

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5432982号
(P5432982)

(45) 発行日 平成26年3月5日(2014.3.5)

(24) 登録日 平成25年12月13日(2013.12.13)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 2
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	C O 7 D 487/04 C S P
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/519
C O 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	C O 7 D 519/00 3 1 1
	請求項の数 45 (全 374 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-503082 (P2011-503082)	(73) 特許権者	000002934
(86) (22) 出願日	平成21年3月30日 (2009.3.30)		武田薬品工業株式会社
(65) 公表番号	特表2011-517458 (P2011-517458A)		大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(43) 公表日	平成23年6月9日 (2011.6.9)	(74) 代理人	100092093
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/038840		弁理士 辻居 幸一
(87) 国際公開番号	W02009/123986	(74) 代理人	100082005
(87) 国際公開日	平成21年10月8日 (2009.10.8)		弁理士 熊倉 禎男
審査請求日	平成24年3月30日 (2012.3.30)	(74) 代理人	100084009
(31) 優先権主張番号	61/041,166		弁理士 小川 信夫
(32) 優先日	平成20年3月31日 (2008.3.31)	(74) 代理人	100084663
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治
		(74) 代理人	100119013
			弁理士 山崎 一夫
			最終頁に続く

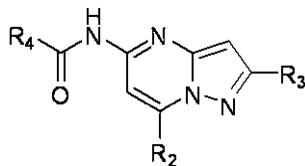
(54) 【発明の名称】 アポトーシスシグナル調節キナーゼ1阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式で表される化合物。

【化1】



[式中、

R₂は、各々置換されていないか、または1~3個の置換基で置換されている、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀)アルコキシ、(C₄₋₁₂)アリアルコキシ、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリアルコキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₂₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀)アルキル、(C₁₋₁₀)アザアルキル、(C₁₋₁₀)オキサアルキル、(C₁₋₁₀)オキサアルキル、イミノ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₁₀)アルキル、アリアル(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリアル(C₁₋₅)アルキル

10

20

、(C₉₋₁₂)ピシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ピシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ピシクロアルキル、(C₄₋₁₂)アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール、(C₉₋₁₂)ピシクロアリール、およびヘテロ(C₄₋₁₂)ピシクロアリールからなる群から選択され、但し、R₂は、非置換n-(C₁₋₃)アルキルではなく、

R₃は、各々置換されていないか、または置換されている、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀)アルコキシ、(C₄₋₁₂)アリールオキシ、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀)アルキル、アザ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₁₋₁₀)オキサアルキル、(C₁₋₁₀)オキソアルキル、イミノ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₁₀)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ピシクロアルキル、(C₄₋₁₂)アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール、(C₉₋₁₂)ピシクロアリール、およびヘテロ(C₄₋₁₂)ピシクロアリールからなる群から選択され、

R₄は、各々置換されていないか、または前記1~3個の置換基で置換されている(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ピシクロアルキル、(C₄₋₁₂)アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール、(C₉₋₁₂)ピシクロアリール、およびヘテロ(C₄₋₁₂)ピシクロアリールからなる群から選択され、

R₄の各々の前記1~3個の置換基は、各々置換されていないか、またはさらに置換されているハロ、ニトロ、シアノ、オキソ、チオ、メルカプト、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀)アルコキシ、(C₄₋₁₂)アリールオキシ、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、(C₁₋₁₀)アルキルオキシカルボニル、(C₄₋₁₂)アリールオキシカルボニル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリールオキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、アミド、カルボキサミド、カルバモイル、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、スルファモイル、イミノ、スルホニル、スルフィニル、ホスホニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀)アルキル、ホスホニル(C₁₋₁₀)アルキル、(C₁₋₁₀)アザアルキル、(C₁₋₁₀)オキサアルキル、(C₁₋₁₀)オキソアルキル、イミノ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₁₀)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ピシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ピシクロアルキル、(C₄₋₁₂)アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール、(C₉₋₁₂)ピシクロアリール、およびヘテロ(C₄₋₁₂)ピシクロアリールからなる群から独立して選択される。]

【請求項2】

下記式からなる、請求項1記載の化合物および薬学的に許容されるその塩。

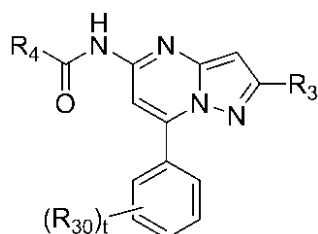
10

20

30

40

【化2】



[式中、t は、0、1、2、または3であり、及び

各 R₃₀ は、ヒドロキシ、ニトロ、ハロ、シアノ、オキソ、オキシ、(C₁₋₆) アルコキシル、(C₄₋₆) アリールオキシ、(C₄₋₆) アリール(C₁₋₆) アルキルオキシ、(C₁₋₆) アルキル、(C₁₋₆) ハロアルキル、ヒドロキシ(C₁₋₆) アルキル、アミノカルボニル(C₁₋₆) アルキル、シアノアルキル、(C₁₋₆) ハロアルキルオキシ、(C₄₋₆) アリール(C₁₋₆) アルキルオキシ、チオ、(C₁₋₆) アルキルチオ、アミノ、スルホニルアミノ、(C₁₋₆) アルキルアミノ、(C₁₋₆) アルキルスルホニルアミノ、アミド、アリールおよびアリール(C₁₋₆) アルキル、(C₁₋₆) アルキルカルボニル、(C₁₋₆) アルキルオキシカルボニル、カルボキサミド、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、およびスルホニル、(C₁₋₆) アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される。]

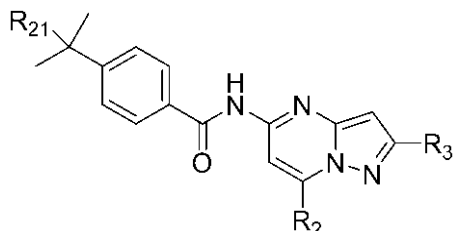
10

【請求項3】

下記式からなる、請求項1記載の化合物および薬学的に許容されるその塩。

20

【化3】



[式中、

R₂₁ は、-(CH₂)_nOH、-C(O)OH、-C(O)OCH₃、シアノ、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nNHC(O)C(O)OH、-(CH₂)_nC(O)OH、-(CH₂)_nC(O)OCH₃、-(C₁₋₄) アルキル、ハロ(C₁₋₄) アルキル、-(CH₂)_nCN、-(CH₂)_nCONH₂、-(CH₂)_nアリール、-(CH₂)_nヘテロアリール、-O(CH₂)_nアリール、-O(CH₂)_nヘテロアリール、および-O(CH₂)_nCH(OH)CH₂OH (式中、n は、0、1、2、3、または4である) からなる群から選択される。]

30

【請求項4】

R₄ が、各々置換されていないか、または前記1~3個の置換基で置換されている、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、およびアダマンタニル(admantanyl) からなる群から選択される、請求項1また2に記載の化合物。

40

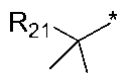
【請求項5】

R₄ が、各々置換されていないか、または前記1~3個の置換基で置換されている、フェニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびトリアジニルからなる群から選択される、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項6】

前記1~3個の置換基の少なくとも1つが、

【化4】



であり、

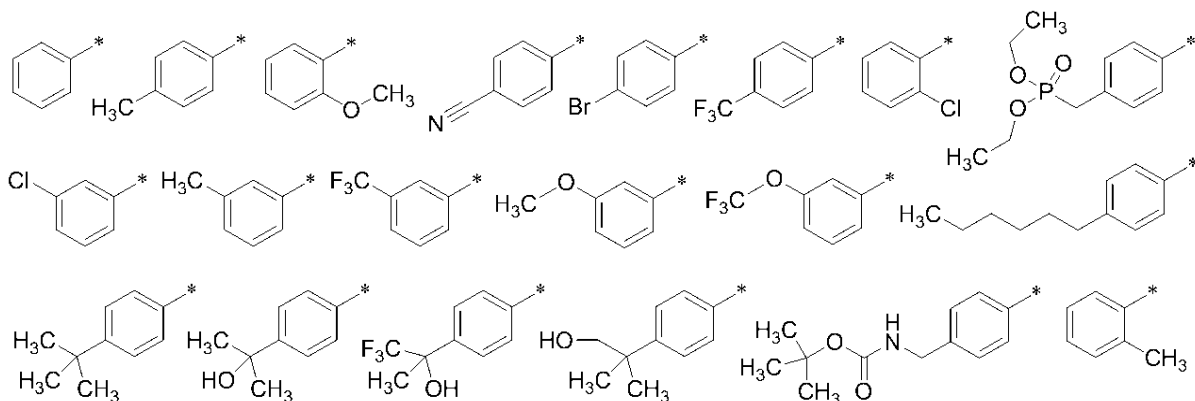
50

式中、 R_{21} が、ヒドロキシル、 (C_{1-4}) アルキル、 $-CF_3$ 、 $-(CH_2)OH$ 、 $-(CH_2)CN$ 、 $-(CH_2)C(O)OH$ 、 $-(CH_2)CONH_2$ 、 $-(CH_2)NH_2$ 、 $-(CH_2)NHC(O)C(O)OH$ 、 $-(CH_2)C(O)OCH_3$ 、 $-O(CH_2)CH(OH)CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_n$ アリール、 $-O(CH_2)_n$ アリール、 $-(CH_2)_n$ ヘテロアリール、 $-O(CH_2)_n$ ヘテロアリール(式中、 n は、0、1、2、3、または4である)からなる群から選択される、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

