

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5119157号
(P5119157)

(45) 発行日 平成25年1月16日(2013.1.16)

(24) 登録日 平成24年10月26日(2012.10.26)

| | | | |
|-----------------------|------------------|-----------------|-------|
| (51) Int. Cl. | | F I | |
| C O 7 D 487/04 | (2006.01) | C O 7 D 487/04 | 1 4 2 |
| C O 7 D 451/04 | (2006.01) | C O 7 D 451/04 | C S P |
| A 6 1 K 31/519 | (2006.01) | A 6 1 K 31/519 | |
| A 6 1 K 31/5377 | (2006.01) | A 6 1 K 31/5377 | |
| A 6 1 P 35/00 | (2006.01) | A 6 1 P 35/00 | |

請求項の数 10 (全 89 頁) 最終頁に続く

| | |
|---------------|-------------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2008-536615 (P2008-536615) |
| (86) (22) 出願日 | 平成18年10月23日(2006.10.23) |
| (65) 公表番号 | 特表2009-512693 (P2009-512693A) |
| (43) 公表日 | 平成21年3月26日(2009.3.26) |
| (86) 国際出願番号 | PCT/US2006/041506 |
| (87) 国際公開番号 | W02007/048066 |
| (87) 国際公開日 | 平成19年4月26日(2007.4.26) |
| 審査請求日 | 平成21年9月8日(2009.9.8) |
| (31) 優先権主張番号 | 60/729, 348 |
| (32) 優先日 | 平成17年10月21日(2005.10.21) |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) |

| | |
|-----------|--|
| (73) 特許権者 | 504408797 エクセリクシス, インク. アメリカ合衆国 カリフォルニア 940 83-0511, サウス サン フラン シスコ, ピー. オー. ボックス 511 , イースト グランド アベニュー 2 10 |
| (74) 代理人 | 100109726 弁理士 園田 吉隆 |
| (74) 代理人 | 100101199 弁理士 小林 義教 |
| (72) 発明者 | ライス, ケネス ディー. アメリカ合衆国 カリフォルニア 949 03, サン ラファエル, モンティセ ロ ロード 444 |

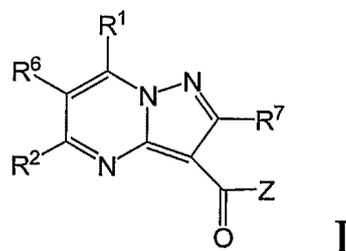
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カゼインキナーゼ I I (CK 2) モジュレーターとしてのピラゾロピリミジン類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :



I

10

[上式中、

R¹ は、-OH、-O-(C₁-C₆)アルキル、及び-NH(C₁-C₆)アルキル-フェニルから選択され；R² は、-(5-10員)ヘテロアリール、-(4-10員)ヘテロシクロアルキル、フェニル、及び-(C₁-C₆)アルキルから選択され、ここで、該-(5-10員)ヘテロアリール、フェニル及び-(4-10員)ヘテロシクロアルキルはそれぞれ八口、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆)アルキル、-N[(C₁-C₆)アルキル]₂、-NO₂、-CN、-O-(C₁-C₆)アルキル、-S-(C₁-C₆)アルキル、-CF₃、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、及び-(C₁-C₆)アルキル-(C₃-C₁₀)シクロアルキルから独立して

20

選択される 1-3 の基で置換されていてもよく；

R³ は、H、-(C₁-C₆)アルキル-フェニル、-C(R⁵)-(C₁-C₆)アルキル-フェニル、-C(R⁵)-(C₁-C₆)アルキル、-C(R⁵)-フェニル、-C(R⁵)-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、-C(R⁵)-(C₁-C₆)アルキル-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、-C(R⁵)-(C₁-C₆)アルキル-(4-10員)ヘテロシクロアルキル、-C(R⁵)-(5-10員)ヘテロシクロアルキル、-(C₁-C₆)アルキル-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、-(C₁-C₆)アルキル-N[(C₁-C₆)アルキル]₂、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₁-C₆)アルキル-(4-10員)ヘテロシクロアルキル、及び-(4-10員)ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、各-(C₁-C₆)アルキル-フェニル、-C(R⁵)-(C₁-C₆)アルキル-フェニル、-C(R⁵)-(C₁-C₆)アルキル、-C(R⁵)-フェニル、-C(R⁵)-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、-C(R⁵)-(C₁-C₆)アルキル-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、-C(R⁵)-(C₁-C₆)アルキル-(4-10員)ヘテロシクロアルキル、-C(R⁵)-(4-10員)ヘテロシクロアルキル、-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、-(C₁-C₆)アルキル-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、-(C₁-C₆)アルキル-N[(C₁-C₆)アルキル]₂、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₁-C₆)アルキル-(4-10員)ヘテロシクロアルキル、及び-(4-10員)ヘテロシクロアルキルは、-(C₁-C₆)アルキル、-O-(C₁-C₆)アルキル、ハロ、フェニル、-NO₂、-C(O)O-(C₁-C₆)アルキル、-C(O)-(C₁-C₆)アルキル、-O-フェニル、-S-CH₃、-SO₂-CH₃、-C(O)CH₃、-CF₃、-(C₁-C₆)アルキル又は-N[(C₁-C₆)アルキル]₂で置換されていてもよい-(4-10員)ヘテロシクロアルキル及び-(C₁-C₆)アルキル、-SO₂CH₃又は-N[(C₁-C₆)アルキル]₂で置換されていてもよい-(5-10員)ヘテロシクロアルキルから独立して選択される 1-3 の基で置換されていてもよく；

10

20

R⁴ はH又は-(C₁-C₆)アルキルであり、

あるいはR³及びR⁴は、それらが結合している窒素と共に、ハロ、-(C₁-C₆)アルキル、-O-(C₁-C₆)アルキル、フェニル、-SO₂-(C₁-C₆)アルキル、-(4-10員)ヘテロシクロアルキル、-(3-10員)シクロアルキル、-(5-10員)ヘテロアリアル及び-C(O)-(C₁-C₆)アルキルから独立して選択される 1-3 の基で置換されていてもよい-(4-10員)ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、各フェニル、-SO₂-(C₁-C₆)アルキル、-(4-10員)ヘテロシクロアルキル、-(3-10員)シクロアルキル、及び(5-10員)ヘテロアリアルは、-(C₁-C₆)アルキル、-O-(C₁-C₆)アルキル、ハロ、-NO₂、フェニル、-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、-(C₁-C₆)アルキル-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、-(4-10員)ヘテロシクロアルキル、-(C₁-C₆)アルキル-(4-10員)ヘテロシクロアルキル、-(5-10員)ヘテロアリアル、-S-CH₃、及び-CF₃から選択される 1、2又は3の基で置換されていてもよく；

30

R⁵ は-C(O)O(C₁-C₆)アルキルであり；

R⁶ はHであり；

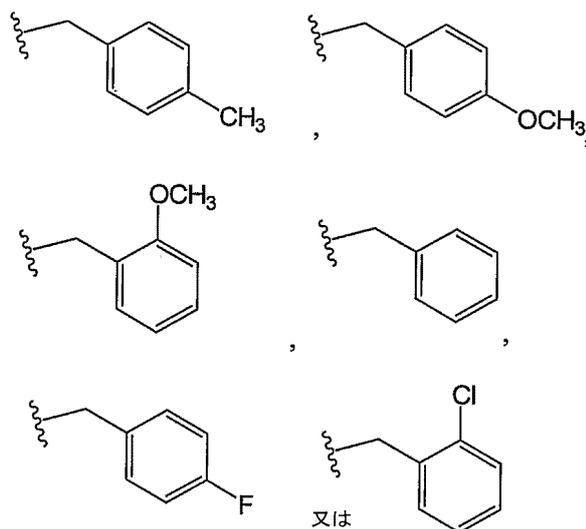
R⁷ はH、-NH(C₁-C₆アルキル)又は-N[(C₁-C₆)アルキル]₂であり；

R⁸ はフェニル、-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、-(C₁-C₆)アルキル-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、-(4-10員)ヘテロシクロアルキル、-(C₁-C₆)アルキル-(4-10員)ヘテロシクロアルキル、-(5-10員)ヘテロアリアル、-(C₁-C₆)アルキル-(5-10員)ヘテロアリアル及び-(C₁-C₆)アルキル-フェニルから選択され；

40

Zは-OR⁸又は-NR³R⁴であり、

但し、R¹が-OHであり、R²がCH₃であり、R⁶がHであり、R⁷がHであり、かつZが-C(O)NHR³である場合、R³は



10

ではない]の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2】

R^8 がフェニル又は $-(C_1-C_6)$ アルキル-フェニルである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^3 が、 $-(C_2-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_2-C_6)$ アルキル、Br、フェニル、 $-NO_2$ 、 $-C(O)O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-C(O)-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O$ -フェニル、 $-S-CH_3$ 、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-CF_3$ 及び $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-SO_2CH_3$ 又は $-N[(C_1-C_6)$ アルキル] $_2$ で置換されていてもよい $-(5-10)$ 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択される 1-3 の基で置換された $-(C_1-C_6)$ アルキル-フェニルである請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 4】

R^1 が OH である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^2 が、1、2 又は 3 のハロゲンで置換されていてもよいフェニルである請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 6】

R^3 が、 $-(C_1-C_6)$ アルキルで置換されていてもよいピペリジニル又はモルホリニルで置換されていてもよい $-(C_1-C_6)$ アルキル-フェニルである請求項 1 に記載の化合物。

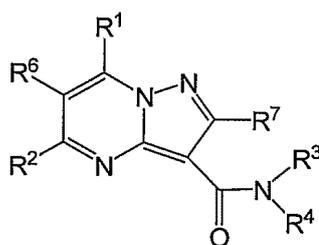
【請求項 7】

R^3 がフェニルで置換されていてもよい $-(C_3-C_6)$ シクロアルキルである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

式 I I :

40



II

10

[上式中、

R¹ は -OH 又は -O(C₁-C₃)アルキルであり；

R² は、-(C₁-C₃)アルキル、ハロ、-CF₃、-O(C₁-C₃)アルキル、-(C₁-C₃)アルキルから独立して選択される 1-3 の基で置換されていてもよいフェニル、メチルで置換されていてもよいフラニル及びピリジニルから独立して選択され；

R³ は、H、-OCH₃、-NO₂、ハロ、フェニル、-S-CH₃、-O-フェニル、-(C₁-C₃)アルキル、モルホリニル、-CF₃、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₁-C₃)アルキルで置換されていてもよいピペリジニル及び-(C₁-C₃)アルキルで置換されていてもよい-(C₁-C₃)アルキル-ピペリジニルから独立して選択される 1-3 の基で置換されていてもよい-(C₁-C₃)アルキル-フェニル；シクロヘキシル；-(C₁-C₃)アルキル-N(CH₃)₂；-(C₁-C₆)アルキル；シクロペンチル；フェニルで置換されていてもよいピペリジニル；-(C₁-C₃)アルキル-モルホリニル；-CH₃、-SO₂CH₃、-CH₂-NH₂、ピペリジニル又はピロリジニルで置換されていてもよいピペリジニル；3,4-ジヒドロイソキノリニル；フェニルで置換されていてもよいシクロプロピル；メチルで置換されていてもよいピロリジニル；-CH₃で置換されていてもよい-CH₂-ピロリジニル；-(C₁-C₃)アルキル、-C(O)-(C₁-C₃)アルキル、又は-C(O))C(CH₃)₃で置換されていてもよい-(C₁-C₃)アルキル-ピペリジニル；及び-シクロペンチル-フェニルから選択され；

20

R⁴ は H 又は -(C₁-C₃)アルキルであり、

30

あるいは R³ 及び R⁴ は、それらが結合している窒素原子と共に、ジヒドロイソキノリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピロチジニル又はピペリジニルを形成し、ここで、該ピペリジニル、ピロリジニル及びピペリジニルはそれぞれ -C(O)-CH₃、-SO₂-CH₃、ピペリジニル、ピロリジニル、フェニル、-(C₁-C₃)アルキル、又は -CH₂-NH₂ で置換されていてもよく；

R⁶ は H であり；

R⁷ は H である]を有する請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9】

N-(ピフェニル-4-イルメチル)-7-ヒドロキシ-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド；

40

N-[(2-プロモフェニル)メチル]-7-ヒドロキシ-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド；

7-ヒドロキシ-5-メチル-N-[(3-ニトロフェニル)メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド；

N-[(3-プロモフェニル)メチル]-7-ヒドロキシ-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド；

7-ヒドロキシ-5-メチル-N-[(2-ニトロフェニル)メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド；

7-ヒドロキシ-N-[(4-ヨードフェニル)メチル]-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド；

50

7-ヒドロキシ-5-メチル-N-{{2-(メチルチオ)フェニル}メチル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

7-ヒドロキシ-5-メチル-N-{{3-(フェニルオキシ)フェニル}メチル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

7-ヒドロキシ-5-メチル-N-{{4-(フェニルオキシ)フェニル}メチル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

7-ヒドロキシ-5-フェニル-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

5-エチル-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

7-ヒドロキシ-5-メチル-N-{{3-メチルフェニル}メチル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

7-ヒドロキシ-N-{{3-ヨードフェニル}メチル}-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

7-ヒドロキシ-5-メチル-N-{{3-(トリフルオロメチル)フェニル}メチル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

7-ヒドロキシ-5-(1-メチルエチル)-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)-5-ピリジン-2-イルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-シクロヘキシル-7-ヒドロキシ-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

5-フラン-3-イル-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-{{7-ヒドロキシ-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル}カルボニル}-L-フェニルアラニン酸エチル;

7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸フェニルメチル;

7-ヒドロキシ-N-{{4-(メチルオキシ)フェニル}メチル}-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

N,N-ジエチル-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-シクロヘキシル-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-{{3-(ジメチルアミノ)プロピル}-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-エチル-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

5-フェニル-3-{{4-フェニルピペラジン-1-イル}カルボニル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール;

N-シクロペンチル-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

7-ヒドロキシ-N-{{2-(メチルオキシ)フェニル}メチル}-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

7-ヒドロキシ-N-{{3-メチルフェニル}メチル}-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

7-ヒドロキシ-N-{{4-メチルフェニル}メチル}-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

7-ヒドロキシ-N-{{2-メチルフェニル}メチル}-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

10

20

30

40

50

N-[(2-プロモフェニル)メチル]-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[(3-プロモフェニル)メチル]-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[(4-プロモフェニル)メチル]-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

5-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

5-(2-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

7-ヒドロキシ-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール;

7-ヒドロキシ-N-メチル-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

5-フェニル-3-(ピペリジン-1-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール;

3-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イルカルボニル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール;

7-ヒドロキシ-N-(3-モルホリン-4-イルプロピル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

7-ヒドロキシ-N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-シクロプロピル-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

7-ヒドロキシ-N-[(3-エンド)-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

5-[2-プロモ-5-(メチルオキシ)フェニル]-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

7-ヒドロキシ-5-フェニル-N-{[4-(フェニルオキシ)フェニル]メチル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

5-(3-プロモフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)-5-ピリジン-4-イルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

5-(3-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

5-(4-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

7-ヒドロキシ-5-フェニル-N-(2-フェニルエチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[(7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)カルボニル]-L-フェニルアラニン酸エチル;

7-ヒドロキシ-N,5-ジフェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-(シクロプロピルメチル)-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-(1,1-ジメチルエチル)-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

7-ヒドロキシ-N-(2-メチルプロピル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-

10

20

30

40

50

- 3 -カルボキサミド ;
 7 -ヒドロキシ -N - (3 -メチルブチル) - 5 -フェニルピラゾロ [1, 5 - a]ピリミジン - 3 -
 カルボキサミド ;
 N - (2, 2 -ジメチルプロピル) - 7 -ヒドロキシ - 5 -フェニルピラゾロ [1, 5 - a]ピリミ
 ジン - 3 -カルボキサミド ;
 7 -ヒドロキシ - 5 -フェニル - N - (2 -ピペリジン - 1 -イルエチル)ピラゾロ [1, 5 - a]ピ
 リミジン - 3 -カルボキサミド ;
 7 -ヒドロキシ - 5 -フェニル - N - ピペリジン - 4 -イルピラゾロ [1, 5 - a]ピリミジン - 3
 -カルボキサミド ;
 7 -ヒドロキシ - 5 -フェニルピラゾロ [1, 5 - a]ピリミジン - 3 -カルボキサミド ; 10
 7 -ヒドロキシ - N - (1 -メチルエチル) - 5 -フェニルピラゾロ [1, 5 - a]ピリミジン - 3 -
 カルボキサミド ;
 3 - (モルホリン - 4 -イルカルボニル) - 5 -フェニルピラゾロ [1, 5 - a]ピリミジン - 7 -
 オール ;
 7 -ヒドロキシ - 5 -フェニル - N - [(1 S, 2 R) - 2 -フェニルシクロプロピル]ピラゾロ [1
 1, 5 - a]ピリミジン - 3 -カルボキサミド ;
 7 -ヒドロキシ - 5 - [4 - (メチルオキシ)フェニル] - N - (フェニルメチル)ピラゾロ [1, 5
 - a]ピリミジン - 3 -カルボキサミド ;
 5 - (3 -フルオロフェニル) - 7 -ヒドロキシ - N - (フェニルメチル)ピラゾロ [1, 5 - a]ピ
 リミジン - 3 -カルボキサミド ; 20
 7 -ヒドロキシ - 5 -フェニル - N - (1 -フェニルエチル)ピラゾロ [1, 5 - a]ピリミジン -
 3 -カルボキサミド ;
 7 -ヒドロキシ - N -メチル - 5 -フェニル - N - (フェニルメチル)ピラゾロ [1, 5 - a]ピリ
 ミジン - 3 -カルボキサミド ;
 4 - ([(7 -ヒドロキシ - 5 -フェニルピラゾロ [1, 5 - a]ピリミジン - 3 -イル)カルボニ
 ル]アミノ}メチル)ピペリジン - 1 -カルボン酸 1, 1 -ジメチルエチル ;
 7 -ヒドロキシ - 5 -フェニル - N - (ピペリジン - 4 -イルメチル)ピラゾロ [1, 5 - a]ピリ
 ミジン - 3 -カルボキサミド ;
 7 -ヒドロキシ - 5 -フェニル - N - (ピロリジン - 3 -イルメチル)ピラゾロ [1, 5 - a]ピリ
 ミジン - 3 -カルボキサミド ; 30
 N - [(1 -アセチルピペリジン - 4 -イル)メチル] - 7 -ヒドロキシ - 5 -フェニルピラゾロ [1
 1, 5 - a]ピリミジン - 3 -カルボキサミド ;
 3 - {[4 - (アミノメチル)ピペリジン - 1 -イル]カルボニル} - 5 -フェニルピラゾロ [1, 5
 - a]ピリミジン - 7 -オール ;
 7 -ヒドロキシ - N - (フェニルメチル) - 5 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ
 [1, 5 - a]ピリミジン - 3 -カルボキサミド ;
 7 -ヒドロキシ - 5 - (4 -ヒドロキシフェニル) - N - (フェニルメチル)ピラゾロ [1, 5 - a]
 ピリミジン - 3 -カルボキサミド ;
 5 - (3 -クロロ - 4 -フルオロフェニル) - 7 -ヒドロキシ - N - (フェニルメチル)ピラゾロ [1
 1, 5 - a]ピリミジン - 3 -カルボキサミド ; 40
 5 - (2, 5 -ジフルオロフェニル) - 7 -ヒドロキシ - N - (フェニルメチル)ピラゾロ [1, 5 -
 a]ピリミジン - 3 -カルボキサミド ;
 5 - (2, 4 -ジフルオロフェニル) - 7 -ヒドロキシ - N - (フェニルメチル)ピラゾロ [1, 5 -
 a]ピリミジン - 3 -カルボキサミド ;
 5 - (3, 5 -ジフルオロフェニル) - 7 -ヒドロキシ - N - (フェニルメチル)ピラゾロ [1, 5 -
 a]ピリミジン - 3 -カルボキサミド ;
 7 -ヒドロキシ - 5 -フェニル - N - ピロリジン - 3 -イルピラゾロ [1, 5 - a]ピリミジン - 3
 -カルボキサミド ;
 5 -フェニル - 3 - (ピペラジン - 1 -イルカルボニル)ピラゾロ [1, 5 - a]ピリミジン - 7 -
 オール ; 50

3 - [(4 - アセチルピペラジン - 1 - イル)カルボニル] - 5 - フェニルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 7 - オール ;

3 - {[4 - (メチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル]カルボニル} - 5 - フェニルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 7 - オール ;

N - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 7 - ヒドロキシ - 5 - フェニルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド ;

7 - ヒドロキシ - N - [1 - (メチルスルホニル)ピペリジン - 4 - イル] - 5 - フェニルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド ;

7 - ヒドロキシ - N - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル)メチル] - 5 - フェニルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド ;

7 - ヒドロキシ - N - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 5 - フェニルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド ;

7 - ヒドロキシ - N - [(2 - モルホリン - 4 - イルフェニル)メチル] - 5 - フェニルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド ;

7 - ヒドロキシ - N - [1 - (メチルスルホニル)ピロリジン - 3 - イル] - 5 - フェニルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド ;

3 - [(4 - エチルピペラジン - 1 - イル)カルボニル] - 5 - フェニルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 7 - オール ;

3 - {[4 - (1 - メチルエチル)ピペラジン - 1 - イル]カルボニル} - 5 - フェニルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 7 - オール ;

7 - ヒドロキシ - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 5 - フェニルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - ヒドロキシ - N - (フェニルメチル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 7 - ヒドロキシ - N - (フェニルメチル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド ;

7 - ヒドロキシ - N - (フェニルメチル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド ;

3 - (1, 4' - ビペリジン - 1' - イルカルボニル) - 5 - フェニルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 7 - オール ;

5 - フェニル - 3 - [(4 - ピロリジン - 1 - イルピペリジン - 1 - イル)カルボニル]ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 7 - オール ;

7 - ヒドロキシ - N - (フェニルメチル) - 5 - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - [(1 - エチルピペリジン - 4 - イル)メチル] - 7 - ヒドロキシピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - N - [(1 - エチルピペリジン - 4 - イル)メチル] - 7 - ヒドロキシピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - ヒドロキシ - N - {[1 - (1 - メチルエチル)ピペリジン - 4 - イル]メチル}ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - ヒドロキシ - N - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル)メチル]ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [(1 - エチルピペリジン - 4 - イル)メチル] - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 7 - ヒドロキシピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド ;

7 - ヒドロキシ - N - {[1 - (2 - メチルプロピル)ピペリジン - 4 - イル]メチル} - 5 - フェニルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド ;

N - [(1 - エチルピペリジン - 4 - イル)メチル] - 7 - ヒドロキシ - 5 - フェニルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド ;

7 - ヒドロキシ - N - {[1 - (1 - メチルエチル)ピペリジン - 4 - イル]メチル} - 5 - フェニルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

7-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]メチル}-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

5-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

5-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-{[1-(2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル]メチル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

5-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-{[1-(2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル]メチル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

5-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-{[1-(1-メチルエチル)ピペリジン-4-イル]メチル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

10

5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-{[1-(1-メチルエチル)ピペリジン-4-イル]メチル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[(1-エチルピロリジン-2-イル)メチル]-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

7-ヒドロキシ-N-[(1-メチルピペリジン-2-イル)メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

7-ヒドロキシ-N-[(1-メチルピペリジン-3-イル)メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

7-ヒドロキシ-N-[(1-メチルピロリジン-2-イル)メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

20

5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

7-ヒドロキシ-N-[(1-メチルピロリジン-3-イル)メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

7-ヒドロキシ-N-{[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]メチル}-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;及び

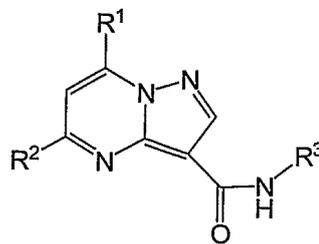
7-ヒドロキシ-N-{[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]メチル}-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

から選択される請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

30

式III:



III

40

[上式中、

R¹は-OH又は-OCH₃であり;

R²は、-CH₃、ハロ、-CF₃、及び-OCH₃から独立して選択される1-3の基で置換されていてもよいフェニル、-(C₁-C₃)アルキル、メチルで置換されていてもよいフラニル及びピリジニルから選択され;

R³は、-OCH₃、ハロ、フェニル、-S-CH₃、-O-フェニル、-CH₃、-CF₃、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₁-C₃)アルキルで置換されていてもよいピペリジニル、モルホリニル、及び-(C₁-C₃)アルキルで置換されていてもよい-CH₂-ピペリジンから独立して選択される1-3の基で置換されていてもよい-CH₂-フェニル;-(C₁-C₃)アルキルモルホリニル;-(C₁-C₃)アルキルで置換されていてもよい-(C₁-C₃)ア

50

ルキル-ピペリジニル；-(C₁-C₃)アルキルで置換されていてもよい-ピペリジニル；-(C₁-C₃)アルキルで置換されていてもよい-(C₁-C₃)アルキル-ピペリジニル；-SO₂CH₃で置換されていてもよいピペリジニル、-(C₁-C₃)アルキルで置換されていてもよい-ピペリジニルから選択され；

R⁵は-C(O)(C₁-C₃)アルキル又は-C(O)O(C₁-C₃)アルキルである]を有する化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【発明の詳細な説明】

【発明の開示】

【0001】

(関連出願とのクロスリファレンス)

この出願は2005年10月21日出願の米国仮出願第60/729348号に基づく優先権を主張している。

【0002】

(発明の背景)

(発明の分野)

この発明はプロテインキナーゼとそのインヒビターの分野に関する。特に、本発明はカゼインキナーゼII(CK2)経路のインヒビターに関する。

【0003】

(関連技術のまとめ)

カゼインキナーゼII(CK2)はカゼインのような酸性タンパク質をリン酸化する高度に保存され、広範に発現されるプロテインセリン/スレオニンキナーゼである。これは四量体(2)/(2)構造を有している。サブユニットは触媒活性を有しており、サブユニットはインビトロで自己リン酸化される。CK2が四量体複合体である点を考慮することはなお関連するが、その個々のサブユニットがこれら複体内にもっぱら存在しているという見解を検証するための重要な証拠が現れた(Bibby等(2005) Int J Biol Sci. 1:67-79)。多数の細胞コンパートメント内において基質の大きなアレイで囲まれているので、CK2は、増殖、アポトーシス、分化、及び形質転換のような重要な細胞内プロセスに

関与している(Olsten等(2004) Biochem Cell Biol. 82:681-93)。よって、増殖、アポトーシス、分化、及び癌のような形質転換のような重要な細胞内プロセスに関与する疾患及び症状を治療し、予防し、及び/又は抑制するために、キナーゼ、特にカゼインキナーゼII(CK2)を特異的に阻害し、制御し、及び/又は調節する新規化合物が必要である。

【0004】

(発明の概要)

