3.25 分.

10

(実施例 8 1)

(7 - フルオロ - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I - 8 1) : 黄色固体として D M F 中に調製した (収率 3 0 %) 。

【 0 4 9 3 】

【 数 8 1 】

¹H NMR

(500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.9 (s, 1H), 11.0 (s, br, 1H), 8.64 (d, 1H), 7.94 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.60 (m, 4H), 7.20 (dd, 1H) ppm. LC-MS (ES+) 492.18 (M+H), (ES-) 490.18 (M-H); HPLC-方法 A, R_t 3.44 分.

20

(実施例 8 2)

(6 - プロモ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I - 8 2) : 黄色固体として D M F 中に調製した (収率 4 0 %) 。

【 0 4 9 4 】

【 数 8 2 】

¹H NMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ 13.1 (s, 1H), 11.2 (s, br, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.73 (m, 3H), 7.67 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H) ppm; MS (ES+) 486.07 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 3.28 分.

30

(実施例 8 3)

[2 - (2 , 4 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 , 7 - ジフルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - アミン (I I - 8 3) : 収率 2 8 % で D M F 中に調製した。

【 0 4 9 5 】

【 数 8 3 】

40

¹HNMR (500MHz,

MeOH-d₄) δ 8.81 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.35-8.20 (m, 3H),
8.19-7.96 (m, 3H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.29-7.14 (m, 1H);
LC-MS (ES+) 510.14 (M+H); HPLC-方法 C, R_t 8.29 分.

(実施例 84)

(5, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(4-フルオロ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (II-84): 収率 48% で調製した。

【0496】

【数84】

¹HNMR (500MHz, MeOH-d₄) δ 8.74-

8.63 (m, 1H), 8.23-8.10 (m, 1H), 7.99-7.90 (m, 2H), 7.89-7.80 (m, 1H), 7.71-7.61 (m, 1H), 7.61-7.50 (m, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.14-7.02 (m, 1H); LC-MS (ES+) 460.14 (M+H); HPLC-方法 C, R_t 7.59 分.

(実施例 85)

[2-(2-プロモ-フェニル)-キナゾリン-4-イル] - (5, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - アミン (II-85): THF 中に調製した (収率 21%)。

【0497】

【数85】

¹HNMR (500MHz, MeOH-d₄) δ 8.81 (d, J=8.4Hz,

1H), 8.35-8.20 (m, 3H), 8.19-7.96 (m, 3H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.29-7.14 (m, 1H); LC-MS (ES+) 510.14 (M+H); HPLC-方法 C, R_t 8.29 分.

(実施例 86)

(5, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(5-フルオロ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (II-86): THF 中に調製した (収率 26%)。

【0498】

【数86】

¹HNMR (500MHz, MeOH-d₄)

δ 8.62 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.16-8.02 (m, 1H), 7.96-7.73 (m, 3H), 7.59-7.48 (m, 1H), 7.48-7.35 (m, 1H), 7.21-7.09 (m, 1H), 7.09-6.89 (m, 1H); LC-MS (ES+) 460.16 (M+H); HPLC-方法 C, R_t 7.28 分.

(実施例 87)

[2-(2, 4-ジクロロ-フェニル)-キナゾリン-4-イル] - (5, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - アミン (II-87): THF 中に調製した (収率 16%)。

【0499】

【数87】

10

20

30

40

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, MeOH-d₄) δ 8.81 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.35-8.20 (m, 3H), 8.19-7.96 (m, 3H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.29-7.14 (m, 1H); LC-MS (ES+) 510.14 (M+H); HPLC-方法 C, R_t 8.29分.

(実施例 88)

[2 - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 , 7 - ジフルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - アミン (I I - 88) : T H F 中に調製した (収率 33%) .

【 0500 】

【 数 88 】

10

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.76 (s, 1H), 8.66 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.06-7.84 (m, 3H), 7.81-7.63 (m, 3H), 7.48-7.16 (m, 2H); LC-MS (ES+) 476.16 (M+H); HPLC-方法 C, R_t 19.28分.

(実施例 89)

(4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I - 89) : 黄色固体として NMP 中に調製した (収率 79%) .

【 0501 】

【 数 89 】

20

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.2 (s, 1H), 10.8 (s, br, 1H), 8.63 (d, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.64 (t, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 6.82 (m, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 424.17 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 3.14分.

(実施例 90)

(1 H - インダゾール - 3 - イル) - [8 - メトキシ - 2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I - 90) : 溶媒として T H F を使用して調製し、T F A 塩として表題化合物を得た (収率 23%) .

【 0502 】

【 数 90 】

HPLC-方法 A, R_t 2.97

分 (95%); $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 12.9 (1H, bs), 11.0 - 10.7 (1H, bs), 8.25 (1H, m), 7.75-7.50 (8H, s), 7.30 (1H, m), 6.90 (1H, m), 4.0 (3H, s); MS (m/z) 436.2 (M+H).

40

(実施例 91)

(5 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - [8 - メトキシ - 2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I - 91) : 溶媒として T F A を使用して調製し、T F A 塩として表題化合物を得た (収率 23%) .

【 0503 】

【 数 91 】

HPLC-方法 A, R_t

3.10 分. (99%); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): 13.0 (1H, bs),
11.0 - 10.7 (1H, bs), 8.25 (1H, m), 7.75-7.50 (7H, m),
7.35 (1H, m), 7.25 (1H, m), 4.0 (3H, s); MS (m/z) 454.2
(M+H).

(実施例 9 2)

(7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - [8-メトキシ-2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (II-92): 溶媒として THF を使用して調製し、TFA 塩として表題化合物を得た (98 mg、収率 58%)

10

【0504】

【数92】

HPLC-方法

A, R_t 3.20 分 (92%); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 13.45
(1H, bs), 11.0 - 10.7 (1H, bs), 8.25 (1H, m), 7.75-7.60
(5H, m), 7.50 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.15 (1H, m), 6.95
(1H, m) 4.0 (3H, s); MS (m/z) 454.2 (M+H).

20

(実施例 9 3)

(5,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - [8-メトキシ-2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (II-93): 溶媒として THF を使用して調製し、TFA 塩として表題化合物を得た (収率 36%)。

【0505】

【数93】

HPLC-方法 A, R_t

3.27 分. (95%); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): 13.65 (1H, bs),
11.0 - 10.7 (1H, bs), 8.22 (1H, m), 7.75-7.60 (5H, m),
7.40 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.19 (1H, m), 4.0 (3H, s); MS
(m/z) 472.2 (M+H).

30

(実施例 9 4)

[2-(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-キナゾリン-4-イル] - (5,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - アミン (II-94): DMF 中に調製した。

【0506】

【数94】

40

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 13.62 (br s, 1H, 11.06-
10.71 (m, 1H), 8.16-7.70 (m, 4H), 7.60-7.09 (m, 3H); LC-
MS (ES+) 409.14 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 2.89 分.

(実施例 9 5)

[2-(2-クロロ-4-ニトロ-フェニル)-キナゾリン-4-イル] - (5,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - アミン (II-95): THF 中に調製した。

【0507】

【数95】

50

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 13.35 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.67 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.29 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 8.18-8.08 (m, 1H), 8.07-7.60 (m, 4H), 7.53-7.10 (m, 2H). LC-MS (ES+) 453.15 (M+H); HPLC-方法 D, R_t 3.63 分.

(実施例 96 [2-(4-アミノ-2-クロロ-フェニル)-キナゾリン-4-イル]-(5,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-アミン(II-96)) 化合物 II-95 (8 mg, 0.018 mmol) および塩化スズ二水和物 (22 mg, 0.1 mmol) のエタノール (2 mL) 溶液を、100 にて 24 時間加熱した。この反応物を、EtOAc (10 mL) で希釈し、1N NaOH 溶液 (2 x 10 mL)、ブラインで洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥して、粗生成物を得た。シルカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中 1~3% MeOH で溶出) によって、精製を行った。表題の化合物を、淡黄色固体 (1.2 mg, 16% 収率) として単離した。

【0508】

【数96】

LC-MS (ES+) 423.12 (M+H),

HPLC- 方法 C, R_t 13.78 分.

(実施例 97 (4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-[2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン(II-97))

34% 収率で調製した。

【0509】

【数97】

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ

1.58 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 7.63 (m, 3H), 7.71 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.85 (t, 1H), 8.53 (d, 1H), 9.99 (s, 1H), 12.09 (s, 1H); EI-MS 410.2 (M+1); HPLC- 方法 A, R_t 3.05 分.

(実施例 98 (1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-[2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン(II-98)) 黄色固体として DMF 中で調製した (37% 収率)。

【0510】

【数98】

$^1\text{H-NMR}$ (500

MHz, DMSO- d_6) δ 13.1 (s, br, 1H), 11.2 (s, br, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.06 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.65 (t, 1H), 7.47 (dd, 1H) ppm; LC-MS (ES+) 407.18 (M+H); HPLC- 方法 A, R_t 2.77 分.

(実施例 99 (1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-[2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン(II-99))

DMF中で調製した(45%収率)。

【0511】

【数99】

¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆)

δ13.5 (s, br, 1H), 11.3 (s, br, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.08 (dd, 1H) ppm.

MS (ES+) 407.16 (M+H), (ES-) 405.16 (M-H); HPLC-方法 A,

R_t 2.80 分 .

10

(実施例100 (6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン(II-100))

DMF中で調製した(11%収率)。

【0512】

【数100】

¹HNMR (500 MHz, DMSO-

d₆) δ13.2 (s, br, 1H), 10.8 (s, br, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 2.44 (s, 3H, buried by DMSO), 2.20 (s, 3H) ppm. LC-MS (ES+) 435.22 (M+H), (ES-) 433.25 (M-H); HPLC-

方法 A, R_t 2.94 分 .

20

(実施例101 (6-オキソ-5-フェニル-5,6-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリダジン-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン(II-101))

DMF中で調製した(6%収率)。

【0513】

【数101】

¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ12.6 (s, 1H), 11.0 (s, br, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.68 (m, 4H), 7.40 (s, 3H), 7.22 (s, 2H), 6.61 (s, 1H) ppm. LC-MS (ES+) 500.21 (M+H), (ES-) 498.16 (M-H); HPLC-方法 A, R_t 3.00 分 .

30

40

(実施例103 [6-メチル-2-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピリミジン-4-イル] - (5-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(II-103))

MS 412.13 (M+H); HPLC-方法E R_t 1.248分。

【0514】

(実施例104 (5-フラン-2-イル-2H-ピラゾール-3-イル) - [6-メチル-2-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミン(II-104))

MS 402.12 (M+H); HPLC-方法E、R_t 1.188分。

【0515】

50

(実施例 105 [6-エチル-2-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (II-105))

MS 364.14 (M+H); HPLC-方法 E、 R_t 1.112 分。

【0516】

(実施例 106 [2-(2-クロロ-フェニル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (II-106))

【0517】

【数102】

¹HNMR

10

(500 MHz, DMSO) δ 12.23 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.73-7.47

(m, 7H), 6.72 (s, 1H), 2.21 (s, 3H). MS: (M+H) 337.02.

HPLC-方法 A, R_t 2.783 分 .

(実施例 107 (5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)- [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジン-4-イル]-アミン (II-107))

68% 収率で調製した。

【0518】

20

【数103】

¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2.16 (t, 2H), 2.88 (m,

2H), 2.98 (t, 2H), 7.21 (td, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.50

(dd, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.79

(d, 1H), 10.22 (br. s, 1H), 12.99 (br. s, 1H); EI-MS

414.2 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 2.92 分 .

(実施例 108 (1H-インダゾール-3-イル)- [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン (II-108))

30

HPLC-方法 A、 R_t 2.78 分。(95%);

【0519】

【数104】

¹HNMR (DMSO-d₆, 500

MHz): 12.95 (1H, bs), 11.45 δ 11.15 (1H, bs), 9.20 (2H,

m), 7.85-7.70 (2H, m), 7.70-7.55 (4H, m), 7.50 (1H, m),

7.35 (1H, m), 7.05 (1H, m); MS (m/z) 407.03 (M+H).

40

(実施例 109 (5,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)- [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-アミン (II-109))

黄色のジ-TFA塩 (25% 収率)。HPLC (方法 A) 3.10 分。(95%);

【0520】

【数105】

¹HNMR (DMSO-d₆, 500 MHz):

13.8-13.6 (1H, bs), 11.4 - 11.2 (1H, bs), 9.15 (2H, m),
7.85-7.75 (2H, m), 7.75-7.62 (3H, m), 7.32 (2H, m); MS
(m/z) 442.98 (M+H).

(実施例 110 [2-(2-クロロ-フェニル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-
4-イル]-(1H-インダゾール-3-イル)-アミン(II-110))

アミノニコチン酸および2-塩化クロロベンゾイルから調製して、ジ-TFA塩(28%
収率)として表題の化合物を得た。HPLC-方法A、R_t 2.85分。(95%);

【0521】

【数106】

¹HNMR (DMSO-d₆, 500 MHz):

12.90 (1H, s), 11.10 - 10.90 (1H, bs), 9.05 (2H, m),
7.75-7.60 (2H, m), 7.51 (1H, m), 7.45-7.25 (5H, m), 6.95
(1H, m); MS (m/z) 372.99 (M+H).

(実施例 111 (5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-[2-(2-トリ
フルオロメチル-フェニル)-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-シクロオクタ
ピリミジン-4-イル]-アミン(II-111))

43%収率で調製した。

【0522】

【数107】

¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.46 (m, 2H), 1.53 (m,
2H), 1.77 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 7.22 (m,
2H), 7.50 (dd, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.80 (d, 1H), 10.5 (m,
1H), 13.05 (br s, 1H); EI-MS 456.2 (M+H); HPLC-方法 C,
R_t 11.93 分 .

(実施例 112 [2-(2-クロロ-フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペ
ンタピリミジン-4-イル]-(5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-アミ
ン(II-112))

67%収率で調製した。

【0523】

【数108】

¹HNMR (500MHz, .

DMSO-d₆) δ 2.18 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.02 (t, 2H), 7.24
(td, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.49 (td, 1H), 7.52 (dd, 1H),
7.54 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 10.50 (br. s, 1H), 13.06
(br. s, 1H); EI-MS 380.1 (M+1); HPLC-方法 C, R_t 9.68
分 .

(実施例 113 (1H-インダゾール-3-イル)-[2-(2-トリフルオロメチル
-フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジン-4-イル]-アミン
(II-113))

37%収率で調製した。

【0524】

10

20

30

40

50

【数 1 0 9】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆)

δ 2.65 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 7.02 (t, 1H),
 7.32 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.68 (t, 1H),
 7.74 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 10.37 (br. s, 1H), 12.91 (br.
 s, 1H); EI-MS 396.1 (M+H); HPLC- 方法 B, R_t 9.88 分 .

10

(実施例 1 1 4 (7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリ
 フルオロメチル-フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジン-4-
 イル] - アミン (II-114))

40%収率で調製した。

【0525】

【数 1 1 0】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2.15 (m, 2H), 2.87 (m,
 2H), 2.97 (t, 2H), 6.99 (td, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.38 (d,
 1H), 7.65 (m, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 10.21 (br.
 s, 1H), 13.40 (br. s, 1H); EI-MS 414.1 (M+H); HPLC- 方法
 C, R_t 9.99 分 .

20

(実施例 1 1 5 (5,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-
 トリフルオロメチル-フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジン
 -4-イル] - アミン (II-115))

方法 C に従って 52%収率で調製した。

【0526】

【数 1 1 1】

¹H NMR (500MHz, DMSO-

d₆) δ 2.16 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.97 (t, 2H), 7.19 (dd,
 1H), 7.29 (td, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.71 (t,
 1H), 7.78 (d, 1H), 10.16 (br. s, 1H), 13.55 (br. s, 1H);
 EI-MS 432.1 (M+H); HPLC- 方法 C, R_t 10.09 分 .

30

(実施例 1 1 6 [2-(2-クロロ-フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペ
 ンタピリミジン-4-イル] - (1H-インダゾール-3-イル) - アミン (II-11
 6))

56%収率で調製した。

【0527】

【数 1 1 2】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆)

δ 2.16 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.01 (t, 2H), 7.06 (t, 1H),
 7.34 (t, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.53 (d, 1H),
 7.56 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 10.39 (br. s, 1H), 12.91 (s,
 1H); EI-MS 362.1 (M+H); HPLC- 方法 A, R_t 3.09 分 .

40

50

(実施例 117 [2-(2-クロロ-フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジン-4-イル]- (7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-アミン (II-117))

63%収率で調製した。

【0528】

【数113】

¹HNMR (500MHz,

DMSO-d₆) δ 2.15 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 3.00 (t, 2H), 7.01

(td, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.51

10

(d, 1H), 7.55 (d, 1H), 10.35 (br. s, 1H), 13.45 (br. s,

1H); EI-MS 380.1 (M+H); HPLC- 方法 A, R_t R_t 3.15 分 .

(実施例 118 [2-(2-クロロ-フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジン-4-イル]- (5,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-アミン (II-118))

60%収率で調製した。

【0529】

【数114】

¹HNMR (500MHz,

DMSO-d₆) δ 2.18 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 3.01 (t, 2H), 7.32

(t, 1H), 7.33 (td, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.53

(d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 10.35 (br. s, 1H), 13.45 (br. s,

1H); EI-MS 398.1 (M+H); HPLC- 方法 A, R_t R_t 3.24 分 .

20

(実施例 119 (1H-インダゾール-3-イル)- [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-シクロオクタピリミジン-4-イル]-アミン (II-119))

36%収率で調製した。

【0530】

【数115】

¹HNMR (500MHz,

DMSO-d₆) δ 1.47 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 2.96

(m, 2H), 3.06 (t, 2H), 7.03 (t, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.72

(d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.81 (d, 1H), 10.52

(m, 1H), 12.97 (br. s, 1H); EI-MS 438.2 (M+1); HPLC-

方法 A, R_t 3.37 分 .

40

(実施例 120 (7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)- [2(2-トリフルオロメチル-フェニル)-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-シクロオクタピリミジン-4-イル]-アミン (II-120))

40%収率で調製した。

【0531】

【数116】

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.46 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 2.94 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 7.00 (td, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.79 (d, 1H), 10.5 (m, 1H), 13.49 (br s, 1H); EI-MS 456.1 (M+H); HPLC- 方法 A, R_t 3.43 分 .

(実施例 1 2 1 (5, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-シクロオクタピリミジン-4-イル] - アミン (II-121)) 10

48%収率で調製した。

【0532】

【数117】

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.46 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.73 (m, 3H), 7.80 (d, 1H), 10.5 (m, 1H), 13.62 (br. s, 1H); EI-MS 475.1 (M+1); HPLC- 方法 A, R_t 3.52 分 . 20

(実施例 1 2 2 [6-シクロヘキシル-2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリミジン-4-イル] - (1H-インダゾール-3-イル) - アミン (II-122))

45%収率で調製した。

【0533】

【数118】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (2H, m), 1.46 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.91 (2H, m), 2.61 (1H, br m), 7.08 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.27 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.35 (1H, t, $J=7.1$ Hz), 7.50 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 7.58 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.66 (3H, m), 7.72 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.0 (1H, br), 9.87 (1H, br) ppm; HPLC- 方法 D; R_t 3.57 分; LC-MS 438.17 (M+H) $^+$ 30

(実施例 1 2 3 [6-(2-フルオロ-フェニル)-2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリミジン-4-イル] - (1H-インダゾール-3-イル) - アミン (II-123)) 40

8%収率で調製した。

【0534】

【数119】

¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.18

(3H, m), 7.37 (1H, m), 7.43 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.51 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.55 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.65 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.79 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.85 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.19 (2H, m), 8.70 (1H, d, J=8.5 Hz) ppm; HPLC- 方法 D, R_t 4.93分; LC-MS 450.13 (M+H)⁺

(実施例124 (6-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (II-124)) 10
黄色固体としてDMF中で調製した(87%収率)。

【0535】

【数120】

¹HNMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ13.0 (s, 1H), 11.1 (s, br, 1H), 8.66 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.62 (m, 4H), 7.21 (dd, 1H), 6.84 (td, 1H) ppm. LC-MS (ES+) 424.15 20
(M+H); HPLC- 方法 A, R_t 3.05分 .