R_4 が、

【化5】



10

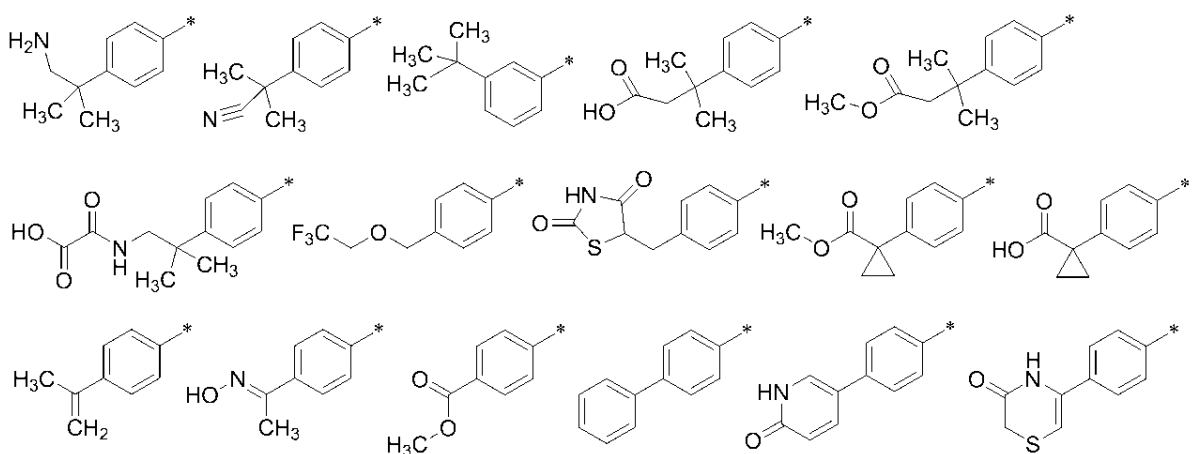
20

からなる群から選択される、請求項1また2に記載の化合物。

【請求項8】

R_4 が、

【化6】



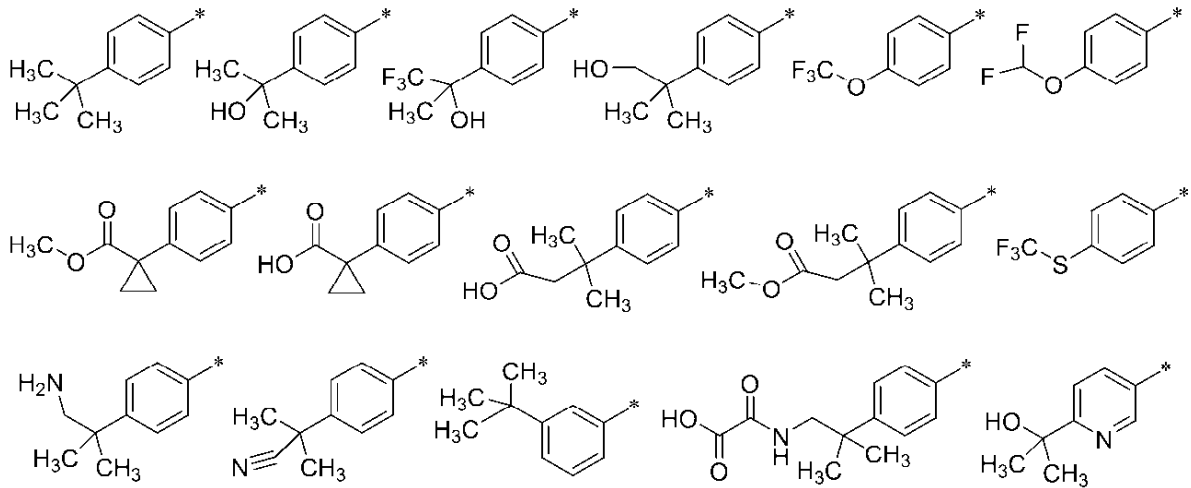
30

からなる群から選択される、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項9】

R_4 が、

【化 7】



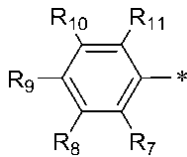
10

からなる群から選択される、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 10】

R_4 が、式：

【化 8】



20

の非置換または置換フェニルであり、

式中、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、および R_{11} が、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、チオ、オキシ、シアノ、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{2-6}) アルキニル、ハロ (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルコキシ、ヒドロキシル (C_{1-6}) アルキル、ホスホニルアルキル、メルカプト、スルフィニル、スルホニル、スルファモイル、アミノ、アミド、カルボキサミド、カルバモイル、カルボニル、オキシカルボニル、カルボニルオキシ、ヘテロ (C_{1-5}) アリール、および (C_{4-6}) アリールからなる群から各々独立して

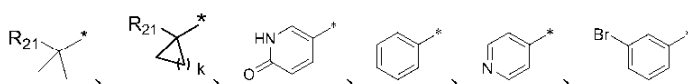
30

【請求項 11】

R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、および R_{11} が、ヒドロキシル、ニトロ、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、 (C_{1-6}) アルコキシ、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、フラニルオキシ、 (C_{1-6}) アルキル、ハロ (C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシル (C_{1-6}) アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)(OH)CF_3$ 、ヘテロ (C_{1-5}) アリール (C_{1-6}) アルキル、 $-C(CH_3)=NOH$ 、 $-CH_2OCH_2CF_3$ 、 $-NC(O)CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-SCF_3$ 、スルホニルピロリジニル、ヘテロ (C_{1-5}) アリール、ヘテロ (C_{1-5}) シクロアルキル、

40

【化 9】



からなる群から各々独立して選択され、

式中、 k が、1、2、3 または 4 であり、

R_{21} が、 $-(CH_2)_n OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、シアノ、 $-(CH_2)_n NH_2$ 、 $-(CH_2)_n NHC(O)C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_n C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_n$

50

C(O)OCH₃、(C₁₋₄)アルキル、ハロ(C₁₋₄)アルキル、(CH₂)_nCN、-(CH₂)_nCONH₂、-(CH₂)_nアリール、-(CH₂)_nヘテロアリール、-O(CH₂)_nアリール、-O(CH₂)_nヘテロアリール、および-O(CH₂)_nCH(OH)CH₂OH(式中、nは、0、1、2、3、または4である)からなる群から選択される、請求項10に記載の化合物。

【請求項12】

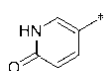
R₂₁が、シアノ、ヒドロキシル、メチル、ペルフルロルメチル、ヒドロキシルメチル、-CH₂NH₂、-(CH₂)C(O)OH、-(CH₂)C(O)OCH₃、-(CH₂)NHC(O)C(O)OH、-OCH₂CH(OH)CH₂OH、および-O(CH₂)_nヘテロアリール(式中、nは1または2である)からなる群から選択される、請求項11に記載の化合物。

10

【請求項13】

R₉が、水素、tert-ブチル、-CF₃、-C(CH₃)(OH)CF₃、-C(CH₃)₂CF₃、-C(CH₃)₂OH、-C(CH₃)₂(CH₂OH)、-C(O)OCH₃、

【化10】



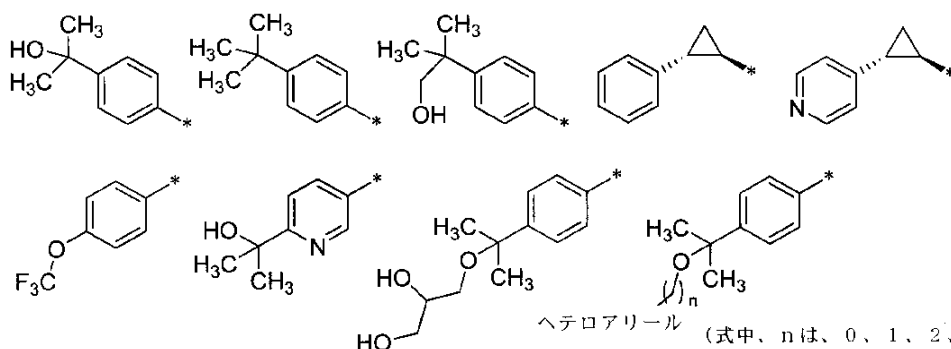
-C(CH₃)₂(OCH₂CH(OH)CH₂OH)、-C(CH₃)₂CN、-C(CH₃)₂CH₂CN、-C(CH₃)₂O(CH₂)_nヘテロアリール(式中、nは1または2である)からなる群から独立して選択され、R₇、R₈、R₁₀、およびR₁₁が各々水素である、請求項10に記載の化合物。

20

【請求項14】

R₄が、

【化11】



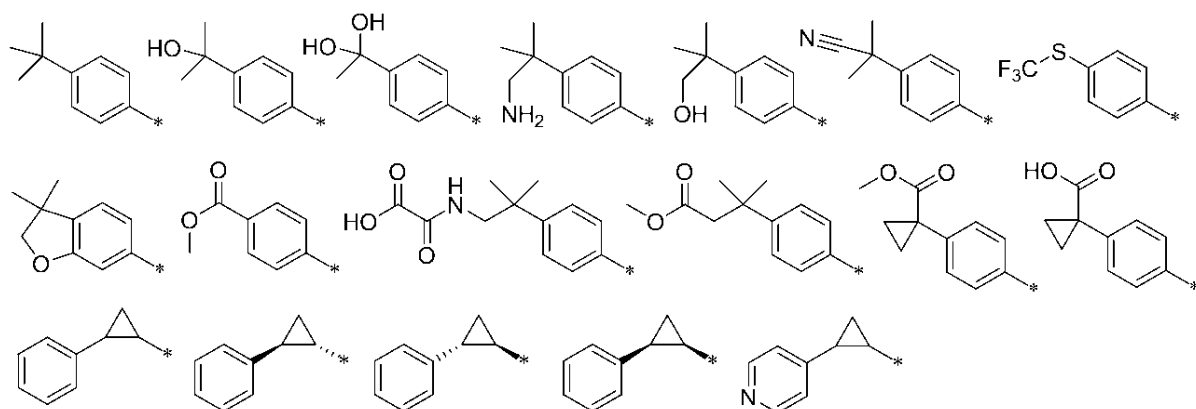
30

からなる群から選択される、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項15】

R₄が、

【化12】



40

50

からなる群から選択される、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 16】

R_2 が、各々置換されていないか、または前記 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択される、請求項 1 及び 3 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

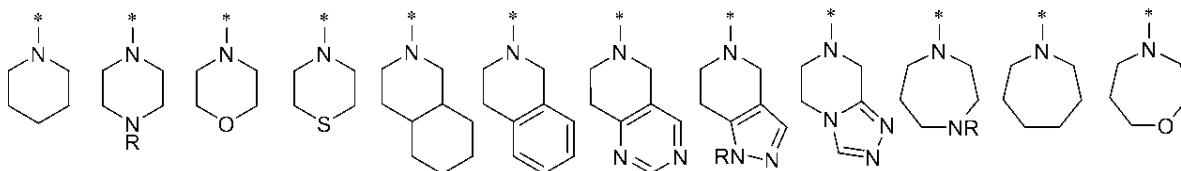
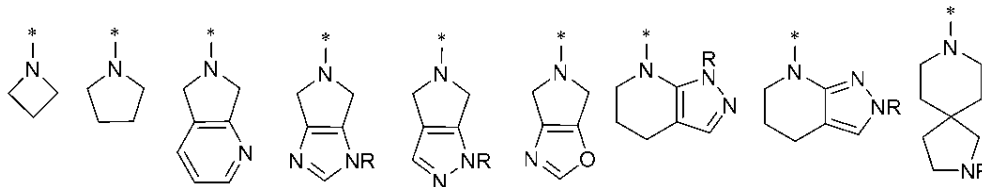
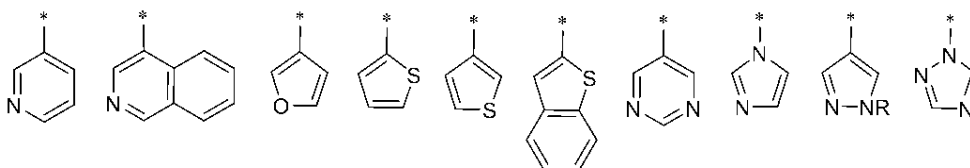
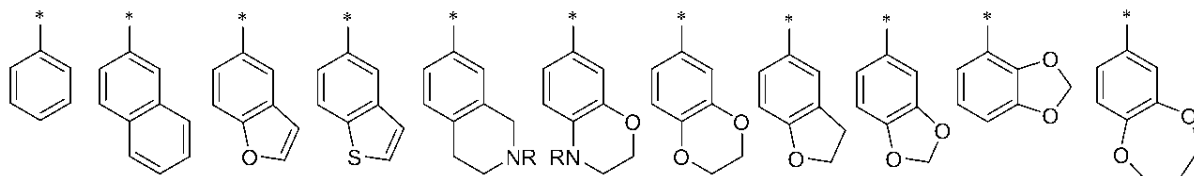
【請求項 17】

R_2 が、各々置換されていないか、または前記 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、フラニル、チエニル、ピロリル、ピロリジニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピラニル、チオピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、プリニル、ナフタレニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、モルホリノ、チオモルホリニル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロヘキセニル、およびシクロペンテニルからなる群から選択される、請求項 1 及び 3 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

R_2 が、その各々が置換されていないか、または前記 1 ~ 3 個の置換基で置換されている

【化 13】



からなる群から選択され、式中、R が、水素であるかまたは前記 1 ~ 3 個の置換基のうちの 1 つである、請求項 1 及び 3 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

R_2 が、置換されていないか、または前記 1 ~ 3 個の置換基で置換されているフェニルである、請求項 1 及び 3 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