本発明はCK2を阻害する化合物及び薬学的組成物に関する。

【0005】

本発明の側面はCK2機能を阻害する化合物に関する。該化合物はここに記載の式Iによって例示される。

【0006】

本発明の他の側面は、式Iに係る化合物と薬学的に許容可能な担体、賦形剤、又は希釈剤を含有する薬学的組成物に関する。

【0007】

本発明の他の側面は、CK2の阻害が望まれる細胞を式Iに係る化合物に接触させることを含む、細胞中におけるCK2の阻害方法に関する。

【0008】

本発明の他の側面は、CK2の阻害が望まれる細胞を、式Iに係る化合物と薬学的に許容可能な担体、賦形剤、又は希釈剤を含有する薬学的組成物に接触させることを含む、細胞中におけるCK2の阻害方法に関する。

【0009】

本発明の他の側面は、CK2に関与する疾患又は症状を治療する方法において、該治療

10

20

30

40

50

を必要とする患者に、式 I に係る化合物を投与することを含む方法に関する。

【0010】

本発明の他の側面は、CK2に關与する疾患又は症状を治療する方法において、該治療を必要とする患者に、式 I に係る化合物と薬学的に許容可能な担体、賦形剤、又は希釈剤を含有する薬学的組成物を投与することを含む方法に関する。

【0011】

式 I の化合物、及びその薬学的組成物によって治療することができる疾患又は症状には癌が含まれる。治療することができる癌の種類の非限定的な例には、卵巢癌、子宮頸癌、乳癌、結腸直腸癌、又は膠芽細胞腫が含まれる。

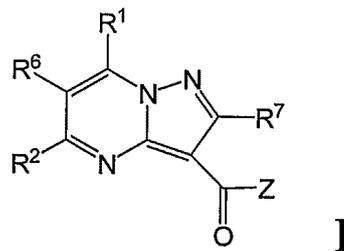
【0012】

上記は本発明の所定の側面をまとめたただけのものであり、限定する性質のものではない。これらの側面や他の側面及び実施態様は以下に詳細に記載する。

【0013】

(発明の詳細な説明)

本発明の第一の側面は、式 I :



に係る化合物又はその薬学的に許容可能な塩に関し、ここで、

R¹ は、-OH、-O-(C₁-C₆)アルキル、及び-NH(C₁-C₆)アルキル-(5-10員)アリールから選択され；

R² は、-(5-10員)ヘテロアリール、-(4-10員)ヘテロシクロアルキル、-(C₅-C₁₀)アリール、及び-(C₁-C₆)アルキルから選択され、ここで、該-(5-10員)ヘテロアリール、-(C₅-C₁₀)アリール及び-(4-10員)ヘテロシクロアルキルはそれぞれハロ、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆)アルキル、-N[(C₁-C₆)アルキル]₂、-NO₂、-CN、-O-(C₁-C₆)アルキル、ハロ、-S-(C₁-C₆)アルキル、-CF₃、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、及び-(C₁-C₆)アルキル-(C₃-C₁₀)シクロアルキルから独立して選択される1-3の基で置換されていてもよく；

R³ は、H、-(C₁-C₆)アルキル-(C₅-C₁₀)アリール、-C(R⁵)-(C₁-C₆)アルキル-(C₅-C₁₀)アリール、-C(R⁵)-(C₁-C₆)アルキル、-C(R⁵)-(C₅-C₁₀)アリール、-C(R⁵)-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、-C(R⁵)-(C₁-C₆)アルキル-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、-C(R⁵)-(C₁-C₆)アルキル-(4-10員)ヘテロシクロアルキル、-C(R⁵)-(5-10員)ヘテロシクロアルキル、-(C₁-C₆)アルキル-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、-(C₁-C₆)アルキル-N[(C₁-C₆)アルキル]₂、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₁-C₆)アルキル-(4-10員)ヘテロシクロアルキル、及び-(4-10員)ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、各-(C₁-C₆)アルキル-(C₅-C₁₀)アリール、-C(R⁵)-(C₁-C₆)アルキル-(C₅-C₁₀)アリール、-C(R⁵)-(C₁-C₆)アルキル、-C(R⁵)-(C₅-C₁₀)アリール、-C(R⁵)-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、-C(R⁵)-(C₁-C₆)アルキル-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、-C(R⁵)-(C₁-C₆)アルキル-(4-10員)ヘテロシクロアルキル、-C(R⁵)-(5-10員)ヘテロシクロアルキル、-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、-(C₁-C₆)アルキル-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、-(C₁-C₆)アルキル-N[(C₁-C₆)アルキル]₂、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₁-C₆)アルキル-(4-10員)ヘテロシクロアルキル、及び-(4-10員)ヘテロシクロアルキルは、-(C₁-C₆)アルキル、-O-(C₁-C₆)アルキル、ハロ、-(C₅-C₁₀)アリール、-NO₂、-C(O)

10

20

30

40

50

O-(C₁-C₆)アルキル、-C(O)-(C₁-C₆)アルキル、-O-(C₅-C₁₀)アリーール、-S-CH₃、-SO₂-CH₃、-C(O)CH₃、-CF₃及び-(C₁-C₆)アルキル又は-N[(C₁-C₆)アルキル]₂で置換されていてもよい-(4-10員)ヘテロシクロアルキルから独立して選択される1-3の基で置換されていてもよく；

R⁴はH又は-(C₁-C₆)アルキルであり、

あるいはR³及びR⁴は、それらが結合している窒素と共に、ハロ、-(C₁-C₆)アルキル、-O-(C₁-C₆)アルキル、-(C₅-C₁₀)アリーール、-SO₂-(C₁-C₆)アルキル、-(4-10員)ヘテロシクロアルキル、-(3-10員)シクロアルキル、-(5-10員)ヘテロアリーール及び-C(O)-(C₁-C₆)アルキルから独立して選択される1-3の基で置換されていてもよい-(4-10員)ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、各-(C₅-C₁₀)アリーール、-SO₂-(C₁-C₆)アルキル、-(4-10員)ヘテロシクロアルキル、-(3-10員)シクロアルキル、及び(5-10員)ヘテロアリーールは、-(C₁-C₆)アルキル、-O-(C₁-C₆)アルキル、ハロ、-NO₂、-(C₅-C₁₀)アリーール、-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、-(C₁-C₆)アルキル-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、-(4-10員)ヘテロシクロアルキル、-(C₁-C₆)アルキル-(4-10員)ヘテロシクロアルキル、-(5-10員)ヘテロアリーール、-S-CH₃、及び-CF₃から選択される1、2又は3の基で置換されていてもよく；

R⁵は-C(O)O(C₁-C₆)アルキルであり；

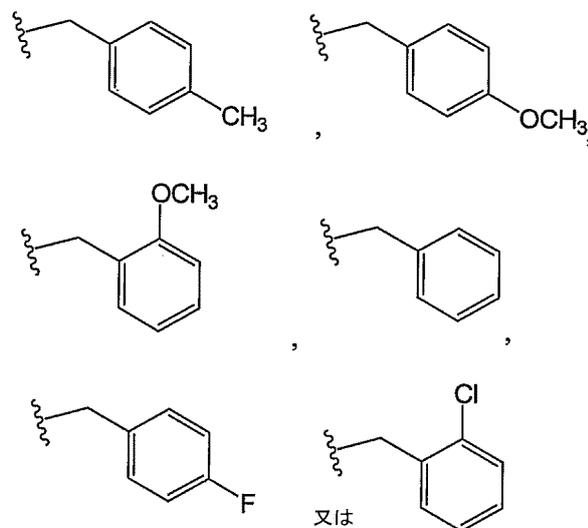
R⁶はH又は-(C₁-C₃)アルキルであり；

R⁷はH、-NH(C₁-C₆アルキル)又は-N[(C₁-C₆)アルキル]₂であり；

R⁸は-(C₅-C₁₀)アリーール、-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、-(C₁-C₆)アルキル-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、-(4-10員)ヘテロシクロアルキル、-(C₁-C₆)アルキル-(4-10員)ヘテロシクロアルキル、-(5-10員)ヘテロアリーール、-(C₁-C₆)アルキル-(5-10員)ヘテロアリーール及び-(C₁-C₆)アルキル-(C₅-C₁₀)アリーールから選択され；

Zは-OR⁸又は-NR³R⁴であり、

但し、R¹が-OHであり、R²がCH₃であり、R⁶がHであり、R⁷がHであり、かつZが-C(O)NHR³である場合、R³は



ではない。

【0014】

式Iの化合物の他の実施態様では、R⁸は-(C₅-C₁₀)アリーール又は-(C₁-C₆)アルキル-(C₅-C₁₀)アリーールである。

【0015】

式Iの化合物の他の実施態様では、R³は、-(C₂-C₆)アルキル、-O-(C₂-C₆)

10

20

30

40

50

アルキル、Br、 $-(C_5-C_{10})$ アリール、 $-NO_2$ 、 $-C(O)O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-C(O)-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_5-C_{10})$ アリール、 $-S-CH_3$ 、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CF_3$ 及び $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-SO_2CH_3$ 又は $-N[(C_1-C_6)$ アルキル] $_2$ で置換されていてもよい $-(5-10)$ 員ヘテロシクロアルキルから独立して選択される1-3の基で置換された $-(C_1-C_6)$ アルキル $-(C_5-C_{10})$ アリールである。

【0016】

式Iの化合物の他の実施態様では、 R^1 はOHである。

【0017】

式Iの化合物の他の実施態様では、 R^2 は CH_3 である。

10

【0018】

式Iの化合物の他の実施態様では、 R^2 は、1、2又は3のハロゲンで置換されていてもよいフェニルである。

【0019】

式Iの化合物の他の実施態様では、 R^2 はフラニル又はピリジニルである。

【0020】

式Iの化合物の他の実施態様では、 R^3 は、 $-(C_1-C_6)$ アルキルで置換されていてもよいピペリジニル又はモルホリニルで置換されていてもよい $-(C_1-C_6)$ アルキル-フェニルである。

【0021】

式Iの化合物の他の実施態様では、 R^3 は $-SO_2CH_3$ で置換されていてもよいピペリジニルである。

20

【0022】

式Iの化合物の他の実施態様では、 R^3 はフェニルで置換されていてもよい $-(C_3-C_6)$ シクロアルキルである。

【0023】

式Iの化合物の他の実施態様では、 R^3 はフェニルで置換されていてもよいシクロプロパン又はシクロペンタンである。

【0024】

式Iの化合物の他の実施態様では、 R^3 は $-C(R^5)-(C_1-C_6)$ アルキル $-(C_5-C_{10})$ アリール、 $-C(R^5)-(C_1-C_6)$ アルキル、又は $-C(R^5)-(C_5-C_{10})$ アリールである。

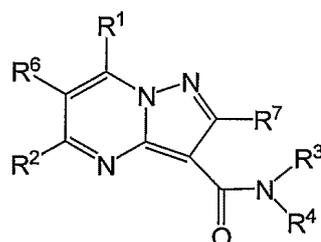
30

【0025】

式Iの化合物の他の実施態様では、 R^3 は $-C(R^5)-(C_1-C_6)$ アルキル $-(C_5-C_{10})$ アリールである。

【0026】

他の実施態様では、式Iの化合物は式II：



II

40

のもの又はその薬学的に許容可能な塩であり、ここで、

R^1 は $-OH$ 又は $-O(C_1-C_3)$ アルキルであり、

50

R^2 は、 $-(C_1-C_3)$ アルキル、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-O(C_1-C_3)$ アルキル、 $-(C_1-C_3)$ アルキルから独立して選択される1-3の基で置換されていてもよいフェニル、メチルで置換されていてもよいフラニル及びピリジニルから独立して選択され；

R^3 は、 H 、 $-OCH_3$ 、 $-NO_2$ 、ハロ、フェニル、 $-SCH_3$ 、 $-O$ -フェニル、 $-(C_1-C_3)$ アルキル、モルホリニル、 $-CF_3$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_3)$ アルキルで置換されていてもよいピペリジニル及び $-(C_1-C_3)$ アルキルで置換されていてもよい $-(C_1-C_3)$ アルキル-ピペリジニル；シクロヘキシル； $-(C_1-C_3)$ アルキル- $N(CH_3)_2$ ； $-(C_1-C_6)$ アルキル；シクロペンチル；フェニルで置換されていてもよいピペリジニル； $-(C_1-C_3)$ アルキル-モルホリニル； $-CH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-CH_2-NH_2$ 、ピペリジニル又はピロリジニルで置換されていてもよいピペリジニル；3,4-ジヒドロイソキノリニル；フェニルで置換されていてもよいシクロプロピル；メチルで置換されていてもよいピロリジニル； $-CH_3$ で置換されていてもよい $-CH_2$ -ピロリジニル； $-(C_1-C_3)$ アルキル、 $-C(O)-(C_1-C_3)$ アルキル、又は $-C(O)C(CH_3)_3$ で置換されていてもよい $-(C_1-C_3)$ アルキル-ピペリジニル；及び-シクロペンチル-フェニル；から独立して選択される1-3の基で置換されていてもよい $-(C_1-C_3)$ アルキル-フェニルから選択され；

R^4 は H 又は $-(C_1-C_3)$ アルキルであり、

あるいは R^3 及び R^4 は、それらが結合している窒素原子と共に、ジヒドロイソキノリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピロチジニル又はピペリジニルを形成し、ここで、該ピペリジニル、ピロリジニル及びピペリジニルはそれぞれ $-C(O)-CH_3$ 、 $-SO_2-C$

H_3 、ピペリジニル、ピロリジニル、フェニル、 $-(C_1-C_3)$ アルキル、又は $-CH_2-N$

H_2 で置換されていてもよく；

R^6 は H であり；

R^7 は H である。

【0027】

他の実施態様では、 R^3 は、 $-NO_2$ 、フェニル、 $-SCH_3$ 、モノホリニル、 $-O$ -フェニル、 $-CF_3$ 、 $-(C_1-C_3)$ アルキルで置換されていてもよいピペリジニル、及び $-(C_1-C_3)$ アルキルで置換されていてもよい $-(C_1-C_3)$ アルキル-ピペリジニルから独立して選択される1-3の基で置換された $-(C_1-C_6)$ アルキル-フェニルから選択される。

【0028】

式IIの化合物の他の実施態様では、 R^1 は OH である。

【0029】

式IIの化合物の他の実施態様では、 R^2 は CH_3 である。

【0030】

式IIの化合物の他の実施態様では、 R^2 は、1、2又は3のハロゲンで置換されていてもよいフェニルである。

【0031】

式IIの化合物の他の実施態様では、 R^2 はフラニル又はピリジニルである。

【0032】

式IIの化合物の他の実施態様では、 R^3 は、 $-(C_1-C_6)$ アルキルで置換されていてもよいピペリジニル又はモルホリニルで置換されていてもよい $-(C_1-C_6)$ アルキル-フェニルである。

【0033】

式IIの化合物の他の実施態様では、 R^3 は $-SO_2CH_3$ で置換されていてもよいピペリジニルである。

【0034】

式IIの化合物の他の実施態様では、 R^3 はフェニルで置換されていてもよい $-(C_3-C_6)$ シクロアルキルである。

【0035】

10

20

30

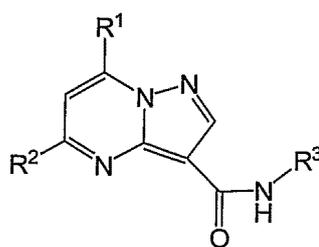
40

50

式 I I の化合物の他の実施態様では、 R^3 はフェニルで置換されていてもよいシクロプロパン又はシクロペンタンである。

【 0 0 3 6 】

他の実施態様では、式 I の化合物は、式 I I I :



III

10

のもの又はその薬学的に許容可能な塩であり、ここで、

R^1 は -OH 又は -OCH₃ であり；

R^2 は、-CH₃、ハロ、-CF₃、及び -OCH₃ から独立して選択される 1-3 の基で置換されていてもよいフェニル、-(C₁-C₃)アルキル、メチルで置換されていてもよいフラニル及びピリジニルから選択され；

R^3 は、-OCH₃、ハロ、フェニル、-S-CH₃、-O-フェニル、-CH₃、-CF₃、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₁-C₃)アルキルで置換されていてもよいピペリジニル、モルホリニル、及び-(C₁-C₃)アルキルで置換されていてもよい-CH₂-から独立して選択される 1-3 の基で置換されていてもよい-CH₂-フェニル；-(C₁-C₃)アルキルモルホリニル；-(C₁-C₃)アルキルで置換されていてもよい-(C₁-C₃)アルキル-ピペリジニル；-(C₁-C₃)アルキルで置換されていてもよい-ピペリジニル；-(C₁-C₃)アルキルで置換されていてもよい-(C₁-C₃)アルキル-ピペリジニル；-SO₂CH₃で置換されていてもよいピペリジニル、-(C₁-C₃)アルキルで置換されていてもよいから選択され；

20

R^5 は -C(O)(C₁-C₃)アルキル又は -C(O)O(C₁-C₃)アルキルである。

【 0 0 3 7 】

他の実施態様では、 R^3 は、フェニル、-S-CH₃、-O-フェニル、-CF₃、-(C₁-C₃)アルキルで置換されていてもよいピペリジニル、及び-(C₁-C₃)アルキルで置換されていてもよい-CH₂-ピペリジンから独立して選択される 1-3 の基で置換された-CH₂-フェニルである。

30

【 0 0 3 8 】

式 I I I の化合物の他の実施態様では、 R^1 は OH である。

【 0 0 3 9 】

式 I I I の化合物の他の実施態様では、 R^2 は CH₃ である。

【 0 0 4 0 】

式 I I I の化合物の他の実施態様では、 R^2 は、1、2 又は 3 のハロゲンで置換されていてもよいフェニルである。

40

【 0 0 4 1 】

式 I I I の化合物の他の実施態様では、 R^2 はフラニル又はピリジニルである。

【 0 0 4 2 】

式 I I I の化合物の他の実施態様では、 R^3 は、-CH₃ で置換されていてもよいピペリジニル又はモルホリニルで置換されていてもよい-CH₂-フェニルである。

【 0 0 4 3 】

式 I I I の化合物の他の実施態様では、 R^3 は -SO₂CH₃ で置換されていてもよいピペリジニルである。

【 0 0 4 4 】

式 I I I の化合物の他の実施態様では、 R^3 はフェニルで置換されていてもよい-(C₃

50

-C₆)シクロアルキルである。

【0045】

式IIIの化合物の他の実施態様では、R³はフェニルで置換されていてもよいシクロプロパン又はシクロペンタンである。

【0046】

本発明の他の側面は、式I、II又はIIIに記載の化合物と薬学的に許容可能な担体、賦形剤、又は希釈剤を含有する薬学的組成物に関する。

【0047】

本発明の他の側面は、細胞におけるCK2を阻害する方法であって、CK2の阻害が望まれる細胞を、式I、II又はIIIに記載の化合物、あるいは式I、II又はIIIに記載の化合物と薬学的に許容可能な担体、賦形剤、又は希釈剤を含有する薬学的組成物と接触させることを含む方法に関する。

10

【0048】

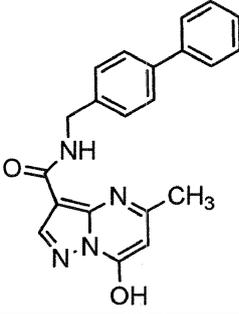
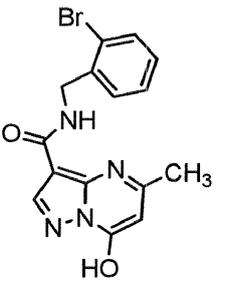
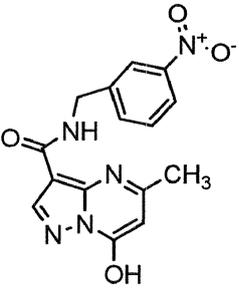
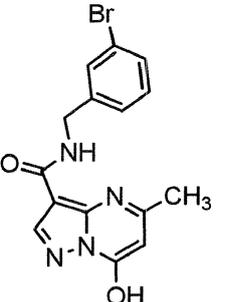
本発明の他の側面は、CK2に関連する疾患又は症状を治療する方法において、治療を必要とする患者に式I、II又はIIIに記載の化合物、あるいは式I、II又はIIIに記載の化合物と薬学的に許容可能な担体、賦形剤、又は希釈剤を含有する薬学的組成物を投与することを含む方法に関する。該疾患又は症状は癌、例えば卵巣癌、子宮頸癌、乳癌、結腸直腸癌、又は膠芽細胞腫である。

【0049】

表1は本発明の化合物の幾つかの例を示す。表1中の例は本発明の幾つかの実施態様を例証するものであり、本発明の範囲を決して限定するものではない。

20

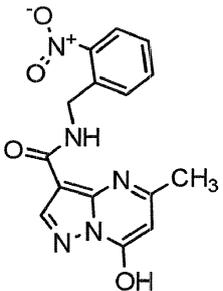
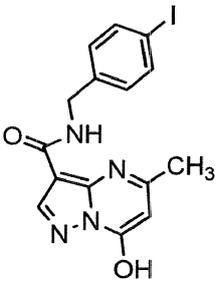
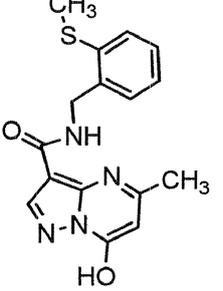
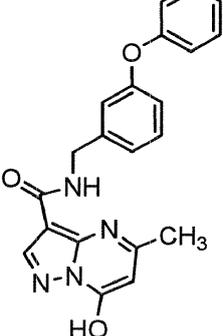
表1

| 化合物 番号 | 構造 | IUPAC名 | MS |
|-----------|---|--|-----|
| 1 |  | N-(ビフェニル 4-イルメチル)-7-ヒドロキシ-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 359 |
| 2 |  | N-[(2-ブロモフェニル)メチル]-7-ヒドロキシ-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 362 |
| 3 |  | 7-ヒドロキシ-5-メチル-N-[(3-ニトロフェニル)メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 328 |
| 4 |  | N-[(3-ブロモフェニル)メチル]-7-ヒドロキシ-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 362 |

10

20

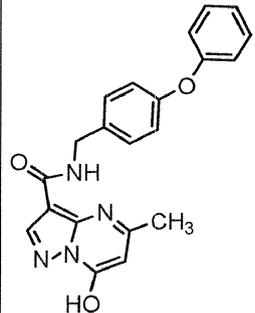
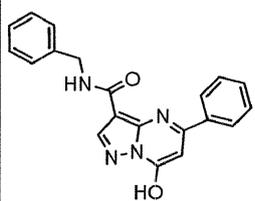
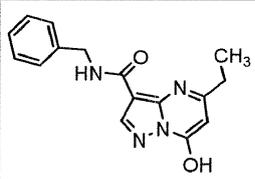
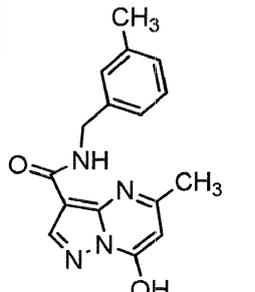
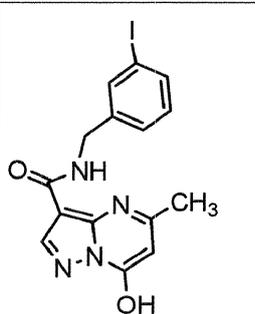
30

| 化合物 番号 | 構造 | IUPAC名 | MS |
|-----------|---|--|-----|
| 5 |  | 7-ヒドロキシ-5-メチル-N-[(2-ニトロフェニル)メチル]ピラゾロ [1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミ ド | 329 |
| 6 |  | 7-ヒドロキシ-N-[(4-ヨードフェニル)メチル]-5-メチルピラゾロ [1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミ ド | 409 |
| 7 |  | 7-ヒドロキシ-5-メチル-N-[[2-(メ チルチオ)フェニル]メチル]ピラゾ ロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサ ミド | 329 |
| 8 |  | 7-ヒドロキシ-5-メチル-N-[[3-(フ ェニルオキシ)フェニル]メチル]ピ ラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボ キサミド | 375 |

10

20

30

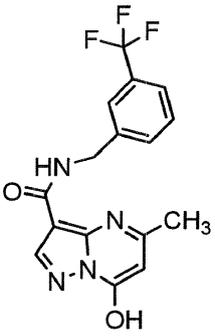
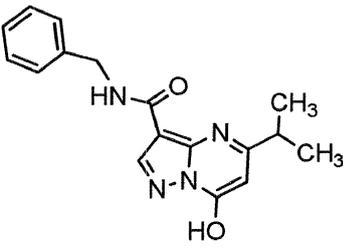
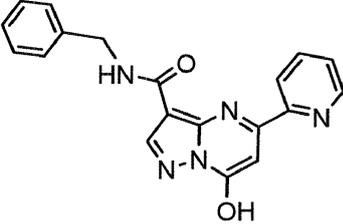
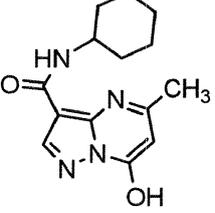
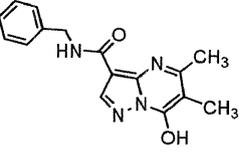
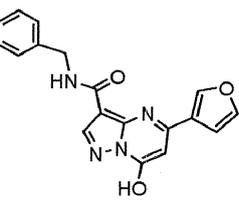
| 化合物番号 | 構造 | IUPAC名 | MS |
|-------|---|--|-----|
| 9 |  | 7-ヒドロキシ-5-メチル-N-[[4-(フェニルオキシ)フェニル]メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 375 |
| 10 |  | 7-ヒドロキシ-5-フェニル-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 345 |
| 11 |  | 5-エチル-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 297 |
| 12 |  | 7-ヒドロキシ-5-メチル-N-[(3-メチルフェニル)メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 297 |
| 13 |  | 7-ヒドロキシ-N-[(3-ヨードフェニル)メチル]-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 409 |

10

20

30

40

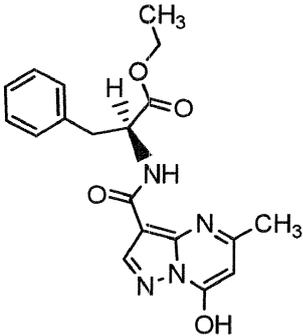
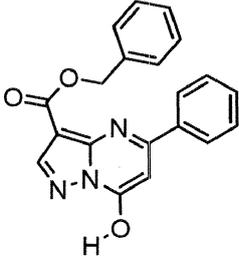
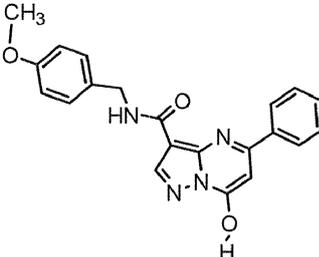
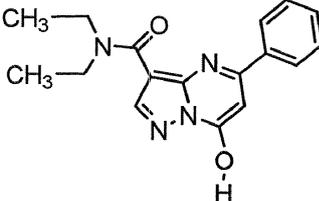
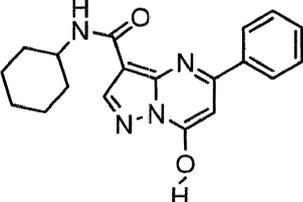
| 化合物 番号 | 構造 | IUPAC名 | MS |
|-----------|---|--|-----|
| 14 |  | 7-ヒドロキシ-5-メチル-N-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 351 |
| 15 |  | 7-ヒドロキシ-5-(1-メチルエチル)-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 311 |
| 16 |  | 7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)-5-ピリジン-2-イルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 346 |
| 17 |  | N-シクロヘキシル-7-ヒドロキシ-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 275 |
| 18 |  | 7-ヒドロキシ-5,6-ジメチル N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 297 |
| 19 |  | 5-フラン-3-イル-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 335 |