(実施例125 3-[2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-キナゾリン-4-イルアミノ]-1H-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステル (II-125) 化合物II-79 (100mg、0.21mmol)のDMF (2mL)溶液に、MeOH (1mL)、DIEA (54μL、0.31mmol)およびPdCl₂(dppf) (4mg、0.005mmol)を加えた。このフラスコを、COで3回洗い流し、次いで、COバルーンを充填した。この反応混合物を、80℃にて14時間加熱し、次いで水中に注いだ。得られた沈殿物を収集し、そして水で洗浄した。次いで、この粗生成物を、最初にフラッシュカラム(シルカゲル、ヘキサン中50% 酢酸エチル)、次いで分取HPLCによって精製して、黄色固体としてII-125(32%)を得た。 30

【0536】

【数121】

¹HNMR (500 MHz,

DMSO-d₆) δ13.3 (s, 1H), 11.3 (s, br, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.71 (m, 3H), 7.58 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 3.75 (s, 3H) ppm; LC-MS (ES+) 464.13 (M+H); HPLC- 方法 A, R_t 3.12分 . 40

(実施例208 (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(2-ナフチル-1-イル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (II-208))

【0537】

【数122】

¹HNMR (500 MHz, DMSO-

d₆) δ8.92 (s, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.95 (m, 3H), 7.62 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 2.32 (s, 3H); MS 352.2 (M+H).

(実施例 209 [2-(2-クロロ-フェニル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]- (7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-アミン (II-214))

4-クロロ-2-(2-クロロ-フェニル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン (100 mg、0.36 mmol) および 7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イルアミン (108 mg、0.72 mmol) から調製した。分取 HPLC によって精製して、黄色のジ-TFA塩 (93 mg、46% 収率) として表題の化合物を得た。HPLC-方法 A、 R_t 3.04 分;

【0538】

【数123】

10

$^1\text{H NMR}$ (DMSO,

500 MHz): δ 13.67 (1H, s), 11.40-11.25 (1H, bs), 9.35-9.25 (2H, m), 7.95 (1H, m), 7.80-7.47 (5H, m), 7.35 (1H, m), 7.15 (1H, m); MS (m/z), MH^+ 391.1.

(実施例 210 [2-(2-クロロ-フェニル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]- (5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-アミン (II-215))

4-クロロ-2-(2-クロロ-フェニル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン (100 mg、0.36 mmol) および 5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イルアミン (108 mg、0.72 mmol) から調製した。分取 HPLC によって精製して、黄色のジ-TFA塩 (45 mg、22% 収率) として表題の化合物を得た。HPLC-方法 A、 R_t 3.00 分;

【0539】

【数124】

20

$^1\text{H NMR}$

(DMSO, 500 MHz): δ 13.0 (1H, s), 10.90 (1H, bs), 9.15-9.05 (2H, m), 7.70 (1H, m), 7.60-7.30 (6H, m), 7.20 (1H, m); MS (m/z), MH^+ 391.1.

30

(実施例 211 [2-(2-クロロ-フェニル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル]- (5,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-アミン (II-216))

4-クロロ-2-(2-クロロ-フェニル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン (100 mg、0.36 mmol) および 7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イルアミン (112 mg、0.66 mmol) から調製した。分取 HPLC によって精製して、黄色のジ-TFA塩 (130 mg、62% 収率) として表題の化合物を得た。HPLC-方法 A、 R_t 3.12 分;

【0540】

【数125】

40

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 500 MHz): 13.80-13.60 (1H, bs), 11.30-

11.10 (1H, bs), 9.20-9.10 (2H, m), 7.80 (1H, m), 7.60-

7.30 (6H, m); MS (m/z), MH^+ 409.1.

(実施例 212 [2-(2-クロロ-フェニル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]- (1H-インダゾール-3-イル)-アミン (II-217))

4-クロロ-2-(2-クロロ-フェニル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン (100

50

mg、0.36 mmol) および 1H-インダゾール-3-イルアミン (88 mg、0.66 mmol) から調製した。分取 HPLC によって精製して、黄色のジ-TFA 塩 (72 mg、33% 収率) として表題の化合物を得た。HPLC-方法 A、 R_t 3.21 分 ;

【0541】

【数126】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 500 MHz): δ

12.95 (1H, s), 10.90 (1H, bs), 9.25 (1H, s), 8.75 (1H, m), 8.55 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.50-7.30 (5H, m), 7.00 (1H, m); MS (m/z), MH^+ 373.1.

10

(実施例 213 [2-(2-クロロ-フェニル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-(7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-アミン (II-218))

4-クロロ-2-(2-クロロ-フェニル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン (100 mg、0.36 mmol) および 7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イルアミン (108 mg、0.72 mmol) から調製した。分取 HPLC によって精製して、黄色のジ-TFA 塩 (48.7 mg、22% 収率) として表題の化合物を得た。HPLC-方法 A、 R_t 3.35 分 ;

20

【0542】

【数127】

$^1\text{H NMR}$

(DMSO, 500 MHz): δ 12.95 (1H, s), 10.90 (1H, bs), 9.25 (1H, s), 8.75 (1H, m), 8.55 (1H, m), 7.70-7.35 (5H, m), 7.25 (1H, m), 6.95 (1H, m); MS (m/z), MH^+ 391.08.

(実施例 214 [2-(2-クロロ-フェニル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-(5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-アミン (II-219))

30

4-クロロ-2-(2-クロロ-5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イルアミン (108 mg、0.72 mmol) から調製した。分取 HPLC によって精製して、黄色のジ-TFA 塩 (57.2 mg、26% 収率) として表題の化合物を得た。HPLC-方法 A、 R_t 3.27 分 ;

【0543】

【数128】

$^1\text{H NMR}$

(DMSO, 500 MHz): δ 13.05 (1H, s), 10.95 (1H, s), 9.25 (1H, s), 8.75 (1H, m), 8.55 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.50-7.30 (5H, m), 7.25 (1H, m); MS (m/z), MH^+ 391.1.

40

(実施例 215 [2-(2-クロロ-フェニル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-(5,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-アミン (II-220))

4-クロロ-2-(2-クロロ-7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イルアミン (112 mg、0.66 mmol) から調製した。分取 HPLC によって精製して、黄色のジ-TFA 塩 (57.2 mg、26% 収率) として表題の化合物を得た。HPLC-方

50

法 A、 R_t 3.45 分；

【0544】

【数129】

 $^1\text{H NMR}$

(DMSO, 500 MHz): δ 13.65 (1H, s), 11.0 (1H, s), 9.25 (1H, s), 8.80 (1H, m), 8.50 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.50-7.30 (5H, m); MS (m/z), MH^+ 409.1.

(実施例 216 6-フルオロ-1H-インダゾール-3-イルアミン(A1))

10

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d6) 11.4 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.75 (td, 1H), 5.45 (s, 2H) ppm; LC-MS (ES+) 152.03 (M+H); HPLC-方法 A、 R_t 2.00 分。

【0545】

(実施例 217 5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イルアミン(A2))

【0546】

【数130】

 $^1\text{H NMR}$

20

(500 MHz, DMSO-d6) δ 11.3 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.22 (m, 1H); 7.08 (m, 1H), 5.29 (s, 2H) ppm; LC-MS (ES+) 152.01 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 1.93 分。

(実施例 218 5,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イルアミン(A3))

【0547】

【数131】

 $^1\text{H NMR}$

30

(500 MHz, CD_3OD) δ 7.22 (dd, $J=2.0, 8.45\text{Hz}$, 1H), 7.04-6.87 (m, 1H); LC-MS (ES+) 169.95 (M+H); HPLC-方法 C, R_t 2.94 分。

(実施例 219 7-フルオロ-1H-インダゾール-3-イルアミン(A4))

【0548】

【数132】

 $^1\text{H NMR}$ (500

40

MHz, DMSO-d6) δ 11.8 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 5.40 (s, 2H) ppm; LCMS (ES+) 152.01 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 2.00 分。

(実施例 220 7-フルオロ-6-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-3-イルアミン(A5))

【0549】

【数133】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 12.5 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 5.85 (m, 1H) ppm; MS (FIA) 220.0 (M+H); HPLC- 方法 A, R_t 2.899 分 .

(実施例 2 2 1 6 - プロモ - 1 H - インダゾール - 3 - イルアミン (A 6))
【 0 5 5 0 】
【 数 1 3 4 】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 11.5 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.45 (br s, 1H) ppm; MS (FIA) 213.8 (M+H); HPLC- 方法 A, R_t 2.441 分 .

10

(実施例 2 2 2 4 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イルアミン (A 7))
【 0 5 5 1 】
【 数 1 3 5 】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 11.7 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.7 (br, 1H), 6.60 (dd, 1H), 5.20 (br s, 2H) ppm; MS (FIA) 152.0 (M+H); 方法 A, R_t 2.256 分 .

20

(実施例 2 2 3 5 - プロモ - 1 H - インダゾール - 3 - イルアミン (A 8))
【 0 5 5 2 】
【 数 1 3 6 】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 11.55 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 5.45 (br s, 2H) ppm; MS (FIA) 213.8 (M+H); 方法 A, R_t 2.451 分 .

30

(実施例 2 2 4 5 - ニトロ - 1 H - インダゾール - 3 - イルアミン (A 9))
【 0 5 5 3 】
【 数 1 3 7 】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.15 (br s, 1H) ppm; 方法 A, R_t 2.184 分 .

40

(実施例 2 2 5 4 - ピロール - 1 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - イルアミン (A 1 0))
【 0 5 5 4 】
【 数 1 3 8 】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 7.20 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.25 (s, 2H), 4.30 (d, 1H) ppm; 方法 A, R_t 2.625 分 .

50

(実施例 226 4 - クロロ - 5 , 6 - ジメチル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリミジン (B 1))

調製して、75%収率で無色油状物を得た。

【0555】

【数139】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.36 (s, 3H) ppm; MS (FIA) 287.0 (M+H); HPLC- 方法 A, R_t 3.891 分 .

10

(実施例 227 4 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - フェニル) - 5 , 6 - ジメチルピリミジン (B 2))

調製して、71%収率で黄色 - 橙色油状物を得た。

【0556】

【数140】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.45 (s, 3H) ppm; MS (FIA) 253.0 (M+H); HPLC- 方法 A, R_t R_t 4.156 分 .

20

(実施例 228 4 - クロロ - 6 - メチル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリミジン (B 3))

調製して、68%収率で淡黄色の油状物を得た。

【0557】

【数141】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 2.54 (s, 3H) ppm; MS (FIA) 273.0 (M+H); HPLC- 方法 A, R_t 3.746 分 .

30

(実施例 229 4 - クロロ - 6 - シクロヘキシル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリミジン (B 4))

調製して、22%収率で黄色油状物を得た。

【0558】

【数142】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (m, 2H), 7.57 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 2.65 (m, 1H), 1.9 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 1.3 (m, 2H), 1.2 (m, 2H) ppm; MS (FIA) 341.0 (M+H) .

40

(実施例 230 4 - クロロ - 6 - フェニル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリミジン (B 5))

調製して、53%収率で黄色油状物を得た。

【0559】

【数143】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (dd, $J=7.9$, 1.6 Hz, 2H), 7.80 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.47 (m, 3H) ppm; MS (FIA) 335.0 (M+H); HPLC-
方法 A, R_t 4.393 分 .

(実施例 231 4 - クロロ - 2 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 5 , 6 ジメチル -
ピリミジン (B 6))

調製して、91%収率で白色固体を得た。

【0560】

【数144】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J=8.3$, 2.0 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.35 (s, 3H) ppm; MS (FIA)
287, 289 (M+H); HPLC- 方法 A, R_t 4.140 分 .

(実施例 232 4 - クロロ - 6 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 - トリフルオロ
メチル - フェニル) - ピリミジン (B 7))

調製して、52%収率で黄色油状物を得た。

【0561】

【数145】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)
 δ 7.75 (m, 3H), 7.65 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.44 (m, 1H),
7.36 (m, 2H) ppm; MS (FIA) 369.1 (M+H); HPLC- 方法 A, R_t
4.426 分 .

(実施例 233 4 - クロロ - 6 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - トリフルオ
ロメチル - フェニル) - ピリミジン (B 8))

調製して、95%収率で黄色油状物を得た。

【0562】

【数146】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)
 δ 8.24 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (d, $J=7.7$
Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J=7.5$ Hz, 1H),
7.53 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.23 (t, $J=7.6$ Hz,
1H), 7.13 (m, 1H) ppm; MS (FIA) 353.0 (M+H).

(実施例 234)

4 - クロロ - 6 - ピリジン - 2 - イル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピ
リミジン (B 9) : 調製して、50%の収率で淡黄色固体を得る。

【0563】

【数147】

10

20

30

40

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.68 (m, 1H), 8.48 (dd, $J=7.9, 0.8$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.84 (m, 3H), 7.62 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.38 (m, 1H) ppm; MS (FIA) 336.0 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 4.575分。

(実施例 235)

6 - ベンジル - 4 - クロロ - 2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン (B10):
【0564】
【数148】

$^1\text{HNMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, 1H), 7.62 (d, 1H); 7.55 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.80 (t, 2H) ppm; LCMS (ES+) 404.17 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 3.18分。

(実施例 236)

7 - ベンジル - 4 - クロロ - 2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン (B11):
【0565】
【数149】

$^1\text{HNMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.28 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.86 (t, 2H), 2.79 (t, 2H) ppm. MS (ES+) 404.18 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 3.12分。

(実施例 237)

4 - クロロ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - キナゾリン (B12):
【0566】
【数150】

$^1\text{HNMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 8.43 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.20-8.05 (m, 2H), 8.05-7.82 (m, 2H), 7.71-7.51 (m, 2H). LC-MS (ES+) 327.09 (M+H). HPLC-方法 D, R_t 4.56分。

(実施例 238)

4 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - キナゾリン (B13): LC-MS (ES+) 342.97 (M+H). HPLC-方法 D, R_t 4.91分。

【0567】

(実施例 239)

4 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 4 - ニトロ - フェニル) - キナゾリン (B14): LC-MS (ES+) 319.98 (M+H). HPLC-方法 D, R_t 4.45分。

【0568】

(実施例 240)

10

20

30

40

50

4 - クロロ - 2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - キナゾリン (B 1 5) : 5 7 % の収率で調製した。白色固体。

【 0 5 6 9 】

【 数 1 5 1 】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (t, 1H), 7.86 (t, 1H), 7.94 (m, 3H), 8.15 (dd, 1H), 8.20 (td, 1H), 8.37 (m, 1H); EI-MS 308.9 (M).

(実施例 2 4 1) 4 - クロロ - 2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタピリミジン (B 1 6) : 2 2 % の収率で調製した。

【 0 5 7 0 】

【 数 1 5 2 】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 2.19 (m, H), 3.01 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.71 (d, 1H). EI-MS 299.0 (M+H)..

(実施例 2 4 2)

4 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - フェニル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタピリミジン (B 1 7) : 方法 C に従って、8 2 % の収率で調製され、白色固体を得た。

【 0 5 7 1 】

【 数 1 5 3 】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 1.67 (m 4H), 1.87 (m 2H), 3.02 (m 4H), 7.28 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.65 (m, 1H); EI-MS 293.0 (M+1).

(実施例 2 4 3)

4 - クロロ - 2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - シクロオクタピリミジン (B 1 8) : 3 8 % の収率で調製され、褐色油状物を得た。

【 0 5 7 2 】

【 数 1 5 4 】

$^1\text{H NMR}$

(500MHz, CDCl_3) δ 1.35 (m 2H), 1.41 (m 2H), 1.76 (m 4H), 2.96 (m, 4H), 7.48 (t, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.70 (d, 1H); EI-MS 341.0 (M+1).

(実施例 2 4 4)

4 - クロロ - 8 - メトキシ - 2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - キナゾリン (B 1 9) : 8 - メトキシ - 2 - (2 トリフルオロメチル - フェニル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (1 . 0 g , 3 . 1 2 m m o l) 、塩酸トリエチルアミン (4 7 2 m g , 3 . 4 3 m m o l) 、および POCl_3 から調製した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製で、白色固体を得た (8 9 % 収率) 。 H P L C - 方法 A 、 R t 4 . 1 0 分、 (9 8 %) 、 M S (m / z) 2 5 8 . 0 8 (M + H) 。

【 0 5 7 3 】

(実施例 2 4 5) 2 - (4 - クロロ - キナゾリン - 2 - イル) - ベンゾニトリル (B 2 0) : 調製して 1 . 5 % の収率で黄色固体を得た。

【0574】

【数155】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.07 (不純物), 7.94 (t, 1H), 7.92 (不純物), 7.86 (d, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.65 (不純物), 7.54 (不純物), 7.49 (t, 1H), 4.2 (不純物), 1.05 (不純物) ppm; MS (LC/MS) 266.05 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 3.88 分。

(実施例 246)

6 - メチル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - 3 H - ピリミジン - 4 - オン (D3) : 調製して 50% の収率で黄色固体を得た。

【0575】

【数156】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.7 (br s, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.7 (m, 1H), 6.3 (s, 1H), 2.21 (s, 3H) ppm; MS (FIA) 255.0 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 2.578 分。

(実施例 247) 6 - シクロヘキシル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - 3 H - ピリミジン - 4 - オン (D4) : 調製して 54% の収率で灰白色固体を得た。

【0576】

【数157】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.9 (br s, 1H), 7.9 (m, 4H), 6.3 (s, 1H), 2.5 (m, 1H), 1.9 (m, 5H), 1.4 (m, 5H) ppm; MS (FIA) 323.1 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 3.842 分。

(実施例 248) 2 - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 3 H - キナゾリ - 4 - オン (D10) :

【0577】

【数158】

$^1\text{HNMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 8.32-8.25 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91-7.72 (m, 1H), 7.66-7.55 (m, 1H). LC-MS (ES+) 325.01 (M+H). HPLC-方法 D, R_t 3.29 分。

(実施例 249)

2 - (4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (D14) :

【0578】

【数159】

$^1\text{HNMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 8.28 (d, 8.0Hz, 1H), 7.94-7.84 (m, 1H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.65-7.53 (m, 2H). LC-MS (ES+) 309.06 (M+H). HPLC-方法 D, R_t 2.88 分。

10

20

30

40

50

(実施例 250)

2 - (4 - ニトロ - 2 - クロロ - フェニル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (D15) :
LC-MS (ES+) 302.03 (M+H). HPLC-方法 D、R_t 2.81 分。

【0579】

(実施例 251)

2 - (5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (D17) :

【0580】

【数160】

¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.28 (d, R_t J=8.05Hz, 1H), 7.96 (dd, J=5.05, 8.55Hz, 1H), 7.89 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.78-7.69 (m, 1H), 7.66-7.46 (m, 3H). LC-MS (ES+) 309.14 (M+H). HPLC-方法 D, R_t 2.90 分。

10

(実施例 252)

(1 H - インダゾール - 3 - イル) - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (III-1) : DMF 中、方法 A によって調製して 70 mg (50% 収率) を淡黄色固体として得た。

【0581】

【数161】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.1 (s, br, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.76 (br, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.20 (m, 4H), 6.86 (t, 1H) ppm. MS (ES+) 338.07 (M+H); (ES-) 336.11 (M-H); HPLC-方法 A, R_t 2.88 分。

20

(実施例 253)

(5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキナゾリン - 4 - イル) - アミン (III-7) : 方法 A に従って調製した。

【0582】

【数162】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.1 (s, br, 1H), 8.70 (s, br, 1H), 8.37 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.54 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.90 (s, br, 4H); MS 306.1 (M+H).

30

(実施例 254)

(5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタピリミジン - 4 - イル) - アミン (III-8) : MS 320.48 (M+H); HPLC-方法 E、R_t 1.124 分。

【0583】

(実施例 255)

(5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - ピリジン - 4 - イル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (III-9) : 黄色固体、mp 286 ~ 289

【0584】

【数163】

40

^1H NMR (DMSO) δ 2.35 (3H, s), 6.76 (1H, s), 7.61 (1H, m), 7.89 (2H, m), 8.32 (2H, d), 8.70 (1H, d), 8.78 (2H, d), 10.56 (1H, br s), 12.30 (1H, br s); IR (固体) 1620, 1598, 1571, 1554, 1483, 1413, 1370, 1328; MS 303.2 (M+H)⁺

(実施例 256)

(7-クロロ-2-ピリジン-4-イル-キナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(III-28):

【0585】

【数164】

^1H NMR (DMSO-d6) δ

2.35 (3H, s), 6.75 (1H, s), 7.65 (1H, d), 7.93 (1H, s), 8.30 (2H, d), 8.73 (1H, d), 8.79 (2H, d), 10.69 (1H, s), 12.33 (1H, s); MS m/z 337.2 (M+H)⁺.