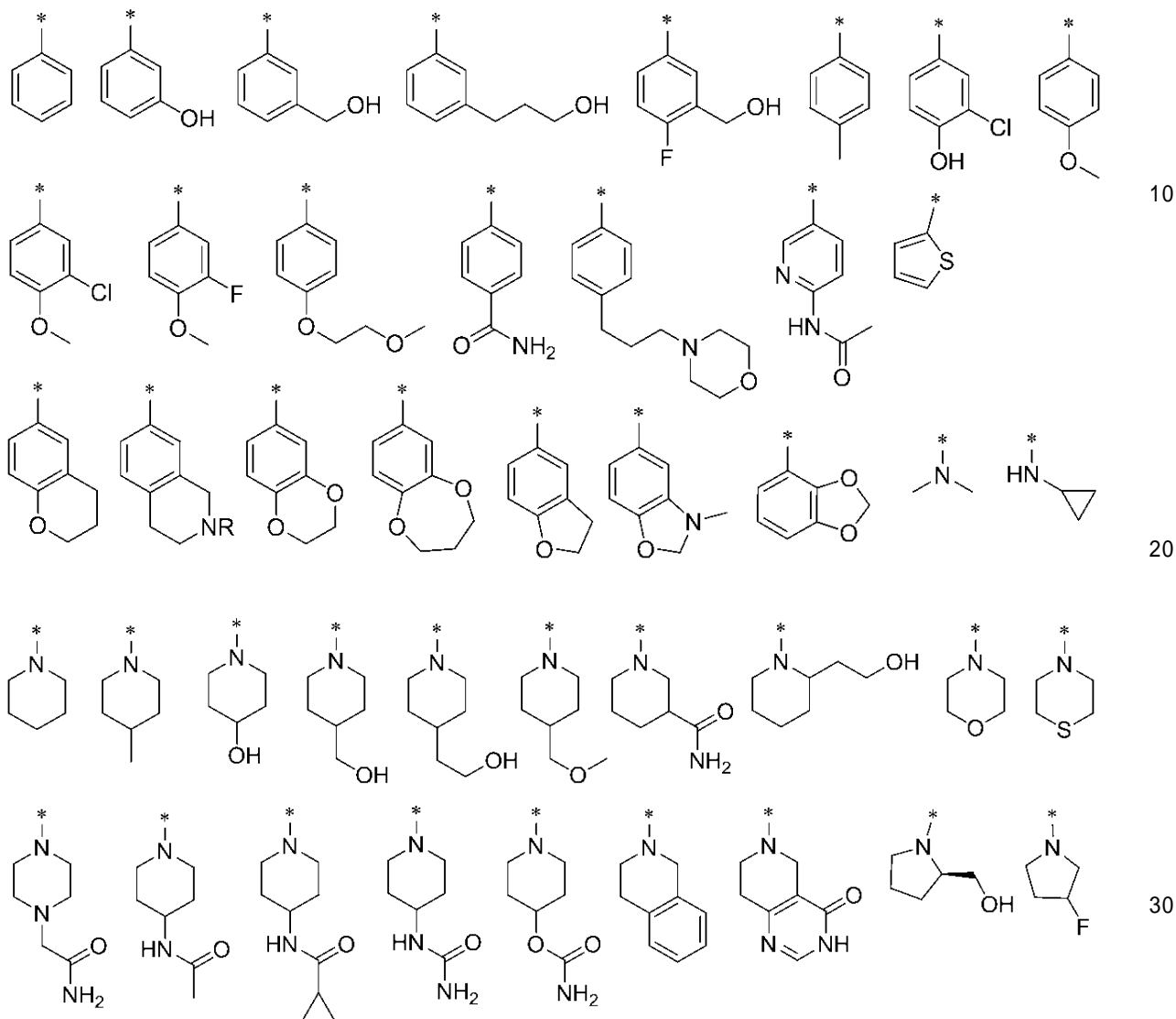
R_2 が、置換されていないか、または前記 1 ~ 3 個の置換基で置換されているモルホリ

ニルである、請求項 1 及び 3 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 1】

R₂が、

【化 1 4】



からなる群から選択される、請求項 1 及び 3 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 2】

各 R₃₀が、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、フルオロ、クロロ、メチル、シアノメチル、-CH₂OCH₃、イソブチル、-CF₃、-CH₂OH、-(CH₂)₂OH、-(CH₂)₃OH、-CH(CH₃)CH₂OH、-OCF₃、イソプロピルオキシ、-OCH₂C(O)OH、ベンズルオキシ、-OCH₂C(O)OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂N(CH₃)₂、-OCH₂CH₂モルホリニル、-OCH₂CH₂OCH₃、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-NHC(O)CH₃、-NHS(O)₂CH₃、-N(CH₃)₂、-SCH₃、-S(O)₂CH₃、およびフェニルからなる群から独立して選択される、請求項 2 及び 4 ~ 21 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 3】

R₃が、各々置換されていないか、または前記 1 ~ 2 個の置換基で置換されている、水素、(C₁₋₆)アルキル、(C₁₋₆)ハロアルキル、(C₁₋₆)シクロアルキル、および(C₁₋₆)アルコキシからなる群から選択される、請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 4】

t が 0 である、請求項 2 及び 4 ~ 21 のいずれか一項に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 25】

R₂₁が、シアノ、ヒドロキシル、メチル、ペルフルロルメチル、ヒドロキシルメチル、-CH₂NH₂、-(CH₂)_nNHC(O)C(O)OH、-(CH₂)_nC(O)OH、-(CH₂)_nC(O)OCH₃、-O(CH₂)_nヘテロアリール(式中、nは1または2である)、および-OCH₂CH(OH)CH₂OHからなる群から選択される、請求項11に記載の化合物。

【請求項 26】

R₂₁がOHである、請求項11に記載の化合物。

【請求項 27】

以下からなる群から選択される化合物：

4-tert-ブチル-N-(7-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

4-tert-ブチル-N-(7-(チオフェン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

4-tert-ブチル-N-(7-(チオフェン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

4-tert-ブチル-N-(7-(4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

4-tert-ブチル-N-(7-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

N-(7-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；

N-(7-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；

4-tert-ブチル-N-(7-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

4-tert-ブチル-N-(7-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

4-tert-ブチル-N-(7-(3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

4-tert-ブチル-N-(7-(3-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

N-(7-(3-アセチルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド；

4-tert-ブチル-N-(7-(6-メトキシピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

N-(7-(6-アセトアミドピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド；

4-tert-ブチル-N-(7-(3-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-(メチルスルホンアミド)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

N-(7-(フラン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-p-トリルピラゾロ[1,5-a]ピ

10

20

30

40

50

- リミジン-5-イル)ベンズアミド;
 N-(7-(3-(シアノメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 N-(7-(4-カルバモイルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-(メチルチオ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(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-5-イル)ベンズアミド;
 N-(7-(3-アセトアミドフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 エチル2-(3-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェノキシ)アセテート;
 2-(3-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェノキシ)酢酸;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-(メトキシメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-N-(7-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-N-(7-(3-(メトキシメチル)フェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-[7-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル]ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-[7-(4-tert-ブチルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル]ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-{7-[3-(シアノメチル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(フラン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-p-トリルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(4-シアノフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(3,5-ジメチルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(4-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(2-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(4-カルバモイルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(4-(メチルチオ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 N-(7-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(2,4-ジメトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]

10

20

30

40

50

- プリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]プリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]プリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-o-トリルピラゾロ[1,5-a]プリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(2-(ヒドロキシメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]プリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 N-(7-(2-アセトアミドフェニル)ピラゾロ[1,5-a]プリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド;
 N-(7-(ピフェニル-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]プリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(2-(メチルスルホンアミド)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]プリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(2-メトキシピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]プリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(ナフタレン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]プリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(3-ニトロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]プリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(4-ニトロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]プリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(3,4-ジフルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]プリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(4-sec-ブチルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]プリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(イソキノリン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]プリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(4-イソブチル-3-ニトロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]プリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(2-ホルミルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]プリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(3-(メチルスルホンアミド)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]プリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 N-(7-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]プリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド;
 N-(7-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]プリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]プリミジン-5-イル)ベンズアミド、トリフルオロアセテート塩;
 4-tert-ブチル-N-(7-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]プリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 (S)-N-(7-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]プリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 (R)-N-(7-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]プリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 (R)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]プリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 (S)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-ヒドロキシピロリジン-

- 1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 N-(7-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-ホルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 N-(7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 N-(7-(2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;および
 (S)-4-tert-ブチル-N-(7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド。 10
- 【請求項28】
 以下からなる群から選択される化合物:
 (R)-N-(7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 (R)-4-tert-ブチル-N-(7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 (S)-N-(7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド; 20
 N-(7-(6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(2-メチルピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-メチルピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-メチルピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 (R)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド; 30
 (R)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-3-カルボン酸;
 (S)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (S)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-3-カルボン酸;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 N-(7-(シクロプロピルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド; 40
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-オキソ-3,4,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 N-(7-(5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 (S)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド; 50

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(5-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

(S)-4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-N-(7-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

(R)-エチル1-(5-(4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)ベンズアミド)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-3-カルボキシレート;

4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-N-(7-(3-ヒドロキシアゼチン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-オキソ-3,4,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

(R)-4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-N-(7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-N-(7-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

1-(5-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(オクタヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(4-フェネチルピペラジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

(S)-4-tert-ブチル-N-(7-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

1-(5-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド;

N-(7-(3-アセトアミドピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-

10

20

30

40

50

- 5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド；
 4-tert-ブチル-N-(7-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；
 1-(5-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-3-カルボン酸；
 4-tert-ブチル-N-(7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；
 (R)-N-(7-(3-アセトアミドピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド；
 N-(7-(1H-イミダゾール-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド；
 N-(7-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド；
 4-tert-ブチル-N-(7-(6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-4(5H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；
 4-tert-ブチル-N-(7-(ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；
 (E)-4-tert-ブチル-N-(7-(2-シクロヘキシルビニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；
 4-tert-ブチル-N-(7-(ジメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド、トリフルオロアセテート塩；
 N-(7-(ベンジル(2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド；
 4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(メチル(フェネチル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；
 4-tert-ブチル-N-[7-(シクロプロピルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル]ベンズアミド；
 4-tert-ブチル-N-{7-[(4-メトキシベンジル)アミノ]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ベンズアミド；
 4-tert-ブチル-N-{7-[(1-メチル-1-フェニルエチル)アミノ]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ベンズアミド；
 4-tert-ブチル-N-[7-(フェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル]ベンズアミド；
 4-tert-ブチル-N-(7-(イソブチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；
 4-tert-ブチル-N-(7-(ブチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；
 4-tert-ブチル-N-(7-(tert-ブチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；
 4-tert-ブチル-N-(7-(3-ヒドロキシピロピルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；
 4-tert-ブチル-N-(7-(シクロペンチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；
 4-tert-ブチル-N-(7-(フラン-2-イルメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；
 N-(7-(2-アセトアミドエチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド；
 4-tert-ブチル-N-(7-(2-イソプロピルエチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；
 4-tert-ブチル-N-(7-(3-(メチルチオ)プロピルアミノ)ピラゾロ[1,5

- a] ピリミジン-5-イル) ベンズアミド ;
 N-(7-(ベンジルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド ;
 4-tert-ブチル-N-(7-(シクロヘキシルメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド ;
 4-tert-ブチル-N-(7-(フェネチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド ;
 N-(7-(3-アミノ-3-オキソプロピルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド ;
 4-tert-ブチル-N-(7-(3-フルオロベンジルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド ;
 4-tert-ブチル-N-(7-(2,3-ジヒドロ-1H-イデン-2-イルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド ;
 4-tert-ブチル-N-(7-(4-ヒドロキシフェネチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド ;
 4-tert-ブチル-N-(7-(2-フェノキシエチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド ;
 4-tert-ブチル-N-(7-(3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド ; および
 N-(7-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソ-ル-5-イルメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド。
 【請求項29】
 以下からなる群から選択される化合物 :
 N-(7-(2-(1H-インド-ル-3-イル)エチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド ;
 4-tert-ブチル-N-(7-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド ;
 4-tert-ブチル-N-(7-(3,4-ジメトキシフェネチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド ;
 4-tert-ブチル-N-(7-(4-スルファモイルベンジルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド ;
 N-(7-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド ;
 4-tert-ブチル-N-(7-(2-メトキシエチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド ;
 4-tert-ブチル-N-(7-(ペンタン-3-イルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド ;
 N-(7-(2-アミノ-2-オキソエチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド ;
 4-tert-ブチル-N-(7-(3-メチルベンジルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド ;
 4-tert-ブチル-N-(7-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド ;
 4-tert-ブチル-N-(7-(ピリジン-3-イルメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド ;
 4-tert-ブチル-N-(7-(2-(ピリジン-2-イル)エチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド ;
 4-tert-ブチル-N-(7-(5-メチルピラジン-2-イル)メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド ;
 N-(7-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]