10

20

30

40

| 化合物 番号 | 構造 | IUPAC名 | MS |
|-----------|---|--|-----|
| 20 |  | N-[(7-ヒドロキシ-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)カルボニル]-L-フェニルアラニン酸エチル | 369 |
| 21 |  | 7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸フェニルメチル | 346 |
| 22 |  | 7-ヒドロキシ-N-{[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル}-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 375 |
| 23 |  | N,N-ジエチル 7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 311 |
| 24 |  | N-シクロヘキシル-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 337 |

10

20

30

40

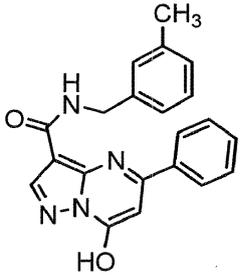
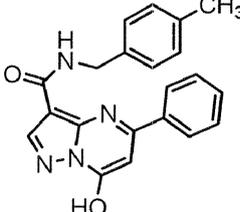
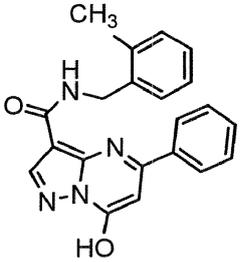
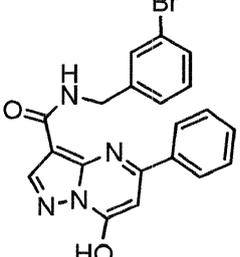
| 化合物 番号 | 構造 | IUPAC名 | MS |
|-----------|----|---|-----|
| 25 | | N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 340 |
| 26 | | N-エチル-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 283 |
| 27 | | 5-フェニル-3-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール | 400 |
| 28 | | N-シクロペンチル-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 323 |
| 29 | | 7-ヒドロキシ-N-[[2-(メチルオキシ)フェニル]メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 375 |

10

20

30

40

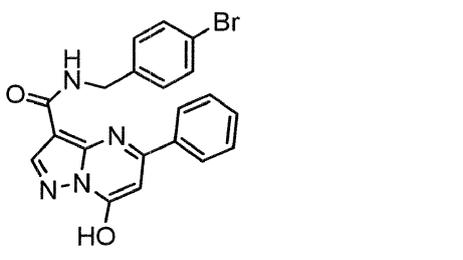
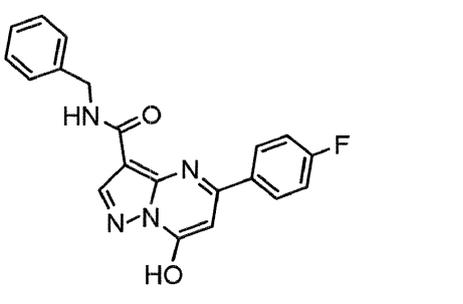
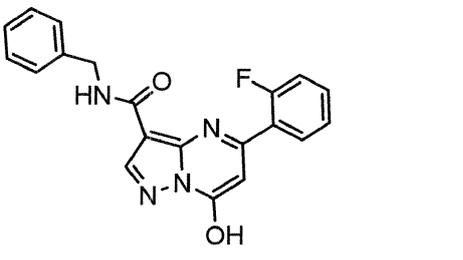
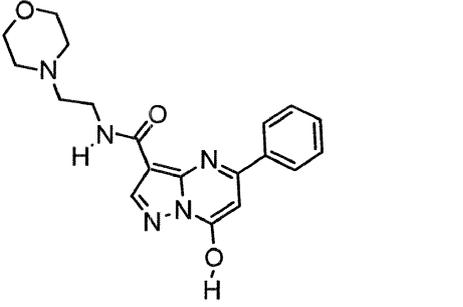
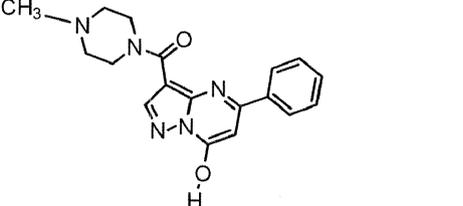
| 化合物 番号 | 構造 | IUPAC名 | MS |
|-----------|---|---|-----|
| 30 |  | 7-ヒドロキシ-N-[(3-メチルフェニル)メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 359 |
| 31 |  | 7-ヒドロキシ-N-[(4-メチルフェニル)メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 359 |
| 32 |  | 7-ヒドロキシ-N-[(2-メチルフェニル)メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 359 |
| 33 |  | N-[(2-ブロモフェニル)メチル]-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 424 |
| 34 |  | N-[(3-ブロモフェニル)メチル]-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 424 |

10

20

30

40

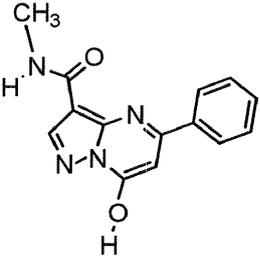
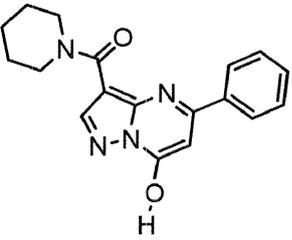
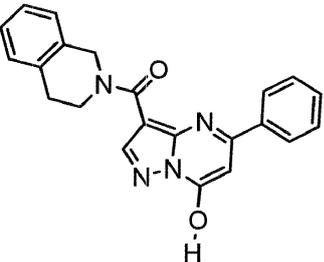
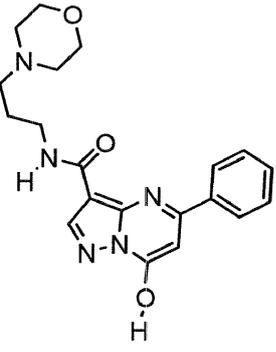
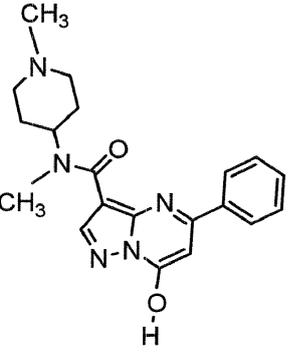
| 化合物 番号 | 構造 | IUPAC名 | MS |
|-----------|---|--|-----|
| 35 |  | N-[(4-ブロモフェニル)メチル]-7- ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ [1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミ ド | 424 |
| 36 |  | 5-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロ キシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ [1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミ ド | 363 |
| 37 |  | 5-(2-フルオロフェニル)-7-ヒドロ キシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ [1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミ ド | 363 |
| 38 |  | 7-ヒドロキシ-N-(2-モルホリン-4- イルエチル)-5-フェニルピラゾロ [1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミ ド | 368 |
| 39 |  | 3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カ ルボニル]-5-フェニルピラゾロ [1,5-a]ピリミジン-7-オール | 338 |

10

20

30

40

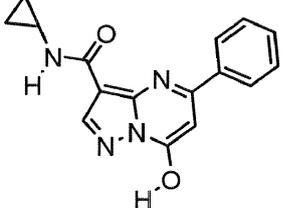
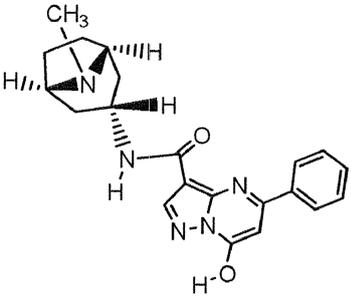
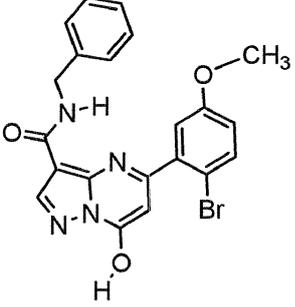
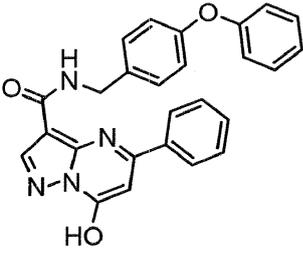
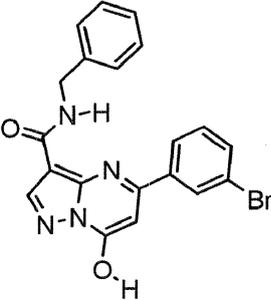
| 化合物 番号 | 構造 | IUPAC名 | MS |
|-----------|---|--|-----|
| 40 |  | 7-ヒドロキシ-N-メチル-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 269 |
| 41 |  | 5-フェニル-3-(ピペリジン-1-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール | 323 |
| 42 |  | 3-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イルカルボニル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール | 371 |
| 43 |  | 7-ヒドロキシ-N-(3-モルホリン-4-イルプロピル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 382 |
| 44 |  | 7-ヒドロキシ-N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 366 |

10

20

30

40

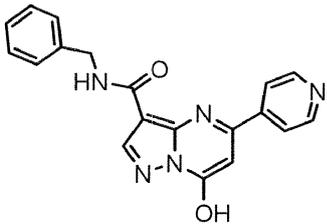
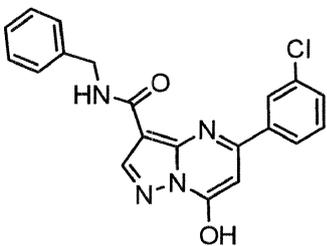
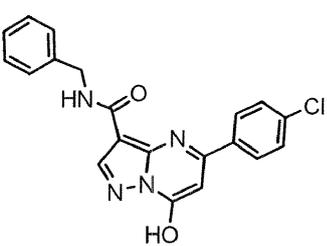
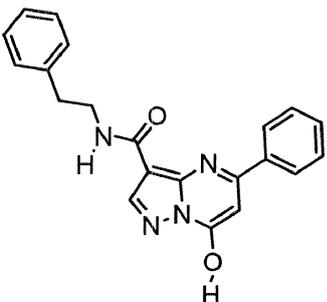
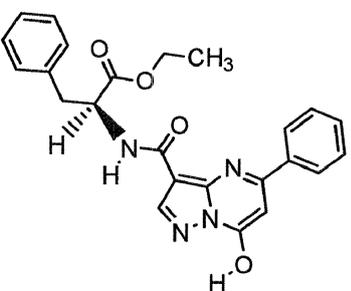
| 化合物 番号 | 構造 | IUPAC名 | MS |
|-----------|---|--|-----|
| 45 |  | N-シクロプロピル-7-ヒドロキシ -5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミ ジン-3-カルボキサミド | 295 |
| 46 |  | 7-ヒドロキシ-N-[(3-エンド)-8-メ チル-8-アザビシクロ[3.2.1]oct-3- イル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド | 377 |
| 47 |  | 5-[2-ブromo-5-(メチルオキシ)フェ ニル]-7-ヒドロキシ-N-(フェニル メチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジ ン-3-カルボキサミド | 454 |
| 48 |  | 7-ヒドロキシ-5-フェニル -N-[[4-(フェニルオキシ)フェニル] メチル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジ ン-3-カルボキサミド | 437 |
| 49 |  | 5-(3-ブromoフェニル)-7-ヒドロキ シ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ [1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミ ド | 424 |

10

20

30

40

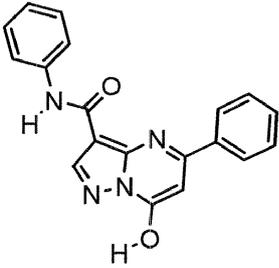
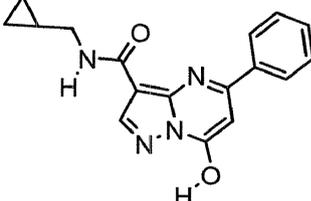
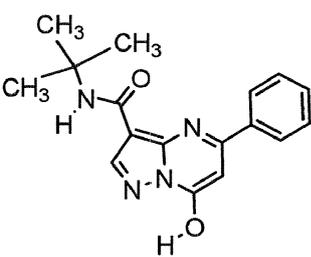
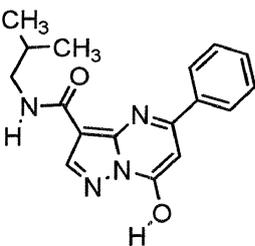
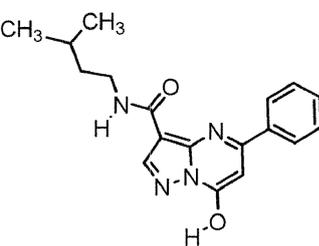
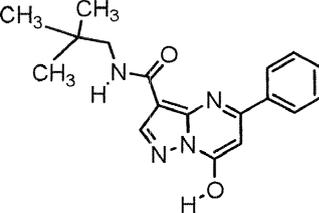
| 化合物 番号 | 構造 | IUPAC名 | MS |
|-----------|--|---|-----|
| 50 |  | 7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)-5-ピリジン-4-イルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 346 |
| 51 |  | 5-(3-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 380 |
| 52 |  | 5-(4-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 380 |
| 53 |  | 7-ヒドロキシ-5-フェニル-N-(2-フェニルエチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 359 |
| 54 | <p style="text-align: center;">キラル</p>  | N-[(7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)カルボニル]-L-フェニルアラニン酸エチル | 431 |

10

20

30

40

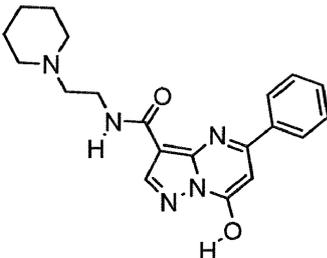
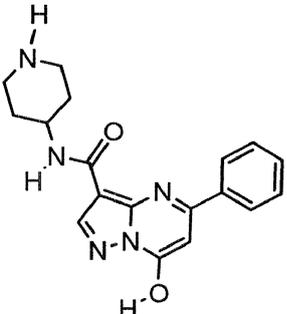
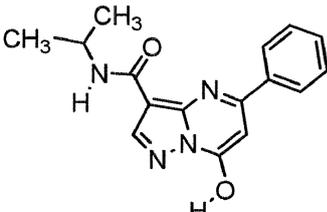
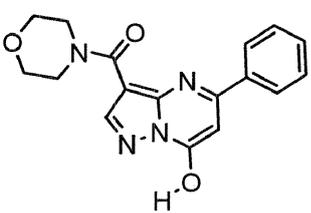
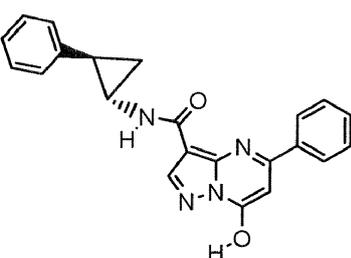
| 化合物 番号 | 構造 | IUPAC名 | MS |
|-----------|---|---|-----|
| 55 |  | 7-ヒドロキシ-N,5-ジフェニルピ ラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボ キサミド | 331 |
| 56 |  | N-(シクロプロピルメチル)-7-ヒド ロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド | 309 |
| 57 |  | N-(1,1-ジメチルエチル)-7-ヒドロ キシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピ リミジン-3-カルボキサミド | 311 |
| 58 |  | 7-ヒドロキシ-N-(2-メチルプロピ ル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピ リミジン-3-カルボキサミド | 311 |
| 59 |  | 7-ヒドロキシ-N-(3-メチルブチ ル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピ リミジン-3-カルボキサミド | 325 |
| 60 |  | N-(2,2-ジメチルプロピル)-7-ヒド ロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド | 325 |

10

20

30

40

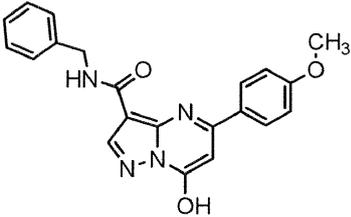
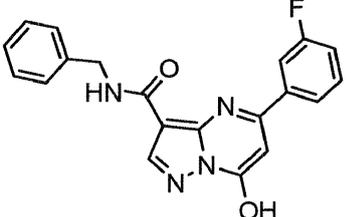
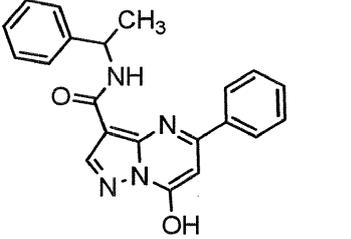
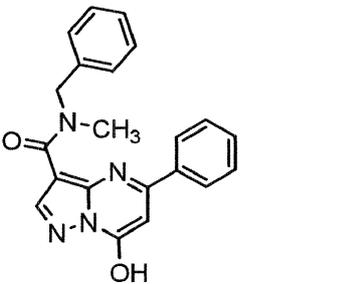
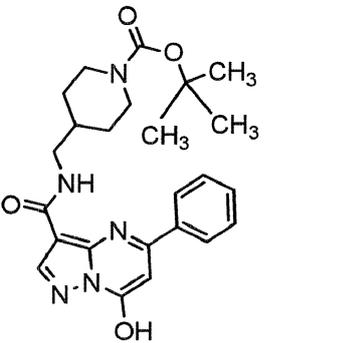
| 化合物 番号 | 構造 | IUPAC名 | MS |
|-----------|---|--|-----|
| 61 |  | 7-ヒドロキシ-5-フェニル-N-(2-ピ ペリジン-1-イルエチル)ピラゾロ [1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミ ド | 366 |
| 62 |  | 7-ヒドロキシ-5-フェニル-N-ピペ リジン-4-イルピラゾロ[1,5-a]ピリ ミジン-3-カルボキサミド | 338 |
| 63 |  | 7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾ ロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサ ミド | 255 |
| 64 |  | 7-ヒドロキシ-N-(1-メチルエチ ル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピ リミジン-3-カルボキサミド | 297 |
| 65 |  | 3-(モルホリン-4-イルカルボニ ル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピ リミジン-7-オール | 325 |
| 66 |  | 7-ヒドロキシ-5-フェニル -N-[(1S,2R)-2-フェニルシクロプ ロピル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジ ン-3-カルボキサミド | 371 |

10

20

30

40

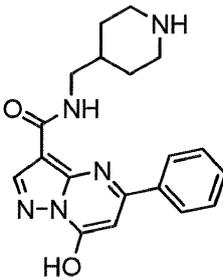
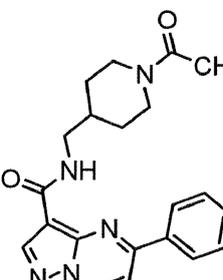
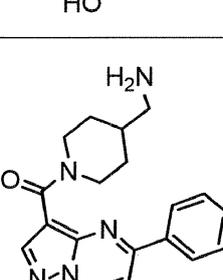
| 化合物番号 | 構造 | IUPAC名 | MS |
|-------|---|--|-----|
| 67 |  | 7-ヒドロキシ-5-[4-(メチルオキシ)フェニル]-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 375 |
| 68 |  | 5-(3-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 363 |
| 69 |  | 7-ヒドロキシ-5-フェニル-N-(1-フェニルエチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 359 |
| 70 |  | 7-ヒドロキシ-N-メチル-5-フェニル-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 359 |
| 71 |  | 4-({[(7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)カルボニル]アミノ}メチル)ピペリジン-1-カルボン酸1,1-ジメチルエチル | 452 |

10

20

30

40

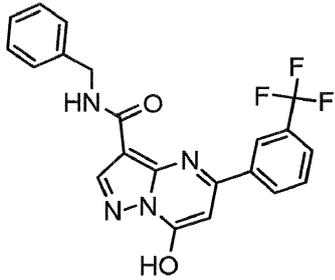
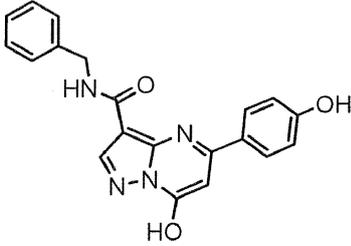
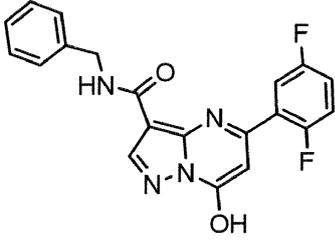
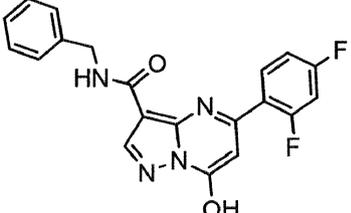
| 化合物 番号 | 構造 | IUPAC名 | MS |
|-----------|---|--|-----|
| 72 |  | 7-ヒドロキシ-5-フェニル-N-(ピペリジン-4-イルメチル)ピラゾロ [1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミ ド | 352 |
| 73 |  | 7-ヒドロキシ-5-フェニル-N-(ピロ リジン-3-イルメチル)ピラゾロ [1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミ ド | 338 |
| 74 |  | N-[(1-アセチルピペリジン-4-イ ル)メチル]-7-ヒドロキシ-5-フェニ ルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カ ルボキサミド | 394 |
| 75 |  | 3-[[4-(アミノメチル)ピペリジン -1-イル]カルボニル]-5-フェニルピ ラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール | 352 |

10

20

30

40

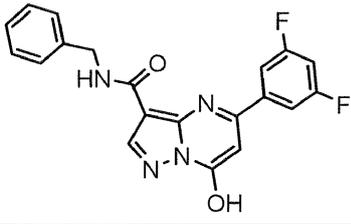
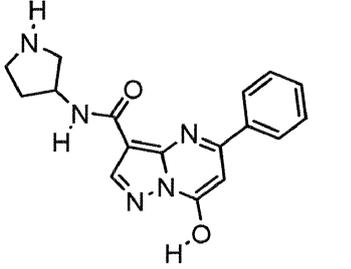
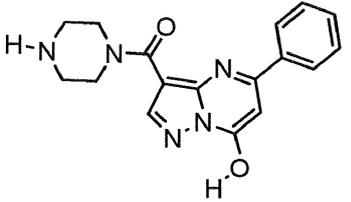
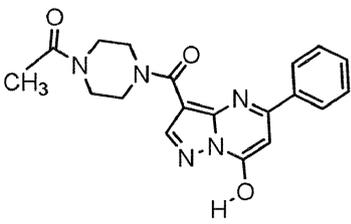
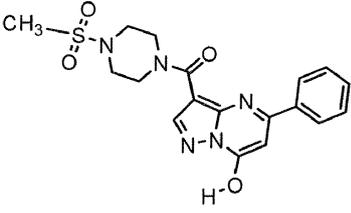
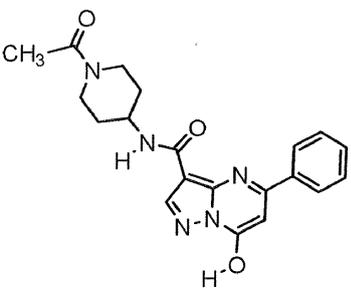
| 化合物 番号 | 構造 | IUPAC名 | MS |
|-----------|---|---|-----|
| 76 |  | 7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 413 |
| 77 |  | 7-ヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 361 |
| 78 |  | 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 398 |
| 79 |  | 5-(2,5-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 381 |
| 80 |  | 5-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 381 |

10

20

30

40

| 化合物番号 | 構造 | IUPAC名 | MS |
|-------|---|---|-----|
| 81 |  | 5-(3,5-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 381 |
| 82 |  | 7-ヒドロキシ-5-フェニル-N-ピロリジン-3-イルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 324 |
| 83 |  | 5-フェニル-3-(ピペラジン-1-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール | 324 |
| 84 |  | 3-[(4-アセチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール | 366 |
| 85 |  | 3-[[4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール | 402 |
| 86 |  | N-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 380 |

10

20

30

40

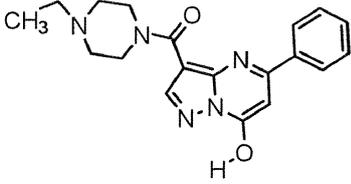
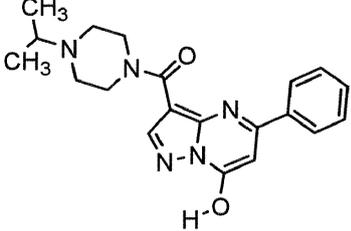
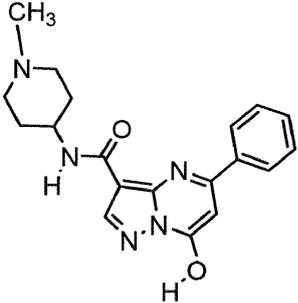
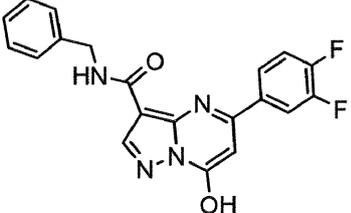
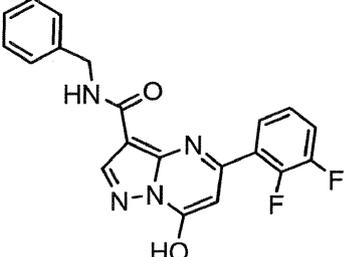
| 化合物番号 | 構造 | IUPAC名 | MS |
|-------|----|---|-----|
| 87 | | 7-ヒドロキシ-N-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 416 |
| 88 | | 7-ヒドロキシ-N-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 366 |
| 89 | | 7-ヒドロキシ-N-(1-メチルピロリジン-3-イル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 338 |
| 90 | | 7-ヒドロキシ-N-[(2-モルホリン-4-イルフェニル)メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 430 |
| 91 | | 7-ヒドロキシ-N-[1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 402 |