(実施例 257)

(6-クロロ-2-ピリジン-4-イル-キナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(III-29):

【0586】

【数165】

^1H NMR (DMSO-d6) δ

2.31 (3H, s), 6.74 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.30 (2H, d), 8.80 (2H, d), 8.91 (1H, s), 10.63 (1H, s), 12.29 (1H, s); MS 337.2 (M+H)⁺.

(実施例 258)

(2-シクロヘキシル-キナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(III-30):

【0587】

【数166】

^1H NMR (DMSO) δ 2.35 (3H,

s), 1.70 (3H, m), 1.87 (2H, d), 1.99 (2H, d), 2.95 (1H, t), 6.72 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.88 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.83 (1H, s), 11.95 (1H, s), 12.70 (1H, s); MS 308.4 (M+H)⁺.

(実施例 259)

(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニル-キナゾリン-4-イル)-アミン(III-31):

【0588】

【数167】

10

20

30

40

mp 246°C; ¹H NMR (400MHz)

δ 2.35 (3H, s), 6.70 (1H, br s), 7.51-7.57 (4H, m), 7.83-7.84 (2H, d), 8.47-8.50 (2H, d), 8.65 (1H, d), 10.4 (1H, s), 12.2 (1H, bs); IR (固体) 3696, 3680, 2972, 2922, 2865; MS 302.1 (M+H)+.

(実施例 2 6 0)

[2 - (4 - ヨードフェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I - 3 2) :

【 0 5 8 9 】

【 数 1 6 8 】

¹H NMR (DMSO-d6) δ 2.34

(3H, s), 6.72 (1H, s), 7.56 (1H, d), 7.84 (2H, d), 7.93 (2H, d), 8.23 (2H, d), 8.65 (1H, s), 10.44 (1H, s), 12.24 (1H, s); MS 428.5 (M+H)+.

(実施例 2 6 1)

[2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I - 3 3) : オキシ塩化リン (4 m L) 中の 2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (1 g 、 3 . 4 3 m m o l) 懸濁液を、 1 1 0 で 3 時間攪拌した。溶媒をエバポレーションによって除去し、その残渣を、注意深く冷飽和 N a H C O ₃ 水溶液で処理した。得られた固体を濾過によって集め、そしてエーテルで洗浄して、 4 - クロロ - 2 (3 , 5 - ジクロロ - フェニル) - キナゾリンを白色固体として得た (9 9 3 m g 、 9 3 %) 。 T H F (3 0 m L) 中の上記の化合物 (4 0 0 m g 、 1 . 2 9 m m o l) に、 3 - アミノ - 5 - メチルピラゾール (3 9 6 m g 、 2 . 5 8 m m o l) を添加し、そして得られた混合物を 6 5 で一晩加熱した。溶媒をエバポレートして、その残渣を酢酸エチルで粉碎し、濾過し、そして最小量のエタノールで洗浄して、化合物 I I I - 3 3 を白色固体として得た (3 1 1 m g 、 6 5 %)

【 0 5 9 0 】

【 数 1 6 9 】

mp 274°C; ¹H NMR (DMSO) δ

2.34 (3H, s), 6.69 (1H, s), 7.60 (1H, m), 7.84 (1H, d), 7.96 (2H, d), 8.39 (1H, dd), 8.60 (1H, d), 8.65 (1H, d), 10.51 (1H, s), 12.30 (1H, s); IR (固体) 1619, 1600, 1559, 1528, 1476, 1449, 1376, 1352, 797, 764, 738; MS 370.5 (M+H)+.

(実施例 2 6 2)

[2 - (4 - プロモフェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I - 3 4) :

【 0 5 9 1 】

【 数 1 7 0 】

10

20

30

40

mp 262-265°C; ¹H

NMR (DMSO) δ 2.34 (3H, s), 6.73 (1H, s), 7.55 (1H, m),
 7.74 (2H, d), 7.83 (2H, m), 8.40 (2H, d), 8.65 (1H, d),
 10.44 (1H, s), 12.25 (1H, s); IR (固体) 1603, 1579,
 1546, 1484, 1408, 1365; MS 380.1/382.1 (M+H)+.

(実施例 2 6 3)

[2 - (4 - クロロフェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I - 3 5) :

【 0 5 9 2 】

【 数 1 7 1 】

mp >300°C; ¹H NMR

(DMSO) δ 2.34 (3H, s), 6.74 (1H, s), 7.53-7.62 (3H, m),
 7.84 (2H, d), 8.47 (2H, d), 8.65 (1H, d), 10.44 (1H, s),
 12.26 (1H, s); IR (固体) 1628, 1608, 1584, 1546, 1489,
 1408, 1369, 1169; MS 336.2 (M+H)+.

(実施例 2 6 4)

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

【 0 5 9 3 】

【 数 1 7 2 】

mp 228°C; ¹H NMR

(DMSO) δ 2.34 (3H, s), 6.69 (1H, s), 7.96 (1H, d), 8.21
 (3H, m), 8.56 (1H, d), 8.60 (2H, d), 10.51 (1H, s), 12.30
 (1H, s); IR (固体) 1546, 1331, 802, 763, 729, 658, 652;
 MS 370.5 (M+H)+.

(実施例 2 6 5) [2 - (4 - シアノフェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I - 3 7) :

【 0 5 9 4 】

【 数 1 7 3 】

mp 263°C; ¹H NMR

(DMSO) δ 2.34 (3H, s), 6.72 (1H, s), 7.61 (1H, d), 7.88
 (2H, s), 8.04 (2H, d), 8.63 (2H, d), 8.67 (1H, s), 10.52
 (1H, s), 12.27 (1H, s); IR (固体) 1739, 1436, 1366,
 1229, 1217; MS 327.2 (M+H)+.

(実施例 2 6 6)

[2 - (3 - ヨードフェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I - 3 8) :

【 0 5 9 5 】

【 数 1 7 4 】

mp 234-235°C; ¹H NMR

(DMSO) δ 2.35 (3H, s), 6.73 (1H, s), 7.35 (1H, m), 7.56
(1H, m), 7.85 (3H, m), 8.47 (1H, m), 8.65 (1H, m), 8.86

(1H, s), 10.49 (1H, s), 12.28 (1H, br s); IR (固体)

1560, 1541, 1469, 1360; MS 428.1 (M+H)⁺.

(実施例 2 6 7)

[2 - (4 - エチルスルファニルフェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 10
2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I - 3 9) :

【 0 5 9 6 】

【 数 1 7 5 】

mp 229-231°C;

¹H NMR (DMSO) δ 1.29 (3H, t), 2.35 (3H, s), 3.07 (2H, q),

6.76 (1H, s), 7.43 (2H, d), 7.51 (1H, m), 7.81 (2H, m),

8.41 (2H, d), 8.64 (1H, d), 10.38 (1H, s), 12.24 (1H, br

s); IR (固体) 1587, 1574, 1555, 1531, 1484, 1412, 1369;

MS 362.1 (M+H)⁺.

20

(実施例 2 6 8)

(5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニルキナゾリン - 4
- イル) - アミン (I I I - 4 0) :

【 0 5 9 7 】

【 数 1 7 6 】

mp 218-219°C; ¹H NMR

(DMSO-d₆) δ 0.70-0.80 (2H, m), 0.90-1.00 (2H, m), 6.70

(1H, s), 7.45-7.55 (4H, m), 7.80-7.85 (2H, m), 8.45-8.55

(2H, m), 8.65 (1H, d), 10.40 (1H, s), 12.27 (1H, s); IR

(solid) 1624, 1605, 1591, 1572, 1561, 1533, 1479, 1439,

1419, 1361, 1327, 997, 828, 803, 780, 762, 710; MS 328.2

(M+H)⁺.

30

(実施例 2 6 9)

[2 - (4 - tert - ブチルフェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2
H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I - 4 1) :

【 0 5 9 8 】

【 数 1 7 7 】

mp >300°C; ¹H NMR

(DMSO-d₆) δ 1.35 (9H, s), 2.34 (3H, s), 6.79 (1H, s),

7.55 (3H, d), 7.85 (2H, d), 8.39 (2H, d), 8.62 (1H, d),

10.35 (1H, s), 12.22 (1H, s); IR (固体) 1603, 1599,

1577, 1561, 1535, 1481, 1409, 1371, 1359, 998, 841, 825,

766, 757; MS 358.3 (M+H)⁺.

40

(実施例 2 7 0)

[2 - (4 - クロロフェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - シクロプロピル - 2 H 50

- ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I - 4 2) :

【 0 5 9 9 】

【 数 1 7 8 】

¹H NMR (DMSO-

d6) δ 0.77 (4H, br m) , 2.05 (1H, m), 6.59 (1H, s), 7.60
(1H, d), 7.85 (2H, d), 7.91 (2H, d), 8.22 (2H, d), 8.65
(1H, s), 10.51 (1H, s), 12.33 (1H, s); MS 362.1 (M+H)⁺.

(実施例 2 7 1)

(2 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - キナゾリン - 4 - イル) - (5 - メチ
ル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I - 4 3) :

【 0 6 0 0 】

【 数 1 7 9 】

¹H NMR (DMSO) δ

2.33 (3H, s), 6.13 (2H, s), 6.78 (1H, s), 7.11 (1H, d),
7.80 (1H, t), 7.94 (1H, s), 8.09 (3H, m), 8.25 (1H, d),
10.34 (1H, s), 12.21 (1H, s); MS 346.5 (M+H)⁺.

(実施例 2 7 2) [2 - (4 - ジメチルアミノフェニル) - キナゾリン - 4 - イル] -
(5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I - 4 4) :

【 0 6 0 1 】

【 数 1 8 0 】

¹H NMR (DMSO-

d6) δ 2.02 (6H, s), 2.39 (3H, s), 6.83 (1H, s), 7.71 (1H,
d), 7.98 (2H, s), 8.04 (2H, d), 8.33 (2H, d), 8.67 (1H,
s), 11.82 (1H, s), 12.72 (1H, s); MS 345.3 (M+H)⁺.

(実施例 2 7 3) [2 - (3 - メトキシフェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 -
メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I - 4 5) :

【 0 6 0 2 】

【 数 1 8 1 】

mp 226°C; ¹H NMR

(DMSO) δ 2.34 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.72 (1H, s), 7.21
(1H, d), 7.57 (1H, t), 7.79 (1H, t), 8.02 (3H, m), 8.14
(1H, s), 8.79 (1H, d), 10.39 (1H, s), 12.22 (1H, s); IR
(solid) 1599, 1572, 1538, 1478, 1427, 1359, 833, 761,
661; MS 332.2 (M+H)⁺.

(実施例 2 7 5) (5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I I - 4 6) :

【 0 6 0 3 】

【 数 1 8 2 】

10

20

30

40

¹H NMR

(DMSO-d₆) δ 0.86 (2H, d), 1.02 (2H, d), 1.69 (1H, m),
6.56 (1H, s), 7.57 (1H, d), 7.84 (4H, m), 8.40 (1H, d),
8.58 (1H, s), 8.64 (1H, s), 10.53 (1H, s), 12.36 (1H, s);
MS 396.0 (M+H)⁺.

(実施例 276)

(2-ピフェニル-4-イル-キナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(III-47): THF:水(1:1.4 mL)中の[2-(4-ブromo-フェニル)-キナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(III-34)(196 mg、0.51 mmol)およびフェニルボロン酸(75 mg、0.62 mmol)の混合物に、Na₂CO₃(219 mg、2.06 mmol)、トリフェニルホスフィン(9 mg、1/15 mol%)および酢酸パラジウム(1 mg、1/135 mol%)を添加した。得られた混合物を、80 で一晩加熱して、溶媒をエバポレートして、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン:MeOHの勾配)によって精製して、黄色固体(99 mg、51%)としてIII-21を得た:

【0604】

【数183】

¹H NMR

(DMSO) δ 2.37 (3H, s), 6.82 (1H, s), 7.39-7.57 (4H, m),
7.73-7.87 (6H, m), 8.57 (2H, d), 8.67 (1H, d), 10.42 (1H, s), 12.27 (1H, s); MS 378.2 (M+H)⁺.

(実施例 277)

[2-(4-エチニルフェニル)-キナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(III-48): DMF(2 mL)中の[2-(4-ブromo-フェニル)-キナゾロイン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(III-34)(114 mg、0.3 mmol)およびトリメチルシリルアセチレン(147 mg、1.5 mmol)の混合物に、CuI(1.1 mg、1/50 mol%)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(4.2 mg、1/50 mol%)およびトリエチルアミン(121 mg、0.36 mmol)を添加した。得られた混合物を、120 で一晩加熱し、溶媒をエバポレートした。残渣を、酢酸エチル中で粉碎し、そして得られた沈殿を濾過によって集めた。集めた固体を、THF(3 mL)中に懸濁して、TBAF(THF中1 M、1.1当量)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌して、そして溶媒をエバポレートした。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、DCM:MeOHの勾配)によって精製して、白色固体としてIII-48を得た(68 mg、70%):

【0605】

【数184】

¹H NMR

(DMSO) δ 2.34 (3H, s), 4.36 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.55 (1H, m), 7.65 (2H, d), 7.84 (2H, m), 8.47 (2H, d), 8.65 (1H, d), 10.43 (1H, s), 12.24 (1H, s); MS 326.1 (M+H)⁺.

(実施例 278)

[2-(3-エチニルフェニル)-キナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラ

10

20

30

40

50

ゾール - 3 - イル) - アミン (I I I - 4 9) :

【 0 6 0 6 】

【 数 1 8 5 】

mp 204-207°C; ¹H

NMR (DMSO) δ 2.34 (3H, s), 4.28 (1H, s), 6.74 (1H, s),
7.55-7.63 (3H, m), 7.83-7.87 (2H, m), 8.49 (1H, d), 8.57
(1H, s), 8.65 (1H, d), 10.46 (1H, s), 12.27 (1H, s); IR

(固体) 1598, 1574, 1541, 1489, 1474, 1422, 1365; MS

326.1 (M+H)+.

(実施例 2 7 9)

[2 - (3 - メチルフェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I - 5 0) : A P O C l ₃ (6 0 m L、6 4 4 m m o l) および N , N - ジメチルアニリン (8 m L、6 3 . 1 m m o l) 中の 1 H - キナゾリン - 2 , 4 - ジオン (1 0 . 0 g、6 1 . 7 m m o l) の懸濁液を還流下で 2 時間加熱した。過剰の P O C l ₃ を減圧中で除去し、残渣を氷へと注ぎ、そして得られる沈殿物を濾過によって集めた。粗固体生成物 2 , 4 - ジクロロ - キナゾリン (6 . 5 g、5 3 % 収率) を水で洗浄して、さらに精製することなく次の工程で使用するために減圧下で乾燥した。2 , 4 - ジクロロ - キナゾリン (3 . 3 g、1 6 . 6 m m o l) の無水エタノール (1 5 0 m L) 溶液に、5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミン (3 . 2 g、3 2 . 9 m m o l) を添加し、得られる混合物を室温で 4 時間攪拌した。得られた沈殿物を濾過によって集め、エタノールで洗浄し、そして減圧下で乾燥して、4 . 0 g (9 3 % 収率) の (2 - クロロ - キナゾリン - 4 - イル) - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミンを得、この化合物を、さらに精製することなく次の工程で使用した。(2 - クロロ - キナゾリン - 4 - イル) - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (5 0 m g、0 . 1 9 m m o l) の DMF (1 . 0 m L) 溶液に、m - トルイルボロン酸 (0 . 3 8 m m o l)、2 M の Na ₂ C O ₃ (0 . 9 6 m m o l) および、トリ t - ブチルホスフィン (0 . 1 9 m m o l) を添加した。フラスコに窒素を流し、そして触媒 P d C l ₂ (d p p f) (0 . 0 1 1 m m o l) を一度に添加した。次いで、反応混合物を 8 0 °C で 1 0 時間加熱し、室温まで冷却し、そして水 (2 m L) へと注いだ。得られた沈殿物を濾過によって集め、水で洗浄し、そして、H P L C によって精製し、淡黄色固体として I I I - 5 0 を得た (6 1 m g、7 5 %) :

【 0 6 0 7 】

【 数 1 8 6 】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.3 (br s, 1H), 10.4
(br s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (d, 1H),

7.78 (s, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.35 (m, 1H),
6.80 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); MS 316.1 (M+H).

(実施例 2 8 0)

[2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I - 5 1) :

【 0 6 0 8 】

【 数 1 8 7 】

10

20

30

40

¹H NMR (500 MHz,

DMSO-d₆) δ12.3 (br s, 1H), 10.8 (br s, 1H), 8.63 (d, 1H),
7.95 (d, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.58 (t, 1H), 7.41 (t, 1H),
6.59 (s, 1H), 2.27 (s, 3H); MS 338.1 (M+H).

(実施例 281) [2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-キナゾリン-4-イル]-
(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(III-52):

【0609】

【数188】

10

¹H NMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ12.4 (br s, 1H), 10.8 (br s, 1H), 8.65 (d,
1H), 8.50 (d, 1H), 8.36 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.60 (m,
1H), 6.62 (s, 1H), 2.30 (s, 3H); MS 354.1 (M+H).

(実施例 282)

(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(3-トリフルオロメチルフェニル)-
キナゾリン-4-イル]-アミン(III-53):

【0610】

【数189】

20

¹H

NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ12.2 (br, 1H), 10.45 (br, 1H),
7.53 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.2
Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 7.6 Hz,
1H), 6.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H),
6.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 2.03 (s, 3H); MS
370.2 (M+H).

30

(実施例 283)

[2-(3-シアノフェニル)-キナゾリン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾ
ール-3-イル)-アミン(III-54):

【0611】

【数190】

¹H NMR (500 MHz,

DMSO-d₆) δ9.01 (s, 1H), 8.96 (m, 2H), 8.28 (d, J = 7.3
Hz, 1H), 8.16 (s, br, 2H), 8.06 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88
(m, 1H), 6.96 (s, 1H), 2.58 (s, 3H); MS 327.1 (M+H).

40

(実施例 284)

[2-(3-イソプロピルフェニル)-キナゾリン-4-イル]- (5-メチル-2H-
ピラゾール-3-イル)-アミン(III-55):

【0612】

【数191】

¹H NMR (500 MHz,

DMSO-d₆) δ8.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26

50

(s, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.81 (t, br, 1H), 7.67 (m, 2H),
6.88 (s, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.38 (d, J =
6.9 Hz, 6H); MS 344.2 (M+H).

(実施例 285)

(5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - ピリジン - 3 - イル - キナゾリン
- 4 - イル) - アミン (III - 56) :

【0613】

【数192】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d6)

10

δ 9.50 (s, 1H), 8.84 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 4.4
Hz, 1H), 8.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.77 (m,
1H), 7.60 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.28 (s,
3H); MS 303.1 (M+H).

(実施例 286)

[2 - (3 - アセチルフェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラ
ゾール - 3 - イル) - アミン (III - 57) :

【0614】

20

【数193】

¹H NMR (500 MHz,

DMSO-d6) δ 8.80 (s, 1H), 8.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.42
(d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.76 (m,
2H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (s, br, 1H), 6.60 (s,
1H), 2.49 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); MS 344.1 (M+H).

(実施例 287)

[2 - (3, 5 - ジトリフルオロメチルフェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メ
チル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (III - 58) :

30

【0615】

【数194】

¹H NMR

(500 MHz, DMSO-d6) δ 10.7 (s, br, 1H), 8.95 (s, 2H), 8.63
(d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.58 (t,
J = 6.9 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 2.26 (s, 3H); MS 438.1
(M+H).

40

(実施例 288)

[2 - (3 - ヒドロキシメチルフェニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2
H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (III - 59) :

【0616】

【数195】

¹H NMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H),
8.17 (s, br, 1H), 7.95 (s, br, 1H), 7.89 (s, br, 1H),
7.62 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.60 (s, 2H),
2.28 (s, 3H); MS 332.1 (M+H).