-]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド;
 N-(7-(2-(1H-イミダゾール-5-イル)エチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]
 ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド;
 (S)-メチル2-(5-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピ
 リミジン-7-イルアミノ)-3-(1H-イミダゾール-5-イル)プロパノエート;
 4-tert-ブチル-N-(7-(2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)ピラゾロ[1,
 5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(ピリジン-2-イルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリ
 ミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(ピリジン-3-イルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリ
 ミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピ
 リミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピ
 リミジン-5-イル)ベンズアミド;
 N-(7-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イ
 ル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 N-(7-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン
 -5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-メトキシフェニル)ピラゾロ[
 1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 (E)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-スチリルピラゾロ[1,5-
 a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(チオフエン-3-イル)ピラゾロ[
 1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 N-(7-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-
 イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(2-メチルピロリジン-1-イル)ピ
 ラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 N-(7-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イ
 ル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-オキソピペラジン-1-イル)ピ
 ラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-オキソピペラジン-1-イル)ピ
 ラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-メチル-4-オキソピペリジン-
 1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 N-(7-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-
 5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 N-(7-(4-ホルミルピペラジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イ
 ル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 (S)-N-(7-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]
]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 (R)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(2-(メトキシメチル)ピ
 ロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 (R)-N-(7-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]
]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 N-(7-(2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-
 5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-

10

20

30

40

50

- イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 N-(7-(2,6-ジメチルモルホリノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 N-(7-(3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 N-(7-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-メトキシピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 (R)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 N-(7-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソ-ル-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-オキソ-3,4,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-チオモルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-[5-({[4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル]チオモルホリン-1-イウム-1-オレート;
 N-[7-(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル]-4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ベンズアミド;
 N-(7-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 N-(7-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 N-(7-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 N-(2-メチル-7-(4-オキソ-3,4,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド);
 N-(2-シクロプロピル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 N-(2-シクロプロピル-7-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 N-(2-シクロプロピル-7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 N-(2-シクロプロピル-7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 メチル 4-(7-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)ベンゾエート;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベ

ンズアミド；および

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-メトキシフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-モルホリノ-2-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

N-(7-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；および

メチル 4-(7-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)ベンゾエート。

【請求項30】

以下からなる群から選択される化合物：

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-4-カルボン酸；

N-(2-エチル-7-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；

N-(2-エチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

N-(2-エチル-7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；

N-(7-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソ-ル-5-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；

N-(7-(4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；

N-(7-(4-ホルミル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；

N-(7-(4-アセチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

N-(7-(4-アセチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；

メチル 1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート；

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-メトキシフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

N-(7-(4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベン

10

20

30

40

50

ズアミド；

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

N-(7-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソ-ル-5-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；

1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-4-カルボン酸；

メチル1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート；

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-(フェニルチオ)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-(フェニルスルホニル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-(フェニルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

N-(7-(4-(N,N-ジメチルスルファモイル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-(プロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-(メチルスルホニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(1,2,3,4-テートラヒドロイソキノリン-7-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド、トリフルオロアセテート塩；

1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド；

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-メチルピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(1,4-オキサゼパン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

N-(7-(4-ホルミル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；

N-(7-(4-アセチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；

(S)-N-(7-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；

N-エチル-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド；

1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド；

1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド；

N-(7-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソ-ル-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；

N-(7-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

10

20

30

40

50

- 5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；
 1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド；
 1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-N-イソプロピルピペリジン-4-カルボキサミド； 10
 (R)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-N-メチルピペリジン-3-カルボキサミド；
 (R)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-N-メチルピペリジン-3-カルボキサミド；
 (R)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-3-カルボキサミド；
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-フェノキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；
 (R)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-N-イソプロピルピペリジン-3-カルボキサミド； 20
 N-(7-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；
 N-(7-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；
 N-(7-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；
 N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンズアミド；
 (E)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-スチリルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド； 30
 (E)-N-(7-(4-フルオロスチリル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；
 (E)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-メトキシスチリル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；
 N-(7-(4-アセトアミドピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；
 (R)-N-エチル-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド；
 N-(7-(4-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド； 40
 N-(7-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；
 4-(フラン-3-イル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；
 メチル1-(4-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)フェニル)シクロプロパンカルボキシレート；
 N-(7-プトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；
 メチル1-(4-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)カ 50

ルバモイル)フェニル)シクロプロパンカルボキシレート;

1-(4-(7-ホルキノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)フェニル)シクロプロパンカルボン酸;

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

N-(7-(5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;

N-(7-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;

N-(7-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキサピン-7-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;

N-(7-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソ-ル-5-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;

N-(7-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド;

N-(7-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-イソプロピルフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

(S)-N-(7-(3-アセトアミドピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;

(R)-N-(7-(3-アセトアミドピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;および

N-(7-(S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド。

【請求項31】

以下からなる群から選択される化合物:

N-(7-(R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド;

N-(7-(4-メトキシフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド;

(S)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-N-メチルピペリジン-3-カルボキサミド;

(S)-N-(7-(3-アセトアミドピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;

(S)-N-(7-(3-アミノピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド、トリフルオロアセテート塩;

(R)-N-(7-(3-アセトアミドピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;

N-(7-(4-クロロフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;

N-(7-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;

10

20

30

40

50

(R)-N-(7-(3-アミノピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド、トリフルオロアセテート塩；

5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピコリンアミド；

N-(7-(5-クロロチオフェン-2-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；

N-(7-(4-アセトアミドピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド；

N-(7-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；

N-(7-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；

6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ニコチンアミド；

6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ニコチンアミド；

(R)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-N-メチルピペリジン-3-カルボキサミド；

N-(7-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；

N-(7-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；

N-(7-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-プロピオンアミドピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-ウレイドピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

N-(7-(4-(2-アミノ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；

N-(7-(ベンゾフラン-5-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；

N-(7-(3-(ジメチルアミノ)フェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

3,3-ジメチルN-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-カルボキサミド；

N-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-(ピリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド；

N-(7-(4-(シクロプロパンカルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピ

10

20

30

40

50

ラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ベンズアミド ;

4 - (2 - シアノプロパン - 2 - イル) - N - (2 - メチル - 7 - フェニルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) ベンズアミド ;

4 - (1 - アミノ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - N - (2 - メチル - 7 - フェニルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) ベンズアミド ;

2 - (2 - メチル - 2 - (4 - (2 - メチル - 7 - フェニルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イルカルバモイル) フェニル) プロピルアミノ) - 2 - オキソ酢酸 ;

N - (7 - (4 - アセトアミドピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

N - (2 - メチル - 7 - (4 - ウレイドピペリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;

6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - N - (7 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) ニコチンアミド、トリフルオロアセテート塩 ;

N - (7 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソ - ル - 5 - イル) - 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ニコチンアミド、トリフルオロアセテート塩 ;

N - (7 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ニコチンアミド、トリフルオロアセテート塩 ;

N - (7 - (4 - アセトアミドピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ニコチンアミド、トリフルオロアセテート塩 ;

6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - N - (2 - メチル - 7 - (4 - ウレイドピペリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) ニコチンアミド、トリフルオロアセテート塩 ;

N - (7 - (4 - (2 - アミノ - 2 - オキソエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ベンズアミド、トリフルオロアセテート塩 ;

N - (7 - (4 - (2 - アミノ - 2 - オキソエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ベンズアミド、トリフルオロアセテート塩 ;

メチル 3 - メチル - 3 - (4 - (2 - メチル - 7 - フェニルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イルカルバモイル) フェニル) ブタノエート ;

(1 S , 2 S) - N - (2 - メチル - 7 - フェニルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - 2 - フェニルシクロプロパンカルボキサミド ;

(1 R , 2 R) - N - (2 - メチル - 7 - フェニルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - 2 - フェニルシクロプロパンカルボキサミド ;

(1 R , 2 S) - N - (2 - メチル - 7 - フェニルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - 2 - フェニルシクロプロパンカルボキサミド ;

N - (7 - (4 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ベンズアミド ;

N - (2 - メチル - 7 - モルホリノピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンズアミド ;

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ベンズアミド) - 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イル) ピペリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - (7 - (6 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ベンズアミド ;

10

20

30

40

50

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(6-イソプロボキシピリジン-3-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

N-(7-(6-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;

N-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(トリフルオロメチルチオ)ベンズアミド;

(1R,2R)-N-(7-(4-アセトアミドピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド;

(1R,2R)-N-(2-メチル-7-(4-ウレイドピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド;

(1S,2S)-N-(7-(4-アセトアミドピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド;

2-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド;

cis-2-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド;

N-(7-(4-アセトアミドピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロパンカルボキサミド;

2-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メチル-7-(4-ウレイドピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド;

N-(2-メチル-7-(4-ウレイドピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド;

N-(7-(4-(2-アミノ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド;

N-(7-(4-アセトアミドピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド;および

N-(7-(4-アセトアミドピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-(ピリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド。

【請求項32】

以下からなる群から選択される化合物:

N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド;

N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)シクロペンタンカルボキサミド;

tert-ブチル4-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート;

N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)シクロブタンカルボキサミド;

trans-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド;

4-シアノ-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

2,4-ジフルオロ-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-1H-インド-ル-2-カルボキサミド;

N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-1H-インド-ル-6-カルボキサミド;

N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-1-ナフタミド;

10

20

30

40

50

メチル 4-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)ベンゾエート;

N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピフェニル-4-カルボキサミド;

2,4-ジメチルN-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

1-ヒドロキシ-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-ナフタミド;

4-メチル-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

3-メチル-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

2-メトキシN-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-ナフタミド;

4-ブromo-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド;

N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ニコチンアミド;

N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピコリンアミド;

N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピラジン-2-カルボキサミド;

N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)キノリン-2-カルボキサミド;

N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)イソキノリン-1-カルボキサミド;

1-(3-プロモフェニル)-3,5-ジメチルN-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド;

N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-1-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-8-イル)メチル)ピペリジン-3-カルボキサミド;

ジエチル4-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)ベンジルホスフエート;

tert-ブチル4-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)ベンジルカルバメート;

N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(チオフェン-2-イル)ベンズアミド;

4-(5-メチル-1H-テトラゾール1-イル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(オキサゾール5-イル)ベンズアミド;

4-モルホリノ-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-(1H-イミダゾール1-イル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-チアジン-5-イル)ベンズアミド;

N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール1-イル)ベンズアミド;

10

20

30

40

50

2, 2-ジフルオロ-N-(7-モルホリノピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d][1, 3]ジオキソ-ル-4-カルボキサミド;

4-(2-メチルチアゾール4-イル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

N, 2-ジメチルN-(4-(7-モルホリノピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)フェニル)ベンズアミド;

4-(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール2-イル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

7-メトキシ2, 2-ジメチルN-(7-モルホリノピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボキサミド;

4-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール3-イル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

N-(7-モルホリノピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(1, 2, 3-チアジアゾール4-イル)ベンズアミド;

(E)-4-(1-(ヒドロキシイミノ)エチル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-(フラン-2-イル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-(フラン-3-イル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(1-オキソ-チオモルホリノ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(メチル(1, 1-ジオキソ(テートラヒドロ-チオピラン-4-イル)アミノ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(メチル(2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

N-(7-(2-(N-アセチルスルファモイル)エチル)(メチル)アミノ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(メチル(2-(メチルスルホンアミド)エチル)アミノ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド; および

4-tert-ブチル-N-(7-(2-(メチルスルホニル)エトキシ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド。