10

20

30

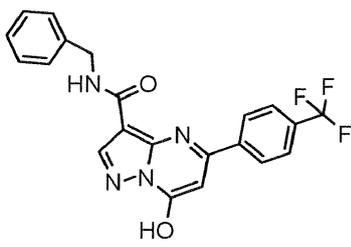
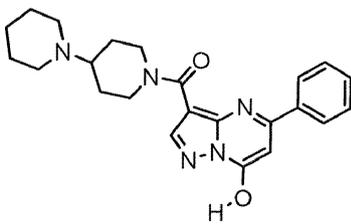
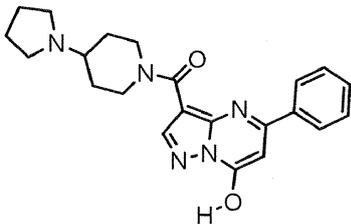
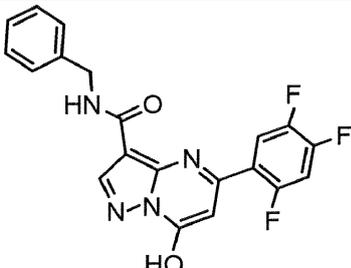
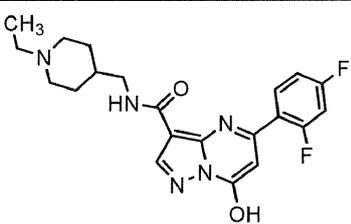
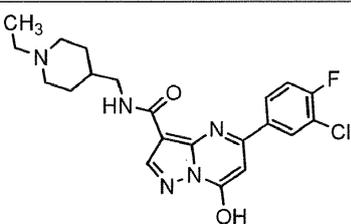
40

| 化合物 番号 | 構造 | IUPAC名 | MS |
|-----------|---|---|-----|
| 92 |  | 3-[(4-エチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール | 352 |
| 93 |  | 3-[[4-(1-メチルエチル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール | 366 |
| 94 |  | 7-ヒドロキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 352 |
| 95 |  | 5-(3,4-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 381 |
| 96 |  | 5-(2,3-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 381 |

10

20

30

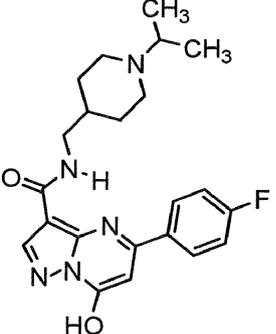
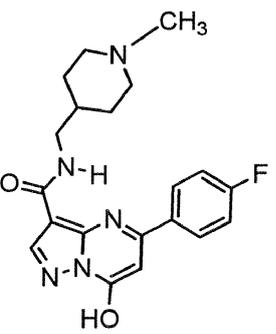
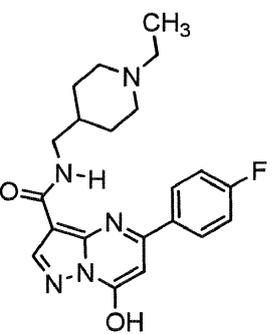
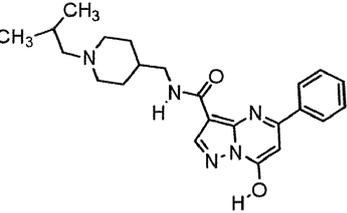
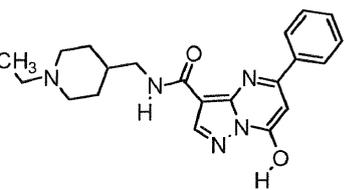
| 化合物番号 | 構造 | IUPAC名 | MS |
|-------|---|---|-----|
| 97 |  | 7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 413 |
| 98 |  | 3-(1,4'-ビペリジン 1'-イルカルボニル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール | 406 |
| 99 |  | 5-フェニル-3-[(4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル)カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール | 392 |
| 100 |  | 7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)-5-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 399 |
| 101 |  | 5-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[(1-エチルピペリジン-4-イル)メチル]-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 416 |
| 102 |  | 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-[(1-エチルピペリジン-4-イル)メチル]-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 432 |

10

20

30

40

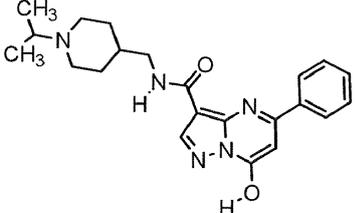
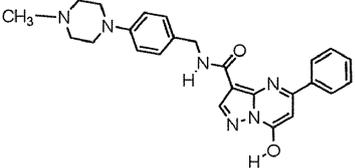
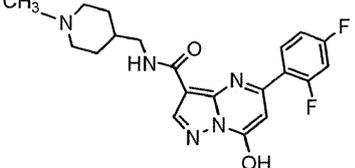
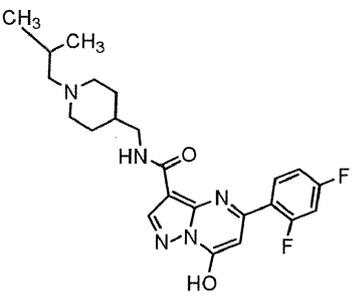
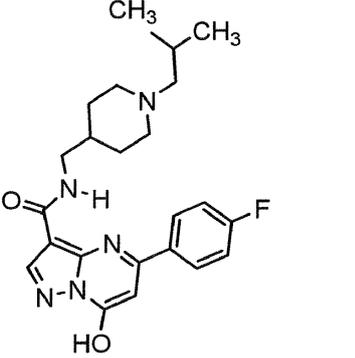
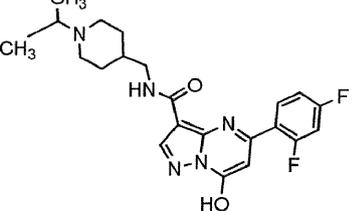
| 化合物 番号 | 構造 | IUPAC名 | MS |
|-----------|---|--|-----|
| 103 |  | 5-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-[[1-(1-メチルエチル)ピペリジン-4-イル]メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 412 |
| 104 |  | 5-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 384 |
| 105 |  | N-[(1-エチルピペリジン-4-イル)メチル]-5-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 398 |
| 106 |  | 7-ヒドロキシ-N-[[1-(2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル]メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 408 |
| 107 |  | N-[(1-エチルピペリジン-4-イル)メチル]-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 380 |

10

20

30

40

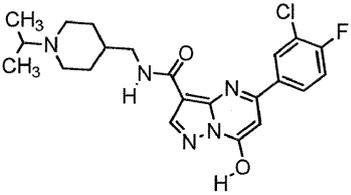
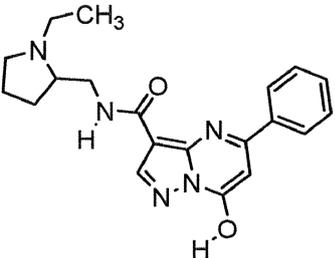
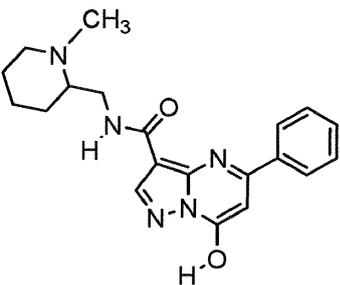
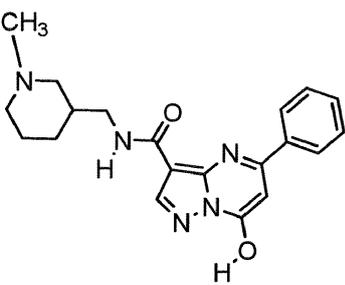
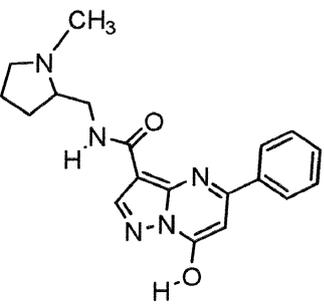
| 化合物 番号 | 構造 | IUPAC名 | MS |
|-----------|---|--|-----|
| 108 |  | 7-ヒドロキシ-N-[[1-(1-メチルエチル)ピペリジン-4-イル]メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 394 |
| 109 |  | 7-ヒドロキシ-N-[[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 442 |
| 110 |  | 5-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 402 |
| 111 |  | 5-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-[[1-(2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル]メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 444 |
| 112 |  | 5-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-[[1-(2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル]メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 426 |
| 113 |  | 5-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-[[1-(1-メチルエチル)ピペリジン-4-イル]メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 430 |

10

20

30

40

| 化合物 番号 | 構造 | IUPAC名 | MS |
|-----------|---|--|-----|
| 114 |  | 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-[[1-(1-メチルエチル)ピペリジン-4-イル]メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 446 |
| 115 |  | N-[(1-エチルピロリジン-2-イル)メチル]-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 366 |
| 116 |  | 7-ヒドロキシ-N-[(1-メチルピペリジン-2-イル)メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 366 |
| 117 |  | 7-ヒドロキシ-N-[(1-メチルピペリジン-3-イル)メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 366 |
| 118 |  | 7-ヒドロキシ-N-[(1-メチルピロリジン-2-イル)メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 352 |

10

20

30

40

| 化合物番号 | 構造 | IUPAC名 | MS |
|-------|----|---|-----|
| 119 | | 5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 418 |
| 120 | | 7-ヒドロキシ-N-[(1-メチルピロリジン-3-イル)メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 352 |
| 121 | | 7-ヒドロキシ-N-[[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 443 |
| 122 | | 7-ヒドロキシ-N-[[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド | 443 |

【 0 0 5 0 】

略語及び定義

次の略語及び用語は明細書全体を通して、示した意味を有する：

10

20

30

40

| 略語 | 意味 | |
|------------|---------------------------|----|
| Ac | アセチル | |
| ℃ | 摂氏温度 | |
| CBZ | カルボベンゾキシ=ベンジルオキシカルボニル | |
| D | 二重線 | |
| DIPEA | <i>N,N</i> -ジイソプロピルエチルアミン | 10 |
| DMF | <i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド | |
| DMSO | ジメチルスルホキシド | |
| EI | 電子衝撃イオン化 | |
| Et | エチル | |
| G | グラム | |
| GC | ガスクロマトグラフィー | |
| H 又は hr | 時間 | 20 |
| HOAc | 酢酸 | |
| HOBt | ヒドロキシベンゾトリアゾール | |
| HPLC | 高圧液体クロマトグラフィー | |
| L 又は L | リットル | |
| M | モル濃度 | |
| M | 多重線 | |
| Me | メチル | 30 |
| Mesyl | メタンスルホニル | |
| Mg 又は mg | ミリグラム | |
| MHz | メガヘルツ(周波数) | |
| Min | 分 | |
| mL | ミリリットル | |
| mM | ミリモル濃度 | 40 |
| Mmol | ミリモル | |
| Mol 又は mol | モル | |

| 略語 | 意味 | |
|------------------|---------------------------|----|
| MS | 質量スペクトル解析 | |
| MTBE | メチル t-ブチルエーテル | |
| N | 規定又は規定度 | |
| NBS | <i>N</i> -ブロモスクシンイミド | 10 |
| NCS | <i>N</i> -クロロスクシンイミド | |
| NM | ナノモル濃度 | |
| NMO | <i>N</i> -メチルモルホリンオキシド | |
| NMR | 核磁気共鳴分光法 | |
| Ph | フェニル | |
| PhOH | フェノール | |
| PPTS | <i>p</i> -トルエンスルホン酸ピリジニウム | 20 |
| Q | 四重線 | |
| RT 又は rt | 室温 | |
| Sat'd | 飽和 | |
| S | 一重線 | |
| t | 三重線 | |
| TFA | トリフルオロ酢酸 | |
| THF | テトラヒドロフラン | 30 |
| TMOF | オルトギ酸トリメチル | |
| TMS | トリメチルシリル | |
| Tosyl | <i>p</i> -トルエンスルホニル | |
| uL | マイクロリットル | |
| uM | マイクロモル | |
| LS/MSD | あるタイプの液体クロマトグラフィー質量分析器 | 40 |
| PPh ₃ | トリフェニルホスフィン | |

【 0 0 5 1 】

定義

本明細書で使用される場合、以下の単語及び語句は、一般に、それが用いられている文脈から別な意味が示されているか、又はそれらが異なることを意味すると明示的に定義されている場合を除き、以下に記載の意味を有するものとする。

【 0 0 5 2 】

符号「-」は単結合、「=」は二重結合、「≡」は三重結合を意味し、「

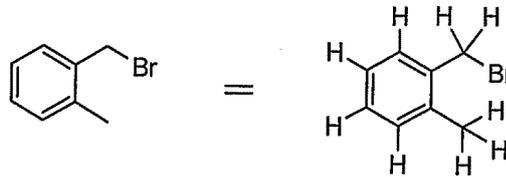
」は単結合又は二重結合を意味する。基が、その親式から離れて示される場合、基をその親構造式から分けるために、記号「



」が、理論的に切断された結合端で使用される。

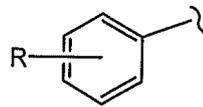
【0053】

化学構造が示されもしくは記載されている場合、別段の明示の定義がない限り、全ての炭素は、4の価数に適合する水素置換を有していると仮定される。例えば、以下の左手側の概略図の構造には9個の水素が存在している。その9個の水素は右手の構造中では示されている。しばしば、構造中の特定の原子は、例えば-CH₂CH₂-のように、置換基(明示的に定義された水素)として水素(一又は複数)を有しているとテキストの式には記載される。上述の記載法は他の複雑な構造の記述を簡潔で簡単にするために化学分野において一般的なものとして当業者には理解される。



【0054】

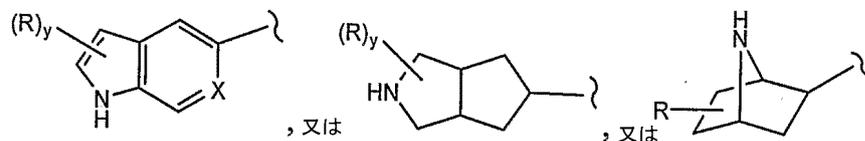
例えば、式：



中におけるように、基「R」が、環系上に「浮遊する」ように示されている場合、別段の定義がない限り、置換基「R」は、環系の何れかの原子上に存在し得、安定な構造が形成される限り、環原子の一からの、示され、含まれ、又は明示的に定義された水素の置換が想定される。

【0055】

例えば、式：



中におけるように、基「R」が、縮合環系上に浮遊するように示されている場合、別段の定義がない限り、置換基「R」は、縮合環系の何れかの原子上に存在し得、安定な構造が

10

20

30

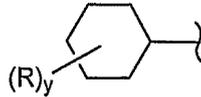
40

50

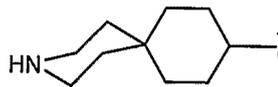
形成される限り、環原子の一からの、示され(例えば、上の式中では-NH-)、意味され(例えば、水素が示されていないが存在していることが理解される上記の式中におけるように)、明示的に定義された(例えば、上記式では、「X」は=C H-に等しい)水素の置換が想定される。示されている例では、「R」基は、縮合環系の5員又は6員の環上に存在し得る。上に示した式では、yが例えば2である場合、2個の「R」が、環系の任意の2個の原子上に位置し得、この場合にも、それぞれ、環上での、示され、意味され、又は明示的に定義された水素の置換が想定される。

【0056】

例えば式：



中で示されているように(式中、この例では、「y」は1よりも多くてもよい)、基「R」が、飽和炭素を含む環系上に存在するように示され、それぞれ、環上に現に示され、意味され、又は明示的に定義された水素が置換されていることが想定される場合、別段の定義がない限り、生じる構造が安定であるならば、2個の「R」は同じ炭素上に存在することができる。簡単な例では、Rがメチル基であるとき、示された環の炭素(「環状」炭素)上にジェミナルなジメチルが存在し得る。別の例では、同じ炭素上の2個のRが、その炭素を含んで、環を形成し、例えば、次式



におけるように、示された環と共にスピロ環(「スピロシクリル」基)構造を作ることができる。

「(C₁-C₆)アルキル」は、C₁-C₆の直鎖又は分枝状構造及びその組合せを含むものである。例えば、「C₆アルキル」は、n-ヘキシル、イソ-ヘキシルなどを意味する。(C₁-C₆)アルキルは、(C₁-C₃)アルキルを含むものである。(C₁-C₆)アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、s-ブチル、t-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシルなどが含まれる。本願では、アルキルは、アルカニル、アルケニル、及びアルキニル残基(及びその組合せ)を意味する；ビニル、アリル、イソプレニル等を含むものである。よって、特定数の炭素を有するアルキル残基の名が挙げられている場合、その数の炭素を有する全ての幾何異性体が包含されるものである；よって、例えば、「ブチル」又は「C₄アルキル」は、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、t-ブチル、イソブテニル及びブト-2-インイル基が含まれることを意味し、例えば「プロピル」又は「C₃アルキル」はそれぞれn-プロピル、プロペニル及びイソプロピルを含む。

【0057】

「(C₃-C₁₀)シクロアルキル」は約3から10の炭素原子を含む非芳香族単環又は多環式環系を意味する。(C₃-C₁₀)シクロアルキルは(C₅-C₆)シクロアルキルを含むものである。単環式シクロアルキルの非限定的な例には、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチル等が含まれる。多環式シクロアルキルの非限定的な例には、1-デカリン、ノルボルニル、アダマンチル等が含まれる。シクロアルキルは縮合又は架橋環系又はスピロ環系でありうる。

【0058】

10

20

30

40

50

「アルキレン」は、アルキルのサブセットで、炭素及び水素原子のみからなり、不飽和を含まず、1から6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖の二価基を意味し、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、n-ブチレンなどである。アルキレンは、アルキルと同じ残基を意味するが、2箇所の結合位置を有し、特に完全に飽和している。アルキレンの例には、エチレン(-CH₂CH₂-)、プロピレン(-CH₂CH₂CH₂-)、及びジメチルプロピレン(-CH₂C(CH₃)₂CH₂-)が含まれる。

【0059】

「アルキリデン」は、アルキルのサブセットで、炭素及び水素原子のみからなり、2から6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖の不飽和二価基を意味し、例えば、エチリデン、プロピリデン、n-ブチリデンなどである。アルキリデンは、アルキルと同じ残基を意味するが、2箇所の結合位置、特に二重結合不飽和を有する。存在する不飽和には、少なくとも1個の二重結合が含まれる。

10

【0060】

「アルキリジン」は、炭素及び水素原子のみからなり、2から10個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖の不飽和二価基を意味し、例えば、プロピリド-2-イニル、n-ブチリド-1-イニルなどである。アルキリジンは、アルキルのサブセットで、アルキルと同じ残基を意味するが、2個の結合位置、特に三重結合不飽和を有する。存在する不飽和は、少なくとも1個の三重結合を有する。

【0061】

上記の基「アルキレン」、「アルキリデン」及び「アルキリジン」の何れかは、場合によって置換されている場合、それ自体不飽和を含むアルキル置換を含んでいてもよい。例えば、2-(2-フェニルエチニル-ブタ-3-エニル)-ナフタレン(IUPAC名)は、前記の基の2位にビニル置換基を有するn-ブチリド-3-イニル基を含む。

20

【0062】

「(C₁-C₆)アルコキシ」は、「(C₁-C₆)アルキル」が上に定義した通りである基O-(C₁-C₆)アルキルを意味する。「(C₁-C₆)アルコキシ」は(C₁-C₃)アルコキシを含むものである。例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなどが含まれる。

【0063】

「(C₅-C₁₀)アリール」は、一価の5員から10員の単環又は多環式環を意味し、ここで、単環式環は芳香族性で、多環式環中の環の少なくとも一つが芳香属性である。「(C₅-C₁₀)アリール」は「(C₅-C₆)アリール」を含むものである。アリールの代表的な非限定的例には、フェニル、ナフチル、及びインダニルなどが含まれる。

30

【0064】

「アリールアルキル」は、上に定義したアリール部分が、アルキレン、アルキリデン又はアルキリジン基の一つを介して親構造に結合している残基を意味する。非限定的例には、ベンジル、フェネチル、フェニルビニル、フェニルアリルなどが含まれる。

【0065】

「-(C₁-C₆)アルキル-(C₅-C₁₀)アリール」は、(C₁-C₆)アルキレン基を介して親構造に結合した(C₅-C₁₀)アリール部分を意味するものである。例には、ベンジル、フェネチルなどが含まれる。

40

【0066】

幾つかの例では、当業者には理解されるように、芳香族系上の2つの隣接する基は互いに縮合して環構造を形成することができる。縮合環構造はヘテロ原子を含んでいてもよく、一又は複数の基で置換されていてもよい。また、そのような縮合基の飽和炭素(つまり、飽和環構造)は2つの置換基を含むことができる。

【0067】

「縮合多環」又は「縮合環系」とは、架橋又は縮合した環を含む多環系；すなわち、2つの環がその環構造中に1個を越える共有原子を有している場合を意味する。この出願では、縮合多環及び縮合環系は非芳香族及び芳香族系を含む。必ずしもそうではないが、典

50

型的には、縮合多環は、例えばナフタレン又は1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフタレンのように、隣接原子群を共有している。スピロ環系は、この定義によると縮合多環ではないが、本発明の縮合多環系はそれ自体が、縮合多環の単一の環原子を介してそれに結合するスピロ環を有していてもよい。

【0068】

「ハロゲン」又は「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味する。「ハロアルキル」及び「ハロアリアル」は一般には一又は複数のハロゲンでそれぞれ置換されたアルキル及びアリアル基を意味する。「ハロアルキル」の非限定的な例には、 $-CH_2F$ 、 $-CHCl_2$ 又は $-CF_3$ が含まれる。

【0069】

「ヘテロ原子」は、O、S、N又はPを意味する。

【0070】

「(4-10員)ヘテロシクロアルキル」は、炭素原子と、窒素、リン、酸素及び硫黄から選択される1から5のヘテロ原子からなる安定な4員から10員の環置換基を意味する。本発明の目的では、ヘテロシクロアルキル置換基は単環式又は多環式環系であり得、これは縮合又は架橋環系並びにスピロ環系を含み得る。

【0071】

「(5-10員)ヘテロアリアル」は、炭素原子と、窒素、リン、酸素及び硫黄から選択される1から5のヘテロ原子からなる安定な5員から10員の環置換基を意味する。本発明の目的では、ヘテロアリアル置換基は単環式又は多環式環系であり得、これは縮合又は架橋環系並びにスピロ環系を含み得る。

【0072】

上記ヘテロアリアル及びヘテロシクロアルキル置換基において、窒素、リン、炭素又は硫黄原子は場合によっては様々な酸化状態まで酸化され得る。特定の例では、基-S(O)₀₋₂はそれぞれ-S-(スルフィド)、-S(O)-(スルホキシド)、及び-SO₂-(スルホン)を意味する。簡便には、窒素、特に必ずしも排他的ではないが、環の芳香族窒素として定義されるものは、その対応するN-オキシド型を含むことを意味するが、特定の例では明示的にそのように定義されてはいない。よって、例えばピリジル環を有する本発明の化合物に対しては；対応するピリジル-N-オキシドは本発明の他の化合物として含まれ得ることを意味する。また、環窒素原子は場合によっては第四級化され得；環置換基は部分的に又は完全に飽和しているか又は芳香族性であり得る。

【0073】

(4-10員)ヘテロシクロアルキルと(5-10員)ヘテロアリアル基の非限定的な例には、これらに限られないが、アゼチジニル、アクリジニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル、カルバゾイル、シノリニル、ジオキサラニル、インドリジニル、ナフチリジニル、ペルヒドロアゼピニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラゾリル、テトラヒドロイソキノリル、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、ピロリル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリル、チアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、キヌクリジニル、イソチアゾリジニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、キノリル、イソキノリル、デカヒドロイソキノリル、ベンズイミダゾリル、チアジアゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、フリル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、チエニル、ベンゾチエリイル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、ジオキサホスホ

10

20

30

40

50

ラニル、オキサジアゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、及びテトラヒドロキノリニルが含まれる。

【0074】

(5-10員)ヘテロアリール基の代表的な例には、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンズジオキサソリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、及びフロピリジニルが含まれる。縮合、架橋、及びスピロ部分がまたこの定義の範囲内に含まれる。

10

【0075】

基が「-(C₁-C₆)アルキル-(4-10員)ヘテロシクロアルキル」と称される場合、ヘテロシクロアルキルはアルキレン、アルキリデン、又はアルキリジン基の一つを介して親構造に結合している。例には、(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル、(モルホリン-4-イル)メチル、(ピリジン-4-イル)メチル、2-(オキサゾリン-2-イル)エチル、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-ブテニルなどが含まれる。ヘテロシクリルアルキル基のヘテロシクリル及び対応するアルキレン、アルキリデン、又はアルキリジン部分は場合によっては置換され得る。

20

【0076】

「任意の(・・いてもよい)」又は「場合によっては(・・いてもよい)」とは、後に記載された事象又は環境が起こっても起こらなくてもよく、その記載が、前記の事象又は環境が起こる場合と、それが起こらない場合とを含むことを意味している。一又は複数の任意の置換基を含むものとして記載されているあらゆる分子に関して、立体的に現実的であり、及び/又は合成的に実現可能である化合物のみが含まれることは当業者には理解される。「置換されていてよい」とは、一用語の全ての続く修飾語句を意味する。よって、例えば、「置換されていてよいアリールC₁₋₈アルキル」という用語においては、分子の「C₁₋₈アルキル」部分と「アリール」部分の両方が置換され得又は置換され得ない。

30

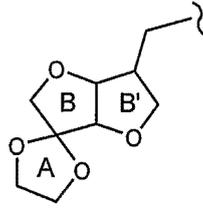
【0077】

「飽和架橋環系」は、芳香族ではない二環式又は多環式環系を意味する。このような系は、そのコア構造中に分離又は共役した不飽和を含んでもよいが、芳香族又は複素芳香族環は含まない(しかし、それに芳香族置換を有していてもよい)。例えば、ヘキサヒドロフロ[3,2-b]フラン、2,3,3a,4,7,7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン、7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン、及び1,2,3,4,4a,5,8,8a-オクタヒドロ-ナフタレンは全て「飽和架橋環系」クラスに含まれる。

【0078】

「スピロシクリル」又は「スピロ環」とは、別の環の特定の環炭素から生じる環を意味する。例えば、以下に示すように、橋頭原子でない飽和架橋環系(環B及びB')の環原子は、飽和架橋環系とそれに結合したスピロシクリル(環A)とに共有される原子になることができる。スピロシクリルは、炭素環式又はヘテロ脂環式でありうる。

40



【 0 0 7 9 】

「置換された」アルキル、アリール及びヘテロシクリルはそれぞれ、一又は複数(例えば、約5まで、又は他の例では約3まで)の水素原子が：アルキル(例えば、フルオロメチル)、アリール(例えば、4-ヒドロキシフェニル)、アリールアルキル(例えば、1-フェニル-エチル)、ヘテロシクリルアルキル(例えば、1-ピリジン-3-イル-エチル)、ヘテロシクリル(例えば、5-クロロ-ピリジン-3-イル又は1-メチル-ピリジン-4-イル)、アルコキシ、アルキレンジオキシ(例えば、メチレンジオキシ)、アミノ(例えば、アルキルアミノ及びジアルキルアミノ)、アミジノ、アリールオキシ(例えば、フェノキシ)、アリールアルキルオキシ(例えば、ベンジルオキシ)、カルボキシ(-CO₂H)、カルボアルコキシ(つまり、アシルオキシ又は-OC(=O)R)、カルボキシアルキル(つまり、エステル又は-CO₂R)、カルボキサミド、ベンジルオキシカルボニルアミノ(CBZ-アミノ)、シアノ、アシル、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、スルファニル、スルフィニル、スルホニル、チオール、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルバミル、アシルアミノ、及びスルホンアミドから独立して選択される置換基に置き換えられている。そして、置換された基の各置換基は置換されていてよいが、これらの任意置換基自体は更には置換されない。よって、置換されていてよい部分は、一又は複数の置換基を有し得るか又は有し得ないものであるが、置換基の各々は一又は複数の置換基を有し得るか又は有し得ない。しかし、置換基の置換基は置換されることはできない。