(実施例 289)

(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(3-フェノキシフェニル) - キ
ナゾリン-4-イル] - アミン (III-60):

【0617】

【数196】

mp 231-

232°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.21 (3H, s), 6.59 (1H, s),
7.10-7.22 (4H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 7.54-7.59 (2H, m),
7.81 (2H, s), 8.09 (1H, s), 8.27 (1H, m), 8.64 (1H, m),
10.40 (1H, s), 12.20 (1H, s); IR (固体); IR (固体)
1589, 1560, 1541, 1536, 1484, 1360, 1227; MS 394.7 (M+H)⁺.

(実施例 290)

(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(3-フェノキシフェニ
ル) - キナゾリン-4-イル] - アミン (III-61):

【0618】

【数197】

mp 193-

195°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.67 (2H, m), 0.93 (2H, m), 1.87
(1H, m), 6.56 (1H, s), 7.06-7.20 (4H, m), 7.40-7.43 (2H,
m), 7.55-7.59 (2H, m), 7.81 (2H, s), 8.11 (1H, s), 8.27
(1H, m), 8.63 (1H, m), 10.43 (1H, s), 12.26 (1H, s); IR
(固体); IR (固体) 1589, 1574, 1527, 1483, 1369, 1226;
MS 420.7 (M+H)⁺.

(実施例 291)

(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - (2-チオフェン-3-イル-キナゾリ
ン-4-イル) - アミン (III-62):

【0619】

【数198】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 11.78 (s, br, 1H), 8.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.68 (s,
1H), 7.98 (dd, J = 7.9, 7.5 Hz, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.81
(m, 1H), 7.68 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 2.30 (s,
3H); MS 308.1 (M+H).

(実施例 292)

(2-フェニル-キナゾリン-4-イル) - (2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (I
III-63):

【0620】

10

20

30

40

50

【数 1 9 9】

mp 247-249°C; ^1H NMR (DMSO) δ 6.99 (1H, br s), 7.49-7.58 (5H, m), 7.81 (1H, br s), 7.83 (2H, m), 8.47-8.49 (2H, m), 8.66 (1H, d), 10.54 (1H, s), 12.59 (1H, s); IR (固体) 3145, 2922, 1622, 1597; MS 288.2 (M+H)⁺.

(実施例 2 9 3)

(2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - ピリジン - 4 - イル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 6 4) : 10

【 0 6 2 1 】

【数 2 0 0】

mp 285-286°C; ^1H NMR (DMSO) δ 6.99 (1H, br s), 7.65 (1H, m), 7.81-7.94 (3H, m), 8.3-8.35 (2H, m), 8.73 (1H, d), 8.84-8.90 (2H, m), 10.76 (1H, s), 12.6 (1H, s); IR (固体) 3180, 2972, 1600, 1574; MS 289.2 (M+H)⁺. 20

(実施例 2 9 4)

(5 - エチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 6 5) :

【 0 6 2 2 】

【数 2 0 1】

mp 221-222°C; ^1H NMR (DMSO) δ 1.31 (3H, t), 2.68 (2H, d), 6.80 (1H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 8.45-8.55 (2H, m), 8.65-8.75 (1H, m), 10.44 (1H, s), 12.27 (1H, s); IR (固体) 3190, 1622, 1595, 1575, 1533, 1482, 1441, 1420, 1403, 1361, 758, 711; MS 316.2 (M+H)⁺. 30

(実施例 2 9 5) (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - (5 - プロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I - 6 6) :

【 0 6 2 3 】

【数 2 0 2】

mp 204-205°C; ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 1.02 (3H, t), 1.66-1.75 (2H, m), 2.69 (2H, t), 6.80 (1H, s), 7.45-7.60 (4H, m), 7.80-7.88 (2H, m), 8.45-8.50 (2H, m), 8.65 (1H, d), 10.39 (1H, s), 12.25 (1H, s); IR (固体) 1621, 1560, 1572, 1533, 1479, 1441, 1421, 1363, 1328, 999, 827, 808, 763, 709, 697; MS 330.2 (M+H)⁺. 40

(実施例 2 9 6) (5 - イソプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 6 7) :

【 0 6 2 4 】

【数 2 0 3】

50

mp 218-219°C; ¹H NMR

(DMSO-d₆) δ 1.36 (6H, d), 3.05 (1H, m), 6.86 (1H, s),
7.48-7.59 (4H, m), 7.80-7.88 (2H, m), 8.49-8.58 (2H, m),
8.66 (1H, d), 10.47 (1H, s), 12.30 (1H, s); IR (固体)
3173, 2968, 1619, 1593, 1573, 1533, 1478, 1438, 1413,
1398, 1363, 1329, 995, 822, 798, 761, 707, 666, 659; MS
330.2 (M+H)⁺.

(実施例 297) (5 - tert - ブチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェ 10
ニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 68) :

【 0 6 2 5 】

【 数 2 0 4 】

mp 136-137°C; ¹H NMR

(DMSO-d₆) δ 1.38 (9H, s), 6.87 (1H, br s), 7.51-7.57 (4H,
m), 7.84-7.85 (2H, m), 8.49-8.51 (2H, m), 8.65 (1H, d),
10.43 (1H, s), 12.21 (1H, br s); IR (固体) 3162, 2963,
1621, 1590, 1572; MS 344.2 (M+H)⁺.

20

(実施例 298) (5 - tert - ブチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - ピリ 30
ジン - 4 - イル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 69) :

【 0 6 2 6 】

【 数 2 0 5 】

mp >300°C; ¹H NMR

(DMSO) δ 1.38 (9H, s), 6.82 (1H, br s), 7.63 (1H, m),
7.86-7.91 (2H, m), 8.32-8.33 (2H, d), 8.69 (1H, d),
8.75-8.76 (2H, d), 10.60 (1H, s), 12.31 (1H, br s); IR
(固体) 3683, 3149, 2963, 1621; MS 345.2 (M+H)⁺.

30

(実施例 299) (5 - シクロペンチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニ 40
ル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 70) :

【 0 6 2 7 】

【 数 2 0 6 】

mp 240-241°C; ¹H NMR

(DMSO-d₆) δ 1.68-1.89 (6H, m), 2.03-2.17 (2H, m), 3.14-
3.22 (1H, m), 6.80 (1H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 7.80-7.89
(2H, m), 8.45-8.52 (2H, m), 8.67 (1H, d), 10.52 (1H, s),
12.26 (1H, s); IR (固体) 2957, 1621, 1591, 1571, 1531,
1476, 1438, 1405, 1370, 1325, 999, 951, 801, 775, 761,
747, 710695, 668, 654; MS 356.2 (M+H)⁺.

40

(実施例 300)

(5 - フェニル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イ 50
ル) - アミン (I I I - 71) :

【 0 6 2 8 】

50

【数 2 0 7】

mp 207-209°C; ¹H NMR

(DMSO) δ 7.38-7.40 (1H, m), 7.50-7.58 (6H, m), 7.82-7.88 (4H, m), 8.51 (2H, m), 8.67 (1H, s), 10.58 (1H, s), 13.11 (1H, br s); IR (固体) 3345, 3108, 1627, 1612; MS 364.2 (M+H)⁺.

(実施例 3 0 1)

(5 - カルボキシ - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 7 2) : (5 - メトキシカルボニル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 7 3) (T H F 6 m L 中 に 3 4 5 m g 、 1 m m o l) を N a O H (1 M 、 4 . 0 m L) で 処 理 し て 、 5 0 で 5 時 間 攪 拌 し 、 室 温 ま で 冷 却 し 、 そ し て 1 M H C l で 中 和 し た 。 こ の 混 合 物 を 減 圧 下 で 濃 縮 し て 、 T H F を 除 去 し 、 次 い で 水 で 希 釈 し 、 生 じ た 沈 殿 物 を 濾 過 し た 。 残 渣 固 体 を 8 0 で 、 減 圧 下 で 乾 燥 し て 、 オ フ ホ ワ イ ト の 固 体 と し て I I I - 7 2 (3 1 2 m g 、 9 4 %) を 得 た : m p 2 8 9 - 2 9 1 (d e c .) ;

【 0 6 2 9 】

【数 2 0 8】

¹H NMR (DMSO) δ 7.45 (1H, br s), 7.50-7.60 (5H, m), 7.80-7.88 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 8.60-8.70 (1H, d), 10.70 (1H, s), 13.00-13.80 (2H, br s); IR (固体) 1699, 1624, 1607, 1570, 1539, 1506, 1486, 1398, 1333, 1256, 1177, 1004, 827, 764, 705; MS 332.3 (M+H)⁺.

(実施例 3 0 2)

(5 - メトキシカルボニル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 7 3) :

【 0 6 3 0 】

【数 2 0 9】

mp 271-273°C; ¹H

NMR (DMSO) δ 3.95 (3H, s), 7.50-7.65 (5H, m), 7.80-7.98 (2H, m), 8.40-8.50 (2H, m), 8.65-8.73 (1H, m), 10.80 (1H, s), 13.80 (1H, s); IR (固体) 3359, 1720, 1624, 1597, 1561, 1538, 1500, 1475, 1435, 1410, 1358, 1329, 1283, 1261, 1146, 1125, 1018, 1010, 944, 827, 806, 780, 763, 703, 690, 670; MS 346.3 (M+H)⁺.

(実施例 3 0 3)

(5 - ヒドロキシメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 7 4) : (5 - メトキシカルボニル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 7 3) (3 4 5 m g 、 1 m m o l) の 無 水 T H F (1 0 m L) 中 の 溶 液 を ホ ウ 化 水 素 リ チ ウ ム (1 2 5 m g 、 5 . 7 5 m m o l) で 、 6 5 に お い て 5 時 間 処 理 し た 。 こ の 混 合 物 を 室 温 ま で 冷 却 し 、 次 い で 2 M H C l お よ び 酢 酸 エ チ ル と 合 わ せ た 。 炭 酸 水 素 ナ ト リ ウ ム 固 体 を 添 加 し て 、 p H 8 に し 、 生 じ た 混 合 物 を 酢 酸 エ チ ル で 抽 出 し た 。 こ の 抽 出 物 を 硫 酸 マ グ ネ シ ウ ム で 乾 燥 し 、 そ し て 濃 縮 し た 。 フ ラ ッ シ ュ ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (S i O 2 、 メ タ ノ ール - ジ ク ロ ロ メ タ ン 勾 配) に よ る 精 製 で 、 I I I - 7 4 を オ フ ホ ワ イ ト 固 体 (9 5 m g 、 3

10

20

30

40

50

0%)として得た:

【0631】

【数210】

mp 238-239°C; ¹H NMR

(DMSO) δ 4.58 (2H, d, CH₂), 5.35 (1H, s, OH), 6.94 (1H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 7.85-7.90 (2H, m), 8.48-8.54 (2H, m), 8.69 (1H, 1H), 10.40 (1H, s), 12.48 (1H, s); IR (固体) 1652, 1621, 1603, 1575, 1558, 1539, 1532, 1480, 1373, 1320, 1276, 1175, 1057, 1037, 1007, 951, 865, 843, 793, 780, 7124; MS 318.2(M+H)⁺.

10

(実施例304)

(5-メトキシメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニル-キナゾリン-4-イル)-アミン(III-75):

【0632】

【数211】

mp 190-191°C; ¹H NMR

(DMSO) δ 3.34 (3H, s), 4.45 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.50-7.62 (4H, m), 7.82-7.90 (2H, m), 8.45-8.52 (2H, m), 8.65 (1H, br s), 10.50 (1H, s), 12.30 (1H, s); IR (固体) 3177, 1606, 1589, 1530, 1479, 1441, 1406, 1374, 1363, 1329, 1152, 1099, 999, 954, 834, 813, 766, 707, 691; MS 332.3(M+H)⁺.

20

(実施例305) [5-(3-ヒドロキシプロピ-1-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-(2-フェニル-キナゾリン-4-イル)-アミン(III-76): (5-ベンジルオキシプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニル-キナゾリン-4-イル)-アミン(III-78) (200mg, 0.46mmol)のトルエン(4mL)およびアセトニトリル(8mL)中の溶液をヨウ化トリメチルシリル(0.64mL, 4.6mmol)と、55において3時間攪拌して、琥珀色の溶液を得た。この混合物を酢酸エチルおよび炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈した。生じた層を分離し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、メタノール-ジクロロメタン勾配)による精製で、黄色のオイル(115mg)を得た。ジクロロメタンを用いて粉碎し、75において減圧下で、乾燥させたオフホワイト固体(83mg, 52%)としてIII-76を得た:

30

【0633】

【数212】

40

mp

164-165°C; ^1H NMR (DMSO) δ 1.80-1.90 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 4.59 (1H, s), 6.80 (1H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 7.82-7.90 (2H, m), 8.48-8.53 (2H, m), 8.63 (1H, s), 10.40 (1H, s), 12.25 (1H, s); IR (固体) 1622, 1587, 1574, 1562, 1528, 1480, 1440, 1421, 1368, 1329, 1173, 1052, 1030, 1006, 952, 833, 762, 734, 706, 690, 671, 665; MS 346.0(M+H)⁺.

10

(実施例306) [5-(3-メトシキプロプ-1-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-(2-フェニル-キナゾリン-4-イル)-アミン(III-77):

【0634】

【数213】

mp 169-170°C; ^1H

NMR (DMSO-d₆) δ 1.86-1.97 (2H, m), 2.75 (2H, t), 3.30 (3H, s), 3.45 (2H, t), 6.80 (1H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 8.45-8.55 (2H, m), 8.67 (1H, d), 10.30 (1H, s), 12.25 (1H, s); IR (固体) 1620, 1591, 1572, 1532, 1476, 1425, 1408, 1373, 1326, 1117, 1003, 831, 764, 714, 695; MS 360.3(M+H)⁺.

20

(実施例307)

[5-(3-ベンジルオキシプロプ-1-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-(2-フェニル-キナゾリン-4-イル)-アミン(III-78):

【0635】

【数214】

mp 177-178°C;

30

^1H NMR (DMSO) δ 1.92-2.03 (2H, m), 3.76-3.85 (2H, m), 3.52-3.62 (2H, m), 4.51 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.28-7.40 (5H, m), 7.46-7.58 (4H, m), 7.80-7.85 (2H, m), 8.47-8.52 (2H, m), 8.66 (1H, d), 10.45 (1H, s); IR (固体) 1621, 1591, 1562, 1532, 1479, 1454, 1426, 1408, 1374, 1101, 1006, 835, 766, 738, 712, 696; MS 436.3(M+H)⁺.

(実施例308) [5-(3-アミノプロプ-1-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-(2-フェニル-キナゾリン-4-イル)-アミン(III-79): [5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロプ-1-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-(2-フェニル-キナゾリン-4-イル)-アミン(III-80) (250 mg、0.56 mmol) にジクロロメタン (3 mL) 中の溶液を、0 において TFA (2 mL) で処理した。この混合物を室温まで温めて、次いで減圧下で濃縮した。この残渣を、ジクロロメタン (3 × 5 mL) およびエーテルで粉碎して、濃縮し、次いでジクロロメタンを用いて粉碎して、TFA 塩を結晶化した。生じた固体を濾過により回収し、エタノール (3 mL) と水 (3 mL) の混合物中に溶解した。炭酸カリウムを一部加えて、pH 8 にし、次いでこの混合物を結晶化させた。この生成物を濾過によって回収し、80 において減圧下で乾燥して、III-79 をオフホワイト粉末 (122 mg、63%) として得た:

40

50

【 0 6 3 6 】

【数 2 1 5】

mp 205-207°C; ¹H NMR

(DMSO) δ 1.68-1.83 (2H, m), 2.65-2.80 (4H, m), 6.80 (1H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 8.45-8.53 (2H,

m), 8.65 (1H, d), 10.45 (1H, br s); IR (固体) 1621,

1598, 1568, 1533, 1484, 1414, 1364, 1327, 1169, 1030,

951, 830, 776, 764, 705, 677; MS 345.3(M+H)⁺.

10

(実施例 3 0 9)

[5 - (3 - tert - ブトキシカルボニルアミノプロピ - 1 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I I - 8 0) :

【 0 6 3 7 】

【数 2 1 6】

mp 199-200°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.37 (9H, s), 1.71-1.82

(2H, m), 2.67 (2H, t), 3.00-3.11 (2H, m), 7.81 (1H, s),

7.99 (1H, s), 7.50-7.60 (4H, m), 7.80-7.85 (2H, m), 8.48-

8.52 (2H, m), 8.63 (1H, d), 10.40 (1H, s), 12.26 (1H, m);

IR (固体) 2953, 1687, 1622, 1594, 1573, 1535, 1481,

1441, 1419, 1364, 1327, 1281, 1252, 1166, 1070, 1028,

998, 951, 848, 807, 768, 740, 728, 710, 693; MS 445.3

(M+H)⁺.

20

(実施例 3 1 0)

(5 - イソプロピルカルバモイル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I I - 8 1) :

【 0 6 3 8 】

【数 2 1 7】

¹H NMR (500MHz,

DMSO-d₆) δ 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 4.13 (m, 1H), 7.42

(br. s, 1H), 7.61 (dd, J = 7.0, 7.7 Hz, 2H), 7.66 (t, J =

7.1 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.39 (m, 1H),

8.42 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 8.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 11.41

(br. s, 1H); EI-MS 373.2 (M+H); HPLC-方法 C, R_t 14.09

分

40

(実施例 3 1 1)

(5 - アリルカルバモイル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I I - 8 2) :

【 0 6 3 9 】

【数 2 1 8】

^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆)

δ 4.02 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 5.94 (m, 1H),
7.45 (br. s, 1H), 7.60 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.64 (m, 1H),
7.72 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.43 (m 2H), 8.72 (d, J = 8.2
Hz, 1H), 8.84 (br. s, 1H), 11.34 (br. s, 1H); EI-MS 371.2
(M+H); HPLC- 方法 C, R_t 13.67 分 .

(実施例 3 1 2) [5 - (2 - メトキシエチルカルバモイル) - 2 H - ピラゾール - 3 - 10
イル] - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 8 3) :

【 0 6 4 0 】

【 数 2 1 9 】

 ^1H NMR

(500MHz, DMSO-d₆) δ 3.32 (s, 3H), 3.48 (m, 4H), 7.36 (br.
s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.98
(m, 2H), 8.41 (dd, J = 1.4, 7.0, 2H), 8.70 (m, 2H), 11.30
(br. s, 1H); EI-MS 389.2 (M+H); HPLC- 方法 C, R_t 12.37
分

20

(実施例 3 1 3)

(5 - ベンジルカルバモイル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニル - キナゾ
リン - 4 - イル) - アミン (I I I - 8 4) :

【 0 6 4 1 】

【 数 2 2 0 】

 ^1H NMR (500MHz,

DMSO-d₆) δ 4.52 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.38
(d, J = 4.2 Hz, 4H), 7.58 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.63 (m,
1H), 7.72 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.43 (d, J = 7.7 Hz,
2H), 8.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.23 (br. s, 2H), 11.34
(br. s, 1H); EI-MS 421.2 (M+H); HPLC- 方法 C, R_t 16.76
分 .

30

(実施例 3 1 4)

(5 - シクロヘキシルカルバモイル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニル -
キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 8 5) :

【 0 6 4 2 】

【 数 2 2 1 】

40

¹H NMR (500MHz,

DMSO-d₆) δ 1.16 (m, 1H), 1.34 (m, 4H), 1.62 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.60 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.65 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 2.2, 5.4, 8.2 Hz, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.35 (m, 1H), 8.43 (dd, J = 1.4, 7.2 Hz, 2H), 8.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 11.34 (br. s, 1H); EI-MS 413.5 (M+H);
HPLC-方法 C, R_t 17.18 分 .

10

(実施例 3 1 5)

(5 - ジエチルカルバモイル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 8 6) :

【 0 6 4 3 】

【 数 2 2 2 】

¹H NMR (500MHz,

DMSO-d₆) δ 1.18 (br. s, 3H), 1.25 (br. s, 3H), 3.49 (br. s, 2H), 3.69 (b. s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.59 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.96 (m, 2H), 8.39 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 8.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 11.37 (br. s, 1H); EI-MS 387.2 (M+H); HPLC- 方法 C, R_t 14.50 分

20

(実施例 3 1 6)

[5 - (ベンジル - メチル - カルバモイル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 8 7) :

【 0 6 4 4 】

【 数 2 2 3 】

¹H NMR

30

(500MHz, DMSO-d₆) δ 3.33 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.38 (m, 4H), 7.58 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.95 (m, 3H), 8.26 (m, 1H), 8.40 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.75 (m, 1H), 11.2 (br. s, 1H); EI-MS 435.2 (M+H);
HPLC-方法 C, R_t 16.77 分 .