【請求項33】

活性成分として請求項1～32のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物。

【請求項34】

請求項1～32のいずれか一項に記載の化合物を含む、ASK1を阻害するための薬剤。

【請求項35】

請求項1～32のいずれか一項に記載の化合物を含む、代謝性疾患、炎症性疾患、神経変性疾患、自己免疫性疾患、破壊性骨障害、感染性疾患、誘導性の炎症促進性タンパク質によって仲介される疾患および状態、脳卒中における再灌流/虚血、心肥大、呼吸器疾患、心臓発作、心筋虚血、臓器低酸素症、血管過形成、心肥大、肝虚血、肝疾患、鬱血性心不全、病的免疫応答、トロンピン誘導性の血小板凝集、消化器疾患、血液疾患、ならびに泌尿器疾患からなる群から選択される疾患状態を治療するための薬剤。

【請求項36】

請求項1～32のいずれか一項に記載の化合物を含む、糖尿病、2型糖尿病、糖尿病性脂質異常症、耐糖能異常(IGT)、空腹時血糖異常(IFG)、代謝性アシドーシス、

10

20

30

40

50

ケトーシス、食欲調節、肥満、および糖尿病関連の合併症（糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症を含む）、炎症性腸疾患、クローン病、化学療法誘発性の腸炎、口腔粘膜炎、短腸症候群、腎疾患、高脂血症、動脈硬化症；高血圧症；心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、脳出血、ならびにメタボリックシンドロームからなる群から選択される疾患状態を治療するための薬剤。

【請求項 37】

請求項 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の化合物を含む、急性膵炎、慢性膵炎、喘息、アレルギー、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸窮迫症候群からなる群から選択される疾患状態を治療するための薬剤。

【請求項 38】

請求項 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の化合物を含む、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、癲癇、発作、ハンチントン病、ポリグルタミン病、外傷性損傷、虚血性および出血性脳卒中、脳虚血、または外傷性損傷、急性低酸素症、虚血、もしくはグルタミン酸神経毒性が原因で生じる神経変性疾患（アポトーシスによる神経変性疾患を含む）からなる群から選択される疾患状態を治療するための薬剤。

【請求項 39】

請求項 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の化合物を含む、糸球体腎炎、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性胃炎、糖尿病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、アトピー性皮膚炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、多発性硬化症、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、移植片対宿主病、多発性硬化症、またはシェーグレン症候群からなる群から選択される疾患状態を治療するための薬剤。

【請求項 40】

請求項 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の化合物を含む、骨粗鬆症、骨関節炎、および多発性骨髄腫関連骨障害からなる群から選択される疾患状態を治療するための薬剤。

【請求項 41】

請求項 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の化合物を含む、敗血症、敗血症性ショック、および細菌性赤痢からなる群から選択される疾患状態を治療するための薬剤。

【請求項 42】

請求項 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の化合物を含む、浮腫、無痛覚症、発熱、ならびに疼痛である疾患状態を治療するための薬剤。

【請求項 43】

請求項 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の化合物を含む、脳卒中における虚血/再灌流、心臓発作、心筋虚血、臓器低酸素症、血管過形成、心肥大、肝虚血、肝疾患、鬱血性心不全、病的免疫応答、およびトロンピン誘導性の血小板凝集からなる群から選択される疾患状態を治療するための薬剤。

【請求項 44】

疼痛が、神経筋痛、頭痛、癌性疼痛、歯痛、または関節炎痛である、請求項 42 記載の薬剤。

【請求項 45】

病的免疫応答が、T細胞の活性化が原因で生じるものである、請求項 43 記載の薬剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アポトーシスシグナル調節キナーゼ 1（ASK1）を阻害するために使用し得る化合物ならびにこれらの化合物を含む組成物、キット、および製品に関する。本発明はまた、本発明による化合物を用いる ASK1 阻害方法および治療方法に関する。さらに、本発明は、本発明の化合物の製造方法、およびこのような方法において有用な中間体に関する。特に、本発明は、ASK1 阻害剤、これらの化合物を含む組成物、キットおよび製品、ASK1 阻害方法、ならびにこれらの阻害剤の製造に有用な方法および中間体に関

10

20

30

40

50

する。

【背景技術】

【0002】

アポトシスシグナル調節キナーゼ1 (ASK1) は、セリン/トレオニンキナーゼファミリーのメンバーであるマイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) ファミリーのメンバーである (Wangら, *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 31607-31611; Ichijoら, *Science* 1997, 275, 90-94)。ASK1は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼキナーゼ (MAPKKK5、MAP3K5)、MAP/ERKキナーゼキナーゼ5 (MEKK5)、MEKキナーゼ5、MEKK5、MAP/ERKキナーゼキナーゼ5としても知られている。このプロテインキナーゼは、11個のキナーゼサブドメイン、特に、セリン/トレオニンキナーゼドメインを、長いNH末端隣接領域とCOOH末端隣接領域を有する分子の中央部分に含む、1375個のアミノ酸からなる構成されている (Wangら, *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 31607-31611; Ichijoら, *Science* 1997, 275, 90-94; Tobiumeら, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997, 239, 905-910; 米国特許第6,080,546号および同第6,194,187号)。ASK1のヌクレオチド配列は、タンパク質データベース内でアクセッション番号NM_005923により入手可能である。ASK1は広範に発現し、心臓、脾臓、精巣および卵巣において最も高く発現する。

10

【0003】

MAPキナーゼは、リン酸化カスケードを介して、細胞表面から核へのシグナル伝達を仲介する (EganおよびWeinberg, *Nature* 1993, 365, 781-783)。

20

【0004】

MAPKカスケードは、全ての真核細胞において進化的に保存された多機能な細胞内シグナル伝達経路である (Widmannら, *Physiol. Rev.* 1999, 79, 143-180; KyriakisおよびAvruch, *J. Physiol. Rev.* 2001, 81, 807-869; Ichijo, *Oncogene* 1999, 18: 6087-6093)。全ての真核細胞が複数のMAPK経路を有する。哺乳動物細胞においては、ERK、c-Jun N末端キナーゼ (JNK) およびp38 MAPキナーゼに収束する3つのMAPKカスケードが詳細に特徴付けられている (EganおよびWeinberg, *Nature* 1993, 365, 781-783; Boultonら, *Cell* 1994, 65, 663-675; およびZhouら, *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 12665-12669 (MAPK/ERK経路); Derujardら, *Cell* 1994, 76, 1025-1037; Galcheva-Gargovaら, *Science* 1994, 265, 806-808; Mindenら, *Mol. Cell. Biol.* 1994, 14, 6683-6688 (c-Jun N末端キナーゼ (JNK) 経路; およびLeeら, *Science* 1994, 265, 808-811 (p38 MAPK経路))。ERK経路は、様々な増殖因子により活性化され、細胞周期の調節と密接に関連している。JNK経路とp38経路は、UV照射、X線、熱ショック、浸透圧ショック、酸化ストレスなどの様々な細胞傷害性ストレスと、腫瘍壊死因子 (TNF) やインターロイキン-1などの炎症促進性サイトカインとにより優先的に活性化される (TibblesおよびWoodgett, *Cell Mol. Life Sci.* 1999, 55: 1230-1254)。このため、JNKとp38は、ストレス活性化プロテインキナーゼ (SAPK) とも呼ばれる。

30

40

【0005】

各MAPKカスケードには、MAPK、MAPKキナーゼ (MAP2K)、およびMAP2Kキナーゼ (MAP3K) という3つのクラスのセリン/トレオニンキナーゼが含まれる。MAPKシグナル伝達カスケードにおいては、MAP3KがMAP2Kをリン酸化することによりこれを活性化し、次いでMAP2KがMAPKをリン酸化し活性化する。

50

活性化されたMAPKは、細胞核へ移行して、転写因子の活性を調節し、それにより遺伝子発現を制御し得る (SturgillおよびWu, *Biochim. Biophys. Acta* 1993, 1092, 350; NishidaおよびGotoh, *Trends Biochem. Sci.* 1993, 18, 128; ErredeおよびLevin, *Curr. Opin. Cell Biol.* 1993, 5, 254; Marshall, *Curr. Opin. Genet. Dev.* 1994, 82)。

【0006】

MAP3Kは、細胞ストレスや環境ストレスの感知およびシグナル伝達において中心的役割を担っている。JNK経路およびp38経路におけるMAP3Kの数と構造は、極めて多岐にわたる。少なくとも11個のMAP3KがJNK上流で同定されており、それぞれが単一または複数の下流のMAPKカスケードを活性化する。この多様性および複雑性は、MAPK経路を活性化する刺激の多様性と合致している (KyriakisおよびAvruch, *Physiol. Rev.* 2001, 81, 807-869)。

【0007】

これらのストレス活性化MAPキナーゼ経路により仲介される重要な生物学的応答の1つは、アポトーシス調節による細胞運命の決定であると思われる。アポトーシス促進性シグナル伝達においてJNK経路の果たし得る役割が、ノックアウトマウスでの研究により示されている (Yangら, *Nature* 1997, 389: 865-870; Sabapathyら, *Curr. Biol.* 1999, 9: 116-125; Kuanら, *Neuron* 1999, 22: 667-676)。また、p38経路のアポトーシス促進的な役割がいくつかの証拠により示唆されている (Xiaら, *Science* 1995, 270: 1326-1331; Kawaskiら, *J. Biol. Chem.* 1997, 272: 18518-18521; HarperおよびLoGrassoら, *Cell Signal.* 2001, 13: 299-310)。

【0008】

ASK1は、当初、アポトーシス誘導性のMAP3Kとして同定された。ASK1は、p38経路とJNK経路のそれぞれのMAPKKであるMKK4 (SEK1) / MKK7、およびMKK3 / MKK6を直接リン酸化して活性化することにより、これらの経路を調節する (Wangら, *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 31607-31611; Ichijōら, *Science* 1997, 275, 90-94)。ASK1の活性は厳密に調節されており、広範に発現する還元/酸化タンパク質であるチオレドキシン (Trx) がASK1のN末端に結合してその活性を阻害する。ASK1は、酸化ストレス、小胞体 (ER) ストレス、およびカルシウム過負荷を含む様々な細胞傷害性ストレスにより、ならびに腫瘍壊死因子 (TNF) や内毒素性リポ多糖 (LPS) などの受容体介在性の炎症性シグナルにより活性化される (Hayakawaら, *Microbes and Infection* 2006, 8, 1098-1107; Saitohら, *EMBO J.* 1998, 17: 2596-2606; Nishitohら, *Genes Dev.* 2002, 16: 1345-1355; Takedaら, *EMBO Rep.* 2004, 5, 161-166; Nishitohら, *Mol. Cell* 1998, 2, 389-395; Matsukawaら, *Nat. Immunol.* 2005, 6, 587-592)。ASK1は、酸化ストレス、TNF、およびERストレスにより誘導されるアポトーシスに必要であることが示されている (Nishitohら, *Genes Dev.* 2002, 16: 1345-1355; Matsukawaら, *Nat. Immunol.* 2005, 6, 587-592; Tobiumeら, *EMBO Rep.* 2001, 2: 222-228)。野生型または構成的活性化型ASK1の過剰発現は、ミトコンドリア依存的なカスパーゼ活性化による様々な細胞でのアポトーシスを誘導する (Saitohら, *EMBO J.* 1998, 17: 2596-2606; Kanamotoら, *Mol. Cell Biol.* 2000, 20, 196-204; Hataiら, *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 26576-26588)。