10

20

【 0 0 8 0 】

本発明の化合物の幾つかは、芳香族ヘテロシクリル系から離れてイミノ、アミノ、オキソ又はヒドロキシ置換基を有し得る。この開示の目的には、そのようなイミノ、アミノ、オキソ又はヒドロキシ置換基は、それぞれ、その対応する互変異性形態、つまり、アミノ、イミノ、ヒドロキシ又はオキソで存在し得る。

30

【 0 0 8 1 】

本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、その構造中に、不斉炭素原子、酸化された硫黄原子又は第四級化窒素原子を有し得る。

【 0 0 8 2 】

本発明の化合物及びその薬学的に許容可能な塩は、単一の立体異性体、ラセミ化合物として、鏡像異性体及びジアステレオ異性体の混合物として存在し得る。本化合物は、幾何異性体としてもまた存在し得る。このような単一の立体異性体、ラセミ化合物及びその混合物、及び幾何異性体は全て本発明の範囲内である。

【 0 0 8 3 】

化合物を作製する目的のために本発明の化合物の一般的な記載を考慮する場合、そのような構成は安定構造の創造をもたらすものと仮定される。つまり、当業者には、安定な化合物(つまり、上掲のように、立体的に現実的な、及び/又は合成的に実行可能な)として通常は考えることがないような構成は理論的に分かるであろう。

40

【 0 0 8 4 】

その結合構造を持つ特定の基が二つの対に結合している、つまり二価基、例えば-OC₂H₂-と示されている場合、明示的に別のことが記載されていない限り、その二つの対の何れかが一端の特定の基に結合し得、他の対が必然的に特定の基の他端に結合していると理解される。別の言い方をすれば、二価基は示された配向に限られると見なしてはいけない。例えば、「-OC₂H₂-」は、示されている「-OC₂H₂-」ばかりでなく、「-CH₂

50

O-」もまた意味するものである。

【0085】

上述した様々な実施態様に加えて、本発明に包含されるのは、ここに記載された実施態様の組合せである。

【0086】

立体異性体のラセミ混合物又は非ラセミ混合物から単一の立体異性体を調製し及び/又は分離し単離する方法は当該分野でよく知られている。例えば、光学活性な(R)-及び(S)-異性体を、キラルシントン又はキラル試薬を使用して調製するか、又は慣用技術を使用して分離することができる。鏡像異性体(R-及びS-異性体)は、当業者に知られている方法により、例えば：結晶化により例えば分離することができる立体異性体の塩又は錯体を形成することにより；例えば結晶化により分離することができるジアステレオ異性体誘導体を形成することにより；一つの鏡像異性体と鏡像異性体特異的試薬とを選択的に反応させ、例えば、酵素的酸化又は還元させ、続いて、修飾された鏡像異性体と未修飾の鏡像異性体を分離することにより；又はキラル環境下、例えば結合キラルリガンドを有するシリカなどのキラル担体上の、又はキラル溶剤の存在下での気液又は液体クロマトグラフィーにより、分離することができる。所望の鏡像異性体を、上述の分離手順の一つにより他の化学物質に転化する場合、所望の鏡像異性形を遊離するために、更なる工程が必要となることもあることは理解されるであろう。あるいは、光学的に活性な試薬、基質、触媒又は溶剤を使用する不斉合成により、又は不斉転換により鏡像異性体を他の鏡像異性体に転換させることにより、特定の鏡像異性体を合成することができる。特定の鏡像異性体で富化されている鏡像異性体の混合物では、再結晶化により、主な成分の鏡像異性体を更に富化することができる(収量の同時損失を伴う)。

【0087】

本発明の目的のための「患者」には、ヒト及び他の動物、特に哺乳動物、及び他の生物が含まれる。よって、本方法は、ヒトの治療及び獣医学的用途の両方に適用することができる。好ましい実施態様では、患者は哺乳動物であり、最も好ましい実施態様では、患者はヒトである。

【0088】

「キナーゼ依存性疾患又は症状」は、一又は複数のプロテインキナーゼの活性に依存している病理状態を意味する。キナーゼは直接的又は間接的に、増殖、接着、遊走、分化及び浸潤を含む様々な細胞活動のシグナル伝達経路に関与している。キナーゼ活性に関連する疾患には、腫瘍増殖、固形腫瘍増殖を支援し、眼疾患(糖尿病性網膜症、加齢黄斑変性症など)や炎症(乾癬、関節リウマチなど)などのように過剰な局所的血管新生が関与する他の疾患に関連する病的な新血管新生が含まれる。

【0089】

理論に縛られることは望まないが、ホスファターゼは、キナーゼの同族として「キナーゼ依存性疾患又は症状」においても役割を果たしうる；すなわち、キナーゼは、例えばタンパク質基質をリン酸化し、ホスファターゼは脱リン酸化する。従って、本発明の化合物は、ここに記載のキナーゼ活性を調節する一方、直接的又は間接的に、ホスファターゼ活性もまた調節しうる。この付加的な調節は、存在する場合は、関連した又は他の相互依存性キナーゼ又はキナーゼファミリーに対する本発明の化合物の活性と相乗的でありうる(又は相乗的ではない)。何れにせよ、前述したように、本発明の化合物は、異常なレベルの細胞増殖(すなわち、腫瘍増殖)、プログラム細胞死(アポトーシス)、細胞遊走及び浸潤及び腫瘍増殖に関連する血管形成を部分的に特徴とする疾患の治療に有用である。

【0090】

「治療的に有効な量」は、患者に投与した場合に、疾患の徴候を軽減する本発明の化合物の量である。「治療的に有効な量」を構成する本発明の化合物の量は、化合物、疾患状態とその重篤度、治療される患者の年齢などに依存して変動しうる。治療的に有効な量は、当業者が、その人自身の知識及び本明細書を考慮して常套的に決定することができる。

【0091】

10

20

30

40

50

「癌」は、限定されないが、心臓：肉腫(血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫)、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫及び奇形腫；肺：気管支癌(扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌)、歯槽(気管支)癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨腫様過誤腫(hanlartoma)、イネソテリオーマ(inesothelioma)；胃腸：食道(扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫)、胃(癌、リンパ腫、平滑筋肉腫)、膵臓(腺癌、インスリノーマ、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、カルチノイド腫瘍、ピポーマ)、小腸(腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カボジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫)、大腸(腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫)；尿生殖路：腎臓(腺癌、ウィルムス腫瘍[腎芽細胞腫]、リンパ腫、白血病)、膀胱及び尿道(扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌)、前立腺(腺癌、肉腫)、精巣(セミノーマ、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞腫、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫)；肝臓：肝癌(肝細胞癌)、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；骨：骨原性肉腫(骨肉腫)、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫(細網肉腫)、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫脊索腫、オステオクロンフローマ(osteochronfroma)(骨軟骨外骨症)、良性脊索腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨腫及び巨細胞腫；神経系：頭骨(骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎)、髄膜(髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症)、脳(星状細胞腫、髄芽腫、膠腫、上衣腫、胚細胞腫[松果体腫]、多形性膠芽腫、乏突起細胞腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍)、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫)；婦人科：子宮(子宮内膜癌)、子宮頸(子宮頸癌、腫瘍前子宮頸部異形成)、卵巣(卵巣癌[漿液性のう胞腺癌、粘液性のう胞腺癌、未分類癌]、顆粒膜卵胞膜細胞腫、セルトリライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫)、陰門(扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫)、膣(明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫(胎児性横紋筋肉腫)、ファロピウス管(癌)；血液学的：血液(顆粒球性白血病[急性及び慢性]、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群)、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫[悪性リンパ腫]；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カボジ肉腫、黒子(moles)異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；及び副腎：神経芽細胞腫を含む細胞増殖性疾患を意味する。従って、ここに提供される「癌細胞」なる用語には、上述の症状の何れか一つを患っている細胞が含まれる。

10

20

【0092】

「薬学的に許容可能な酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的有効性を保持しており、生物学的に、又はその他の点で望ましくないものではなく、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸、並びに酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などの有機酸で形成される塩を意味する。

30

【0093】

「薬学的に許容可能な塩基付加塩」には、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩などの無機塩基から誘導されたものが含まれる。塩の例は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム及びマグネシウム塩である。薬学的に許容可能な有機非毒性塩基から誘導される塩には、これらに限られないが、1級、2級及び3級アミン、天然に生じる置換アミンを含む置換アミン、環式アミン及び塩基性イオン交換樹脂、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ペペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などが含まれる。有機塩基の例は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン及びカフェインである。(例えば、出典明示によりここに援用されるS.M.Berge等, "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci.,

40

50

1977; 66:1-19を参照。)

【0094】

「プロドラッグ」は、例えば、血液中での加水分解により、インビボで転換されて(典型的には迅速に)上式の活性成分を生じる化合物を意味する。プロドラッグの一般的な例には、限定されるものではないが、カルボン酸部分を担持する活性型を有する化合物のエステル及びアミド形態が含まれる。この発明の化合物の薬学的に許容可能なエステルの例には、限定されないが、アルキル基が直鎖又は分枝鎖であるアルキルエステル(例えば、約1から約6個の炭素を有する)が含まれる。許容可能なエステルにはまたシクロアルキルエステル及びアリアルキル、例えば限定されないがベンジルが含まれる。この発明の化合物の薬学的に許容可能なアミドの例には、限定されないが、第1級アミド及び第2級及び第3級アルキルアミド(例えば、約1から約6個の炭素を有する)が含まれる。本発明の化合物のアミド及びエステルは、常法に従って調製することができる。プロドラッグについての完全な検討は、T. Higuchi及びV. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol 14 of the A.C.S. Symposium Series、及びBioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche編, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に提供されており、この双方ともあらゆる目的のためにここに援用される。

10

【0095】

「代謝産物」は、動物又はヒト体内での代謝又は生体内変化;例えば、酸化、還元又は加水分解などによる更に極性の分子への、又はコンジュゲートへの生体内変化により生じた化合物又はその塩の分解又は最終産物を意味する(生体内変化の検討に関しては、Goodman及びGilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 8.sup.th Ed., Pergamon Press, Gilman等(編)、1990参照)。ここで使用される場合、本発明の化合物又はその塩の代謝産物は、体内での化合物の生体活性型でありうる。一例では、プロドラッグは、生体活性型の代謝産物がインビボで放出されるように使用することができる。他の例では、生体活性な代謝産物は、思いがけず発見され、つまり、プロドラッグ設計自体が企てられていなかった。本発明の化合物の代謝産物の活性に関するアッセイは、本明細書を考慮すれば、当業者には分かるであろう。

20

【0096】

加えて、本発明の化合物は、未溶解形態で、また水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒で溶解した形で存在し得る。一般に、溶解形態は、本発明の目的に対して、未溶解形態と均等であると考えられる。

30

【0097】

加えて、本発明は、コンビナトリアルケミストリーを含む通常の有機合成技術を使用して、又は細菌消化、代謝、酵素変換などの生物学的方法により製造された化合物をカバーするものである。

【0098】

ここで使用される「治療する」又は「治療」は、疾患状態が異常な細胞増殖及び浸潤によって特徴付けられるヒトにおける疾患状態の治療を包含し、(i)特に、ヒトが疾患状態に陥りやすいが、まだその疾患に罹っているとは診断されていない場合に、そのヒトに疾患状態が生じることを予防すること;(ii)疾患状態を阻害すること、つまり、その進行を阻止すること;及び(iii)疾患状態を緩和すること、つまり、疾患状態を後退させること、の少なくとも一つを含む。当該分野で知られているように、全身対局所輸送、年齢、体重、一般的健康、性別、食事、投与時間、薬物相互作用及び症状の重篤度に対して調整が必要であり、当業者による常套的な実験により確認することができる。

40

【0099】

当業者であれば、ある種の結晶化したタンパク質-リガンド複合体、特にCK2-リガンド複合体と、その対応するX線構造座標を、ここに記載のキナーゼの生物学的活性の理解に有用な新規の構造的情報を明らかにするために使用できることを理解するであろう。同様に、上述のタンパク質の重要な構造的特徴、特にリガンド結合部位の形状は、キナーゼの選択的モジュレーターを設計し又は同定する方法において、また類似の特徴を有する他

50

のタンパク質の構造を解析するのに有用である。本発明の化合物をそのリガンド成分として有するようなタンパク質-リガンド複合体は本発明の態様である。

【0100】

同様に、当業者ならば、キナーゼに結合し、その活性を調節し得る候補薬剤を同定する方法の一部としてそのような適切なX線品質結晶を使用することができることは理解するであろう。かかる方法は、次の態様を特徴としうる：a)(例えば上述の適切なX線品質結晶から得られたX線構造座標によって定義されるような)あるコンフォメーションにおけるキナーゼのリガンド結合ドメインを定める情報を、適切なコンピュータプログラム中に導入し、ここで、コンピュータプログラムがリガンド結合ドメインの三次元構造のモデルを作り出す、b)コンピュータプログラムに候補薬剤の三次元構造のモデルを導入する、c)候補薬剤モデルをリガンド結合ドメインのモデル上に重ね合わせる、及びd)候補薬剤モデルがリガンド結合ドメインに空間的に適合するかどうかを評価する。態様a-dは必ずしも上述の順序で実施される必要はない。かかる方法は、三次元構造のモデルを用いて合理的な薬剤設計を実施し、コンピュータモデル化に関連して潜在的な候補薬剤を選択することを更に伴いうる。

10

【0101】

加えて、当業者ならば、かかる方法が、リガンド結合ドメインに空間的に適合すると決定された候補薬剤を、キナーゼ調節のための生物学的活性アッセイに用い、上記候補薬剤が該アッセイにおいてキナーゼ活性を調節するかどうかを決定することを更に伴いうることを理解するであろう。かかる方法はまたキナーゼ活性を調節すると決定された候補薬剤を、上述したもののような、キナーゼ調節によって治療可能な症状を被っている哺乳動物に投与することを含みうる。

20

【0102】

また、当業者ならば、本発明の化合物を、キナーゼのリガンド結合ドメインを含む分子又は分子複合体と結合する試験薬剤の能力を評価する方法において使用することができることを理解するであろう。かかる方法は、次の態様を特徴としうる：a)キナーゼの適切なX線品質結晶から得られた構造座標を使用してキナーゼ結合ポケットのコンピュータモデルを作り出し、b)コンピュータアルゴリズムを用いて、試験薬剤と結合ポケットのコンピュータモデルの間のフィッティング操作を実施し、c)フィッティング操作の結果を解析して、試験薬剤と結合ポケットの間の関連を定量する。

30

【0103】

一般的投与

第二の側面では、本発明は、本発明に係るCK2のインヒビターと薬学的に許容可能な担体、賦形剤、又は希釈剤を含有する薬学的組成物を提供する。ある他の好ましい実施態様では、投与は好ましくは経口経路によることができる。本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の、純粋な形態での、又は適切な薬学的組成物での投与は、許容される投与様式又は同様の有用性をもたらす薬剤の何れかを介して実施され得る。よって、投与は、例えば、経口、経鼻、非経口(静脈内、筋肉内又は皮下)、局所、経皮、腔内、膀胱内、槽内、又は直腸に、固体、半固体、凍結乾燥粉末の形態、又は液体投薬形態、例えば、錠剤、座薬、丸薬、軟質弾性及び硬質ゼラチンカプセル、粉剤、溶液、懸濁液、エアロゾルなど、特に、正確な用量を簡単に投与するために適している単位剤形の形態でありうる。

40

【0104】

組成物は、一般的な薬学的担体又は賦形剤と、活性薬剤としての本発明の化合物を含み、更に、他の医薬、薬学的薬剤、担体、アジュバントなどを含みうる。本発明の組成物は、癌に治療されている患者に一般的に投与される抗癌剤又は他の薬剤と組み合わせて使用することができる。アジュバントには、保存料、湿潤剤、懸濁剤、甘味料、香味料、香料、乳化剤及び分散剤が含まれる。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などにより確保できる。また等張剤、例えば、糖類、塩化ナトリウムなどを含ませることも望ましい。注射可能な製薬形態の長時間の吸収は、吸収を遅らせる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウ

50

ム及びゼラチンを使用することによりもたすことができる。

【0105】

望ましい場合、本発明の薬学的組成物は、湿潤剤又は乳化剤、pH緩衝剤、酸化防止剤など、例えば、クエン酸、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミン、ブチル化ヒドロキシトルエンなどの少量の補助物質を含ませてもよい。

【0106】

非経口注射に適した組成物は、生理学的に許容可能な無菌の水性又は非水性溶液、分散液、懸濁液又はエマルション及び無菌注入可能な溶液又は分散液に再構成される無菌粉末を含みうる。適切な水性及び非水性担体、希釈剤、溶剤又はビヒクルの例には、水、エタノール、ポリオール(プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロールなど)、適切なそれらの混合物、植物油(オリーブ油など)及びオレイン酸エチルなどの注入可能な有機エステルが含まれる。例えば、レシチンなどのコーティングを使用することにより、分散液の場合には必要な粒径を維持することにより、また界面活性剤を使用することにより、適正な流動性を維持することができる。

【0107】

好ましい一投与経路は、治療される疾患状態の重篤度の度合いに合わせて調整することができる簡便な1日用量計画を使用する経口である。

【0108】

経口投与のための固形投薬形態には、カプセル、錠剤、丸薬、粉末及び顆粒が含まれる。このような固形投薬形態では、活性化合物は、少なくとも一の常套的賦形剤(又は担体)、例えばクエン酸ナトリウム又はリン酸二カルシウムあるいは(a)例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール及びケイ酸などの充填剤又は増量剤、(b)例えば、セルロース誘導体、デンプン、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース及びアカシアゴムなどの結合剤、(c)例えば、グリセロールなどの湿潤剤、(d)例えば、寒天、炭酸カルシウム、馬鈴薯又はタピオカデンプン、アルギン酸、クロスカルメロースナトリウム、錯体ケイ酸塩及び炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、(e)例えば、パラフィンなどの溶解遅延剤、(f)例えば、第4級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、(g)例えば、セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロール、ステアリン酸マグネシウムなどの湿潤剤、(h)例えば、カオリン及びベントナイトなどの吸着剤、及び(i)例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムなどの滑剤、あるいはそれらの混合物などと混合される。カプセル、錠剤及び丸薬の場合には、投薬形態は、緩衝剤をまた含有しうる。

【0109】

上述のような固形投薬形態は、当該分野で知られている腸溶コーティング及び他のものなどのコーティング及びシェルを用いて調製することができる。それらは、鎮静剤(pacifying agents)を含み得、また活性化合物又は化合物群を腸管の特定の部位に遅れて放出するような組成物でありうる。使用することができる埋め込み組成物の例は、ポリマー物質及びロウである。活性化合物は、適切な場合には上記賦形剤の一又は複数を含むマイクロカプセル化形態でもありうる。

【0110】

経口投与のための液体投薬形態には、薬学的に許容可能なエマルション、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシル剤が含まれる。例えば、本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩、及び任意成分の薬学的アジュバントを、例えば、水、生理食塩水、水性デキストロース、グリセロール、エタノールなどの担体；例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミドなどの可溶化剤及び乳化剤；油、特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ胚油、オリーブ油、ヒマシ油及びゴマ油、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル；あるいはこれらの物質の混合物等に溶解、分散等して

10

20

30

40

50

、溶液又は懸濁液を形成することにより、このような投薬形態が調製される。

【0111】

懸濁液は、活性化合物に加えて、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天及びトラガカント又はこれらの物質の混合物などの懸濁剤を含みうる。

【0112】

直腸投与のための組成物は、例えば、本発明の化合物を、通常の温度では固体であるが、体温では液体であるので、適切な体腔中で溶けて、そこで活性成分を放出するカカオ脂、ポリエチレングリコール又は座薬ロウなどの適切な非刺激性賦形剤又は担体と混合することにより調製することができる座薬である。

10

【0113】

本発明の化合物の局所投与のための投薬形態には、軟膏、粉末、スプレー及び吸入剤が含まれる。活性成分を、無菌条件下において、必要に応じて生理学的に許容可能な担体及び任意の保存料、緩衝剤又は噴霧剤と混合する。眼用製剤、眼軟膏、粉末及び溶液もまた本発明の範囲内であると考えられる。

【0114】

一般に、意図された投与様式に応じて、薬学的に許容可能な組成物は、約1重量%から約99重量%の本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、99重量%から1重量%の適切な薬学的賦形剤を含む。一例では、組成物は、約5重量%から約75重量%の本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩で、残りは、適切な薬学的賦形剤である。

20

【0115】

このような投薬形態の実際の調製方法は知られているか、当業者には明らかである；例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18版(Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990)を参照。投与される組成物は、とにかく、本発明の教示に従って、疾患状態を治療するために、治療的に有効量の本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む。

【0116】

本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、使用される特定の化合物の活性、化合物の代謝安定性及び作用時間、年齢、体重、全身健康状態、性別、食事、投与の様式及び時間、排泄速度、薬物の組合せ、特定の疾患状態の重篤度、及び治療を受ける患者を含む様々な因子に応じて変動する治療的に有効な量で投与される。本発明の化合物は、1日当たり約0.1から約1000mgの範囲の用量レベルで患者に投与することができる。約70キログラムの体重を有する正常なヒト成人では、1日当たり体重1キログラム当たり約0.01から約100mgの範囲の用量が一例である。しかしながら、使用される特定の用量は、変動しうる。例えば、用量は、患者の要求、治療される症状の重篤度及び使用される化合物の薬学活性を含む多くの因子に依存しうる。特定の患者に対する最適な用量の決定は当業者にはよく知られている。

30

【0117】

スクリーニング剤としての本発明の化合物の有用性

40

例えば、CK2に結合する候補薬剤をスクリーニングする方法で本発明の化合物を使用するために、このタンパク質を担体に結合させ、本発明の化合物をこのアッセイに加える。あるいは、本発明の化合物を担体に結合させ、タンパク質を加える。新規の結合剤がその中から捜されうる候補薬剤の群には、特異的抗体、化学ライブラリースクリーンで同定された非天然結合剤、ペプチド類似体などが含まれる。ヒト細胞に対して低毒性を有する候補薬剤に対するスクリーニングアッセイが特に興味深い。この目的のために、標識インピトロタンパク質-タンパク質結合アッセイ、電気泳動移動シフトアッセイ、タンパク質結合のためのイムノアッセイ、機能性アッセイ(リン酸化アッセイなど)などを含む幅広いアッセイを使用することができる。

【0118】

50

例えばC K 2への候補薬剤の結合の決定は、数多くの方法で行うことができる。一例では、候補薬剤(本発明の化合物)を、例えば蛍光又は放射性部分で標識し、結合を直接的に決定する。例えば、C K 2タンパク質の全て又は一部を固体担体に付着させ、標識された薬剤(例えば、少なくとも一の原子が検出可能な同位体で置換されている本発明の化合物)を加え、過剰な試薬を洗浄して除去し、標識量が、固体担体上に存在するかどうかを決定することにより行うことができる。当該分野で知られているように様々なブロック工程及び洗浄工程を利用することができる。

【0119】

ここで使用される「標識された」は、化合物が、検出可能なシグナルをもたらす標識、例えば、放射性同位体、蛍光タグ、酵素、抗体、磁性粒子などの粒子、化学発光タグ、又は特異的結合分子などで直接的及び間接的標識化の双方を含むことを意味する。特異的結合分子には、ビオチンとストレプトアビジン、ジゴキシンと抗ジゴキシンなどの対が含まれる。特異的結合メンバーでは、相補的メンバーが、上で概説したように、既知の手順に従い、検出をもたらす分子で通常は標識される。標識は、直接的又は間接的に検出可能なシグナルをもたらす得る。

10

【0120】

幾つかの実施態様では、成分の一方のみが標識される。例えば、C K 2タンパク質は、 ^{125}I を使用して、又はフルオロフォアを用いてチロシン位で標識することができる。あるいは、一を越える成分を、例えば、タンパク質には ^{125}I を使用し、候補薬剤にはフルオロフォアを使用し、様々な標識で標識することができる。

20

【0121】

本発明の化合物は、付加的な薬物候補をスクリーニングするための競合物質として使用することもできる。ここで使用される「候補生体活性剤」又は「薬物候補」又は文法的均等物は、生体活性が試験される任意の分子、例えば、タンパク質、オリゴペプチド、小有機分子、多糖類、ポリヌクレオチドなどを記述する。それらは、核酸配列及びタンパク質配列の双方を含む細胞増殖表現型又は細胞増殖配列の発現を直接又は間接に改変しうる。他の場合には、細胞増殖タンパク質結合及び/又は活性の改変をスクリーニングする。タンパク質結合又は活性をスクリーニングする場合、幾つかの実施態様は、特定のタンパク質に結合することが既に知られている分子を除外する。ここに記載のアッセイの実施態様の例には、ここで「外来性」薬と称される内在自然状態にある標的タンパク質には結合しない候補薬が含まれる。一例では、外来性薬は更にC K 2抗体を除外する。

30

【0122】

候補薬剤には、数多くの化学クラスが含まれるが、これらは典型的には約100ダルトンを越え約2500ダルトン未満の分子量を有する有機分子である。候補薬剤は、タンパク質との構造的相互作用、特に水素結合及び親油性結合に必要な官能基を含み、典型的には、少なくともアミン、カルボニル、ヒドロキシル、エーテル又はカルボキシル基を、例えば、官能化学基の少なくとも二つに含む。候補薬剤はしばしば上記官能基の一又は複数で置換された環状炭素又はヘテロシクリル構造及び/又は芳香族又はポリ芳香族構造を有する。候補薬剤は、ペプチド、糖類、脂肪酸、ステロイド、プリン、ピリミジン、誘導体、構造類似体、又はその組合せを含む生体分子の中にもまた見出すことができる。

40

【0123】

候補薬剤は、合成又は天然化合物のライブラリーを含む非常に様々な供給源から得られる。例えば、ランダム化オリゴヌクレオチドの発現を含み、非常に様々な有機化合物及び生体分子のランダム及び定方向合成のために、数多くの手段を利用することができる。あるいは、細菌、真菌、植物及び動物抽出物の形の天然化合物のライブラリーが利用でき、又は容易に製造される。加えて、天然の又は合成的に産生したライブラリー及び化合物は、一般的な化学的、物理的及び生化学的手段により容易に改変される。既知の薬剤に、アシル化、アルキル化、エステル化、アミド化などの定方向又はランダム化学修飾を施して構造類似体を生じさせることができる