(実施例 3 1 7)

(2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - (5 - プロピルカルバモイル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I - 8 8) :

【 0 6 4 5 】

【 数 2 2 4 】

40

¹H NMR

(500MHz, DMSO-d₆) δ 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.57 (m, 2H), 3.24 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 7.39 (br. s, 1H), 7.60 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.71 (br. t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.42 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.61 (br. s, 1H), 8.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 11.34 (br. s, 1H); EI-MS 373.3 (M+H); HPLC-方法 C, R_t 13.51 分 .

10

(実施例 3 1 8)

[5 - (エチル - イソプロピル - カルバモイル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 8 9) :

【 0 6 4 6 】

【 数 2 2 5 】

¹H NMR

(500MHz, DMSO-d₆) δ 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 6H), 1.52 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 7.53 (br. s, 1H), 7.57 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.65 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.23 (br. d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 11.34 (br. s, 1H); EI-MS 401.2 (M+H); HPLC-方法 C, R_t 15.51 分 .

20

(実施例 3 1 9)

(5 - シクロプロピルカルバモイル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 9 0) :

【 0 6 4 7 】

【 数 2 2 6 】

¹H NMR (500MHz,

30

DMSO-d₆) δ 0.60 (m, 2H), 0.74 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 7.34 (br. s, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.70 (m, 1H), 7.97 (m, 2H), 8.41 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.63 (br. s, 1H), 8.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 11.35 (br. s, 1H); EI-MS 371.2 (M+H); HPLC-方法 C, R_t 12.64 分 .

(実施例 3 2 0)

(5 - イソブチルカルバモイル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 9 1) :

40

【 0 6 4 8 】

【 数 2 2 7 】

¹H NMR (500MHz,

DMSO-d₆) δ 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.88 (m, 1H), 3.12 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.45 (br. s, 1H), 7.58 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 7.64 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.44 (dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 2H), 8.62 (br. s, 1H), 8.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 11.33 (br. s, 1H); EI-MS 387.2 (M+H); HPLC-方法 C, R_t 14.70 分 .

10

(実施例 3 2 1)

{ 5 - [(3 S) - 3 - メトキシメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 H - ピラゾール - 3 - イル } - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I 1 - 9 3)

:

【 0 6 4 9 】

【 数 2 2 8 】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2.00 (m, 2H),

2.12 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.45 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 3.2, 9.3 Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.36 (m, 2H), 7.45 (br. s, 1H), 7.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.97 (m, 2H), 8.40 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 11.38 (br. s, 1H); EI-MS 429.2 (M+H); HPLC-方法 C, R_t 13.84 分

20

(実施例 3 2 2)

(2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - (5 - m - トリルカルバモイル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I - 9 4) :

【 0 6 5 0 】

【 数 2 2 9 】

30

¹H NMR

(500MHz, DMSO-d₆) δ 2.33 (s, 3H), 6.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (m, 7H), 7.72 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.46 (dd, J = 2.0, 7.9 Hz, 2H), 8.71 (m, 1H), 10.29 (s, 1H), 11.31 (br. s, 1H); EI-MS 421.2 (M+H); HPLC-方法 C, R_t 17.11 分 .

40

(実施例 3 2 3)

(2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - (5 - p - トリルカルバモイル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I - 9 5) :

【 0 6 5 1 】

【 数 2 3 0 】

¹H NMR

(500MHz, DMSO-d₆) δ 2.30 (s, 3H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (m, 5H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.46 (dd, J = 1.8, 7.0 Hz, 2H), 8.72 (m, 1H), 10.31 (s, 1H), 11.36 (br. s, 1H); EI-MS 421.2 (M+H); HPLC-方法 C, R_t 16.95 分

(実施例 3 2 4)

(5 - メチルカルバモイル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 9 6) :

【 0 6 5 2 】

【 数 2 3 1 】

¹H NMR (500MHz,

DMSO-d₆) δ 2.82 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 7.31 (br. s, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.69 (m, 1H), 7.97 (m, 2H), 8.42 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 8.59 (br. s, 1H), 8.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 11.30 (br. s, 1H); EI-MS 345.1 (M+H); HPLC-方法 C, R_t 11.02 分 .

20

(実施例 3 2 5)

[5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 9 7) :

【 0 6 5 3 】

【 数 2 3 2 】

¹H NMR (500MHz,

DMSO-d₆) δ 3.33 (m, 4H), 3.83 (m 4H), 7.34 (br. s, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.86 (m, 2H), 8.43 (m, 2H), 8.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 10.70 (s, 1H), 13.56 (s, 1H); EI-MS 401.2 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 2.68 分 .

30

(実施例 3 2 6)

[5 - (1 - メチルピペラジン - 4 - カルバモイル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 9 8) :

【 0 6 5 4 】

【 数 2 3 3 】

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2.25 (s, 3H), 2.43 (m, 4H), 3.87 (m 4H), 7.33 (br. s, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.87 (m, 2H), 8.45 (m, 2H), 8.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 10.70 (s, 1H), 13.30 (s, 1H); EI-MS 414.2 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 2.38 分 .

40

(実施例 3 2 7)

[5 - (2 - ヒドロキシエチルカルバモイル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 9 9) :

【 0 6 5 5 】

【 数 2 3 4 】

50

^1H NMR (500MHz,

DMSO-d₆) δ 3.36 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.83 (m, 2H), 8.50 (m, 4H), 10.52 (br. s, 1H), 13.25 (s, 1H); EI-MS 375.1 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 2.51 分 .

(実施例 3 2 8)

(5 - カルバモイル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 1 0 0) : 5 - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 2, 5 - ジオキソ - ピロリジン - 1 - イルエステル (270 mg, 0.63 mmol) の DMF (20 mL) 中の溶液に、アンモニアの 1, 4 - ジオキサソ溶液 (0.5 M, 10 mL) を添加した。生じた混合物を室温で 24 時間攪拌した。溶媒濃縮後に、残渣を水 (20 mL) に添加した。生じた沈殿物を回収して、I I I - 1 0 0 を黄色固体 (168 mg, 80%) として得た。

【0656】

【数235】

 ^1H NMR

(500MHz, DMSO-d₆) δ 7.77-7.51 (m, 6H), 7.86 (br s, 2H), 8.11 (m, 1H), 8.50 (m, 2H), 8.63 (m, 1H), 10.52 (s, 1H), 11.25 (s, 1H); EI-MS 331.1 (M+H); HPLC-方法 A, R_t 2.52 分

(実施例 3 2 9)

(4 - プロモ - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 1 0 1) : 方法 A に従って調製して、黄色固体を得た。

【0657】

【数236】

mp 189°C; ^1H NMR (DMSO-

d₆) δ 7.44-7.46 (3H, m), 7.58 (1H, m), 7.87 (2H, d), 8.15 (1H, s), 8.31-8.34 (2H, m), 8.49 (1H, d), 10.08 (1H, s), 13.13 (1H, s); IR (固体) 3286, 2969, 1738, 1632; MS 366.2/368.2 (M+H)⁺.

(実施例 3 3 0)

(4 - プロモ - 5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 1 0 2) :

【0658】

【数237】

mp 183-185°C; ^1H NMR

(DMSO) δ 2.33 (3H, br s), 7.44-7.46 (3H, m), 7.57 (1H, m), 7.84-7.87 (2H, m), 8.31-8.34 (2H, m), 8.48 (1H, d), 10.05 (1H, s), 12.91 (1H, br s); IR (固体) 3362, 3065, 2831, 1619, 1578; MS 380.2/382.2 (M+H)⁺.

(実施例 3 3 1)

(4 - シアノ - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル

10

20

30

40

50

) - アミン (I I I - 1 0 3) :

【 0 6 5 9 】

【 数 2 3 8 】

mp >250°C; ¹H NMR (DMSO)

δ 7.47-7.49 (3H, m), 7.64 (1H, m), 7.91 (2H, m), 8.40-
8.43 (2H, m), 8.53 (1H, d), 8.71 (1H, d), 10.61 (1H, s),
13.60 (1H, s); IR (固体) 3277, 3069, 2855, 2231, 1625;
MS 313.2 (M+H)⁺.

10

(実施例 3 3 2)

5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - モルホリン - 4 - イル - キナゾリン
- 4 - イル) - アミン (I I I - 1 0 4) :

【 0 6 6 0 】

【 数 2 3 9 】

mp 223-224°C; ¹H NMR

(DMSO) δ 2.26 (3H, s), 3.65 (4H, m), 3.75 (4H, m), 6.44 (1H,
s), 7.12 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.56 (1H, t), 8.37 (1H, d),
10.01 (1H, s), 12.13 (1H, br s); IR (固体) 1621, 1578,
1537, 1475, 1434, 1385; MS 311.0 (M+H)⁺.

20

(実施例 3 3 3)

5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン
- 4 - イル) - アミン (I I I - 1 0 5) :

【 0 6 6 1 】

【 数 2 4 0 】

mp 179-181°C; ¹H NMR

(DMSO) δ 2.26 (3H, s), 2.74 (4H, br s), 3.71 (4H, br s),
6.43 (1H, s), 7.08 (1H, t), 7.30 (1H, d), 7.53 (1H, t),
8.34 (1H, d), 9.50 (1H, s), 12.08 (1H, br s); IR (固体)
2853, 1619, 1603, 1566, 1549, 1539; MS 310.0 (M+H)⁺

30

(実施例 3 3 4)

[2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル -
2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I - 1 0 6) :

【 0 6 6 2 】

【 数 2 4 1 】

mp 148-150°C;

¹H NMR (DMSO) δ 1.06 (3H, d), 1.03 (2H, m), 1.51-1.70 (3H,
m), 2.26 (3H, s), 2.86 (2H, m), 4.73 (2H, d), 6.44 (1H, s),
7.06 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.52 (1H, t), 8.32 (1H, d),
9.92 (1H, s), 12.09 (1H, br s); IR (固体) 2917, 2840,
1629, 1593, 1562, 1546, 1486; MS 323.0 (M+H)⁺.

40

(実施例 3 3 5)

[2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル -

50

2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I - 1 0 7) :

【 0 6 6 3 】

【 数 2 4 2 】

mp 105-107°C;

^1H NMR (DMSO) δ 2.21(3H, s), 2.26(3H, s), 2.34(4H, m),
3.75(4H, m), 6.45(1H, s), 7.09(1H, t), 7.31(1H, d),
7.54(1H, t), 8.34(1H, d), 9.96(1H, s), 12.12(1H, br s);
IR (固体) 2934, 2844, 2804, 1620, 1593, 1572, 1536,
1476; MS 324.0 (M+H)⁺.

10

(実施例 3 3 6)

(5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - ピペリジン - 1 - イル - キナゾリ
ン - 4 - イル) - アミン (I I I - 1 0 8) :

【 0 6 6 4 】

【 数 2 4 3 】

mp 294°C; ^1H NMR (DMSO)

δ 1.45-1.58 (4H, m), 1.63 (2H, m), 2.26 (3H, s), 3.79
(4H, m), 6.45 (1H, br s), 7.06 (1H, t), 7.29 (1H, d),
7.52 (1H, t), 8.33 (1H, d), 9.92 (1H, s), 12.11 (1H, br
s); IR (固体) 2929, 2847, 1632, 1591, 1500, 1482, 1437,
1382; MS 309.3 (M+H)⁺.

20

(実施例 3 3 7)

(2 - アゼパン - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾー
ル - 3 - イル) - アミン (I I I - 1 0 9) :

【 0 6 6 5 】

【 数 2 4 4 】

mp 269°C; ^1H NMR (DMSO)

δ 1.50 (4H, br s), 1.76 (4H, br s), 2.25 (3H, s), 3.78
(4H, t), 6.55 (1H, br s), 7.03 (1H, t), 7.28 (1H, d),
7.50 (1H, t), 8.33 (1H, d), 9.92 (1H, s), 12.09 (1H, br
s); IR (固体) 3427, 2963, 2927, 2909, 2872, 2850, 1623,
1595, 1586, 1568, 1504, 1486, 1468, 1386, 1427; MS 323.3
(M+H)⁺.

30

(実施例 3 3 8)

[2 - (4 - (2 - ヒドロキシエチルピペリジン - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル]
- (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I - 1 1 0) :

【 0 6 6 6 】

【 数 2 4 5 】

40

mp 175°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.08 (2H, m), 1.38 (2H, m), 1.57-1.83 (3H, m), 2.26 (3H, s), 2.85 (2H, t), 3.47 (2H, m), 4.38 (1H, t), 4.75 (2H, d), 6.45 (1H, br s), 7.06 (1H, t), 7.29 (1H, d), 7.52 (1H, t), 8.32 (1H, d), 9.93 (1H, s), 12.12 (1H, br s); IR (固体) 3365, 3073, 2972, 2868, 1622, 1604, 1586, 1568, 1486, 1463, 1440, 1394; MS 353.2 (M+H)⁺.

10

(実施例 339)

(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-キナゾリン-4-イル]-アミン(III-111): tert-ブタノール(3.0 mL)中、(5-シクロプロピル1H-ピラゾール-3-イル)-(2-クロロ-キナゾリン-4-イル)-アミン(118 mg, 0.41 mmol)の溶液に、4-メチルピペリジン(0.49 mL, 4.1 mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を一晩加熱還流した。この反応混合物を真空中で濃縮し、そして残渣をEtOH:水(1:3, 4 mL)の混合物に溶解した。炭酸カリウム(57 mg, 0.41 mmol)を添加し、そして混合物を室温で2時間攪拌した。生じた懸濁液を濾過し、水で洗浄し(×2回)、そしてEt₂Oでリンスし(×2回)、白色固体としてIII-111(123 mg, 85%)を得た。

20

【0667】

【数246】

mp 190°C; ¹H NMR (DMSO)

δ 0.66 (2H, s), 0.93 (5H, br s), 1.07 (2H, d), 1.66 (3H, s), 1.91 (1H, s), 2.85 (2H, t), 4.72 (2H, d), 6.33 (1H, s), 7.06 (1H, t), 7.29 (1H, d), 7.52 (1H, t), 8.31 (1H, d), 9.95 (1H, s), 12.18 (1H, br s); IR (固体) 2925, 2852, 1622, 1590, 1581, 1558, 1494, 1481, 1453, 1435, 1394; MS 349.2 (M+H)⁺.

30

(実施例 340)

[2-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4,5]デカ-8-イル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(III-112):

【0668】

【数247】

mp 191°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.65 (4H, s), 2.26 (3H, s), 3.90 (4H, s), 3.93 (4H, s), 6.43 (1H, br s), 7.09 (1H, t), 7.32 (1H, d), 7.54 (1H, t), 8.35 (1H, d), 9.99 (1H, br s), 12.13 (1H, br s); IR (固体) 3069, 2964, 2927, 2868, 1618, 1581, 1568, 1540, 1495, 1481, 1435, 1390; MS 367.3 (M+H)⁺.

40

(実施例 341)

[2-(4-シクロペンチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(III-113):

50

【 0 6 6 9 】

【 数 2 4 8 】

mp 191°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.33 (2H, d), 1.65 (4H, s), 1.87 (2H, d), 2.20 (1H, s), 2.26 (3H, s), 2.49 (2H, s), 3.00 (2H, t), 3.36 (2H, s), 4.61 (2H, d), 6.45 (1H, br s), 7.07 (1H, s), 7.31 (1H, d), 7.52 (1H, s), 8.33 (1H, d), 9.94 (1H, br s), 12.12 (1H, br s); IR (固体) 3371, 2943, 1622, 1600, 1581, 1545, 1509, 1463, 1440, 1390; MS 378.2 (M+H)⁺.

10

(実施例 3 4 2)

[2 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I - 1 1 4) :

【 0 6 7 0 】

【 数 2 4 9 】

mp 123°C;

¹H NMR (DMSO) δ 1.34 (2H, d), 1.80 (2H, d), 2.26 (3H, s), 3.24 (2H, t), 3.72 (1H, br s), 4.39 (2H, d), 4.70 (1H, d), 6.44 (1H, br s), 7.07 (1H, t), 7.30 (1H, d), 7.53 (1H, t), 8.33 (1H, d), 9.94 (1H, br s), 12.11 (1H, br s); IR (固体) 3265, 3151, 2927, 2863, 1622, 1600, 1572, 1540, 1504, 1476, 1440, 1390, 1349, 1066, 1098; MS 325.3 (M+H)⁺.

20

(実施例 3 4 3)

(5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピペリジン - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I I - 1 1 5) :

【 0 6 7 1 】

【 数 2 5 0 】

mp 131°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.64 (2H, q), 0.93 (2H, q), 1.68 (2H, d), 1.83-1.97 (3H, m), 3.20-3.45 (2H, m), 4.69 (2H, d), 5.11 (1H, s), 6.37 (1H, br s), 7.08 (1H, t), 7.20 (1H, t), 7.31 (3H, t), 7.49 (2H, d), 7.53 (1H, t), 8.33 (1H, d), 9.98 (1H, br s), 12.18 (1H, br s); IR (固体) 3362, 2952, 2934, 2911, 2870, 2825, 1618, 1584, 1570, 1559, 1536, 1481, 1459, 1431, 1372, 1336, 1213, 994; MS 427.6 (M+H)⁺.

30

40

(実施例 3 4 4)

(5 - シクロプロピル 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I I - 1 1 6) : 方法 E ~ I に従って調製し、オフホワイトの固体を得た :

50

【 0 6 7 2 】

【 数 2 5 1 】

mp 237°C; ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 0.79 (2H, s), 1.00 (2H, d), 1.99 (1H, m), 4.92 (4H, d), 6.72 (1H, br s), 7.13 (1H, t), 7.33 (2H, s), 7.30-7.48 (3H, m), 7.58 (1H, t), 8.40 (1H, d), 10.12 (1H, s), 12.17 (1H, s); IR (固体) 3449, 3318, 2850, 1623, 1595, 1577, 1541, 1509, 1482, 1432, 1391, 1359, 1141, 1027, 877, 814; MS 369.4 (M+H)⁺.

10

(実施例 3 4 5)

(2 - アゼパン - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - シクロプロピル 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I - 1 1 7) :

【 0 6 7 3 】

【 数 2 5 2 】

mp 199-200°C; ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 0.60-0.70 (2H, m), 0.90-1.00 (2H, m), 1.45-1.57 (4H, m), 1.70-1.85 (4H, m), 1.88-1.97 (1H, m), 3.75-3.87 (4H, m), 6.42 (1H, s), 7.02 (1H, t), 7.27 (1H, d), 7.49 (1H, t), 8.29 (1H, d), 9.91 (1H, s), 12.19 (1H, br s); IR (固体) 2929, 1624, 1595, 1581, 1563, 1542, 1498, 1482, 1440, 1426, 1397, 1356, 1305, 1000, 825, 754; MS 349.2 (M+H)⁺.

20

(実施例 3 4 6)

(5 - シクロプロピル 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I I - 1 1 8) :

【 0 6 7 4 】

【 数 2 5 3 】

mp 182-184°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0.75 (2H, d), 1.02 (2H, d), 1.96 (1H, m), 2.89 (2H, m), 4.05 (2H, m), 4.94 (2H, s), 6.46 (1H, s), 7.10 (1H, t), 7.21 (4H, d), 7.37 (1H, d), 7.55 (1H, d), 8.36 (1H, d), 10.05 (1H, s), 12.23 (1H, br s); IR (固体) 1621, 1581, 1560, 1537, 1479, 1456, 1426, 1396, 1374, 1341, 1222; MS 383.3 (M+H)⁺.

30

40

(実施例 3 4 7)

(5 - シクロプロピル 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - インダール - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I I - 1 1 9) :

【 0 6 7 5 】

【 数 2 5 4 】

mp

150-153°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0.74 (2H, d), 0.98 (2H, d), 1.96 (1H, m), 3.15 (2H, t), 4.25 (2H, t), 6.45 (1H, br s), 6.88 (1H, t), 7.09 (1H, t), 7.20 (2H, m), 7.53 (1H, d), 7.65 (1H, t), 8.43 (2H, br s), 10.09 (1H, s), 12.28 (1H, br s); IR (固体) 1621, 1588, 1577, 1564, 1537, 1487, 1455, 1425, 1386, 1259; MS 369.3 (M+H)⁺.