【0009】

最近の研究により、ASK1が、細胞死の調節に寄与するだけでなく、サイトカイン応答、細胞分化、および自然免疫応答などの細胞運命の決定においても多様な機能を有することが明らかとなった(Matsukawara, J. Biochem. (Tokyo) 2004, 136, 261-265; Sayama, J. Biol. Chem. 2000, 276: 999-1004; Takeda, J. Biol. Chem. 2000, 275: 9805-9813; Sagasti, Cell 2001, 105: 221-232; Kim, Science 2002, 297: 623-626; Nishitoh, Genes Dev. 2002, 16: 1345-1355; Matsukawara, Nat. Immunol. 2005, 6, 587-592; Tobiume, EMBO Rep. 2001, 2: 222-228; Imoto, Diabetes 2006, 55: 1197-1204)。構成的活性化型ASK1は、PC12細胞における神経突起伸長を誘導する。ASK1がCaMKIIにより活性化され、それによりニューロンにおけるASK1-p38経路が活性化されるが、このことは、ASK1がシナプス可塑性において決定的な役割を果たし得ることを示唆する。さらに、TRAF6-ASK1-p38経路は、炎症性応答および自然免疫応答において不可欠な役割を果たしている(Hayakawa, Microbes and Infection 2006, 8, 1098-1107)。ASK1がTNF-誘導性のインスリン抵抗性の発症において役割を果たすことも示されている。野生型ASK1の過剰発現は、インスリン受容体基質(IRS)-1のセリンリン酸化を増大させ、IIRS-1のインスリンによって刺激されるチロシンリン酸化を減少させて、インスリンシグナリングの低下をもたらす(Imoto, Diabetes 2006, 55: 1197-1204)。

10

20

【0010】

したがって、ASK1は、ストレス誘導性の細胞死においてだけでなく、細胞が様々なストレスに適応または対抗するための広範な生物学的活性においても、極めて重要な構成要素である。ASK1活性の調節は、心血管疾患、炎症性疾患、自己免疫性疾患、破壊性骨障害、神経変性障害、および代謝性疾患(例えば、糖尿病)を含むが、これらに限定されない、広範な疾患および状態の治療または予防において、有益な効果を有する可能性がある(Thompson, Science 1995, 267, 1456-1462; YuanおよびYanker Nature 2000, 407, 802-809; Losら, Immunity 1999, 10, 629-639)。

30

【0011】

現在、ASK1の発現および/または活性化を効果的に阻害する治療剤で知られているものはなく、ASK1機能の調節を目的としたこれまでの戦略としては、抗体、ドミナントネガティブ変異体タンパク質、およびドミナントアクティブ変異体タンパク質の使用が挙げられる。

【0012】

米国特許第5,981,265号および同第6,074,861号では、MAP3K1、MAP3K2、MAP3K3、MAP3K4、MAP3K5、およびMAP3K6をコードする核酸分子とストリンジェントな条件下でハイブリダイズ可能な核酸を用いて細胞を形質転換するかまたはトランスフェクトすることにより、細胞内でのMAP3Kタンパク質活性を調節する方法が特許請求されている。アンチセンス、および三重鎖形成において、リボザイム、プローブ、またはプライマーとして、ならびにその他の用途において使用されるオリゴヌクレオチドが一般に開示されている。WO01/07461号では、アンチセンス組成物と、そのアンチセンス組成物を用いてMAP3K5発現を調節し、MAP3K5発現と関連する疾患を治療するための方法とが開示されている。

40

【0013】

したがって、ASK1の活性を効果的に調節することができる薬剤が長い間切実に必要とされている。小分子阻害剤がASK1の活性調節に有効な手段である証拠となり得る。

【発明の概要】

【0014】

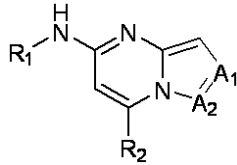
50

本発明は、ASK1阻害活性を有する化合物に関する。本発明はまた、これらの化合物を含む組成物、製品、およびキットに関する。さらに、本発明は、本発明の化合物の製造方法およびこのような方法において有用な中間体に関する。

【0015】

一態様では、本発明は、式：

【化1】



10

を有する化合物、またはその水和物、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、もしくは薬学的に許容される塩に関するものであり、

式中、A₁およびA₂は各々、CR₃およびNからなる群から選択され、但し、A₁およびA₂の一方のみがNであり、

R₁は、各々置換されていないか、または置換されている、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀)アルコキシ、(C₄₋₁₂)アリアルオキシ、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリアルオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀)アルキル、アザ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₁₀)アルキル、アリアル(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリアル(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビスシクロアリアル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビスシクロアリアル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビスシクロアルキル、(C₄₋₁₂)アリアル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリアル、(C₉₋₁₂)ビスシクロアリアルおよびヘテロ(C₄₋₁₂)ビスシクロアリアルからなる群から選択され、

20

R₂は、各々置換されていないか、または置換されている、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀)アルコキシ、(C₄₋₁₂)アリアルオキシ、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリアルオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₂₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀)アルキル、アザ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₁₋₁₀)オキサアルキル、(C₁₋₁₀)オキサアルキル、イミノ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₁₀)アルキル、アリアル(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリアル(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビスシクロアリアル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビスシクロアリアル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビスシクロアルキル、(C₄₋₁₂)アリアル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリアル、(C₉₋₁₂)ビスシクロアリアルおよびヘテロ(C₄₋₁₂)ビスシクロアリアルからなる群から選択されるが、但し、R₂は、非置換n-(C₁₋₃)アルキルではなく、

30

40

R₃は、各々置換されているかまたは非置換である、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀)アルコキシ、(C₄₋₁₂)アリアルオキシ、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリアルオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀)ア

50

ルキル、カルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、スルホニル (C₁₋₁₀) アルキル、スルフィニル (C₁₋₁₀) アルキル、アザ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₁₋₁₀) オキサアルキル、(C₁₋₁₀) オキソアルキル、イミノ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₁₀) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリールおよびヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択され、

10

但し、R₂がアミノ基である場合、R₁は非置換もしくは置換アルキルまたは非置換もしくは置換シクリルではなく、

R₁が水素である場合、R₂は非置換または置換シクリルである。

【0016】

上記実施形態の全てに関して、薬学的薬剤をイオン化形態または溶媒和形態で投与することは当技術分野で周知であるので、本発明は、化合物の全ての薬学的に許容されるイオン化形態（例えば、塩）および溶媒和物（例えば、水和物）が明記されているか否かに関わらず、そのようなイオン化形態および溶媒和物を包含することが意図されることに留意する。また、特定の立体化学が明記されない限り、化合物の記述は、その化合物が個々の異性体または異性体の混合物として存在するか否かに関わらず、あり得る全ての立体異性体（例えば、キラル中心の数によってエナンチオマーまたはジアステレオマー）を包含することが意図されることに留意する。さらに、別途明記されない限り、化合物の記述は、あり得る全ての共鳴形態および互変異性体を包含することが意図される。特許請求の範囲に関して、「式を含む化合物」、「式を有する化合物」および「式の化合物」という言葉は、特定の請求項において別途特に明記されない限り、その化合物と、全ての薬学的に許容されるイオン化形態および溶媒和物と、全てのあり得る立体異性体と、全てのあり得る共鳴構造および互変異性体とを包含する。

20

【0017】

別の態様では、本発明は、本発明によるASK1阻害剤を活性成分として含む薬学的組成物に関する。本発明による薬学的組成物は、本発明の1つまたは複数の阻害剤を任意で0.001%~100%含む得る。これらの薬学的組成物は、多種多様な経路、例えば、経口、非経口、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、直腸内、経側側 (transbuccally)、鼻腔内、リポソーム、吸入経路、膈内、眼内、局所送達経路（例えばカテーテルまたはステントによる）、皮下、脂肪内、関節内、および髄腔内を含む経路により、投与または共投与し得る。組成物はまた、徐放投薬形態で投与または共投与し得る。

30

【0018】

別の態様では、本発明は、ASK1と関連する疾患状態を治療するためのキットおよび製品に関する。

【0019】

一実施形態では、キットは、少なくとも1つの本発明のASK1阻害剤を含む組成物を説明書とともに含む。説明書は、組成物を投与すべき疾患状態、保存情報、投薬情報、および/または組成物の投与方法に関する指示を示し得る。キットは包装材料も含む得る。包装材料は、組成物を収容するための容器を含む得る。キットはまた、組成物を投与するためのシリンジなどの追加の要素を任意で含む得る。キットは、単回投与形態または複数回投与形態の組成物を含む得る。

40

【0020】

別の態様では、本発明は、少なくとも1つの本発明のASK1阻害剤を含む組成物を包装材料とともに含む製品に関する。包装材料は、組成物を収容するための容器を含む得る。容器は、組成物を投与すべき疾患状態、保存情報、投薬情報、および/または組成物の

50

投与方法に関する指示を示すラベルを任意で含み得る。製品はまた、組成物を投与するためのシリンジなどの追加の要素を任意で含み得る。製品は、単回投与形態または複数回投与形態の組成物を含み得る。

【 0 0 2 1 】

さらに別に態様では、本発明は、本発明による化合物、組成物、キット、および製品の調製方法に関する。例えば、本発明による化合物を合成するためのいくつかの合成スキームを本明細書で提供する。

【 0 0 2 2 】

さらに別の態様では、本発明は、本発明による化合物、組成物、キット、および製品の使用方法に関する。

【 0 0 2 3 】

一実施形態では、化合物、組成物、キット、および製品は、A S K 1 を阻害するために使用する。

【 0 0 2 4 】

別の実施形態では、化合物、組成物、キット、および製品は、A S K 1 が疾患状態の病状および / または症候に寄与する活性を有する疾患状態を治療するために使用する。

【 0 0 2 5 】

別の実施形態では、化合物を対象に投与し、対象内での A S K 1 活性を変化させる、好ましくは低下させる。

【 0 0 2 6 】

別の実施形態では、インピボで化合物に変換されて A S K 1 を阻害する化合物のプロドラッグを対象に投与する。

【 0 0 2 7 】

別の実施形態では、A S K 1 を本発明による化合物と接触させることを含む、A S K 1 の阻害方法を提供する。

【 0 0 2 8 】

別の実施形態では、インピボで A S K 1 を阻害するために本発明による化合物を対象中に存在させることを含む、A S K 1 の阻害方法を提供する。

【 0 0 2 9 】

別の実施形態では、A S K 1 により仲介されることが知られているかまたは A S K 1 阻害剤により治療されることが知られている疾患状態の治療で使用される医薬品を製造するために本発明による化合物を使用する方法を提供する。

【 0 0 3 0 】

本発明の化合物の様々な使用法は、プロドラッグの送達が開示されているか否かに関わらず、インピボで本発明による化合物に変換されるプロドラッグの投与を包含することが意図されることに留意する。本発明の特定の化合物は、A S K 1 を阻害する前にインピボで変化し得るため、それ自体が別の化合物のプロドラッグであり得ることに留意する。別の化合物のそのようなプロドラッグは、それ自体が独立して A S K 1 阻害活性を有していてもよいし、有していなくてもよい。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 3 1 】

【 図 1 】 本出願で参照される配列番号 1 および配列番号 2 を示す。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 3 2 】

定義

別途明記されない限り、本明細書および特許請求の範囲で使用される以下の用語は、本出願の目的のために以下の意味を有するものとする。

【 0 0 3 3 】

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用する場合、単数形「1つの (a)」、 「1つの (a n)」 および「その (t h e)」は、文脈から明らかにそうでないことが示され

10

20

30

40

50

ない限り、複数の指示対象を含むことに留意する。さらに、標準的な化学用語の定義は、CareyおよびSundberg, 「ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 第5版」 A巻(2007)およびB巻(2007), Springer Science and Business Media, New Yorkを含む参考書に見出し得る。また、別途明記されない限り、当業者の能力の範囲内である質量分析、NMR、HPLC、タンパク質化学、生化学、組換えDNA技術、および薬理学の従来の方法が使用される。

【0034】

「アセチル」は、ラジカル- $C(O)CH_3$ を意味する。

【0035】

「アセチルアミノ」は、ラジカル-NR-C(O)CH₃(式中、Rは水素またはさらなる置換基である)を意味する。

【0036】

「脂環式」は、非芳香環構造を含む部分を意味する。脂環式部分は、飽和あるいは1つ、2つ、もしくはそれより多くの二重結合または三重結合を有する部分飽和であり得る。脂環式部分はまた、窒素、酸素、および硫黄などのヘテロ原子を任意で含み得る。窒素原子は、任意で四級化または酸化されてもよく、硫黄原子は、任意で酸化されてもよい。脂環式部分の例としては、C(3-8)環を有する部分、例えば、シクロプロピル、シクロヘキサン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタン、シクロヘプテン、シクロヘプタジエン、シクロオクタン、シクロオクテン、およびシクロオクタジエンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0037】