【0124】

50

一例では、候補薬剤の結合は、競合結合アッセイを使用することにより決定される。この例では、競合物質は、抗体、ペプチド、結合対、リガンドなどのIGF1Rに結合することが知られている結合部分である。所定の状況下では、候補薬剤と結合部分との間に競合結合が存在し得、結合部分が候補薬剤に代わる。

【0125】

幾つかの実施態様では、候補薬剤は標識される。候補薬剤もしくは競合物質、又はその両方を初めに、結合(起こりうる場合)を許容するのに十分な時間にわたってCK2に加える。インキュベーションは、最適な活性を促進する温度、典型的には4 から40 で実施することができる。

【0126】

インキュベーション時間は、活性が最適であるように選択されるが、迅速な高処理スクリーニングを容易にするように最適化することもできる。典型的には、0.1 から1時間で十分であろう。過剰な試薬が一般に除去されるか洗浄される。ついで、第二成分を加え、標識成分の存在又は不在が続き、結合を示す。

【0127】

一例では、競合物質が初めに加えられ、引き続き、候補薬剤が加えられる。競合物質の置換は、候補薬剤がCK2に結合し、よってCK2に結合可能で、その活性を潜在的に調節しうることを示している。この実施態様では、何れかの成分を標識することができる。よって、例えば、競合物質が標識された場合には、洗浄溶液中における標識の存在が、薬剤による置換を示す。あるいは、候補薬物が標識された場合には、担体上の標識の存在が置換を示す。

【0128】

別の実施態様では、候補薬物を初めに加え、インキュベーション及び洗浄し、引き続き、競合物質を加える。競合物質による結合の不在が、候補薬物が高い親和性でCK2に結合していることを示している。よって、候補薬物が標識された場合には、競合物質結合の不在と共に、担体上の標識の存在が、候補薬物がCK2に結合しうることを示している。

【0129】

CK2の結合部位を同定することが重要であることもある。これは、様々な方法で行うことができる。一実施態様では、CK2が候補薬物に結合すると同定されたら、CK2を断片化するか又は修飾し、アッセイを繰返して、結合に必要な成分を同定する。

【0130】

調節は、前記のように候補薬剤をCK2と組み合わせ、CK2の生物学的活性の変化を決定する工程を含む、CK2の活性を調節しうる候補薬剤をスクリーニングすることにより、試験される。よって、この実施態様では、候補薬剤は、結合し(必要でないこともある)、ここで定義されるその生物学的活性又は生化学的活性を変更しなければならない。該方法は、細胞生存率、形態などにおける変更のためのインビトロスクリーニング法と、細胞のインビボスクリーニング法の両方を含む。

【0131】

あるいは、差次的スクリーニングを使用して、天然CK2に結合するが、変更されたCK2には結合できない薬物候補を同定することができる。

【0132】

陽性コントロールと陰性コントロールをアッセイで使用することができる。例えば、全てのコントロール及び試験試料を、少なくとも3回実施して、統計的に有意な結果を得る。試料のインキュベーションは、薬剤がタンパク質に結合するに十分な時間の間、なされる。インキュベーションの後に、試料を、非特異的に結合した物質がなくなるまで洗浄し、結合している一般に標識された薬剤の量を決定する。例えば、放射標識を使用する場合、試料を、シンチレーションカウンターでカウントして、結合化合物の量を決定することができる。

【0133】

様々な他の試薬をスクリーニングアッセイに含めることができる。これらには、最適な

10

20

30

40

50

タンパク質-タンパク質結合を容易にし、及び/又は非特異的又はバックグラウンド相互作用を低減するために使用することができる塩、中性タンパク質、例えば、アルブミン、洗浄剤などの試薬が含まれる。プロテアーゼ阻害剤、ヌクレアーゼ阻害剤、抗菌剤などのアッセイの効率を改善等する試薬を使用することもできる。成分の混合物を、必要な結合をもたらす任意の順で加えることができる。

【 0 1 3 4 】

当業者であれば、ある種の結晶化したタンパク質-リガンド複合体、特にC K 2 -リガンド複合体と、その対応するX線構造座標を、ここに記載のC K 2 キナーゼの生物学的活性の理解に有用な新規の構造的情報を明らかにするために使用できることを理解するであろう。同様に、上述のタンパク質の重要な構造的特徴、特にリガンド結合部位の形状は、C K 2 キナーゼの選択的モジュレータを設計し又は同定する方法において、また類似の特徴を有する他のタンパク質の構造を解析するのに有用である。そのような複合体のリガンドはここに記載の発明の化合物を含み得る。

10

【 0 1 3 5 】

同様に、当業者ならば、C K 2 キナーゼに結合し、その活性を調節し得る候補薬剤を同定する方法の一部としてそのような適切なX線品質結晶を使用することができることは理解するであろう。かかる方法は、次の態様を特徴としうる： a) (例えば上述の適切なX線品質結晶から得られたX線構造座標によって定義されるような)あるコンフォメーションにおけるC K 2 キナーゼのリガンド結合ドメインを定める情報を、適切なコンピュータプログラム中に導入し、ここで、コンピュータプログラムがリガンド結合ドメインの三次元構造のモデルを作り出す、 b) コンピュータプログラムに候補薬剤の三次元構造のモデルを導入する、 c) 候補薬剤モデルをリガンド結合ドメインのモデル上に重ね合わせる、及び d) 候補薬剤モデルがリガンド結合ドメインに空間的に適合するかどうかを評価する。態様 a - d は必ずしも上述の順序で実施される必要はない。かかる方法は、三次元構造のモデルを用いて合理的な薬剤設計を実施し、コンピュータモデル化に関連して潜在的な候補薬剤を選択することを更に伴いうる。

20

【 0 1 3 6 】

加えて、当業者ならば、かかる方法が、リガンド結合ドメインに空間的に適合すると決定された候補薬剤を、C K 2 キナーゼ調節のための生物学的活性アッセイに用い、上記候補薬剤が該アッセイにおいてC K 2 キナーゼ活性を調節するかどうかを決定することを更に伴いうることを理解するであろう。かかる方法はまたC K 2 キナーゼ活性を調節すると決定された候補薬剤を、上述したもののような、C K 2 キナーゼ調節によって治療可能な症状を被っている哺乳動物に投与することを含みうる。

30

【 0 1 3 7 】

また、当業者ならば、本発明の化合物を、C K 2 キナーゼのリガンド結合ドメインを含む分子又は分子複合体と結合する試験薬剤の能力を評価する方法において使用することができることを理解するであろう。かかる方法は、次の態様を特徴としうる： a) C K 2 キナーゼの適切なX線品質結晶から得られた構造座標を使用してC K 2 キナーゼ結合ポケットのコンピュータモデルを作り出し、 b) コンピュータアルゴリズムを用いて、試験薬剤と結合ポケットのコンピュータモデルの間のフィッティング操作を実施し、 c) フィッティング操作の結果を解析して、試験薬剤と結合ポケットの間の関連を定量する。

40

【 0 1 3 8 】

合成手順

一般に、以下に列挙した化合物は、LC-MSによって同定され、及び/又は分離され、¹H-NMR(最も典型的には400MHz)によって特徴づけられた。液体クロマトグラフィー-質量スペクトル(LC-MS)解析を、Hewlett-Packardシリーズ1100MSD、Agilent・1100シリーズLC/MSD(Agilent Technologies Deutschland GmbH of Waldbronn Germanyから入手可能)、あるいはWaters・8-チャンネルMUXシステム(Waters Corporation of Milford, Massachusettsから入手可能)の少なくとも一つを使用して実施した。化合物はその観察された質量[M + 1]又は[M

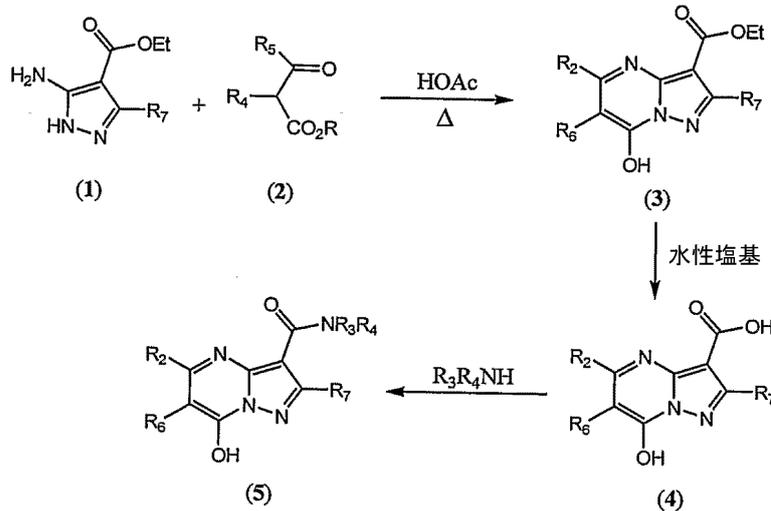
50

+ Na]イオン(ポジティブモード)又は[M-1]イオン(ネガティブモード)の何れかに従って同定した。化合物に対する¹H-NMRデータはVarian・AS400スペクトロメータ(400MHz、Varian GmbH, Darmstadt, Germanyから入手可能)を用いて取得した。

【0139】

化合物の合成：

本発明の化合物は、一般に、市販の5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(1)(R₇ = H)をケトエステル(2)と縮合させて7-ヒドロキシ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート(3)を得ることから出発するスキーム1に概要を述べた順によって調製することができる。

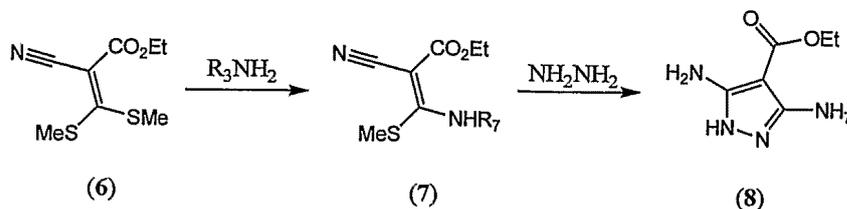


縮合を実施するために有用な一つのそのような方法は、酢酸中で成分を一緒に加熱することを含む。対応する酸を得るためのカルボン酸エステル(3)の加水分解を標準的な条件下で容易に実施してカルボン酸(4)を得る。よって、アルカリ金属水酸化物のような塩基の存在下でメタノール水溶液中で(3)を加熱した後、メタノールを除去し、水性鉱酸で酸化すると、一般に、所望のカルボン酸が沈殿又は結晶化し、これを簡単な濾過技術を使用して分離することができる。ついで、(5)によって表される本発明の化合物を得るための3位のカルボキサミドの導入を、当該分野でよく知られた単純なアミドカップリング法を使用して実施することができる。

【0140】

2位がアミノアルキル基(R₃ = NHR₆又はNR₆R₇)によって置換されている本発明の化合物は、当該分野で知られている方法を利用して調製することができる：Zaki, M. E. A.; Fathalla, O. A. Synthesis of new pyrazolo[1,5-a]pyrimidines and pyrazolo[1,5-a]triazines utilizing ketene S,S acetals. Indian Journal of Heterocyclic Chemistry(1997), 7(2), 113-118を参照。

スキーム2



スキーム2に概要を示すように、2-シアノ-3,3-ビス(メチルチオ)アクリル酸エチル(6)を連続して選択するアミンと反応させて(7)のような中間体を得た後、環化して適切

に官能化された3,5-ジアミノピラゾールカルボン酸(8)を得る。このようにして得たジアミノピラゾールを、スキーム1に示しているように通常の方法で進める。あるいは、2位がアルキル置換(R_3 = アルキル)されている本発明の化合物は、適切な3-アルキル-5-アミノピラゾールカルボン酸から同様にして調製することができる。そのような中間体の調製はよく確立されている: 1) Baba, Hideo; Hori, Isaburo; Hayashi, Toshio; Midorikawa, Hiroshi. Reactions of -cyano- -methoxy- -alkylacrylic esters with hydrazine and hydroxylamine. Bulletin of the Chemical Society of Japan(1969), 42(6), 1653-9. 2) Alberola, A.; Antolin, L. F.; Gonzalez, A. M.; Laguna, M. A.; Pulido, F. J. Base-induced ring cleavage of 4-functionalized 3-unsubstituted isoxazoles. Synthesis of 5-amino azoles and 4-cyano azoles. Journal of Heterocyclic Chemistry(1986), 23(4), 1035-8. 3) Huppatz, John L. Systemic fungicides. The synthesis of pyrazolo[1,5-a]pyrimidine analogs of carboxin. Australian Journal of Chemistry(1985), 38(1), 221-30を参照のこと。

10

【0141】

次の実施例は本発明の更なる理解に供するものであるが、本発明の有効な範囲を決して限定するものではない。

【0142】

実施例1

5-フェニル-3-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール・塩酸塩(化合物33)

20

工程1:

市販の5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(5.0g, 32mmol)を氷酢酸(3.2mL)中に取り込んだ後、3-オキソ-3-フェニルプロパン酸エチル(6.1mL, 35mmol)を加え、混合物を12時間還流した。その混合物を室温まで冷却し、真空濃縮させた。粗固形物を再結晶化させ(エタノール)、集めて3.1g(61%)の結晶性7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸エチルを得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO): 11.75(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.80(m, 2H), 7.61(m, 3H), 6.28(s, 1H), 4.31(q, 2H), 1.34(t, 3H)。

【0143】

30

工程2: 7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸エチル(3.1g, 11mmol)を27mLのメタノール及び2Mの水酸化リチウム水溶液(27mL)中に取り込み、80の油浴で4時間加熱した。その溶液を室温まで冷却し、真空濃縮してメタノールを除去した。続く塩基性水性混合物を酢酸エチル(10%メタノール)で洗浄した後、濃塩酸を使用してpH3まで酸性化した。形成された固形物を真空濾過によって集め、2.2g(79%)の結晶性7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO): 8.21(s, 1H), 7.76(m, 2H), 7.57(m, 3H), 6.24(s, 1H)。

【0144】

工程3: 7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(0.075g, 0.29mmol)をDMF(1.0mL, 0.35mmol)中0.35MのHOAtの溶液中に取り込み、DMF(1.0mL, 0.29mmol)中0.29MのHATUを加えた。N-メチルモルホリン(0.064mL, 0.58mmol)を加え、混合物を室温で15分間、攪拌した。1-フェニルピペラジン(0.054mL, 0.35mmol)を加え、得られた混合物を60で12時間攪拌した。その溶液を室温まで冷却し、溶媒を真空除去した。残留物を酢酸エチル(10%メタノール)と0.5Mの塩酸水溶液の間で分配して、白色固形物を得、これを真空濾過を介して集め、乾燥させて0.052g(41%)の5-フェニル-3-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール・塩酸塩を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO): 12.15(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.80(m, 2H), 7.58(m

40

50

, 3 H), 7.31 (m, 2 H), 7.20 (m, 2 H), 6.97 (m, 1 H), 6.20 (s, 1 H), 3.89 (m, 4 H), 3.34 (m, 4 H)。C₂₃H₂₁N₅O₂ に対する MS (EI): 400 (MH⁺)。

【0145】

実施例 1 に記載された同じ又は類似の合成技術を使用して、及び / 又は別の試薬に置き換えて、表 2 に示した化合物を調製した。

【0146】

実施例 2

N-(ピフェニル-4-イルメチル)-7-ヒドロキシ-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

10

N-(ピフェニル-4-イルメチル)-7-ヒドロキシ-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程 1 において 3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販のアセト酢酸エチルに置き換え、工程 3 において 1-フェニルピペラジンを市販の 4-フェニルベンジルアミンに置き換えることにより、実施例 1 の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 11.74 (s, 1 H), 8.97 (t, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.63-7.66 (m, 4 H), 7.45 (q, 4 H), 7.34-7.37 (m, 1 H), 5.76 (s, 1 H), 4.52 (d, 2 H), 2.38 (s, 3 H)。

【0147】

実施例 3

20

N-[(2-ブロモフェニル)メチル]-7-ヒドロキシ-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

N-[(2-ブロモフェニル)メチル]-7-ヒドロキシ-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程 1 において 3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販のアセト酢酸エチルに置き換え、工程 3 において 1-フェニルピペラジンを市販の 2-ブロモベンジルアミンに置き換えることにより、実施例 1 の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 11.74 (s, 1 H), 8.96 (t, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.36-7.41 (m, 2 H), 7.21-7.25 (m, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 4.53 (d, 2 H), 2.37 (s, 3 H)。

30

【0148】

実施例 4

7-ヒドロキシ-5-メチル-N-[(3-ニトロフェニル)メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

7-ヒドロキシ-5-メチル-N-[(3-ニトロフェニル)メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程 1 において 3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販のアセト酢酸エチルに置き換え、工程 3 において 1-フェニルピペラジンを市販の 3-ニトロベンジルアミンに置き換えることにより、実施例 1 の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 11.75 (s, 1 H), 9.08 (t, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.21 (t, 1 H), 8.12-8.15 (m, 1 H), 7.81 (d, 1 H), 7.66 (t, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 4.60 (d, 2 H), 2.37 (s, 3 H)。

40

【0149】

実施例 5

N-[(3-ブロモフェニル)メチル]-7-ヒドロキシ-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

N-[(3-ブロモフェニル)メチル]-7-ヒドロキシ-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程 1 において 3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販のアセト酢酸エチルに置き換え、工程 3 において 1-フェニルピペラジンを市販の 3-ブロモベンジルアミンに置き換えることにより、実施例 1 の方法に従って調製した。

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): 11.70 (s, 1H), 8.93 (t, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.46 (d, 2H), 2.37 (s, 3H)。

【0150】

実施例 6

7-ヒドロキシ-5-メチル-N-[(2-ニトロフェニル)メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

7-ヒドロキシ-5-メチル-N-[(2-ニトロフェニル)メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販のアセト酢酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の2-ニトロベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): 11.68 (s, 1H), 9.00 (t, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.72 (td, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.74 (d, 2H), 2.35 (s, 3H)。

【0151】

実施例 7

7-ヒドロキシ-N-[(4-ヨードフェニル)メチル]-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物12)

7-ヒドロキシ-N-[(4-ヨードフェニル)メチル]-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販のアセト酢酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の4-ヨードベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): 11.72 (s, 1H), 8.94 (t, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.43 (d, 2H), 2.37 (s, 3H)。

【0152】

実施例 8

7-ヒドロキシ-5-メチル-N-[[2-(メチルチオ)フェニル]メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物13)

7-ヒドロキシ-5-メチル-N-[[2-(メチルチオ)フェニル]メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販のアセト酢酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の2-ニトロベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): 11.72 (s, 1H), 8.94 (t, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.43 (d, 2H), 2.37 (s, 3H)。

【0153】

実施例 9

7-ヒドロキシ-5-メチル-N-[[3-(フェニルオキシ)フェニル]メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物14)

7-ヒドロキシ-5-メチル-N-[[3-(フェニルオキシ)フェニル]メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販のアセト酢酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の3-(フェニルオキシ)ベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): 11.72 (s, 1H), 8.93 (t, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.33-7.40 (m, 3H), 7.11-7.14 (m, 2H), 6.98-7.01 (m, 3H), 6.88 (dd, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.47 (d, 2H), 2.38 (s, 3H)。

【0154】

10

20

30

40

50

実施例 10

7-ヒドロキシ-5-メチル-N-{{4-(フェニルオキシ)フェニル}メチル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物15)

7-ヒドロキシ-5-メチル-N-{{4-(フェニルオキシ)フェニル}メチル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販のアセト酢酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の4-(フェニルオキシ)ベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.74(s, 1H), 8.93(t, 1H), 8.39(s, 1H), 7.36-7.41(m, 4H), 7.10-7.14(m, 1H), 6.97-7.02(m, 4H), 5.76(s, 1H), 4.47(d, 2H), 2.39(s, 3H)。

10

【0155】

実施例 11

7-ヒドロキシ-N-{{3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル}メチル}-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(実施例130)

7-ヒドロキシ-N-{{3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル}メチル}-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の3-(1-メチルピペラジン-4-イル)ベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.36-11.22(br. s, 1H), 10.82-10.67(br. s, 1H), 9.10-9.03(m, 1H), 8.49(s, 1H), 7.83-7.78(m, 2H), 7.64-7.54(m, 3H), 7.25-7.17(m, 1H), 6.98(s, 1H), 6.92-6.81(m, 2H), 6.28(s, 1H), 4.49-4.42(m, 2H), 3.86-3.64(m, 2H), 3.52-3.42(m, 2H), 3.19-2.99(m, 4H), 2.79(m, 3H)。

20

【0156】

実施例 12

7-ヒドロキシ-5-フェニル-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物16)

7-ヒドロキシ-5-フェニル-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販のベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.33(broad s, 1H), 9.05(t, 1H), 8.46(s, 1H), 7.83(dd, 2H), 7.61(m, 3H), 7.34(m, 5H), 6.30(s, 1H), 4.52(d, 2H)。

30

【0157】

実施例 13

5-エチル-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物17)

5-エチル-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販の3-オキソペンタン酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販のベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.61(s, 1H), 8.95-8.89(m, 1H), 8.38(s, 1H), 7.34-7.28(m, 4H), 7.26-7.20(m, 1H), 5.75-5.73(m, 1H), 4.48-4.44(m, 2H), 2.71(q, 2H), 1.16(t, 3H)。

40

【0158】

実施例 14

7-ヒドロキシ-5-メチル-N-{{3-メチルフェニル}メチル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジ

50

ン-3-カルボキサミド(化合物18)

7-ヒドロキシ-5-メチル-N-[(3-メチルフェニル)メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販のアセト酢酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の3-メチルベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): 11.72 (s, 1H), 8.89 (t, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.44 (d, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

【0159】

10

実施例15

7-ヒドロキシ-N-[(3-ヨードフェニル)メチル]-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物19)

7-ヒドロキシ-N-[(3-ヨードフェニル)メチル]-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販のアセト酢酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の3-ヨードベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): 11.74 (s, 1H), 8.94 (t, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.43 (d, 2H), 2.38 (s, 3H)。

20

【0160】

実施例16

7-ヒドロキシ-5-メチル-N-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物20)

7-ヒドロキシ-5-メチル-N-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販のアセト酢酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の3-トリフルオロメチルベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): 11.74 (s, 1H), 9.02 (t, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.57-7.69 (m, 4H), 5.76 (s, 1H), 4.56 (d, 2H), 2.37 (s, 3H)。

30

【0161】

実施例17

7-ヒドロキシ-5-(1-メチルエチル)-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物21)

7-ヒドロキシ-5-(1-メチルエチル)-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販の5-メチル-3-オキソヘキサン酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販のベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): 11.40 (s, 1H), 8.95-8.90 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.34-7.30 (m, 4H), 7.27-7.21 (m, 1H), 5.77-5.76 (m, 1H), 4.49-4.46 (m, 2H), 3.27-3.18 (m, 1H), 1.22 (d, 6H)。

40

【0162】

実施例18

7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)-5-ピリジン-2-イルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物22)

7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)-5-ピリジン-2-イルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチル

50

を市販のピコリノイル酢酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販のベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.74(s, 1H), 9.10-9.04(m, 1H), 8.83-8.80(m, 1H), 8.47-8.41(m, 2H), 8.10-8.04(m, 1H), 7.67-7.62(m, 1H), 7.36-7.30(m, 4H), 7.28-7.21(m, 1H), 6.94(s, 1H), 4.52-4.48(m, 2H)。

【0163】

実施例19

N-シクロヘキシル-7-ヒドロキシ-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物23)

10

N-シクロヘキシル-7-ヒドロキシ-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販のアセト酢酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販のシクロヘキシルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 8.72(d, 1H), 7.85(s, 1H), 5.39(s, 1H), 3.77-3.84(m, 1H), 2.93-2.99(m, 1H), 2.20(s, 3H), 1.52-1.88(m, 4H), 1.06-1.42(m, 5H)。

【0164】

実施例20

7-ヒドロキシ-5,6-ジメチルN-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物24)

20

7-ヒドロキシ-5,6-ジメチルN-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販の2-メチルアセト酢酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販のベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.45(s, 1H), 8.93-8.86(m, 1H), 8.39(s, 1H), 7.37-7.31(m, 4H), 7.29-7.22(m, 1H), 4.51-4.46(m, 2H), 2.43(s, 3H), 1.98(s, 3H)。

【0165】

実施例21

5-フラン-3-イル-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物25)

30

5-フラン-3-イル-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販の3-オキソ-3-(フラン-3-イル)プロパン酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販のベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.08(s, 1H), 9.07-9.01(m, 1H), 8.64-8.61(br. s, 1H), 8.44(s, 1H), 7.91-7.88(m, 1H), 7.38-7.32(m, 4H), 7.30-7.23(m, 1H), 7.15(s, 1H), 6.33(s, 1H), 4.55-4.48(m, 2H)。

40

【0166】

実施例22

N-[(7-ヒドロキシ-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)カルボニル]-L-フェニルアラニン酸エチル(化合物26)

エチルN-[(7-ヒドロキシ-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)カルボニル]-L-フェニルアラニン酸エチルを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販のアセト酢酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販のL-フェニルアラニンエチルエステルに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.72(s, 1H)

50

), 8.78 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.29 (s, 4H), 7.21 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.62 (q, 1H), 4.05-4.10 (m, 2H), 3.06-3.17 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.11 (t, 3H)。

【0167】

実施例 23

7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸フェニルメチル(化合物 27)

7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸フェニルメチルを、工程 3 において 1-フェニルピペラジンを市販のベンジルアルコールに置き換えることにより、実施例 1 の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 11.70 (broad s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.62-7.45 (m, 5H), 7.45-7.37 (m, 3H), 6.29 (s, 1H), 5.35 (s, 2H)。

10

【0168】

実施例 24

7-ヒドロキシ-N-{{4-(メチルオキシ)フェニル}メチル}-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物 28)

7-ヒドロキシ-N-{{4-(メチルオキシ)フェニル}メチル}-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程 3 において 1-フェニルピペラジンを市販の 4-メトキシベンジルアミンに置き換えることにより、実施例 1 の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 11.33 (broad s, 1H), 8.98 (t, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.83 (dd, 2H), 7.61 (t, 3H), 7.29 (d, 2H), 6.90 (dd, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.44 (d, 2H), 3.72 (s, 3H)。

20

【0169】

実施例 25

N,N-ジエチル-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物 29)

N,N-ジエチル-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程 3 において 1-フェニルピペラジンを市販の N,N-ジエチルアミンに置き換えることにより、実施例 1 の方法に従って調製した。

30

【0170】

実施例 26

N-シクロヘキシル-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物 30)

N-シクロヘキシル-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程 3 において 1-フェニルピペラジンを市販のシクロヘキシルアミンに置き換えることにより、実施例 1 の方法に従って調製した。

【0171】

実施例 27

N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物 31)

N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程 3 において 1-フェニルピペラジンを市販の 3-(ジメチルアミノ)プロピルアミンに置き換えることにより、実施例 1 の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 11.25 (broad s, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.59 (m, 3H), 6.29 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.78 (s, 6H), 1.86 (m, 2H)。