(実施例 348)

(5-シクロプロピル2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル) - キナゾリン-4-イル] - アミン (III-120):

【0676】

【数255】

mp 142°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0.67 (2H, d), 0.96 (2H, d), 1.10 (2H, q), 1.55-1.70 (3H, m), 1.91 (1H, m), 2.85 (2H, t), 3.28 (2H, s), 4.48 (1H, s), 4.76 (2H, d), 6.34 (1H, s), 7.06 (1H, t), 7.30 (1H, d), 7.52 (1H, t), 8.31 (1H, d), 9.96 (1H, s), 12.19 (1H, s); IR (固形) 3363, 3000, 2927, 2854, 1618, 1604, 1573, 1536, 1509, 1477, 1436, 1395, 1354, 1314, 1241, 1186, 1091, 995, 941, 823; MS 365.8 (M+H)⁺.

(実施例 349)

(5-シクロプロピル2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル) - キナゾリン-4-イル] - アミン (III-121):

【0677】

【数256】

mp 137-145°C; ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 0.55 (2H, d), 0.88 (2H, d), 1.78 (1H, m), 1.92 (2H, t), 2.75 (2H, t), 4.04 (2H, t), 6.20 (1H, br s), 6.97 (1H, t), 7.14 (1H, m), 7.19 (1H, t), 7.42 (1H, d), 7.61 (1H, t), 7.67 (1H, d), 8.43 (1H, d), 10.04 (1H, s), 12.21 (1H, br s); IR (固体) 1622, 1572, 1539, 1493, 1454, 1420, 1373, 1249; MS 383.3 (M+H)⁺.

(実施例 350)

(5-メトキシカルボニル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(ピペリジン-1-イル) - キナゾリン-4-イル] - アミン (III-122):

【0678】

【数257】

10

20

30

40

¹H NMR

(500MHz, CDCl₃) δ 1.7-1.8 (6H, m), δ 3.8 (4H, m), δ 3.9 (3H, s), δ 5.5 (1H, s), δ 7.15 (1H, t), δ 7.4 (1H, d), δ 7.6 (1H, t), δ 8.0 (1H, d). HPLC- 方法 B, (95% H₂O で開始) R_t 7.4 分 ; MS (ES+) 353.24 (M+H).

(実施例 351)

[5 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - [2 - (ピペリジン - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (III - 123) : 10

【0679】

【数258】

HPLC- 方法 B, (95% H₂O で開始 :0.1% TFA) R_t 8.0 分 ; MS (ES+) 406.30, (ES-) 404.30.

(実施例 352)

(5 - ヒドロキシメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (ピペリジン - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (III - 124) :、III - 122 (10.0 mg、0.028 mmol) の THF (6 mL) 溶液に、周囲の温度で、LiAlH₄ の 1 M THF 溶液 (0.05 mL、0.05 mmol) をゆっくりと添加した。15 分後にこの溶液を、水および 1 N HCl でクエンチした。この産物を水層から EtOAc で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。この残渣を、分取 HPLC で精製し、III - 124 (4.0 mg、44%) を得た。 20

【0680】

【数259】

HPLC-

方法 B, (95% H₂O で開始 :0.1% TFA) R_t 6.1 分 ; MS (ES+) 325.13 (M+H), (ES-) 323.13 (M-H). 30

(実施例 353)

(5 - カルバモイル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (ピペリジン - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (III - 125) : 2.0 M NH₃ / MeOH (100 mL) 中の III - 122 (1.5 g、4.3 mmol) の溶液を、110 で 2 日間加熱した。暗褐色の反応混合物を真空中で濃縮し、粘性の油状物を得た。これをカラムクロマトグラフィーにより精製して収率 0.7 g (50%) の III - 125 を得た。

【0681】

【数260】

¹H NMR (500MHz, CD₃OD-d₃) δ 1.6

(4H, m), δ 1.7 (2H, m), δ 3.3 (1H, s), δ 3.8 (4H, m), δ 5.5 (1H, s), δ 7.15 (1H, t), δ 7.45 (1H, d), δ 7.55 (1H, t), δ 8.0 (1H, d); HPLC- 方法 B, (95% H₂O で開始 :0.1% TFA) R_t 5.9 分 ; MS (ES+) 338.13, (ES-) 336.15. 40

(実施例 354)

(5 - カルバモイル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (III - 126) :

【0682】 50

【数 2 6 1】

HPLC- 方法 B, (95% H₂O で開始 :0.1% TFA) R_t 6.4

分; MS (ES+) 352.19, (ES-) 350.20.

(実施例 3 5 5)

(5 , 7 - ジフルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - (2 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 1 2 7) :

【 0 6 8 3 】

【数 2 6 2】

¹H NMR

10

(500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.7 (s, 1H), 10.3 (s, br, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.26 (d, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.95 (br, 4H) ppm; MS (ES+) 378.24 (M+H); (ES-) 376.23 (M-H); HPLC- 方法 A, R_t 3.04 分 .

(実施例 3 5 6)

(2 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキナゾリン - 4 - イル) - (5 - トリフルオロメチル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - アミン (I I I - 1 2 8) :

【 0 6 8 4 】

20

【数 2 6 3】

¹H

NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.4 (s, 1H), 10.2 (s, br, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.35 (dd, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 1.90 (s, br, 4H) ppm; MS (ES+) 410.24 (M+H); (ES-) 408.23 (M-H); HPLC- 方法 A, R_t 3.19 分 .

(実施例 3 5 7)

(7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 1 2 9) :

【 0 6 8 5 】

【数 2 6 4】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-

d₆) δ 13.6 (s, 1H), 11.1 (s, br, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.95 (s, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.33 (t, 2H), 7.22 (dd, 1H), 6.99 (td, 1H) ppm. MS (ES+): m/e= 356.20 (M+H); HPLC- 方法 A R_t 3.00 分 .

40

(実施例 3 5 8)

(5 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 1 3 0) :

【 0 6 8 6 】

【数 2 6 5】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-
d₆) δ 13.2 (s, 1H), 11.3 (s, br, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.04
(d, 2H), 7.96 (s, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.43
(m, 4H), 7.28 (td, 1H) ppm. MS (ES+) 356.20 (M+H); HPLC-
方法 A, R_t 3.00 分 .

(実施例 359)

(5, 7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル) - (2-フェニルキナゾリン-
4-イル) - アミン (III-131):
【0687】
【数266】

10

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-
d₆) δ 13.7 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.95 (s,
2H), 7.68 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.35 (m, 4H) ppm. MS
(ES+): m/e= 374.17 (M+H); HPLC- 方法 A, R_t 3.07 分 .

(実施例 360)

(1H-インダゾール-3-イル) - [2-(3-トリフルオロメチル-フェニル) - キ
ナゾリン-4-イル] - アミン (III-132):
【0688】
【数267】

20

$^1\text{H NMR}$ (500MHz,
DMSO-d₆) δ 7.06 (t, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.63
(t, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.98
(m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 11.04
(br. s, 1H), 12.97 (s, 1H); EI-MS 406.1 (M+1); HPLC-
方法 A, R_t 3.15 分 .

30

(実施例 361)

(2-フェニル-キナゾリン-4-イル) - (1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-
3-イル) - アミン (III-133):
【0689】
【数268】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ 13.3 (s, br, 1H), 11.4 (s, br, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.58
(dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.95 (d, 2H), 7.86
(t, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.44 (t, 2H) ppm. MS (ES+) 339.11
(M+H); HPLC- 方法 A, R_t 2.63 分 .

40

(実施例 362)

[5-(3-メトキシ-フェニル) - 6-オキソ-5, 6-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[
4, 3-c]ピリダジン-3-イル] - (2-フェニル-キナゾリン-4-イル) - アミ
ン (III-134):
【0690】

50

【数 2 6 9】

^1H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ 8.65 (d, 1H), 8.17 (m, 3H), 8.10 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.25 (t, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.64 (s, 3H) ppm. MS (ES⁺): m/e= 462.2 (M+H).

(実施例 3 6 3)

(6 - オキソ - 5 - フェニル - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 c] ピリダジン - 3 - イル) - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 1 3 5)

【 0 6 9 1 】

【数 2 7 0】

^1H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ 8.61 (d, 1H), 8.13 (m, 3H), 8.05 (d, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.32 (m, 5H), 6.79 (s, 1H) ppm. MS (ES⁺): m/e= 432.2 (M+H).

20

(実施例 3 6 4)

[5 - (4 - メトキシ - フェニル) - 6 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリダジン - 3 - イル] - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 1 3 6) : MS (ES +) 4 6 2 . 2 (M + H) .

【 0 6 9 2 】

(実施例 3 6 5)

[5 - (2 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 6 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリダジン - 3 - イル] - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 1 3 7) :

【 0 6 9 3 】

【数 2 7 1】

^1H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ 8.63 (d, 1H), 8.17 (m, 4H), 7.89 (t, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.61 (t, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.84 (s, 1H) ppm. MS (ES⁺): m/e= 500.1 (M+H).

30

(実施例 3 6 6)

[6 - オキソ - 5 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリダジン - 3 - イル] - (2 - フェニルキナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 1 3 8) :

【 0 6 9 4 】

【数 2 7 2】

^1H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ 8.55 (d, 1H), 8.19 (d, 2H), 7.92 (m, 2H), 7.65 (m, 3H), 7.45 (t, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.75 (s, 1H) ppm. MS (ES⁺): m/e= 500.2 (M+H).

(実施例 3 6 7)

50

[6 - オキソ - 5 - (4 - フェノキシ - フェニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリダジン - 3 - イル] - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 1 3 9) : MS (ES +) 5 2 4 . 3 (M + H) 。

【 0 6 9 5 】

(実施例 3 6 8)

[5 - (4 - クロロ - フェニル) - 6 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリダジン - 3 - イル] - (2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 1 4 0) : MS (ES +) 4 6 6 . 2 (M + H) 。

【 0 6 9 6 】

(実施例 3 6 9)

(2 - イミダゾール - 1 - イル - キナゾリン - 4 - イル) - (1 H - インダゾール - 3 - イル) - アミン (I I I - 1 4 1) :

【 0 6 9 7 】

【 数 2 7 3 】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d₆) δ

7.10 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.50 (br. s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.98 (t, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.96 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 13.06 (s, 1H); EI-MS 328.1 (M+1); HPLC- 方法 A, R_t 2.93 分 .

(実施例 3 7 0)

(1 H - インダゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル - キナゾリン - 4 - イル)] - アミン (I I I - 1 4 2) :

【 0 6 9 8 】

【 数 2 7 4 】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d₆)

δ 2.48 (s, 3H), 7.10 (t, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.76 (td, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.01 (td, 1H), 8.72 (d, 1H), 11.15 (s, 1H), 13.10 (s, 1H); EI-MS 342.1 (M+1); HPLC- 方法 A, R_t 3.06 分 .

(実施例 3 7 1)

(1 H - インダゾール - 3 - イル) - (2 - ピペリジン - 1 - イル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I I - 1 4 3) :

【 0 6 9 9 】

【 数 2 7 5 】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d₆)

δ 1.48 (m, 6H), 3.60 (m, 4H), 7.11 (t, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 8.58 (d, 1H), 11.82 (br. s, 1H), 13.25 (s, 1H); EI-MS 345.1 (M+1); HPLC- 方法 A, R_t 3.03 分 .

(実施例 3 7 2)

(1 H - インダゾール - 3 - イル) - [2 - (オクタヒドロ - キノリン - 1 - イル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I I - 1 4 4) :

【 0 7 0 0 】

10

20

30

40

50

【数 2 7 6】

^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.6-1.9 (m, 13 H), 3.15 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 7.10 (t, 0.5H), 7.12 (t, 0.5H), 7.55 (m, 2H), 7.66 (d, 0.5 H), 7.69 (d, 0.5 H), 7.77 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 8.55 (d, 0.5 H), 8.59 (d, 0.5 H), 11.46 (s, 0.5 H), 11.54 (s, 0.5 H), 11.78 (s, 0.5 H), 11.84 (s, 0.5 H), 13.10 (s, 0.5 H), 13.12 (s, 0.5 H); EI-MS 399.3 (M+1); HPLC- 方法 A, R_t 3.37 分 .

10

(実施例 3 7 3)

(1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル) - キナゾリン-4-イル] - アミン (III-145) :

【0701】

【数 2 7 7】

^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.0 (m, 6H), 4.0 (m, 6H), 7.12 (t, 1H), 7.41 (td, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.93 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 11.69 (s, 1H), 13.16 (s, 1H); EI-MS 375.3 (M+1); HPLC- 方法 A, R_t 2.93 分 .

20

(実施例 3 7 4)

(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - (2-フェニル-ピリミジン-4-イル) - アミン (IV-1) :

【0702】

【数 2 7 8】

mp 245-246°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.26 (3H, s), 6.32 (1H, br s), 7.07 (1H, br s), 7.48-7.54 (3H, m), 8.33-8.39 (3H, m), 9.87 (1H, s), 12.03 (1H, s); IR (solid) 1628, 1589, 1579, 1522, 1479, 1441, 1393, 1336; MS 252.2 (M+H)⁺.

30

(実施例 3 7 5)

[6-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-2-フェニル-ピリミジン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (IV-3) : n-ブタノール (5 ml) 中の Fenclorim (4,6-ジクロロ-2-フェニルピリミジン) (0.1 g, 0.44 mmol)、3-アミノ-5-メチルピラゾール (0.045 g, 0.47 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.08 ml, 0.47 mmol) およびヨウ化ナトリウム (0.067 g, 0.44 mmol) の懸濁液を、117 で 18 時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、そして粗製産物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、3:2 Petrol:EtOAc) により精製し、オフホワイト固体として 0.037 g (29% 収率) の (6-クロロ-2-フェニル-ピリミジン-4-イル) - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミンを得た。tert-ブタノール中の上記のピリミジン (0.037 g, 0.13 mmol) およびチオアセトアミドチオフェノール (0.108 g, 0.64 mmol) の懸濁液を、窒素下で、85 にて 2 日間加熱した。この反応混合物を、室温まで冷却し、そして溶媒を減圧下で除

40

50

去した。濃縮物を EtOAc 中に溶解し、そして NaHCO₃ (飽和水溶液) で洗浄した。有機層を真空中で濃縮し、そして粗製産物を分取 HPLC に供した。HPLC 後の混合物中になお保持される残渣のジスルフィドを、EtOAc から沈降によって除去し、そして濾過した。母液を濃縮し、オフホワイトの固体として IV-3 (7 mg、13% 収率) を得た:

【0703】

【数279】

mp 235-

236°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.10 (3H, s), 2.21 (3H, s), 6.33 (1H, br s), 7.50 (3H, m), 7.7-7.59 (2H, m), 7.76-7.78 (2H, m), 8.25 (2H, m), 9.72, 10.26 and 11.93 (3 H, 3 x br s); IR (固体) 1669, 1585, 1551, 1492, 1392, 1372, 1312, 1289, 1259, 1174, 1102, 1089, 1027, 1015, 984; MS 417.3 (M+H)⁺.

10

(実施例 376)

[2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IV-4):

【0704】

【数280】

mp 215-216°C; ¹H

NMR (CD₃OD) δ 0.96 (3H, d), 1.16 (2H, m), 1.66 (3H, m), 2.27 (3H, s), 2.86 (2H, t), 4.58 (2H, m), 4.78 (2H, exch. プロトン), 6.13 (2H, m), 7.83 (1H, d); IR (固体) 1593, 1550, 1489, 1436, 1331, 1246, 1231; MS 273.1 (M+H)⁺.

20

(実施例 377)

[2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-5-ニトロピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IV-5):

【0705】

【数281】

mp 185-

187°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.93 (3H, d), 1.06-1.18 (2H, m), 1.68-1.80 (3H, m), 2.26 (3H, s), 3.01-3.12 (2H, m), 4.63 (1H, d), 4.80 (1H, d), 6.39 (1H, s), 9.00 (1H, s), 10.41 (1H, s), 12.36 (1H, s); IR (固体) 1589, 1517, 1479, 1446, 1346, 1317, 1246, 1222, 1055; MS 318.2 (M+H)⁺.

30

40

(実施例 378)

[5-アミノ-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IV-6): IV-5 (48 mg、0.151 mmol) のエタノール (2.0 mL) 溶液に、二塩化スズ二水和物 (171 mg、0.756 mmol) を添加し、そして生じた混合物を3時間加熱還流した。この反応溶液を室温まで冷却し、そして 1M NaOH : ジクロロメタン : プロパノール (18 : 8 : 4 mL) の混合物に注ぎ、そして15分間攪拌した。この層を分離し、そして

50

水層をジクロロメタンで二回抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、勾配ジクロロメタン：MeOH）により精製し、灰色固体としてIV-6（27mg、63%）を得た：

【0706】

【数282】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 0.88-1.04 (5H, m), 1.55-1.62 (3H, m), 2.21 (3H, s), 2.70 (2H, m), 3.36 (2H, m), 4.40 (2H, m), 6.37 (1H, s), 7.49 (1H, s), 8.40 (1H, s), 11.92 (1H, br s); MS 288.2 (M+H)⁺.

10

(実施例379)

[5-アミノ-6-メチル-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IV-7)：

【0707】

【数283】

mp 172-175°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 0.90 (3H, d), 1.03 (2H, m), 1.52-1.62 (3H, m), 2.13 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.69 (2H, m), 3.92 (2H, br s), 4.44 (2H, d), 6.35 (1H, s), 8.41 (1H, s), 11.85 (1H, br s); IR (固体) 1612, 1589, 1489, 1446, 1317; MS 302.5 (M+H)⁺.