「脂肪族」は、構成炭素原子の直鎖配列または分岐鎖配列を特徴とする部分を意味し、飽和あるいは1つ、2つ、もしくはそれより多くの二重結合または三重結合を有する部分飽和であり得る。

【0038】

「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合(-CR=CR'-または-CR=CR'R''、式中、R、R'、およびR''は、各々独立して、水素またはさらなる置換基である)を含有する直鎖または分岐鎖の炭素鎖を意味する。アルケニルの例としては、ビニル、アリル、イソプロペニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、1-プロペニル、2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニルなどが挙げられる。特定の実施形態では、単独でまたは別のラジカルとともに表される「アルケニル」は、(C₂₋₂₀)アルケニル、(C₂₋₁₅)アルケニル、(C₂₋₁₀)アルケニル、(C₂₋₅)アルケニル、または(C₂₋₃)アルケニルであり得る。あるいは、単独でまたは別のラジカルとともに表される「アルケニル」は、(C₂)アルケニル、(C₃)アルケニル、または(C₄)アルケニルであり得る。

【0039】

「アルケニレン」は、1つまたは複数の炭素-炭素二重結合(-CR=CR'-、式中、RおよびR'は、各々独立して、水素またはさらなる置換基である)を有する直鎖または分岐鎖の二価炭素鎖を意味する。アルケニレンの例としては、エテン-1,2-ジイル、プロペン-1,3-ジイル、メチレン-1,1-ジイルなどが挙げられる。特定の実施形態では、単独でまたは別のラジカルとともに表される「アルケニレン」は、(C₂₋₂₀)アルケニレン、(C₂₋₁₅)アルケニレン、(C₂₋₁₀)アルケニレン、(C₂₋₅)アルケニレン、または(C₂₋₃)アルケニレンであり得る。あるいは、単独でまたは別のラジカルとともに表される「アルケニレン」は、(C₂)アルケニレン、(C₃)アルケニレン、または(C₄)アルケニレンであり得る。

【0040】

「アルコキシ」は、さらなるアルキル置換基を有する酸素部分を意味する。本発明のアルコキシ基は、任意で置換されていてよい。

10

20

30

40

50

【0041】

単独で示される「アルキル」は、炭素原子鎖を有する、直鎖または分岐鎖の、飽和または不飽和の脂肪族ラジカルを意味し、任意で1つまたは複数の炭素原子が酸素（「オキサアルキル」を参照）、カルボニル基（「オキソアルキル」を参照）、硫黄（「チオアルキル」を参照）、および/または窒素（「アザアルキル」を参照）で置換されている。通常、 (C_X) アルキルおよび (C_{X-Y}) アルキルが使用され、式中、XおよびYは鎖中の炭素原子数を示す。例えば、 (C_{1-6}) アルキルは、1～6個の炭素鎖を有するアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチルアリル、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニルなど）を含む。別のラジカルとともに表されるアルキル（例えば、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルなどの場合）は、示された原子数を有する、直鎖もしくは分岐鎖の、飽和もしくは不飽和の脂肪族二価ラジカルを意味するか、または原子が示されていない場合は結合を意味する（例えば、 (C_{6-10}) アリール (C_{1-3}) アルキルは、ベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-チエニルメチル、2-ピリジニルメチルなどを含む）。特定の実施形態では、単独でまたは別のラジカルとともに表される「アルキル」は、 (C_{1-20}) アルキル、 (C_{1-15}) アルキル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-5}) アルキル、または (C_{1-3}) アルキルであり得る。あるいは、単独でまたは別のラジカルとともに表される「アルキル」は、 (C_1) アルキル、 (C_2) アルキル、または (C_3) アルキルであり得る。

10

20

【0042】

「アルキレン」は、別途明記されない限り、直鎖または分岐鎖の、飽和または不飽和の脂肪族二価ラジカルを意味する。通常、 (C_X) アルキレンおよび (C_{X-Y}) アルキレンが使用され、式中、XおよびYは、鎖中の炭素原子数を示す。例えば、 (C_{1-6}) アルキレンは、メチレン $(-CH_2-)$ 、エチレン $(-CH_2CH_2-)$ 、トリメチレン $(-CH_2CH_2CH_2-)$ 、テトラメチレン $(-CH_2CH_2CH_2CH_2-)$ 、2-ブテニレン $(-CH_2CH=CHCH_2-)$ 、2-メチルテトラメチレン $(-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-)$ 、ペンタメチレン $(-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-)$ などを含む。特定の実施形態では、単独でまたは別のラジカルとともに表される「アルキレン」は、 (C_{1-20}) アルキレン、 (C_{1-15}) アルキレン、 (C_{1-10}) アルキレン、 (C_{1-5}) アルキレン、または (C_{1-3}) アルキレンであり得る。あるいは、単独でまたは別のラジカルとともに表される「アルキレン」は、 (C_1) アルキレン、 (C_2) アルキレン、または (C_3) アルキレンであり得る。

30

【0043】

「アルキリデン」は、二重結合により親分子と結合した、直鎖または分岐鎖の、飽和または不飽和の脂肪族ラジカルを意味する。通常、 (C_X) アルキリデンおよび (C_{X-Y}) アルキリデンが使用され、式中、XおよびYは、鎖中の炭素原子数を示す。例えば、 (C_{1-6}) アルキリデンは、メチレン $(=CH_2)$ 、エチリデン $(=CHCH_3)$ 、イソプロピリデン $(=C(CH_3)_2)$ 、プロピリデン $(=CHCH_2CH_3)$ 、アリリデン $(=CHCH=CH_2)$ などを含む。特定の実施形態では、単独でまたは別のラジカルとともに表される「アルキリデン」は、 (C_{1-20}) アルキリデン、 (C_{1-15}) アルキリデン、 (C_{1-10}) アルキリデン、 (C_{1-5}) アルキリデン、または (C_{1-3}) アルキリデンであり得る。あるいは、単独でまたは別のラジカルとともに表される「アルキリデン」は、 (C_1) アルキリデン、 (C_2) アルキリデン、または (C_3) アルキリデンであり得る。

40

【0044】

「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合 $(-C\equiv C-$ または $-C\equiv CR$ 、式中、Rは水素またはさらなる置換基である)を含有する直鎖または分岐鎖の炭素鎖を意味する。アルキニルの例としては、エチニル、プロパルギル、3-メチル-1-ペンチニル、2-ヘプチニルなどが挙げられる。特定の実施形態では、単独でまたは別のラジカルとともに表される「アルキニル」は、 (C_{2-20}) アルキニル、 (C_{2-15}) アルキニル、 (C_{2-10}) アルキニル、 (C_{2-5}) アルキニル、または (C_{2-3}) アルキニルであり得る。ある

50

いは、単独でまたは別のラジカルとともに表される「アルキニル」は、(C₂)アルキニル、(C₃)アルキニル、または(C₄)アルキニルであり得る。

【0045】

「アルキニレン」は、1つまたは複数の炭素-炭素三重結合(-CR≡CR'-、式中、RおよびR'は、各々独立して、水素またはさらなる置換基である)を含有する直鎖または分岐鎖の二価炭素鎖を意味する。アルキニレンの例としては、エチン-1,2-ジイル、プロピン-1-3-ジイルなどが挙げられる。特定の実施形態では、単独でまたは別のラジカルとともに表される「アルキニレン」は、(C₂₋₂₀)アルキニレン、(C₂₋₁₅)アルキニレン、(C₂₋₁₀)アルキニレン、(C₂₋₅)アルキニレン、または(C₂₋₃)アルキニレンであり得る。あるいは、単独でまたは別のラジカルとともに表される「アルキニレン」

10

【0046】

「アミド」は、ラジカル-NR-C(=O)-および/または-NR-C(=O)R'(式中、RおよびR'は、各々独立して、水素またはさらなる置換基である)を意味する。

【0047】

「アミノ」は、例えば、水素または炭素原子が窒素と結合している、2つのさらなる置換基を有する窒素部分を意味する。例えば、代表的なアミノ基として、-NH₂、-NHC₂H₅、-N(CH₃)₂、-NH(C₁₋₁₀アルキル)、-N(C₁₋₁₀アルキル)₂、-NH(アリール)、-NH(ヘテロアリール)、-N(アリール)₂、-N(ヘテロアリール)₂などが挙げられる。これらの2つの置換基は、それらが結合して環を形成する窒素と一まとめりとして見なし得ないことがさらに理解される。別途明記されない限り、アミノ部分を含有する本発明の化合物は、その保護された誘導体を含み得る。アミノ部分の好適な保護基としては、アセチル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどが挙げられる。

20

【0048】

「動物」には、ヒト、非ヒト哺乳動物(例えば、イヌ、ネコ、ウサギ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、シカなど)および非哺乳動物(例えば、鳥類など)が含まれる。

【0049】

「芳香族」は、構成原子が不飽和環系を形成し、環系中の全ての原子がsp²混成であり、かつpi電子の総数が4n+2に等しい部分を意味する。芳香環は、環原子が炭素原子のみのものであってもよいし、または炭素原子と非炭素原子を含んでいてもよい(「ヘテロアリール」を参照)。

30

【0050】

「アリール」は、各環が芳香族であるか、または1つもしくは複数の環と縮合した場合に芳香環集合を形成する、単環式または多環式の環集合を意味する。1つまたは複数の環原子が炭素でない場合(例えば、N、S)、このアリールはヘテロアリールである。通常、(C_X)アリールおよび(C_{X-Y})アリールが使用され、式中、XおよびYは、環中の炭素原子数を示す。特定の実施形態では、単独でまたは別のラジカルとともに表される「アリール」は、(C₃₋₁₄)アリール、(C₃₋₁₀)アリール、(C₃₋₇)アリール、(C₈₋₁₀)アリール、または(C₅₋₇)アリールであり得る。あるいは、単独でまたは別のラジカルとともに表される「アリール」は、(C₅)アリール、(C₆)アリール、(C₇)アリール、(C₈)アリール、(C₉)アリール、または(C₁₀)アリールであり得る。

40

【0051】

「アザアルキル」は、アルキル鎖を形成する炭素原子の1つまたは複数、置換または非置換の窒素原子(-NR-または-NRR'-、式中、RおよびR'は、各々独立して、水素またはさらなる置換基である)で置換されていることを除き、上で定義されるようなアルキルを意味する。例えば、(C₁₋₁₀)アザアルキルは、1~10個の炭素と1つまたは複数の窒素とを含む鎖を指す。

【0052】

50

「アザシクリル」は、少なくとも1つの窒素原子を含有するヘテロシクリル部分を意味し、シクリルの結合点は、窒素原子を介するものである。

【0053】

「ビシクロアルキル」は、飽和または部分不飽和の、縮合、スピロ、または架橋二環式環集合を意味する。特定の実施形態では、単独または別のラジカルとともに表される「ビシクロアルキル」は、(C₄₋₁₅)ビシクロアルキル、(C₄₋₁₀)ビシクロアルキル、(C₆₋₁₀)ビシクロアルキル、または(C₈₋₁₀)ビシクロアルキルであり得る。あるいは、単独または別のラジカルとともに表される「ビシクロアルキル」は、(C₈)ビシクロアルキル、(C₉)ビシクロアルキル、または(C₁₀)ビシクロアルキルであり得る。

【0054】

「ビシクロアリール」は、環集合を構成する環の少なくとも1つが芳香族である、縮合、スピロ、または架橋二環式環集合を意味する。通常、(C_X)ビシクロアリールおよび(C_{X-Y})ビシクロアリールが使用され、式中、XおよびYは、二環式環集合中において、環に直接結合している炭素原子数を示す。特定の実施形態では、単独または別のラジカルとともに表される「ビシクロアリール」は、(C₄₋₁₅)ビシクロアリール、(C₄₋₁₀)ビシクロアリール、(C₆₋₁₀)ビシクロアリール、または(C₈₋₁₀)ビシクロアリールであり得る。あるいは、単独または別のラジカルとともに表される「ビシクロアリール」は、(C₈)ビシクロアリール、(C₉)ビシクロアリール、または(C₁₀)ビシクロアリールであり得る。