40

【0172】

50

実施例 28

N-エチル-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物32)

N-エチル-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販のエチルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.26(broad s, 1H), 8.75(d, 1H), 8.53(d, 1H), 8.36(s, 1H), 7.80(d, 2H), 7.59(m, 3H), 6.27(s, 1H), 3.28(m, 2H), 1.15(t, 3H)。

【0173】

10

実施例 29

N-シクロペンチル-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物34)

N-シクロペンチル-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販のシクロペンチルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.25(broad s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.29(d, 1H), 7.82(dd, 2H), 7.59(m, 3H), 6.28(s, 1H), 4.24(m, 1H), 1.93(m, 2H), 1.73(m, 2H), 1.56(m, 4H)。

【0174】

20

実施例 30

7-ヒドロキシ-N-{{2-(メチルオキシ)フェニル}メチル}-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物35)

7-ヒドロキシ-N-{{2-(メチルオキシ)フェニル}メチル}-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の2-メトキシベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.32(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.51(s, 1H), 7.82(d, 2H), 7.60(s, 3H), 7.25(s, 2H), 7.01(d, 1H), 6.92(t, 1H), 6.30(s, 1H), 4.48(d, 2H), 3.84(s, 3H)。

【0175】

30

実施例 31

7-ヒドロキシ-N-[(3-メチルフェニル)メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物36)

7-ヒドロキシ-N-[(3-メチルフェニル)メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の3-メチルベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.33(s, 1H), 9.02(t, 1H), 8.46(s, 1H), 7.83(dd, 2H), 7.58-7.62(m, 3H), 7.23(t, 1H), 7.15(d, 2H), 7.07(d, 1H), 6.30(s, 1H), 4.47(d, 2H), 2.29(s, 3H)。

【0176】

40

実施例 32

7-ヒドロキシ-N-[(4-メチルフェニル)メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物37)

7-ヒドロキシ-N-[(4-メチルフェニル)メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の4-メチルベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.32(s, 1H), 9.00(t, 1H), 8.46(s, 1H), 7.83(d, 2H), 7.60(d, 3H), 7.24(d, 2H), 7.1

50

5 (d, 2 H), 6.30 (s, 1 H), 4.46 (d, 2 H), 2.28 (s, 3 H)。

【0177】

実施例 33

7-ヒドロキシ-N-[(2-メチルフェニル)メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物 38)

7-ヒドロキシ-N-[(2-メチルフェニル)メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の2-メチルベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 11.31 (s, 1 H), 8.91 (t, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 7.82 (d, 2 H), 7.60 (d, 3 H), 7.30 (s, 1 H), 7.19 (s, 3 H), 6.30 (s, 1 H), 4.49 (d, 2 H), 2.34 (s, 3 H)。

10

【0178】

実施例 34

N-[(2-プロモフェニル)メチル]-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物 39)

N-[(2-プロモフェニル)メチル]-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の2-プロモベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 11.35 (s, 1 H), 9.09 (t, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 7.82 (d, 2 H), 7.65 (d, 1 H), 7.58-7.61 (m, 3 H), 7.37-7.43 (m, 2 H), 6.30 (s, 1 H), 4.55 (d, 2 H)。

20

【0179】

実施例 35

N-[(3-プロモフェニル)メチル]-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物 40)

N-[(3-プロモフェニル)メチル]-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の3-プロモベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 11.35 (s, 1 H), 9.08 (t, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 7.81-7.83 (m, 2 H), 7.59-7.61 (m, 3 H), 7.55 (s, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.30-7.38 (m, 2 H), 6.29 (s, 1 H), 4.51 (d, 2 H)。

30

【0180】

実施例 36

N-[(4-プロモフェニル)メチル]-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物 41)

プロモフェニル)メチル]-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の4-プロモベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 11.33 (s, 1 H), 9.08 (t, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 7.82 (dd, 2 H), 7.54-7.62 (m, 5 H), 7.32 (d, 2 H), 6.30 (s, 1 H), 4.47 (d, 2 H)。

40

【0181】

実施例 37

5-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物 42)

フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販の4-フルオロベンゾイル酢酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販のベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した

50

。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): 11.42 (s, 1H), 9.07-9.01 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.99-7.84 (m, 2H), 7.47-7.22 (m, 7H), 6.27 (s, 1H), 4.54-4.47 (m, 2H)。

【0182】

実施例 38

5-(2-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物 43)

5-(2-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程 1 において 3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販の 2-フルオロベンゾイル酢酸エチルに置き換え、工程 3 において 1-フェニルピペラジンを市販のベンジルアミンに置き換えることにより、実施例 1 の方法に従って調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): 11.94 (s, 1H), 9.04-8.98 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.80-7.58 (m, 2H), 7.46-7.30 (m, 6H), 7.29-7.22 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.53-4.46 (m, 2H)。

10

【0183】

実施例 39

7-ヒドロキシ-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物 44)

7-ヒドロキシ-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程 3 において 1-フェニルピペラジンを市販の 2-モルホリン-4-イルエチルアミンに置き換えることにより、実施例 1 の方法に従って調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): 8.73 (t, 1H), 8.32 (broad s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.59 (m, 3H), 6.27 (s, 1H), 3.98-3.53 (m, 8H), 3.33 (t, 2H), 3.17 (m, 2H)。

20

【0184】

実施例 40

3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール(化合物 45)

3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オールを、工程 3 において 1-フェニルピペラジンを市販の 4-メチルピペラジンに置き換えることにより、実施例 1 の方法に従って調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): 7.97 (m, 3H), 7.48 (m, 3H), 6.09 (s, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.09 (m, 7H), 2.69 (m, 2H), 2.50 (m, 2H)。

30

【0185】

実施例 41

7-ヒドロキシ-N-メチル-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物 46)

7-ヒドロキシ-N-メチル-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程 3 において 1-フェニルピペラジンを市販のメチルアミンに置き換えることにより、実施例 1 の方法に従って調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): 11.32 (broad s, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.84 (dd, 2H), 7.61 (m, 3H), 6.29 (s, 1H), 2.81 (d, 3H)。

40

【0186】

実施例 42

5-フェニル-3-(ピペリジン-1-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール(化合物 47)

5-フェニル-3-(ピペリジン-1-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オールを、工程 3 において 1-フェニルピペラジンを市販のピペリジンに置き換えることにより、実施例 1 の方法に従って調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO)

50

: 12.05 (b r o a d s , 1 H) , 8 . 1 5 (s , 1 H) , 7 . 8 1 (d d , 2 H) , 7 . 6 1 (m , 3 H) , 6 . 2 1 (s , 1 H) , 3 . 6 1 (m , 4 H) , 1 . 6 4 (m , 6 H)。

【 0 1 8 7 】

実施例 4 3

3-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イルカルボニル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール(化合物 4 8)

3-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イルカルボニル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オールを、工程 3 において 1-フェニルピペラジンを市販の 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンに置き換えることにより、実施例 1 の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 12.00 (b r o a d s , 1 H) , 8 . 3 3 (s , 1 H) , 7 . 8 1 (d d , 2 H) , 7 . 5 9 (m , 3 H) , 7 . 2 7 (m , 1 H) , 7 . 2 1 (m , 3 H) , 6 . 2 6 (s , 1 H) , 4 . 8 6 (m , 2 H) , 3 . 8 9 (t , 2 H) , 2 . 9 3 (t , 2 H)。

10

【 0 1 8 8 】

実施例 4 4

7-ヒドロキシ-N-(3-モルホリン-4-イルプロピル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物 4 9)

7-ヒドロキシ-N-(3-モルホリン-4-イルプロピル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程 3 において 1-フェニルピペラジンを市販の 3-モルホリン-4-イルプロピルアミンに置き換えることにより、実施例 1 の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.15 (b r o a d s , 1 H) , 8 . 7 4 (d d , 1 H) , 8 . 6 3 (m , 1 H) , 8 . 5 1 (d , 1 H) , 8 . 3 4 (s , 1 H) , 7 . 8 0 (m , 2 H) , 7 . 5 8 (m , 2 H) , 6 . 2 9 (s , 1 H) , 3 . 9 6 (m , 2 H) , 3 . 4 5 (m , 6 H) , 3 . 1 6 (m , 2 H) , 3 . 0 7 (m , 2 H) , 1 . 9 0 (m , 2 H)。

20

【 0 1 8 9 】

実施例 4 5

7-ヒドロキシ-N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物 5 0)

7-ヒドロキシ-N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程 3 において 1-フェニルピペラジンを市販の N,1-ジメチルピペリジン-4-アミンに置き換えることにより、実施例 1 の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 9.61 (b r o a d s , 1 H) , 8 . 2 4 (b r o a d s , 1 H) , 7 . 7 9 (d d , 2 H) , 7 . 6 0 (m , 3 H) , 6 . 2 8 (s , 1 H) , 3 . 5 0 (m , 2 H) , 3 . 1 8 - 3 . 0 6 (m , 6 H) , 2 . 7 7 (s , 3 H) , 2 . 0 6 (m , 2 H) , 2 . 0 1 (m , 2 H)。

30

【 0 1 9 0 】

実施例 4 6

N-シクロプロピル-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物 5 1)

N-シクロプロピル-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程 3 において 1-フェニルピペラジンを市販のシクロプロピルアミンに置き換えることにより、実施例 1 の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.29 (b r o a d s , 1 H) , 8 . 4 8 (d , 1 H) , 8 . 3 2 (s , 1 H) , 7 . 8 2 (d d , 2 H) , 7 . 5 9 (m , 3 H) , 6 . 2 7 (s , 1 H) , 2 . 8 1 (m , 1 H) , 0 . 7 3 (m , 2 H) , 0 . 5 7 (m , 2 H)。

40

【 0 1 9 1 】

実施例 4 7

7-ヒドロキシ-N-[(3-エンド)-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物 5 2)

50

7-ヒドロキシ-N-[(3-エンド)-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の[(3-エンド)-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル]アミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 9.20(broad s, 1H), 9.03(d, 1H), 7.95(s, 1H), 7.86(dd, 2H), 7.43(m, 3H), 5.97(s, 1H), 4.17(m, 1H), 3.86(broad s, 2H), 2.66(s, 3H), 2.37(m, 2H), 2.29(m, 2H), 2.12(m, 4H)。

【0192】

実施例48

10

5-[2-ブromo-5-(メチルオキシ)フェニル]-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物53)

5-[2-ブromo-5-(メチルオキシ)フェニル]-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販の2-ブromo-5-メトキシベンゾイル酢酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販のベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。

【0193】

実施例49

7-ヒドロキシ-5-フェニル-N-{[4-(フェニルオキシ)フェニル]メチル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物54)

20

7-ヒドロキシ-5-フェニル-N-{[4-(フェニルオキシ)フェニル]メチル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の4-フェノキシベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.30(s, 1H), 9.02(t, 1H), 8.43(s, 1H), 7.81(dd, 2H), 7.58(d, 3H), 7.33-7.38(m, 4H), 7.10(tt, 1H), 6.95-7.00(m, 4H), 6.28(s, 1H), 4.48(d, 2H)。

【0194】

実施例50

30

5-(3-ブromoフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物55)

5-(3-ブromoフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販の3-ブromoベンゾイル酢酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販のベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。

【0195】

実施例51

7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)-5-ピリジン-4-イルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物56)

40

7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)-5-ピリジン-4-イルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販のイソニコチノイル酢酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販のベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 9.05-8.97(m, 1H), 8.82-8.76(m, 2H), 8.46-8.37(br. s, 1H), 7.99-7.83(m, 2H), 7.40-7.32(m, 4H), 7.30-7.24(m, 1H), 6.42(s, 1H), 4.56-4.49(m, 2H)。

【0196】

50

実施例 5 2

5-(3-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物 5 7)

5-(3-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程 1 において 3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販の 3-クロロベンゾイル酢酸エチルに置き換え、工程 3 において 1-フェニルピペラジンを市販のベンジルアミンに置き換えることにより、実施例 1 の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.63-11.56(br.s, 1 H), 9.06-9.00(m, 1 H), 8.49-8.45(br.s, 1 H), 7.89-7.86(m, 1 H), 7.78-.7.73(m, 1 H), 7.70-7.55(m, 2 H), 7.38-7.31(m, 4 H), 7.29-7.23(m, 1 H), 6.30(s, 1 H), 4.55-4.48(m, 2 H)。

【0197】

実施例 5 3

5-(4-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物 5 8)

5-(4-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程 1 において 3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販の 4-クロロベンゾイル酢酸エチルに置き換え、工程 3 において 1-フェニルピペラジンを市販のベンジルアミンに置き換えることにより、実施例 1 の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.52-11.45(br.s, 1 H), 9.07-9.01(m, 1 H), 8.48-8.44(br.s, 1 H), 7.87-7.80(m, 2 H), 7.68-.7.61(m, 2 H), 7.38-7.31(m, 4 H), 7.29-7.23(m, 1 H), 6.29(s, 1 H), 4.53-4.48(m, 2 H)。

【0198】

実施例 5 4

7-ヒドロキシ-5-フェニル-N-(2-フェニルエチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物 5 9)

7-ヒドロキシ-5-フェニル-N-(2-フェニルエチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程 3 において 1-フェニルピペラジンを市販のフェネチルアミンに置き換えることにより、実施例 1 の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.32(broad s, 1 H), 8.62(t, 1 H), 8.39(s, 1 H), 7.83(dd, 2 H), 7.61(m, 3 H), 7.27(m, 5 H), 6.29(s, 1 H), 3.49(m, 2 H), 2.88(t, 2 H)。

【0199】

実施例 5 5

N-[(7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)カルボニル]-L-フェニルアラニン酸エチル(化合物 6 0)

N-[(7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)カルボニル]-L-フェニルアラニン酸エチルを、工程 3 において 1-フェニルピペラジンを市販の L-フェニルアラニンエチルエステルに置き換えることにより、実施例 1 の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.29(broad s, 1 H), 8.91(d, 1 H), 8.51(s, 1 H), 7.78(d, 2 H), 7.58(m, 3 H), 7.31(m, 5 H), 6.27(s, 1 H), 4.69(m, 1 H), 4.10(q, 2 H), 3.46(m, 3 H), 3.13(m, 2 H), 1.11(t, 3 H)。

【0200】

実施例 5 6

7-ヒドロキシ-N,5-ジフェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物 6 1)

7-ヒドロキシ-N,5-ジフェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

10

20

30

40

50

を、工程3において1-フェニルピペラジンを市販のアニリンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.50(broad s, 1H), 10.19(broad s, 1H), 8.62(broad s, 1H), 7.86(m, 2H), 7.77(d, 2H), 7.62(m, 3H), 7.27(m, 2H), 7.11(t, 1H), 6.32(s, 1H)。

【0201】

実施例57

N-(シクロプロピルメチル)-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物62)

N-(シクロプロピルメチル)-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販のシクロプロピルメチルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.29(broad s, 1H), 8.60(t, 1H), 8.44(s, 1H), 7.82(m, 2H), 7.59(t, 3H), 6.30(s, 1H), 3.17(t, 2H), 1.02(m, 1H), 0.47(m, 2H), 0.25(m, 2H)。

10

【0202】

実施例58

N-(1,1-ジメチルエチル)-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物63)

N-(1,1-ジメチルエチル)-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の1,1-ジメチルエチルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.21(broad s, 1H), 8.50(s, 1H), 7.79(m, 2H), 7.57(m, 3H), 6.26(s, 1H), 1.41(s, 9H)。

20

【0203】

実施例59

7-ヒドロキシ-N-(2-メチルプロピル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物64)

7-ヒドロキシ-N-(2-メチルプロピル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の2-メチルプロピルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.24(broad s, 1H), 8.47(m, 1H), 8.42(s, 1H), 7.79(dd, 2H), 7.59(m, 3H), 6.28(s, 1H), 3.10(t, 2H), 1.83(m, 1H), 0.92(d, 6H)。

30

【0204】

実施例60

7-ヒドロキシ-N-(3-メチルブチル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物65)

7-ヒドロキシ-N-(3-メチルブチル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の3-メチルブチルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.24(broad s, 1H), 8.42(m, 1H), 8.37(s, 1H), 7.79(dd, 2H), 7.59(m, 3H), 6.27(s, 1H), 3.30(m, 2H), 1.64(m, 1H), 1.42(m, 2H), 0.92(d, 6H)。

40

【0205】

実施例61

N-(2,2-ジメチルプロピル)-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物66)

50

N-(2,2-ジメチルプロピル)-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の2,2-ジメチルプロピルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.22(broad s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.33(m, 1H), 7.79(m, 2H), 7.57(m, 3H), 6.28(s, 1H), 3.12(d, 2H), 0.92(s, 9H)。

【0206】

実施例62

7-ヒドロキシ-5-フェニル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物67)

10

7-ヒドロキシ-5-フェニル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の2-ピペリジン-1-イルエチルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.32(broad s, 1H), 9.25(broad s, 1H), 8.74(m, 1H), 8.36(s, 1H), 7.81(m, 2H), 7.62(m, 3H), 6.31(s, 1H), 3.64(m, 2H), 3.55(d, 2H), 3.25(m, 2H), 2.94(m, 2H), 1.85-1.37(m, 6H)。

【0207】

実施例63

7-ヒドロキシ-5-フェニル-N-ピペリジン-4-イルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物68)

20

7-ヒドロキシ-5-フェニル-N-ピペリジン-4-イルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の1-N-Boc-4-アミノピペリジンに置き換えた後、標準的条件を使用してBoc脱保護を行うことにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.23(broad s, 1H), 8.87(broad s, 2H), 8.58(d, 1H), 8.56(s, 1H), 7.79(dd, 2H), 7.58(m, 3H), 6.29(s, 1H), 4.04(m, 1H), 3.34(d, 2H), 2.99(m, 2H), 2.00(m, 2H), 1.79(m, 2H)。

【0208】

30

実施例64

7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物69)

7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販のアンモニアに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.25(broad s, 1H), 8.38(s, 1H), 7.97(broad s, 1H), 7.81(dd, 2H), 7.63(m, 3H), 7.46(broad s, 1H), 6.29(s, 1H)。

【0209】

40

実施例65

7-ヒドロキシ-N-(1-メチルエチル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物70)

7-ヒドロキシ-N-(1-メチルエチル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販のイソプロピルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.27(broad s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.28(d, 1H), 7.84(dd, 2H), 7.60(m, 3H), 6.29(s, 1H), 4.13(m, 1H), 1.20(d, 6H)。

【0210】

50

実施例 6 6

3-(モルホリン-4-イルカルボニル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール(化合物 7 1)

3-(モルホリン-4-イルカルボニル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オールを、工程 3 において 1-フェニルピペラジンを市販のモルホリンに置き換えることにより、実施例 1 の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 12.11(b r o a d s, 1 H), 8.19(s, 1 H), 7.81(d d, 2 H), 7.61(m, 3 H), 6.21(s, 1 H), 3.66(m, 8 H)。

【0211】

実施例 6 7

7-ヒドロキシ-5-フェニル-N-[(1S, 2R)-2-フェニルシクロプロピル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物 7 2)

7-ヒドロキシ-5-フェニル-N-[(1S, 2R)-2-フェニルシクロプロピル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程 3 において 1-フェニルピペラジンを市販の(1S, 2R)-2-フェニルシクロプロピルアミンに置き換えることにより、実施例 1 の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.32(b r o a d s, 1 H), 8.75(m, 1 H), 8.39(s, 1 H), 7.81(d, 2 H), 7.59(m, 3 H), 7.27(m, 2 H), 7.17(m, 3 H), 6.29(s, 1 H), 3.02(m, 1 H), 2.09(m, 1 H), 1.36(m, 1 H), 1.33(m, 1 H)。

【0212】

実施例 6 8

7-ヒドロキシ-5-[4-(メチルオキシ)フェニル]-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物 7 3)

7-ヒドロキシ-5-[4-(メチルオキシ)フェニル]-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程 1 において 3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販の 4-メトキシベンゾイル酢酸エチルに置き換え、工程 3 において 1-フェニルピペラジンを市販のベンジルアミンに置き換えることにより、実施例 1 の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.20-11.16(b r . s, 1 H), 9.08-9.02(m, 1 H), 8.43(s, 1 H), 7.83-7.76(m, 2 H), 7.38-7.31(m, 4 H), 7.29-7.23(m, 1 H), 7.18-7.10(m, 2 H), 6.26(s, 1 H), 4.55-4.46(m, 2 H), 3.85(m, 3 H)。

【0213】

実施例 6 9

5-(3-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物 7 4)

5-(3-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程 1 において 3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販の 3-フルオロベンゾイル酢酸エチルに置き換え、工程 3 において 1-フェニルピペラジンを市販のベンジルアミンに置き換えることにより、実施例 1 の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.54-11.43(b r . s, 1 H), 9.07-9.01(m, 1 H), 8.47(s, 1 H), 7.74-7.58(m, 3 H), 7.50-7.41(m, 1 H), 7.38-7.31(m, 4 H), 7.29-7.23(m, 1 H), 6.33(s, 1 H), 4.55-4.47(m, 2 H)。

【0214】

実施例 7 0

7-ヒドロキシ-5-フェニル-N-(1-フェニルエチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物 7 5)

7-ヒドロキシ-5-フェニル-N-(1-フェニルエチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程 3 において 1-フェニルピペラジンを市販の 1-フェニルエチ

10

20

30

40

50

ルアミンに置き換えることにより、実施例 1 の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 11.23 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.50-7.58 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.32 (t, 2H), 7.21 (t, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.14-5.21 (m, 1H), 1.50 (d, 3H)。

【0215】

実施例 7 1

7-ヒドロキシ-N-メチル-5-フェニル-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物 7 6)

7-ヒドロキシ-N-メチル-5-フェニル-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程 3 において 1-フェニルピペラジンを市販の N-メチルベンジルアミンに置き換えることにより、実施例 1 の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 11.81 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.54-7.61 (m, 3H), 7.27-7.35 (m, 4H), 6.30 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 2.50 (s, 3H)。

【0216】

実施例 7 2

4-({[(7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)カルボニル]アミノ}メチル)ピペリジン-1-カルボン酸 1,1-ジメチルエチル(化合物 7 7)

4-({[(7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)カルボニル]アミノ}メチル)ピペリジン-1-カルボン酸 1,1-ジメチルエチルを、工程 3 において 1-フェニルピペラジンを市販の 1-N-Boc-4-アミノメチルピペリジンに置き換えることにより、実施例 1 の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.66 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.69 (dd, 2H), 7.51-7.60 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.69 (s, 2H), 1.76 (d, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.15-1.26 (m, 2H)。

【0217】

実施例 7 3

7-ヒドロキシ-5-フェニル-N-(ピペリジン-4-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物 7 8)

7-ヒドロキシ-5-フェニル-N-(ピペリジン-4-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程 3 において 1-フェニルピペラジンを市販の 1-N-Boc-4-アミノメチルピペリジンに置き換えた後、標準的条件を使用して Boc 脱保護を行うことにより、実施例 1 の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 11.23 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.59 (d, 3H), 6.29 (s, 1H), 3.16-3.27 (m, 4H), 2.78-2.88 (m, 2H), 1.83 (d, 3H), 1.33-1.42 (m, 2H)。

【0218】

実施例 7 4

7-ヒドロキシ-5-フェニル-N-(ピロリジン-3-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物 7 9)

7-ヒドロキシ-5-フェニル-N-(ピロリジン-3-イルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程 3 において 1-フェニルピペラジンを市販の 1-N-Boc-3-アミノメチルピロリジンに置き換えた後、標準的条件を使用して Boc 脱保護を行うことにより、実施例 1 の方法に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 11.26 (s, 1H), 9.10 (broad s, 2H), 8.77 (t, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.79-7.81 (m, 2H), 7.56-7.61 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.21-3.38 (m, 3H), 3.05-3.14 (m, 1H), 2.88-2.96 (m, 1H), 2.53-2.57 (m, 1H), 1.98-2.06 (m, 1

10

20

30

40

50

H), 1.64-1.73 (m, 1H)。

【0219】

実施例75

N-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)メチル]-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物80)

N-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)メチル]-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の1-アセチルピペリジン-4-イルメチルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。

【0220】

実施例76

3-{[4-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール(化合物81)

3-{[4-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オールを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の4-N-Boc-アミノメチルピペリジンに置き換えた後、標準的条件を使用してBoc脱保護を行うことにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO): 8.77(dd, 1H), 8.54(dd, 1H), 8.03(s, 2H), 7.81(dd, 2H), 7.57-7.63(m, 3H), 6.22(s, 2H), 2.72-2.77(m, 2H), 1.81-1.92(m, 5H), 1.16-1.25(m, 4H)。

【0221】

実施例77

7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物82)

7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販の3-トリフルオロメチルベンゾイル酢酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販のベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO): 11.84-11.77(br. s, 1H), 9.05-8.99(m, 1H), 8.48(s, 1H), 8.13-8.05(m, 2H), 7.99-7.92(m, 1H), 7.83-7.76(m, 1H), 7.38-7.31(m, 4H), 7.29-7.23(m, 1H), 6.34(s, 1H), 4.54-4.47(m, 2H)。

【0222】

実施例78

7-ヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物83)

7-ヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販の4-ヒドロキシベンゾイル酢酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販のベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO): 11.15-10.98(br. s, 1H), 10.28(s, 1H), 9.11-9.00(m, 1H), 8.43(s, 1H), 7.72-7.66(m, 2H), 7.40-7.31(m, 4H), 7.30-7.22(m, 1H), 6.98-6.93(m, 2H), 6.21(s, 1H), 4.54-4.48(m, 2H)。

【0223】

実施例79

5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物84)

5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販の3-クロロ-4-フルオロベンゾイル酢酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販のベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.76-11.55(br. s, 1H), 9.06-8.98(m, 1H), 8.46(s, 1H), 8.09-8.03(m, 1H), 7.85-7.77(m, 1H), 7.67-7.57(m, 1H), 7.38-7.31(m, 4H), 7.30-7.22(m, 1H), 6.28(s, 1H), 4.55-4.47(m, 2H)。

【0224】

10

実施例80

5-(2,5-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物85)

5-(2,5-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販の2,5-ジフルオロベンゾイル酢酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販のベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 12.18-12.00(br. s, 1H), 9.05-8.96(m, 1H), 8.49(s, 1H), 7.70-7.61(m, 1H), 7.52-7.41(m, 2H), 7.38-7.31(m, 4H), 7.30-7.22(m, 1H), 6.19(s, 1H), 4.53-4.46(m, 2H)。

20

【0225】

実施例81

5-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物86)

5-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販の2,4-ジフルオロベンゾイル酢酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販のベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 12.12-11.96(br. s, 1H), 9.05-8.94(m, 1H), 8.48(s, 1H), 7.85-7.74(m, 1H), 7.56-7.43(m, 1H), 7.38-7.21(m, 6H), 6.12(s, 1H), 4.53-4.46(m, 2H)。