20

(実施例380)

[6-メチル-2-(4-メチル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-(5-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IV-10)：MS 342.34 (M+H)；HPLC法E、R_t 1.334分。

【0708】

(実施例381)

[2-(4-クロロ-フェニル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]-(5-フラン-2-イル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IV-11)：MS 352.11 (M+H)；HPLC法E、R_t 1.194分。

【0709】

(実施例382)

5-フラン-2-イル-2H-ピラゾール-3-イル)-(6-メチル-2-フェニル-ピリミジン-4-イル)-アミン(IV-12)：MS 318.21 (M+H)；HPLC法E、1.192分。

【0710】

(実施例383)

[6-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-(5-フェニル-2-イル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IV-13)：MS 396.24 (M+H)；HPLC法E、R_t 1.419分。

【0711】

(実施例384)

(5-フラン-2-イル-2H-ピラゾール-3-イル)-[6-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミン(IV-14)：MS 386.08 (M+H)；HPLC法E 1.347分。

【0712】

(実施例385)

[2-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イル)-6-メチル-ピ

50

リミジン - 4 - イル] - (5 - フラン - 2 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I V - 1 5) : M S 3 7 6 . 1 8 (M + H) ; H P L C 法 E、R_t 1 . 1 8 1 分。

【 0 7 1 3 】

(実施例 3 8 6)

[2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 2 - イル) - 6 - エチル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I V - 1 6) : M S 3 3 8 . 1 7 (M + H) ; H P L C 法 E、R_t 1 . 0 8 2 分。

【 0 7 1 4 】

(実施例 3 8 7)

(6 - エチル - 2 - フェニル - ピリミジン - 4 - イル) - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I V - 1 7) : M S 2 8 0 . 1 8 (M + H) ; H P L C 法 E、R_t 1 . 0 2 4 分。

【 0 7 1 5 】

(実施例 3 8 8)

(6 - メチル - 2 - フェニル - ピリミジン - 4 - イル) - (5 - フェニル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I V - 1 9) : M S 3 2 8 . 5 1 (M + H) ; H P L C 法 E、R_t 1 . 1 9 2 分。

【 0 7 1 6 】

(実施例 3 8 9)

[6 - エチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I V - 2 0) : M S 3 4 8 . 5 (M + H) ; H P L C 法 E、R_t 1 . 2 2 4 分。

【 0 7 1 7 】

(実施例 3 9 0)

(5 - フラン - 2 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [6 - メチル - 2 - (4 - メチル - フェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - アミン (I V - 2 1) : M S 3 3 2 . 2 3 (M + H) ; H P L C 法 E、R_t 1 . 1 3 9 分。

【 0 7 1 8 】

(実施例 3 9 1)

(6 - メトキシメチル - 2 - フェニル - ピリミジン - 4 - イル) - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I V - 2 2) : M S 2 9 6 . 3 1 (M + H) ; H P L C 法 E、R_t 0 . 9 7 1 分。

【 0 7 1 9 】

(実施例 3 9 2)

(5 , 6 - ジメチル - 2 - フェニル - ピリミジン - 4 - イル) - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I V - 2 3) : M S 2 8 0 . 2 (M + H) ; H P L C 法 E、R_t 0 . 9 2 7 分。

【 0 7 2 0 】

(実施例 3 9 3)

(6 - メチル - 2 - フェニル - ピリミジン - 4 - イル) - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I V - 2 4) : M S 2 6 6 . 1 8 (M + H) ; H P L C 方法 E、R_t 0 . 9 2 5 分。

【 0 7 2 1 】

(実施例 3 9 4)

[6 - エチル - 2 - (4 - メチル - フェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I V - 2 5) : M S 2 9 4 . 4 6 (M + H) ; H P L C 法 E、R_t 1 . 1 7 4 分。

【 0 7 2 2 】

(実施例 3 9 5)

[2 - (4 - クロロ - フェニル) - 6 - エチル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル

10

20

30

40

50

- 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I V - 2 6) : M S 3 1 4 . 4 2 (M + H)
; H P L C 法 E R_t 1 . 2 1 3 分。

【 0 7 2 3 】

(実施例 3 9 6)

(5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - (6 - メチル - 2 - p - トリル - ピリミジン - 4 - イル) - アミン (I V - 2 7) : M S 2 8 0 . 4 5 (M + H) ; H P L C 法 E
、 R_t 1 . 1 3 5 分。

【 0 7 2 4 】

(実施例 3 9 7)

(1 H - インダゾール - 3 - イル) - (6 - メトキシメチル - 2 - フェニル - ピリミジン - 4 - イル) - アミン (I V - 2 8) : 10

【 0 7 2 5 】

【 数 2 8 4 】

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ

3.57 (3H, s), 4.65 (2H, s), 7.23 (1H, J=7.5 Hz, t), 7.52
(1H, J=7.6 Hz, t), 7.63 (4H, m), 7.75 (1H, br), 8.13 (1H,
J=5.5 Hz, br d), 8.44 (1H, J=5.7 Hz, br d), 10.6 (1H,
br), 12.8 (1H, br s) ppm; HPLC法 A, R_t 2.944 分 ; MS
(FIA) 332.1 (M+H)⁺. 20

(実施例 3 9 8)

(5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - ピリジン - 4 - イル - チエノ [3
, 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミン (I V - 2 9) :

【 0 7 2 6 】

【 数 2 8 5 】

¹H NMR (DMSO)

δ 2.34 (3H, s), 6.66 (1H, s), 7.53 (1H, d), 7.84 (1H, d),
8.32 (2H, d), 8.70 (2H, d); MS 309.6 (M+H)⁺. 30

(実施例 3 9 9)

(5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニル - ピリド [3 , 4 - d]
ピリミジン - 4 - イル) - アミン (I V - 3 0) :

【 0 7 2 7 】

【 数 2 8 6 】

mp 225°C; ¹H

NMR (DMSO) δ 2.35 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.50-7.63 (3H,
m), 8.45-8.52 (2H, m), 8.54 (1H, d), 8.62 (1H, d), 9.20
(1H, s), 10.79 (1H, s), 12.38 (1H, br s); IR (固体)
2958, 2917, 2852, 1593, 1565, 1524, 1467, 1450; MS 303.2
(M+H)⁺. 40

(実施例 4 0 0)

(5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニル - ピリド [2 , 3 - d]
ピリミジン - 4 - イル) - アミン (I V - 3 1) :

4 - クロロ - 2 - フェニル - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン (J . P h a r m . B e l 50

g, 29, 1974, 145-148) (109 mg, 0.45 mmol) を含有する THF (15 mL) の溶液に、3-アミノ-5-メチルピラゾール (48 mg, 0.5 mmol) を添加し、そして得られた混合物を 65 で一晩加熱した。この混合物を室温まで冷まし、得られた懸濁物を濾過し、そして Et₂O で洗浄した。この固体を EtOH : 水混合物に溶解し、そして pH を 7 に調整した。酢酸エチルで水相を 2 回抽出し、そして合わせた有機相を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, DCM-MeOH 勾配) により精製し、オフホワイトの固体として IV-31 を得た (69 mg, 50%)。

【0728】

【数287】

mp 234°C; ¹H NMR

(DMSO) δ 2.14 (3H, s), 5.99 (1H, s), 7.20-7.40 (3H, m), 7.40-7.50 (3H, m), 8.60 (1H, d), 8.79 (1H, d), 12.82 (1H, br s); IR (固体) 2957, 2921, 2857, 1644, 1560, 1459, 1427; MS 303.2 (M+H)⁺.

10

(実施例 401)

(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニル-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)-アミン (IV-32) : オフホワイト固体、

20

【0729】

【数288】

mp 232-233°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.70-0.85 (2H, m), 0.90-1.05 (2H, m), 1.05-2.07 (1H, m), 6.75 (1H, s), 7.50-7.75 (3H, m), 8.40-8.70 (4H, m), 9.20 (1H, s), 10.80 (1H, s), 12.41 (1H); IR (固体) 3178, 1601, 1573, 1532, 1484, 1452, 1409, 1367, 1328, 802, 781, 667; MS 329.2 (M+H)⁺.

30

(実施例 402)

[2-(4-メチルピペリジン-1-イル)-プリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IV-33) :

2, 4-ジクロロ-プリン (2.0 g, 10.6 mmol) を含有する無水エタノール (10 mL) の溶液に、5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミン (2.05 g, 21.2 mmol) を添加した。得られた混合物を室温にて 48 時間攪拌した。得られた沈殿物を濾過により回収し、エタノールで洗浄し、減圧下で乾燥して、1.524 g (収率 58%) の (2-クロロ-プリン-4-イル)-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。(2-クロロ-プリン-4-イル)-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン (200 mg, 0.80 mmol) の溶液に、4-メチルピペリジン (4 mL, 8.01 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を一晩加熱還流した。溶媒をエバポレートし、そして残渣を EtOH : 水 (1 : 3, 4 mL) 混合物に溶解した。炭酸カリウム (57 mg, 0.41 mmol) を添加し、そしてこの混合物を室温にて 2 時間攪拌した。得られた懸濁物を濾過し、水で洗浄し (×2)、そして Et₂O でリンスして (×2)、白色固体として IV-33 を得た (225 mg, 90%)。

40

【0730】

【数289】

50

mp >300°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 0.91 (3H, d), 1.10 (2H, m), 1.65 (3H, m),
 2.24 (3H, s), 2.84 (2H, m), 4.60 (2H, m), 6.40 (1H, s),
 7.87 (1H, m), 9.37-9.59 (1H, m), 12.03-12.39 (2H, m); IR
 (固体) 1651, 1612, 1574, 1484, 1446, 1327, 1317, 1255,
 1203; MS 313.3 (M+H)⁺.

10

(実施例 403)

(5 - シクロプロピル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (4 - メチルピペリジン
 - 1 - イル) - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 4 - イル] - アミン (IV - 34) :
 白色固体 ;
 【0731】
 【数290】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 0.65 (2H, m), 0.91-
 0.96 (5H, m), 1.08 (2H, m), 1.58-1.64 (3H, m), 1.89 (1H,
 m), 2.77 (2H, t), 4.57 (2H, d), 6.09 (1H, s), 6.38 (1H,
 s), 7.33 (1H, s), 9.42 (1H, s), 10.65 (1H, s), 12.02 (1H,
 br s); MS 338.3 (M+H)⁺.

20

(実施例 404)

[6 - ベンジル - 2 - フェニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ピリド[4, 3-d]
 ピリミジン - 4 - イル] - (5 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) アミン (I
 V - 35) :
 【0732】
 【数291】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.0 (s, 1H),
 10.4 (s, br, 1H), 9.73 (s, 1H, TFA-OH), 8.00 (d, 2H),
 7.64 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.41 (t, 1H),
 7.31 (m, 3H), 7.14 (dd, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.35 (br, 2H),
 3.74 (m, 2H), 3.17 (s, 2H) ppm. MS (ES⁺): m/e = 451.30
 (M+H); HPLC法 A, T_{ret} 2.96 分

30

(実施例 405)

(5 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - (2 - フェニル - 5, 6, 7, 8テ
 トラヒドロ - ピリド[4, 3-d]ピリミジン - 4 - イル) - アミン (IV - 36) :
 MeOH中の4.4% HCOOH中の等重量のPd/C(10%)を用いて、室温にて
 12時間処理することにより、IV - 35 (0.13 mmol) から調製した。この混合
 物をセライトを通して濾過し、濾液をエバポレートし、そして粗生成物をHPLCにより
 精製して、黄色固体としてIV - 36を得た(収率35%)。

40

【0733】

【数292】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.9 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.22 (d, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.72 (m, 2H) ppm. MS (ES+): m/e= 361.20 (M+H); HPLC法 A, T_{ret} 2.68 分

(実施例 406)

(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-(3-フェニル-イソキノリン-1-イル)-アミン(V-1):

1-クロロ-3-フェニルイソキノリン(J. Het. Chem., 20, 1983, 121-128)(0.33g, 1.37mmol)を含有するDMF(無水物, 5mL)の溶液に、3-アミノ-5-メチルピラゾール(0.27g, 2.74mmol)および炭酸カリウム(0.57g, 4.13mmol)を添加し、そして得られた混合物を6時間加熱還流した。次いで、この反応混合物を冷却し、そして溶媒を減圧下で除去した。この残渣を酢酸エチルで2回抽出し、そして合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、勾配DCM-MeOH)により精製して、無色の油状物としてV-1を得た。

【0734】

【数293】

$^1\text{H NMR}$ (MeOD) δ 2.23

(3H, s), 5.61 (1H, s), 7.41 (1H, m), 7.52 (2H, m), 7.62 (1H, m), 7.81 (1H, m), 8.07 (1H, d), 8.19 (2H, m), 8.29 (1H, s), 8.54 (1H, d); MS 301.2 (M+H)⁺.

(実施例 407)

(1H-インダゾール-3-イル)-[3-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-イソキノリン-1-イル]-アミン(V-2):

1-クロロ-3-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-イソキノリン(100mg, 0.326mmol)および1H-インダゾール-3-イルアミン(86mg, 0.651mmol)を含有するエタノール(3mL)の溶液を160で加熱し、そして溶媒を窒素流下でエバポレートした。次いで、残存した油状物を、160にて18時間、窒素下で加熱した。得られた溶解物を5%メタノール:ジクロロメタン(50mL)中に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し(1×25mL)、次いで硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー(25%~50%ヘキサン:酢酸エチル)による精製により、黄色固体としてV-2を得た(35mg, 27%)。

【0735】

【数294】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, d_6 -

DMSO) δ 9.78 (br s, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.9-7.85 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 5.76 (s, 1H); LC-MS (ES+) m/e= 405.18 (M+H); HPLC法 D R_t 2.74 分

10

20

30

40

50

(実施例 408)

(5,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イル)-[3-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-イソキノリン-1-イル]-アミン(V-3):

5,7-ジフルオロ-1H-インダゾール-3-イルアミンから調製し、黄色固体として化合物V-3を得た(90mg、63%)。

【0736】

【数295】

$^1\text{H NMR}$ (500

MHz, d_6 -DMSO) δ 13.25 (s, 1H), 9.92 (br s, 1H), 8.61 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.81-7.49 (m, 6H), 7.26-7.2 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 1H); LC-MS (ES+) m/e= 441.16 (M+H); HPLC-法, R_t 3.58 分

10

(実施例 409)

(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニル-キノリン-4-イル)-アミン(V-4):

4-クロロ-2-フェニルキノリン(J. Het. Chem., 20, 1983, 121-128)(0.53g、2.21mmol)を含有するジフェニルエーテル(5mL)の混合物に、3-アミノ-5-メチルピラゾール(0.43g、4.42mmol)を添加し、そして得られた混合物を、攪拌しながら200 で一晩加熱した。この反応混合物を大気温度まで冷まし、次いで、石油エーテル(20mL)を添加し、そして得られた沈殿物を濾過により単離した。この粗固体を、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、勾配DCM-MeOH)により精製し、白色固体としてV-4を得た。

20

【0737】

【数296】

mp 242-244°C; $^1\text{H NMR}$

(DMSO) δ 2.27(3H, s), 6.02(1H, s), 7.47(2H, d), 7.53-7.40(2H, br m), 7.67(1H, m), 7.92(1H, m), 8.09(2H, d), 8.48(2H, m), 9.20(1H, s), 12.17(1H, br s); IR (固体) 1584, 1559, 1554, 1483, 1447, 1430, 1389; MS 301.2 (M+H)⁺.

30

(実施例 410)

(1H-インダゾール-3-イル)-(2-フェニル-キノリン-4-イル)-アミン(V-5):

【0738】

【数297】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 3H), 7.94 (s, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.60-7.40 (m, 6H), 7.15-7.10 (m, 1H). LC-MS (ES+) m/e= 337.11 (M+H); HPLC-法 D, R_t 2.10 分

40

(実施例 411)

(2-フェニル-キノリン-4-イル)-(1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-アミン(V-6):

【0739】

50

【数 2 9 8】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 13.6 (s, 1H), 11.4 (s, 1H), 8.94 (d, 1H), 8.61 (dd, 1H),
 8.23 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.12 (t, 1H), 7.89 (t, 1H),
 7.86 (d, 1H), 7.65 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H)
 ppm. MS (ES+): m/e= 338.11 (M+H); HPLC 法 A, HPLC-
 法 D, R_t 2.91 分

10

(実施例 4 1 2)

(1H - インダゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - キ
 ノリン - 4 - イル] - アミン (V - 7) :

【0 7 4 0】

【数 2 9 9】

¹H NMR (500 MHz, d₆-

DMSO) δ 12.68 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.7 (d, 1H), 7.95-
 7.89 (m, 2H), 7.83-7.70 (m, 3H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.60
 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.40-7.37
 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H); LC-MS (ES+) m/e= 405.15
 (M+H); HPLC 法 D R_t 2.25 分

20

(実施例 4 1 3)

(5, 7 - ジフルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - トリフルオロメ
 チル - フェニル) - キノリン - 4 - イル] - アミン (V - 8) :

【0 7 4 1】

【数 3 0 0】

¹H NMR

(500 MHz, d₆-DMSO) δ 13.31 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.70-
 8.67 (m, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.85-7.66 (m, 7H), 7.63-
 7.60 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H). LC-MS (ES+) m/e= 441.18
 (M+H); HPLC 法 D R_t 2.39 分

30

(実施例 4 1 4)

[2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - キノリン - 4 - イル] (1H - ピラゾロ
 [4, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - アミン (V - 9) :

【0 7 4 2】

【数 3 0 1】

40

¹H NMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ 13.6 (s, 1H), 11.6 (s, br, 1H), 8.98 (d,
 1H), 8.57 (dd, 1H), 8.12 (m, 3H), 7.97 (m, 2H), 7.86 (m,
 3H), 7.49 (dd, 1H), 7.23 (s, 1H) ppm. MS (ES+): m/e=
 406.20 (M+H); HPLC 法 A R_t 2.91 分

(実施例 4 1 5)

(2 - フェニル - キナゾリン - 4 - イル) - (2H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 -

50

イル) - アミン (IX - 154) : オフホワイト固体 ;

【0743】

【数302】

mp

266-267°C; ¹H NMR (DMSO) δ 7.50-7.70 (4H, m), 7.85-8.00 (2H, m), 8.15-8.25 (2H, m), 8.37-8.45 (2H, m), 8.58 (1H, d), 13.90 (1H, br s); IR (solid) 3344, 3059, 1630, 1609, 1570, 1557, 1543, 1501, 1495, 1445, 1411, 1355, 1326, 1267, 1182, 1053, 1038, 760, 676, 667, 654; MS 289.2 (M+H)⁺.

10

(実施例416)

(5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル) - (2-フェニル-キナゾリン-4-イル) - アミン (IX - 155) :

【0744】

【数303】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-

d6) δ 8.59 (s, 1H), 8.42 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.79 (m, 4H), 8.03 (m, 2H), 7.74 (m, 4H), 2.51 (s, 3H) ppm. MS (ES⁺): m/e = 303.08 (M+H); HPLC法 A; R_t 2.64分

20

(実施例417)

(2H-[1,2,4]-トリアゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (IX - 47) : 淡黄色固体 (収率52%)。

【0745】

【数304】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d6)

δ 8.54 (s, 1H), 8.15 (s, br, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.76 (m, 3H), 7.66 (t, 1H) ppm. MS (ES⁺): m/e = 357.13 (M+H); (ES⁻): m/e = 355.15 (M-H); HPLC法 A, R_t 2.81分

30

(実施例418)

(5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル] - アミン (IX - 38) : 淡黄色固体 (収率54%)。

【0746】

【数305】

40

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 8.44 (s, br, 1H), 7.92 (m, 3H), 7.84 (m, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.68 (t, 1H), 2.28 (s, 3H) ppm. MS (ES⁺): m/e= 371.14 (M+H); (ES⁻): m/e= 369.18 (M-H); HPLC法 A, R_t

2.89分

(実施例 419)

(5-メチルスルファニル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-[2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン (IX-156) : 淡黄色固体 (収率 65%)。

【0747】

【数306】

^1H NMR (500 MHz,

DMSO-d₆) δ 8.56 (br, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.78

(m, 2H), 7.67 (m, 2H), 2.51 (s, 3H, DMSOにより覆い隠されている) ppm.

MS (ES⁺): m/e= 403.12 (M+H); (ES⁻): m/e= 401.16 (M-H);

HPLC法 A, R_t 3.20分

(実施例 420)

(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-[3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-イソキノリン-1-イル]-アミン (IX-175) :

1-クロロ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-イソキノリン (0.326 mol) および 1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミン (0.651 mmol) を含有するエタノール (3 mL) の溶液を 160 で加熱し、そしてこの溶媒を窒素流下でエバポレートした。次いで、残存する油状物を 160 で 18時間、窒素下で加熱した。得られた溶解物を 5%メタノール/ジクロロメタン (50 mL) に溶解し、飽和重碳酸ナトリウム水溶液で洗浄し (1 x 25 mL)、次いで、硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、無色の油状物として IX-175 を得た (収率 4%)。

【0748】

【数307】

^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.18 (d, 1H), 8.82 (s,

1H), 7.90 (d, 1H), 7.85-7.75 (m, 3H), 7.71-7.62 (m, 3H),

7.60-7.55 (m, 2H), 4.42-4.35 (m, 1H). LC-MS (ES⁺) 356.16

(M+H); HPLC法 D, R_t 3.55分

(実施例 421)

(2-フェニル-キノリン-4-イル)-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-アミン (IX-176) : 淡黄色固体 (収率 30%)。

【0749】

【数308】

10

20

30

40

¹H

NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 13.82 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.70-8.65 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.15-8.12 (m, 2H), 8.03-7.98 (m, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 3H). LC-MS (ES+) m/e= 288.11 (M+H); HPLC法 D, R_t

1.55分

(実施例422)

(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-[2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-キノリン-4-イル]-アミン(IX-177):淡黄色固体(収率46%)。

【0750】

【数309】

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO)

δ 13.70 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.94-7.88 (m, 2H), 7.80-7.68 (m, 3H), 7.64-7.56 (m, 2H). LC-MS (ES+) m/e= 356.18 (M+H); HPLC-法 D, R_t 1.68分

(実施例423)

(1-H-インダゾール-3-イル)-[5-メチル-6-モルホリン-4-イル-2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-アミン(II-251):無色被膜;収率2%;

【0751】

【数310】

¹H-NMR (500 MHz,

CD₃OD) δ 7.84 (m, 2H), 7.71 (m, 3H), 7.41 (t, 2H), 7.14 (m, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 1.24 (s, 3H) ppm; HPLC法 A R_t 3.26分 ; MS (FIA) 455.1 (M+H).