30

【0226】

実施例82

5-(3,5-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物87)

5-(3,5-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販の3,5-ジフルオロベンゾイル酢酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販のベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.80-11.44(br. s, 1H), 9.08-8.98(m, 1H), 8.48(s, 1H), 7.65-7.45(m, 3H), 7.40-7.20(m, 5H), 6.34(s, 1H), 4.55-4.48(m, 2H)。

40

【0227】

実施例83

7-ヒドロキシ-5-フェニル-N-ピロリジン-3-イルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物88)

7-ヒドロキシ-5-フェニル-N-ピロリジン-3-イルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3

50

-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の1-N-Boc-3-アミノピロリジンに置き換えた後、標準的条件を使用してBoc脱保護を行うことにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.31(broad s, 1H), 8.94(m, 1H), 8.82(m, 1H), 8.58(m, 1H), 8.38(m, 1H), 7.79(m, 2H), 7.58(m, 3H), 6.28(s, 1H), 4.49(m, 1H), 3.58-3.14(m, 4H), 2.23(m, 1H), 2.02(m, 1H)。

【0228】

実施例84

5-フェニル-3-(ピペラジン-1-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール(化合物89) 10

5-フェニル-3-(ピペラジン-1-イルカルボニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オールを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の1-N-Boc-ピペラジンに置き換えた後、標準的条件を使用してBoc脱保護を行うことにより、実施例1の方法に従って調製した。

【0229】

実施例85

3-[(4-アセチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール(化合物90)

3-[(4-アセチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オールを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の1-アセチルピペラジンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 12.11(broad s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.81(m, 2H), 7.62(m, 3H), 6.22(s, 1H), 3.70(m, 4H), 3.55(m, 4H), 2.17(s, 3H)。

【0230】

実施例86

3-{[4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール(化合物91)

3-{[4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オールを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の1-メチルスルホニルピペラジンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 12.17(broad s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.81(m, 2H), 7.61(m, 3H), 6.21(s, 1H), 3.76(m, 4H), 3.21(m, 4H), 2.92(s, 3H)。

【0231】

実施例87

N-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物92)

N-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の1-アセチルピペリジン-4-イルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.28(broad s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.34(d, 1H), 7.84(dd, 2H), 7.62(m, 3H), 6.31(s, 1H), 4.36(d, 1H), 4.03(m, 1H), 3.86(d, 1H), 3.14(t, 1H), 2.66(t, 1H), 2.03(s, 3H), 1.88(m, 2H), 1.45(m, 2H)。

【0232】

実施例88

7-ヒドロキシ-N-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]-5-フェニルピラゾロ[50

1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物93)

7-ヒドロキシ-N-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の1-メチルスルホニルピペリジン-4-イルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.29(broad s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.39(d, 1H), 7.83(d, 2H), 7.61(m, 3H), 6.31(s, 1H), 3.95(m, 1H), 3.60(d, 2H), 2.90(s, 3H), 2.86(m, 2H), 1.97(m, 2H), 1.60(m, 2H)。

【0233】

実施例89

7-ヒドロキシ-N-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物94)

7-ヒドロキシ-N-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の1-メチルピペリジン-4-イルメチルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.28(broad s, 1H), 10.34(broad s, 1H), 8.74(m, 1H), 8.51(d, 1H), 7.81(m, 2H), 7.62(m, 3H), 6.31(s, 1H), 3.47(m, 1H), 3.46(m, 2H), 3.21(m, 2H), 2.92(m, 2H), 2.70(m, 3H), 1.89(m, 2H), 1.50(m, 2H)。

【0234】

実施例90

7-ヒドロキシ-N-(1-メチルピロリジン-3-イル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物95)

7-ヒドロキシ-N-(1-メチルピロリジン-3-イル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の1-メチルピロリジン-3-イルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。

【0235】

実施例91

7-ヒドロキシ-N-[(2-モルホリン-4-イルフェニル)メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物96)

7-ヒドロキシ-N-[(2-モルホリン-4-イルフェニル)メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の2-モルホリノベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.36(broad s, 1H), 8.98(m, 1H), 8.48(s, 1H), 7.83(dd, 2H), 7.62(m, 3H), 7.27(m, 2H), 7.10(m, 2H), 6.30(s, 1H), 4.62(d, 2H), 3.76(m, 4H), 2.88(m, 4H)。

【0236】

実施例92

7-ヒドロキシ-N-[1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物97)

7-ヒドロキシ-N-[1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.34(broad s, 1H), 8.58(d, 1H), 8.45(s, 1H), 7.83(m, 2H), 7.62(m, 3H), 6.30(s, 1H), 4.48(m, 1H), 3.58(m, 1H), 3.34(m, 1H), 3.21(m, 1H), 2.93(s, 3H), 2.21(m, 1H),

10

20

30

40

50

1.99 (m, 1H)。

【0237】

実施例93

3-[(4-エチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール(化合物98)

3-[(4-エチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オールを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の1-エチルピペラジンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 12.17(broad s, 1H), 9.90(broad s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.79(m, 2H), 7.59(m, 3H), 6.23(s, 1H), 3.53(m, 2H), 3.19(m, 2H), 3.04(m, 2H), 1.25(t, 3H)。

10

【0238】

実施例94

3-{[4-(1-メチルエチル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール(化合物99)

3-{[4-(1-メチルエチル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オールを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の1-イソプロピルピペラジンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 12.16(broad s, 1H), 9.75(broad s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.78(dd, 2H), 7.57(m, 3H), 6.21(s, 1H), 3.57(m, 1H), 3.44(m, 4H), 3.11(m, 4H), 1.25(d, 6H)。

20

【0239】

実施例95

7-ヒドロキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物100)

7-ヒドロキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の1-メチルピペリジン-4-イルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.22(broad s, 1H), 9.34(broad s, 1H), 8.47(d, 1H), 8.45(s, 1H), 7.81(d, 2H), 7.57(m, 3H), 6.29(s, 1H), 4.00(m, 1H), 3.49(m, 2H), 3.11(m, 2H), 2.81(m, 3H), 2.09(m, 2H), 1.72(m, 2H)。

30

【0240】

実施例96

5-(3,4-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物101)

5-(3,4-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販の3,4-ジフルオロベンゾイル酢酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販のベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.68-11.44(br. s, 1H), 9.07-9.00(m, 1H), 8.46(s, 1H), 8.02-7.92(m, 1H), 7.72-7.59(m, 2H), 7.38-7.30(m, 4H), 7.29-7.22(m, 1H), 6.29(s, 1H), 4.55-4.49(m, 2H)。

40

【0241】

実施例97

5-(2,3-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-

50

a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物102)

5-(2,3-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販の2,3-ジフルオロベンゾイル酢酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販のベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。

【0242】

実施例98

7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物103)

7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販の4-トリフルオロメチルベンゾイル酢酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販のベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.75-11.65(br. s, 1H), 9.09-9.00(m, 1H), 8.48(s, 1H), 8.15-7.82(m, 4H), 7.38-7.30(m, 4H), 7.29-7.22(m, 1H), 6.33(s, 1H), 4.54-4.48(m, 2H)。

【0243】

実施例99

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルカルボニル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール(化合物104)

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルカルボニル)-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オールを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の4-ピペリジノピペリジンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 12.15(broad s, 1H), 10.52(broad s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.79(m, 2H), 7.59(m, 3H), 6.21(s, 1H), 3.46(m, 1H), 2.90(d, 4H), 2.51(m, 4H), 2.16(m, 2H), 1.86-1.68(m, 7H), 1.38(m, 1H)。

【0244】

実施例100

5-フェニル-3-[(4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル)カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オール(化合物105)

5-フェニル-3-[(4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル)カルボニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オールを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の4-ピロリジノピペリジンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 12.15(broad s, 1H), 11.10(broad s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.80(m, 2H), 7.59(m, 3H), 6.22(s, 1H), 3.41(m, 4H), 3.04(m, 4H), 2.12(d, 2H), 1.89(m, 4H), 1.69(m, 2H)。

【0245】

実施例101

7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)-5-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物106)

7-ヒドロキシ-N-(フェニルメチル)-5-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販の2,4,5-トリフルオロベンゾイル酢酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販のベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 12.21-12.09(br. s, 1H), 9.05-8.96(m, 1H), 8.49(s, 1H),

10

20

30

40

50

8.00-7.90(m, 1H), 7.86-7.75(m, 1H), 7.38-7.30(m, 4H), 7.29-7.22(m, 1H), 6.16(s, 1H), 4.53-4.46(m, 2H)。

【0246】

実施例102

5-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[(1-エチルピペリジン-4-イル)メチル]-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物107)

5-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[(1-エチルピペリジン-4-イル)メチル]-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販の2,4-ジフルオロベンゾイル酢酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の1-エチルピペリジン-4-イルメチルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 12.00-11.94(br. s, 1H), 8.61-8.54(m, 1H), 8.47(s, 1H), 7.86-7.75(m, 1H), 7.57-7.46(m, 1H), 7.32-7.24(m, 1H), 6.13(s, 1H), 3.51-3.43(m, 2H), 3.26-2.98(m, 5H), 2.91-2.76(m, 2H), 1.93-1.72(m, 3H), 1.54-1.38(m, 1H), 1.23(t, 3H)。

10

【0247】

実施例103

5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-[(1-エチルピペリジン-4-イル)メチル]-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物108)

5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-[(1-エチルピペリジン-4-イル)メチル]-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販の3-クロロ-4-フルオロベンゾイル酢酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の1-エチルピペリジン-4-イルメチルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。

20

【0248】

実施例104

5-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-[[1-(1-メチルエチル)ピペリジン-4-イル]メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物109)

5-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-[[1-(1-メチルエチル)ピペリジン-4-イル]メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販の4-フルオロベンゾイル酢酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の1-イソプロピルピペリジン-4-イルメチルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): 8.33(s, 1H), 7.90-7.87(m, 2H), 7.38-7.33(m, 2H), 6.27(s, 1H), 3.53-3.47(m, 3H), 3.38-3.35(m, 2H), 3.08-3.00(m, 2H), 2.13-2.08(m, 2H), 2.01-1.94(m, 1H), 1.63-1.54(m, 2H), 1.36(d, 6H)。

30

40

【0249】

実施例105

5-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物110)

5-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販の4-フルオロベンゾイル酢酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の1-メチルピペリジン-4-イルメチルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.36(s, 1H), 9.88(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8

50

. 46 (s, 1H), 7.92-7.84 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 3.22-3.18 (m, 2H), 2.93-2.84 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.52-1.41 (m, 2H)。

【0250】

実施例106

N-[(1-エチルピペリジン-4-イル)メチル]-5-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物111)

N-[(1-エチルピペリジン-4-イル)メチル]-5-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販の4-フルオロベンゾイル酢酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の1-エチルピペリジン-4-イルメチルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): 8.36 (m, 1H), 7.94-7.88 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 3.76-3.58 (m, 4H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.20-3.14 (m, 2H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.12-2.06 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.59-1.49 (m, 1H), 1.36-1.31 (m, 3H)。

10

【0251】

実施例107

7-ヒドロキシ-N-[[1-(2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル]メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物112)

7-ヒドロキシ-N-[[1-(2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル]メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の1-イソブチルピペリジン-4-イルメチルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.28 (broad s, 1H), 9.37 (broad s, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.62 (m, 3H), 6.31 (s, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.34 (m, 4H), 2.85 (m, 4H), 2.08 (m, 1H), 1.86 (m, 4H), 1.63 (m, 2H), 0.96 (m, 6H)。

20

30

【0252】

実施例108

N-[(1-エチルピペリジン-4-イル)メチル]-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物113)

N-[(1-エチルピペリジン-4-イル)メチル]-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の1-エチルピペリジン-4-イルメチルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.28 (broad s, 1H), 10.16 (broad s, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.62 (m, 3H), 6.31 (s, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 1.86 (m, 3H), 1.53 (m, 2H), 1.24 (m, 3H)。

40

【0253】

実施例109

7-ヒドロキシ-N-[[1-(1-メチルエチル)ピペリジン-4-イル]メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物114)

7-ヒドロキシ-N-[[1-(1-メチルエチル)ピペリジン-4-イル]メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の1-イソプロピルピペリジン-4-イルメチルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 1

50

1.28 (b r o a d s , 1 H) , 1 0 . 1 8 (b r o a d s , 1 H) , 8 . 7 8 (m , 1 H) , 8 . 5 2 (s , 1 H) , 7 . 8 2 (m , 1 H) , 7 . 6 2 (m , 3 H) , 6 . 3 1 (s , 1 H) , 3 . 8 4 (m , 4 H) , 3 . 3 6 (m , 2 H) , 3 . 1 9 (m , 2 H) , 2 . 8 9 (m , 2 H) , 1 . 8 9 (m , 2 H) , 1 . 6 7 (m , 2 H) , 1 . 2 7 (d , 6 H)。

【 0 2 5 4 】

実施例 1 1 0

7-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]メチル}-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物 1 1 5)

7-ヒドロキシ-N-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]メチル}-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程 3 において1-フェニルピペラジンを市販の4-(1-メチルピペラジン-4-イル)ベンジルアミンに置き換えることにより、実施例 1 の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.28 (b r o a d s , 1 H) , 1 0 . 6 7 b r o a d s , 1 H) , 9 . 0 2 (t , 1 H) , 8 . 4 6 (s , 1 H) , 7 . 7 9 (d , 2 H) , 7 . 5 8 (m , 3 H) , 7 . 4 2 (d , 2 H) , 7 . 2 2 (d , 2 H) , 6 . 2 9 (s , 1 H) , 5 . 4 1 (d , 2 H) , 3 . 7 5 (d , 2 H) , 3 . 4 9 (m , 2 H) , 3 . 1 4 - 2 . 9 9 (m , 2 H) , 2 . 7 9 (m , 3 H)。

10

【 0 2 5 5 】

実施例 1 1 1

5-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物 1 1 6)

5-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程 1 において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販の2,4-ジフルオロベンゾイル酢酸エチルに置き換え、工程 3 において1-フェニルピペラジンを市販の1-メチルピペリジン-4-イルメチルアミンに置き換えることにより、実施例 1 の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 12.01-11.93 (b r . s , 1 H) , 1 0 . 0 9 - 9 . 9 5 (b r . s , 1 H) , 8 . 6 5 - 8 . 5 7 (m , 1 H) , 8 . 5 1 - 8 . 4 5 (b r . s , 1 H) , 7 . 8 7 - 7 . 7 3 (m , 1 H) , 7 . 5 6 - 7 . 4 2 (m , 1 H) , 7 . 3 4 - 7 . 2 3 (m , 1 H) , 6 . 1 3 (s , 1 H) , 3 . 7 7 - 2 . 6 2 (m , 8 H) , 1 . 9 8 - 1 . 2 6 (m , 6 H)。

20

30

【 0 2 5 6 】

実施例 1 1 2

5-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-{[1-(2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル]メチル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物 1 1 7)

5-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-{[1-(2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル]メチル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程 1 において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販の2,4-ジフルオロベンゾイル酢酸エチルに置き換え、工程 3 において1-フェニルピペラジンを市販の1-イソブチルピペリジン-4-イルメチルアミンに置き換えることにより、実施例 1 の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 12.04-11.93 (b r . s , 1 H) , 9 . 6 0 - 9 . 4 5 (b r . s , 1 H) , 8 . 7 2 - 8 . 6 2 (m , 1 H) , 8 . 5 6 - 8 . 4 8 (b r . s , 1 H) , 7 . 8 7 - 7 . 7 5 (m , 1 H) , 7 . 5 8 - 7 . 4 6 (m , 1 H) , 7 . 3 5 - 7 . 2 2 (m , 1 H) , 6 . 1 3 (s , 1 H) , 3 . 8 7 - 2 . 7 4 (m , 9 H) , 2 . 1 7 - 1 . 9 9 (m , 1 H) , 1 . 9 5 - 1 . 5 8 (m , 4 H) , 0 . 9 7 (d , 6 H)。

40

【 0 2 5 7 】

実施例 1 1 3

5-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-{[1-(2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル]メチル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物 1 1 8)

5-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-{[1-(2-メチルプロピル)ピペリジン-4-イル]メチル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程 1 において

50

3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販の4-フルオロベンゾイル酢酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の1-イソブチルピペリジン-4-イルメチルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): 8.33(s, 1H), 7.92-7.88(m, 2H), 7.39-7.34(m, 2H), 6.28(s, 1H), 3.75-3.57(m, 6H), 3.38-3.34(m, 2H), 2.98-2.94(m, 4H), 2.08-2.04(m, 1H), 1.63-1.58(m, 1H), 1.05(d, 6H)。

【0258】

実施例114

5-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-{{1-(1-メチルエチル)ピペリジン-4-イル}メチル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物119)

10

5-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-{{1-(1-メチルエチル)ピペリジン-4-イル}メチル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販の2,4-ジフルオロベンゾイル酢酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の1-イソプロピルピペリジン-4-イルメチルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 12.04-11.94(br. s, 1H), 9.96-9.80(br. s, 1H), 8.68-8.62(m, 1H), 8.54-8.48(br. s, 1H), 7.85-7.76(m, 1H), 7.56-7.47(m, 1H), 7.32-7.24(m, 1H), 6.13(s, 1H), 3.52-3.28(m, 3H), 3.25-3.11(m, 2H), 2.97-2.80(m, 2H), 1.94-1.75(m, 3H), 1.72-1.52(m, 2H), 1.25(d, 6H)。

20

【0259】

実施例115

5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-{{1-(1-メチルエチル)ピペリジン-4-イル}メチル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物120)

5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-{{1-(1-メチルエチル)ピペリジン-4-イル}メチル}ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販の3-クロロ-4-フルオロベンゾイル酢酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の1-イソプロピルピペリジン-4-イルメチルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.62(broad s, 1H), 9.95(broad s, 1H), 8.67(m, 1H), 8.48(s, 1H), 8.07(m, 1H), 7.81(m, 1H), 7.61(m, 1H), 6.29(s, 1H), 3.68(m, 2H), 3.34(m, 2H), 2.91(m, 2H), 1.90(m, 2H), 1.63(m, 2H), 1.26(m, 6H)。

30

【0260】

実施例116

N-{{(1-エチルピロリジン-2-イル)メチル}-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物121)

40

N-{{(1-エチルピロリジン-2-イル)メチル}-7-ヒドロキシ-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の2-(アミノメチル)-1-エチルピロリジンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.30(broad s, 1H), 10.06(broad s, 1H), 9.01(s, 1H), 8.48(s, 1H), 7.80(d, 2H), 7.57(m, 3H), 6.29(s, 1H), 3.70(m, 4H), 3.08(m, 2H), 2.14-1.81(m, 4H), 1.30(t, 3H)。

【0261】

実施例117

7-ヒドロキシ-N-{{(1-メチルピペリジン-2-イル)メチル}-5-フェニルピラゾロ[1,5

50

- a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物122)

7-ヒドロキシ-N-[(1-メチルピペリジン-2-イル)メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の1-メチル-ピペリジン-2-イルメチルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.30(broad s, 1H), 10.47(broad s, 1H), 8.92(m, 1H), 8.59(m, 1H), 7.79(m, 2H), 7.57(m, 3H), 6.29(s, 1H), 3.72-3.00(m, 6H), 2.88(d, 2H), 1.91-1.43(m, 6H)。

【0262】

実施例118

7-ヒドロキシ-N-[(1-メチルピペリジン-3-イル)メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物123)

7-ヒドロキシ-N-[(1-メチルピペリジン-3-イル)メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の1-メチル-ピペリジン-3-イルメチルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.30(broad s, 1H), 10.47(broad s, 1H), 8.92(m, 1H), 8.59(m, 1H), 7.79(m, 2H), 7.57(m, 3H), 6.29(s, 1H), 3.72-3.00(m, 6H), 2.88(d, 2H), 1.91-1.43(m, 6H)。

【0263】

実施例119

7-ヒドロキシ-N-[(1-メチルピロリジン-2-イル)メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物124)

7-ヒドロキシ-N-[(1-メチルピロリジン-2-イル)メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の1-メチル-ピロリジン-2-イルメチルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.30(broad s, 1H), 9.07(m, 1H), 8.56(m, 1H), 7.80(m, 2H), 7.59(m, 3H), 6.29(s, 1H), 3.79-3.37(m, 4H), 3.04(m, 1H), 2.89(s, 3H), 2.16-1.75(m, 4H)。

【0264】

実施例120

5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物125)

5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-N-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程1において3-オキソ-3-フェニルプロピオン酸エチルを市販の3-クロロ-4-フルオロベンゾイル酢酸エチルに置き換え、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の1-メチルピペリジン-4-イルメチルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 11.60(broad s, 1H), 10.19(broad s, 1H), 8.66(m, 1H), 8.47(s, 1H), 8.05(m, 1H), 7.81(m, 1H), 7.63(t, 1H), 6.29(s, 1H), 3.67-3.37(m, 4H), 3.20(s, 3H), 2.92-2.71(m, 2H), 1.88-1.48(m, 5H)。

【0265】

実施例121

7-ヒドロキシ-N-[(1-メチルピロリジン-3-イル)メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物126)

7-ヒドロキシ-N-[(1-メチルピロリジン-3-イル)メチル]-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販

10

20

30

40

50

の1-メチル-ピロリジン-3-イルメチルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): 8.41(s, 1H), 7.83-7.73(m, 2H), 7.65-7.54(m, 3H), 6.22(m, 1H), 3.90-3.46(m, 5H), 3.25-3.15(m, 1H), 2.98(s, 3H), 2.85-2.77(m, 1H), 2.42-2.20(m, 1H), 2.09-1.96(m, 1H)。

【0266】

実施例122

7-ヒドロキシ-N-{[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]メチル}-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物129)

7-ヒドロキシ-N-{[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]メチル}-5-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを、工程3において1-フェニルピペラジンを市販の2-(1-メチルピペラジン-4-イル)ベンジルアミンに置き換えることにより、実施例1の方法に従って調製した。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): 7.81(brm, 2H), 7.61(brm, 4H), 7.43(brm, 1H), 7.32(brm, 2H), 7.20(brm, 2H), 6.26(brs, 1H), 4.72(brm, 2H), 3.65(brm, 4H), 3.47(s, 3H), 3.01(brm, 4H)。

【0267】

実施例3に記載されたものと同じ又は類似の合成技術を使用して、及び/又は代替の試薬で置換して、表1に示した化合物を調製した。

【0268】

生物学的アッセイ

CK2阻害活性の生化学測定のために、本発明の化合物を、CK2酵素によるATPの消費を検出するルシフェラーゼ結合化学発光アッセイでスクリーニングした。アッセイは、CK2ホロ酵素とCK2サブユニットの2つの異なった酵素コンストラクトを使用して実施した。アッセイバッファーは、20mMのトリス、pH7.5、10mMのMgCl₂、0.03%のTriton-X-1000、1mMのDTT及び0.1mMのNaVO₃からなる。

【0269】

CK2サブユニットアッセイについては、アッセイは次のようにして実施される: 0.5μlの試験化合物をマイクロタイタープレートに加え、続いてCK2ペプチド(RR R D D D S D D D)及びATP及び10μlのCK2酵素のサブユニットを含む10μlの基質を添加する。CK2ペプチドの濃度は9μM、ATPは2μM、CK2サブユニットは10nMである。

【0270】

CK2ホロ酵素アッセイについては、アッセイは次のようにして実施される: 0.5μlの試験化合物をマイクロタイタープレートに加え、続いてカゼイン及びATP及び10μlのCK2ホロ酵素を含む10μlの基質を添加する。カゼインの濃度は2μM、ATPは2μM、CK2ホロ酵素は6nMである。

【0271】

双方のアッセイに対して、混合物を簡単に振盪し、室温で120分インキュベートする。インキュベーションの終わりに、10μlのキナーゼGlo(ルシフェラーゼ)を加え、シグナルを発光リーダー(Victor, Perkin Elmer)で検出する。

【0272】

表1中の化合物についてそのCK2阻害活性(IC₅₀値)を試験し、これらの化合物が5000nM未満のCK2IC₅₀値を有している。表1の好ましい群は4000nM未満のCK2IC₅₀値を有している。表1の他の好ましい群は510nM未満のCK2IC₅₀値を有している。表1の他の好ましい群は500nM未満のCK2IC₅₀値を有している。表1の他の好ましい群は200nM未満のCK2IC₅₀値を有している。表1の他の好ましい群は100nM未満のCK2IC₅₀値を有している。

【0273】

本発明の化合物はまたP I M 1及び/又はP I M 2キナーゼ活性に対して活性がありうる。従って、本発明の化合物はまたP I M 1及び/又はP I M 2キナーゼ活性に関連した増殖性疾患を治療するのにまた有用なことがある。

【0274】

P I Mアッセイプロトコロール

P I Mキナーゼ活性は、ルシフェラーゼベースの化学発光での残りのA T Pの定量を介してA T Pのペプチド基質依存性加水分解をモニターすることによって測定することができる。化合物の評価では、D M S Oに溶解した0.5 u lの化合物を、アッセイバッファー(20 m MのH E P E S、p H 7.5、10 m MのM g C l 2、0.03%トリトン及び1 m MのD T T)に溶解させた10 u lのP I M-1及び/又はP I M-3に加える。およそ室温で約30分のプレインキュベーション後に、アッセイバッファー中の10 u lのA T Pと基質ペプチドA K R R R L S Aを加えて反応を開始させる。反応混合物を室温で約120分インキュベートし、反応の進行を、10 u lのキナーゼ-G l o (Promega)を添加し、V i c t o r リーダー(PerkinElmer)で化学発光を測定することにより、定量することができる。化合物を省いた反応を用いて最大の反応進行を決定する。反応からの化合物と酵素の省略は、ゼロ反応の進行の決定に使用できる。

10

【0275】

本発明の特定の実施態様を例証のためにここに記載したが、発明の要旨と範囲を逸脱することなく様々な変更を行うことができることは上記から理解されるであろう。従って、本発明は添付の特許請求の範囲以外によっては限定されない。

20

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1
- (72)発明者 ブッセニウス, イヨルグ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, ボニタ レーン 2 2
3
- (72)発明者 コスタンゾ, シモーナ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 2 2, ロス アルトス, ノース エル モンテ ア
ヴェニュー 2 1 5
- (72)発明者 ケネディ, アビゲイル アール.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 0 1, オークランド, イースト 2 8 番 ストリー
ト 2 4 1 7
- (72)発明者 キム, アンジー インヤング
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, サン マテオ, ショウル ドライブ 9 2 8
- (72)発明者 マナロ, ジーン-クレア リムン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 1 5, ダリー シティ, カラン ブールヴァード
4 1 5 9
- (72)発明者 ペト, チャバ ジェイ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 0 2, アラメダ, クリステンセン コート 9

審査官 山中 隆幸

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 5 / 1 2 3 7 3 8 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D487/00-491/22

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)