(生物学的試験)

プロテインキナーゼインヒビターとしての化合物の活性は、インビトロ、インビボ、または細胞株中で評価され得る。インビトロアッセイとしては、活性化型プロテインキナーゼのリン酸化活性またはATPase活性のいずれかの阻害を決定するアッセイが挙げられる。代替のインビトロアッセイにより、プロテインキナーゼに結合するインヒビターの能力が定量される。インヒビターの結合は、結合前にインヒビターを放射標識し、インヒビター/プロテインキナーゼ複合体を単離し、そして放射標識結合の量を決定することにより測定され得る。あるいは、インヒビターの結合は、競合実験を実施することにより決定され得る。競合実験において、新規インヒビターは、既知の放射性リガンドに結合したプロテインキナーゼと共にインキュベートされる。

【0752】

(生物学的試験例1)

(GSK-3の阻害についてのK_iの決定)

GSK-3 (AA1-420)活性を阻害する能力について、標準的な連結酵素系(coupled enzyme system)を用いて化合物をスクリーニングした(Foxら(1998)Protein Sci.7,2249)。100mM HEPES

10

20

30

40

50

(pH 7.5)、10 mM MgCl₂、25 mM NaCl、300 μM NADH、1 mM DTT、および1.5% DMSOを含む溶液中で、反応を行った。このアッセイにおける最終基質濃度は、20 μM ATP (Sigma Chemicals, St. Louis, MO) および300 μM ペプチド (HSSPHQS (PO₃H₂) EDEEE, American Peptide, Sunnyvale, CA) であった。反応を、30 および20 nMのGSK-3で行った。この連結酵素系の成分の最終濃度は、2.5 mM ホスホエノールピルベート、300 μM NADH、30 μg/ml ピルベートキナーゼ、および10 μg/ml ラクテートデヒドロゲナーゼであった。

【0753】

ATP および目的の試験化合物を除き、上に列挙された全ての試薬を含む、アッセイストック緩衝液を調製した。アッセイストック緩衝液(175 μl)を、0.002 μM ~ 30 μMの範囲の最終濃度で、目的の5 μlの試験化合物と共に、30 で10分間、96ウェルプレート中でインキュベートした。代表的には、12ポイントの滴定を、娘プレート中の試験化合物のDMSOでの(10 mM化合物ストックからの)連続希釈液を調製することによって行なった。反応を、20 μlのATPの添加によって開始した(最終濃度20 μM)。30 で10分にわたって、Molecular Devices Spectramaxプレートリーダー(Sunnyvale, CA)を使用して、反応速度を得た。K_i値を、インヒビター濃度の関数として、速度データから決定した。

10

【0754】

以下の化合物は、GSK-3について0.1 μM未満のK_i値を有することが示された：化合物

20

【0755】

【数311】

II-1, II-

105, II-33, II-34, II-36, II-39, II-38, II-39, II-40, II-41, II-42, II-46, II-57, II-59, II-60, II-61, II-62, II-63, II-64, II-66, II-67, II-69, II-70; II-53, II-71, II-99, II-73, II-74, II-75, II-76, II-77, II-7, II-8, II-9, II-10, II-24, II-19, II-78, II-54, II-79, II-80, II-81, II-82, II-83, II-84, II-56, II-86, II-20, II-25, II-26, II-85, II-21, II-27, II-28, II-87, II-88, II-29, II-11, II-12, II-30, II-31, II-13, II-14, II-15, II-16, II-17,

30

II-18, II-79, II-23, II-2, II-90, II-91, II-92, II-93,
 II-3, II-4, II-5, II-6, II-94, II-95, II-96, II-107, II-
 108, II-109, II-110, II-124, II-125, II-111, II-112, II-
 113, II-114, II-115, II-116, II-117, II-118, II-119, II-
 120, II-121, II-208, III-8, III-7, III-9, III-37, III-38,
 III-39, III-40, III-42, III-45, III-46, III-47, III-48,
 III-49, III-51, III-52, III-53, III-54, III-55, III-56,
 III-57, III-58, III-59, III-60, III-61, III-62, III-63,
 III-30, III-65, III-66, III-67, III-70, III-73, III-31,
 III-75, III-76, III-77, III-33, III-34, III-106, III-108,
 III-109, III-111, III-35, III-116, III-117, III-118, III-
 119, III-120, III-121, III-127, III-128, III-141, III-
 130, III-131, IV-15, IV-16, IV-17, IV-20, IV-25, IV-26,
 IV-30, IV-34, V-3, および IX-47.

以下の化合物は、GSK-3 について $0.1 \mu\text{M}$ と $1.0 \mu\text{M}$ との間の K_i 値を有するこ
 とが示された：化合物

【0756】

【数312】

II-

103, II-104, II-35, II-44, II-45, II-49, II-50, II-97,
 II-101, II-22, II-32, III-41, III-43, III-44, III-28,
 III-50, III-29, III-64, III-71, III-74, III-78, III-82,
 III-88, III-90, III-102, III-105, III-107, III-110, III-
 112, III-114, III-115, III-122, III-124, III-124, IV-1,
 III-1, III-138, III-140, III-142, III-129, III-132, III-
 134, III-135, III-136, IV-1, IV-10, IV-11, IV-12, IV-13,
 IV-14, IV-19, IV-21, IV-22, IV-23, IV-24, IV-3, IV-4, IV-
 6, IV-7, IV-8, IV-29, IV-31, IV-32, IV-33, IV-36, V-2, V-
 7, IX-38, IX-154, および IX-177.

以下の化合物は、GSK-3 について $1.0 \mu\text{M}$ と $20 \mu\text{M}$ との間の K_i 値を有すること
 が示された：化合物

【0757】

【数313】

10

20

30

40

II-43,

II-65, II-48, II-47, II-51, II-68, II-52, II-72, II-100,
 II-98, II-89, III-68, III-81, III-83, III-91, III-94,
 III-95, III-96, III-97, III-98, III-99, III-100, III-101,
 III-103, III-123, III-137, III-139, III-143, III-145,
 III-146, V-4, V-8, IX-156, および IX-176.

(生物学的試験実施例2)

(Aurora-2の阻害についての K_i 決定)

標準的な結合酵素アッセイ(Foxら(1998)Protein Sci 7, 2249)を使用してAurora-2を阻害する能力について、以下の様式で化合物をスクリーニングした。

【0758】

0.1M HEPES 7.5、10mM $MgCl_2$ 、1mM DTT、25mM NaCl、2.5mMホスホエノールピルビン酸、300mM NADH、30mg/mlピルビン酸キナーゼ、10mg/ml乳酸デヒドロゲナーゼ、40mM ATP、および800 μ Mペプチド(LRRASLG, American Peptide, Sunnyvale, CA)を含むアッセイストック緩衝液に、30 μ Mの最終濃度まで、本発明の化合物のDMSO溶液を添加した。得られた混合物を、30 $^\circ$ Cで10分間インキュベートした。反応を、10 μ LのAurora-2ストック溶液の添加によって開始し、アッセイにおいて、70nMの最終濃度を得た。反応速度を、BioRad Ultramar kプレートリーダー(Hercules, CA)を使用して、30 $^\circ$ Cで5分間の読み取り時間にわたって、340nmの吸光度をモニタリングすることによって得た。 K_i 値を、阻害濃度の関数として速度データから決定した。

【0759】

以下の化合物は、Aurora-2について0.1 μ M未満の K_i 値を有することが示された：化合物

【0760】

【数314】

II-33,

II-34, II-36, II-37, II-40, II-41, II-55, III-7, III-9,
 III-37, III-38, III-39, III-40, III-41, III-42, III-44,
 III-45, III-46, III-47, III-48, III-49, III-50, III-51,
 III-52, III-53, III-54, III-55, III-56, III-57, III-59,
 III-60, III-61, III-63, III-30, III-65, III-66, III-67,
 III-70, III-31, III-76, III-77, III-78, III-80, III-32,
 III-33, III-34, III-106, III-108, III-109, III-110, III-111,
 III-112, III-114, III-35, III-115, III-116, III-117,
 III-118, III-119, III-120, III-121, IV-7, IV-30, IV-32,
 およびIV-34.

以下の化合物は、Aurora-2について0.1 μ Mと1.0 μ Mとの間の K_i 値を有することが示された：化合物

【0761】

【数315】

II-

1, II-105, II-35, II-38, II-39, II-42, II-64, II-70, II-53, II-99, II-77, II-79, II-86, II-20, II-93, II-94, III-28, III-58, III-64, III-71, III-73, III-74, III-75, III-102, III-105, III-107, III-113, III-124, III-1, III-130, IV-1, IV-3, IV-4, IV-6, IV-29, IV-33, および V-4.

以下の化合物は、Aurora - 2 について $1.0 \mu\text{M}$ と $20 \mu\text{M}$ との間の K_i 値を有することが示された：化合物

【0762】

【数316】

10

II-

103, II-104, II-57, II-59, II-61, II-63, II-67, II-69, II-75, II-76, II-10, II-19, II-78, II-54, II-80, II-82, II-21, II-90, II-91, II-96, II-107, III-68, III-79, III-82, III-101, III-103, III-127, III-141, III-129, III-132, IV-31, V-2, IX-47, IX-154, および IX-177.

(生物学的試験実施例3)

(CDK - 2 阻害アッセイ)

標準的な結合酵素アッセイ (Foxら (1998) Protein Sci 7, 2249) を使用して CDK - 2 を阻害する能力について、以下の様式で化合物をスクリーニングした。

【0763】

0.1 M HEPES 7.5 、 10 mM MgCl_2 、 1 mM DTT、 25 mM NaCl 、 2.5 mM ホスホエノールピルビン酸、 300 mM NADH、 30 mg/ml ピルビン酸キナーゼ、 10 mg/ml 乳酸デヒドロゲナーゼ、 100 mM ATP、および $100 \mu\text{M}$ ペプチド (MAHHHRSPRKRKAKKK, American Peptide, Sunnyvale, CA) を含むアッセイストック緩衝液に、 $30 \mu\text{M}$ の最終濃度まで、本発明の化合物の DMSO 溶液を添加した。得られた混合物を、 30°C で 10 分間インキュベートした。

30

【0764】

反応を、 $10 \mu\text{M}$ の CDK - 2 / Cyclin A ストック溶液の添加によって開始し、アッセイにおいて、 25 nM の最終濃度を得た。反応速度を、BioRad Ultra mark プレートリーダー (Hercules, CA) を使用して、 30°C で 5 分間の読み取り時間にわたって、 340 nm の吸光度をモニタリングすることによって得た。 K_i 値を、阻害濃度の関数として速度データから決定した。

【0765】

(生物学的試験実施例4)

(ERK 阻害アッセイ)

分光光度的結合酵素アッセイ (Foxら (1998) Protein Sci 7, 2249) によって ERK 2 の阻害について、化合物をアッセイした。このアッセイにおいて、固定濃度の活性型 ERK 2 (10 nM) を、 10 mM MgCl_2 、 2.5 mM ホスホエノールピルビン酸、 $200 \mu\text{M}$ NADH、 $150 \mu\text{g/ml}$ ピルビン酸キナーゼ、 $50 \mu\text{g/ml}$ 乳酸デヒドロゲナーゼ、および $200 \mu\text{M}$ erkptide ペプチドを含む、 0.1 M HEPES 緩衝液 ($\text{pH} 7.5$) 中で、DMSO (2.5%) 中の種々の濃度の化合物と共に、 30°C で 10 分間、インキュベートした。反応を $65 \mu\text{M}$ ATP の添加によって開始した。 $340 \mu\text{M}$ の吸光度の減少の速度を、モニターした。IC₅₀

40

50

を、インヒビター濃度の関数として、速度データから評価した。

【0766】

以下の化合物は、ERK-2について1 μ M未満の K_i 値を有することが示された：III-109、III-111、III-115、III-117、III-118、III-120、およびIV-4。

【0767】

以下の化合物は、ERK-2について、1 μ Mと12 μ Mとの間の K_i 値を有することが示された：III-63、III-40、およびIII-108。

【0768】

(生物学的試験実施例5)

(AKT阻害アッセイ)

標準的な結合酵素アッセイ(Foxら(1998)Protein Sci 7, 2249)を使用してAKTを阻害する能力について、化合物をスクリーニングした。アッセイを、100mM HEPES 7.5、10mM MgCl₂、25mM NaCl、1mM DTTおよび1.5% DMSOの混合物中で実施した。アッセイにおける最終基質濃度は、170 μ M ATP(Sigma Chemicals)および200 μ M ペプチド(RPRAATF, American Peptide, Sunnyvale, CA)であった。アッセイを、30 および45 nM AKTで実施した。結合酵素系の成分の最終濃度は、2.5mMホスホエノールピルビン酸、300 μ M NADH、30 μ g/mLピルビン酸キナーゼおよび10 μ g/mL乳酸デヒドロゲナーゼであった。

【0769】

AKT、DTTおよび目的の試験化合物を除き、上に列挙された試薬の全てを含む、アッセイストック緩衝液を調製した。56 μ lのストック溶液を、384ウェルプレート中に配置し、続いて試験化合物(最終化合物濃度30 μ M)を含む2mM DMSOストックの1 μ lを添加した。このプレートを、30 で約10分間プレインキュベートし、そして10 μ lの酵素(最終濃度45 nM)および1mM DTTの添加によって、反応を開始した。反応速度を、30 で5分の読み取り時間にわたってBioRad Ultra markプレートリーダー(Hercules, CA)を使用して得た。アッセイ混合物および試験化合物なしのDMSOを含む標準ウェルに対して、50%より大きい阻害を示す化合物を滴定して、IC₅₀値を決定した。

【0770】

(生物学的試験実施例6)

(SRC阻害アッセイ)

放射能ベースのアッセイまたは分光光度的アッセイのいずれかを使用してヒトSrcキナーゼのインヒビターとして、化合物を評価した。

【0771】

(Src阻害アッセイA：放射能ベースのアッセイ)

化合物を、バキュロウイルス細胞から発現および精製された、全長ヒト組換えヒトSrcキナーゼ(Upsate Biotechnology、カタログ番号14-117より)のインヒビターとしてアッセイした。組成(Glu:Tyr=4:1(Sigma、カタログ番号P-0275))のランダムポリGlu-Tyrポリマー基質のチロシンへのATP由来の³³Pの取り込み後に、Srcキナーゼ活性をモニターした。以下は、アッセイ成分の最終濃度である：0.05M HEPES, pH 7.6、10mM MgCl₂、2mM DTT、0.25mg/mL BSA、10 μ M ATP(反応物当り1~2 μ Ci ³³P-ATP)、5mg/mL ポリGlu-Tyr、および1~2単位の組換えヒトSrcキナーゼ。代表的なアッセイにおいて、ATPを除く全ての反応成分を、プレミックスして、そしてアッセイプレートウェルにアリコートした。DMSO中で溶解したインヒビターをウェルに添加し、2.5%の最終DMSO濃度を得た。このアッセイプレートを、³³P-ATPとの反応を開始する前に、30 で10分間インキュベートした。反応の20分後、反応を、20mM Na₃PO₄を含む、10%トリクロロ

10

20

30

40

50

酢酸 (TCA) の 150 μ l でクエンチした。次いで、クエンチしたサンプルを、フィルタープレート減圧マニフォールド上にインストールした96ウェルフィルタープレート (Whatman, UNI-Filter GF/F Glass Fiber Filter、カタログ番号7700-3310) に移した。フィルタープレートを、20 mM Na_3PO_4 を含む 10% TCA で4回洗浄し、次いでメタノールで4回洗浄した。次いで、200 μ l のシンチレーション流体を各ウェルに添加した。このプレートをシールして、フィルターに関連する放射能の量を、TopCountシンチレーションカウンターで定量した。取り込まれた放射能を、インヒビター濃度の関数としてプロットした。このデータを、競合阻害動力学モデルに適合させ、化合物についての K_i を得た。

【0772】

(Src 阻害アッセイ B : 分光光度的アッセイ)
ポリ Glu - Tyr 基質のヒト組換え Src キナーゼ触媒リン酸化によって ATP から産生された ADP を、結合酵素アッセイ (Foxら (1998) Protein Sci 7, 2249) を使用して定量した。このアッセイにおいて、NADH の1つの分子を、キナーゼ反応において産生された ADP のあらゆる分子について NAD へ酸化した。NADH の消失は、340 nm において簡便に追跡され得る。

【0773】

以下は、アッセイ成分の最終濃度である：0.025 M HEPES, pH 7.6、10 mM MgCl_2 、2 mM DTT、0.25 mg/ml ポリ Glu - Tyr、および 25 nM の組換えヒト Src キナーゼ。結合酵素系の成分の最終濃度は、以下であった：2.5 mM ホスホエノールピルビン酸、200 μ M NADH、30 μ g/ml ピルビン酸キナーゼおよび 10 μ g/ml 乳酸デヒドロキナーゼ。

【0774】

代表的なアッセイにおいて、ATP を除く全ての反応成分を、プレミックスして、そしてアッセイプレートウェルにアリコートした。DMSO 中で溶解したインヒビターをウェルに添加し、2.5% の最終 DMSO 濃度を得た。このアッセイプレートを、100 μ M ATP との反応を開始する前に、30 で10分間インキュベートした。340 nm における吸光度の経時変化、反応速度を、分子デバイスプレートリーダー上でモニターした。インヒビター濃度の関数としての速度のデータを競合阻害動力学モデルに適合させ、化合物についての K_i を得た。

【0775】

以下の化合物は、SRC に関して 100 nM 未満の K_i 値を有することが示された：III - 31、III - 32、III - 33、III - 34、III - 35、III - 47、III - 65、III - 66、III - 37、III - 38、III - 39、III - 40、III - 42、III - 44、III - 48、III - 49、III - 70、III - 45、III - 78、III - 76、および IV - 32。

【0776】

以下の化合物は、SRC に関して 100 nM と 1 μ M との間の K_i 値を有することが示された：III - 63、III - 71、III - 75、III - 73、III - 72、III - 74、III - 80、III - 50、IV - 30。

【0777】

以下の化合物は、SRC に関して 1 μ M と 6 μ M との間の K_i 値を有することが示された：III - 79、IV - 1 および IV - 31。

【0778】

本発明の多数の実施形態を上 に示してきたが、基本的な解釈は、本発明の化合物および方法を利用する他の実施形態を提供するために変更され得ることが明らかである。従って、本発明の範囲は、例として示された特定の実施例ではなく、添付の特許請求の範囲によって規定されることが理解される。

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 K	31/517 (2006.01)	A 6 1 K	31/517
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/519
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	5/00 (2006.01)	A 6 1 P	5/00
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	9/10 1 0 1
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	31/12
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/02
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
C 0 7 D	403/12 (2006.01)	C 0 7 D	401/14
C 0 7 D	403/14 (2006.01)	C 0 7 D	403/12
C 0 7 D	405/14 (2006.01)	C 0 7 D	403/14
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	405/14
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04 1 0 6 Z
		C 0 7 D	471/04 1 1 6
		C 0 7 D	471/04 1 1 8
		C 0 7 D	487/04 1 4 0
		C 0 7 D	487/04 1 4 1

(31)優先権主張番号 60/286,949

(32)優先日 平成13年4月27日(2001.4.27)

(33)優先権主張国 米国(US)

(74)代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 ベピントン, デビッド

イギリス国 アール6 1 4 1キューエイ バークシャー, ニューベリー, リンデン クロース
6

(72)発明者 ネグテル, ロナルド

イギリス国 オーエックス1エックス1イーイー オックスフォードシャー, アビンドム, バ
ス ストリート, バス コート 3

(72)発明者 ビンチ, ハーレイ

イギリス国 オーエックス1 1 0エルキュー オックスフォードシャー, ハーウェル, オーチ
ャード ウェイ 2, バーテックス ファーマシューティカルズ リミテッド

(72)発明者 グレック, ジュリアン エム.シー.

イギリス国 エスエヌ6 8エルエス ウィルトシャー, アッシュベリー, チャペル ロード

- マナー ファーム 8
(72)発明者 リ, パン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02474, アーリントン, ミスティック ビュー テ
ラス 15
(72)発明者 シャリアー, ジャン - ダミアン
イギリス国 シーブイ47 2キュービー オックスフォードシャー, ビショップス イチント
ン, サザム, ステーション ロード, コテージ ウィング, パーテックス ファーマシュ
ーティカルズ インコーポレイテッド

審査官 今村 玲英子

- (56)参考文献 国際公開第02/000649 (WO, A1)
Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, 1980年, Vol.12, p.1673-1677

- (58)調査した分野(Int.Cl., D B名)
C07D 401/
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)