【0055】

本明細書で使用される「架橋環 (bridging ring)」および「架橋した環 (bridged ring)」は、別の環と結合して、両方の環に共通した2つの環原子が互いに直接には結合していない二環または多環構造を有する化合物を形成する環を指す。架橋環を有する一般化合物の非限定的な例としては、ボルネオール、ノルボルナン、7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタンなどが挙げられる。二環系の一方または両方の環はまた、ヘテロ原子を含んでいてもよい。

【0056】

「カルバモイル」または「アミノカルボニルオキシ」は、ラジカル-OC(O)NR R' (式中、RおよびR'は、各々独立して、水素またはさらなる置換基である)を意味する。

【0057】

「炭素環」は、炭素原子からなる環を意味する。

【0058】

「カルボニル」は、ラジカル-C(=O)-および/または-C(=O)R (式中、Rは水素またはさらなる置換基である)を意味する。カルボニルラジカルは、種々の置換基でさらに置換されて、異なるカルボニル基(酸、酸ハライド、アルデヒド、アミド、エステル、およびケトンを含む)を形成し得ることに留意する。

【0059】

「カルボキサミド」は、ラジカル-C(=O)-NR-および/または-C(=O)-NR R' (式中のRおよびR'は、各々独立して、水素またはさらなる置換基である)を意味する。

【0060】

「カルボキシ」は、ラジカル-C(=O)-O-および/または-C(=O)-OR (式中、Rは水素またはさらなる置換基である)を意味する。カルボキシ部分を含有する本発明の化合物は、その保護された誘導体、すなわち、酸素が保護基で置換されている誘導体を含み得ることに留意する。カルボキシ部分の好適な保護基としては、ベンジル、tert-ブチルなどが挙げられる。

【0061】

「シアノ」は、ラジカル-CNを意味する。

【0062】

10

20

30

40

50

「シクロアルキル」は、非芳香族で、飽和または部分不飽和の、単環式、二環式、または多環式環集合を意味する。通常、 (C_X) シクロアルキルおよび (C_{X-Y}) シクロアルキルが使用され、式中、XおよびYは、環集合中の炭素原子数を示す。例えば、 (C_{3-10}) シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、2,5シクロヘキサジエニル、ビスクロ[2.2.2]オクチル、アダマンタン-1-イル、デカヒドロナフチル、オキソシクロヘキシル、ジオキソシクロヘキシル、チオシクロヘキシル、2-オキソビスクロ[2.2.1]ヘプタ-1-イルなどを含む。特定の実施形態では、単独でまたは別のラジカルとともに表される「シクロアルキル」は、 (C_{3-14}) シクロアルキル、 (C_{3-10}) シクロアルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{8-10}) シクロアルキル、または (C_{5-7}) シクロアルキルであり得る。あるいは、単独でまたは別のラジカルとともに表される「シクロアルキル」は、 (C_5) シクロアルキル、 (C_6) シクロアルキル、 (C_7) シクロアルキル、 (C_8) シクロアルキル、 (C_9) シクロアルキル、または (C_{10}) シクロアルキルであり得る。

10

【0063】

「シクロアルキレン」は、二価で、飽和または部分不飽和の、単環式、二環式、または多環式の環集合を意味する。通常、 (C_X) シクロアルキレンおよび (C_{X-Y}) シクロアルキレンが使用され、式中、XおよびYは、環集合中の炭素原子数を示す。特定の実施形態では、単独でまたは別のラジカルとともに表される「シクロアルキレン」は、 (C_{3-14}) シクロアルキレン、 (C_{3-10}) シクロアルキレン、 (C_{3-7}) シクロアルキレン、 (C_{8-10}) シクロアルキレン、または (C_{5-7}) シクロアルキレンであり得る。あるいは、単独でまたは別のラジカルとともに表される「シクロアルキレン」は、 (C_5) シクロアルキレン、 (C_6) シクロアルキレン、 (C_7) シクロアルキレン、 (C_8) シクロアルキレン、 (C_9) シクロアルキレン、または (C_{10}) シクロアルキレンであり得る。

20

【0064】

「シクリル」は、環が芳香族、飽和または部分不飽和、および多環式であり得る、単環式、二環式、または多環式の一価環ラジカルを意味し、ここで、環原子は全て、炭素原子であるか、または任意で環原子の1つまたは複数がヘテロ原子である。

【0065】

「疾患」は、具体的には、動物またはその部位の任意の不健康状態を含み、その動物に適用される医学的もしくは獣医学的治療によって引き起こされ得るか、またはそれに付随して起こり得る不健康状態、すなわち、そのような治療の「副作用」を含む。

30

【0066】

「 EC_{50} 」は、作動薬の生じ得る最大効果の50%を生じる作動薬のモル濃度を意味する。作動薬の作用は、促進的または抑制的であり得る。

【0067】

本明細書で使用される「縮合環」は、別の環と結合して、両方の環に共通した環原子が互いに直接結合した二環式構造を有する化合物を形成する環を意味する。一般的な縮合環の非限定的な例としては、デカリン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレン、インドール、フラン、ベンゾフラン、キノリンなどが挙げられる。縮合環系を有する化合物は、飽和、部分飽和、炭素環、複素環、芳香族、ヘテロ芳香族などであり得る。

40

【0068】

「ハロ」は、フルオロ、クロロ、プロモ、またはヨードを意味する。

【0069】

「ヘテロアルキル」は、本出願で定義されるようなアルキルであるが、アルキル鎖内の1つまたは複数の原子がヘテロ原子であるものを意味する。特定の実施形態では、単独でまたは別のラジカルとともに表される「ヘテロアルキル」は、ヘテロ (C_{1-20}) アルキル、ヘテロ (C_{1-15}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-3}) アルキル、またはヘテロ (C_{1-2}) アルキルであり得る。あるいは、単独でまたは別のラジカルとともに表される「ヘテロアルキル」は、ヘテロ (C_1) アルキル、ヘテロ (C_2) アルキル、またはヘテロ (C_3) アルキルであり得る。

50

【0070】

「ヘテロアリール」は、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子であり、残りの環原子が炭素である、単環式、二環式、または多環式の芳香族基を意味する。単環式ヘテロアリール基としては、5つまたは6つの環原子を有する芳香族基であって、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子であり、残りの環原子が炭素である芳香族基が挙げられるが、これらに限定されない。窒素原子は、任意で四級化されていてもよく、硫黄原子は任意で酸化されていてもよい。本発明のヘテロアリール基としては、フラン、イミダゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、オキサゾール、1,2,3-オキサジアゾール、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロリン、チアゾール、1,3,4-チアジアゾール、トリアゾール、およびテトラゾールから誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない。「ヘテロアリール」には、ヘテロアリール環が、アリール環、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および別の単環式ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル環からなる群から独立して選択される1つまたは2つの環と縮合している、二環式または三環式の環も含まれるが、これらに限定されない。これらの二環式または三環式のアリールとしては、ベンゾ[b]フラン、ベンゾ[b]チオフェン、ベンズイミダゾール、イミダゾ[4,5-c]ピリジン、キナゾリン、チエノ[2,3-c]ピリジン、チエノ[3,2-b]ピリジン、チエノ[2,3-b]ピリジン、インドリジン、イミダゾ[1,2-a]ピリジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、キノキサリン、ナフチリジン、キノリジン、インドール、イソインドール、インダゾール、インドリン、ベンズオキサゾール、ベンゾピラゾール、ベンゾチアゾール、イミダゾ[1,5-a]ピリジン、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン、イミダゾ[1,2-a]ピリミジン、イミダゾ[1,2-c]ピリミジン、イミダゾ[1,5-a]ピリミジン、イミダゾ[1,5-c]ピリミジン、ピロロ[2,3-b]ピリジン、ピロロ[2,3-c]ピリジン、ピロロ[3,2-c]ピリジン、ピロロ[3,2-b]ピリジン、ピロロ[2,3-d]ピリミジン、ピロロ[3,2-d]ピリミジン、ピロロ[2,3-b]ピラジン、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン、ピロロ[1,2-b]ピリダジン、ピロロ[1,2-c]ピリミジン、ピロロ[1,2-a]ピリミジン、ピロロ[1,2-a]ピラジン、トリアゾ[1,5-a]ピリジン、プテリジン、プリン、カルバゾール、アクリジン、フェナジン、フェノチアゼン、フェノキサジン、1,2-ジヒドロピロロ[3,2,1-hi]インドール、インドリジン、ピリド[1,2-a]インドール、および2(1H)-ピリジノンから誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない。二環式または三環式のヘテロアリール環は、ヘテロアリール基自体、またはそれが縮合するアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、もしくはヘテロシクロアルキル基のいずれかを介して親分子と結合することができる。本発明のヘテロアリール基は、置換または非置換であり得る。特定の実施形態では、単独でまたは別のラジカルとともに表される「ヘテロアリール」は、ヘテロ(C₁₋₁₃)アリール、ヘテロ(C₂₋₁₃)アリール、ヘテロ(C₂₋₆)アリール、ヘテロ(C₃₋₉)アリール、またはヘテロ(C₅₋₉)アリールであり得る。あるいは、単独でまたは別のラジカルとともに表される「ヘテロアリール」は、ヘテロ(C₃)アリール、ヘテロ(C₄)アリール、ヘテロ(C₅)アリール、ヘテロ(C₆)アリール、ヘテロ(C₇)アリール、ヘテロ(C₈)アリール、またはヘテロ(C₉)アリールであり得る。

【0071】

「ヘテロ原子」は、炭素原子ではない原子を指す。ヘテロ原子の特定の例としては、窒素、酸素、および硫黄が挙げられるが、これらに限定されない。

【0072】

「ヘテロ原子部分」は、この部分を結合している原子が炭素ではない部分を含む。ヘテロ原子部分の例としては、-NR-、-N⁺(=O⁻)-、-O-、-S-、または-S(O)₂- (式中、Rは水素またはさらなる置換基である)が挙げられる。

【0073】

「ヘテロビスシクロアルキル」は、本出願で定義されるようなビスシクロアルキルであるが、環内の1つまたは複数の原子がヘテロ原子であるものを意味する。例えば、本出願で使

10

20

30

40

50

用されるヘテロ (C_{9-12}) ビシクロアルキルとして、3-アザ-ビシクロ [4.1.0] ヘプト-3-イル、2-アザ-ビシクロ [3.1.0] ヘキシ-2-イル、3-アザ-ビシクロ [3.1.0] ヘキシ-3-イルなどが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、単独でまたは別のラジカルとともに表される「ヘテロビシクロアルキル」は、ヘテロ (C_{1-14}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{4-14}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{4-9}) ビシクロアルキル、またはヘテロ (C_{5-9}) ビシクロアルキルであり得る。あるいは、単独でまたは別のラジカルとともに表される「ヘテロビシクロアルキル」は、ヘテロ (C_5) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_6) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_7) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_8) ビシクロアルキル、またはヘテロ (C_9) ビシクロアルキルであり得る。

10

【0074】

「ヘテロビシクロアリアル」は、本出願で定義されるようなビシクロアリアルであるが、環内の1つまたは複数の原子がヘテロ原子であるものを意味する。例えば、本出願で使用されるヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリアルとして、2-アミノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロプテリジン-6-イル、テトラヒドロイソキノリニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、単独でまたは別のラジカルとともに表される「ヘテロビシクロアリアル」は、ヘテロ (C_{1-14}) ビシクロアリアル、ヘテロ (C_{4-14}) ビシクロアリアル、ヘテロ (C_{4-9}) ビシクロアリアル、またはヘテロ (C_{5-9}) ビシクロアリアルであり得る。あるいは、単独でまたは別のラジカルとともに表される「ヘテロビシクロアリアル」は、ヘテロ (C_5) ビシクロアリアル、ヘテロ (C_6) ビシクロアリアル、ヘテロ (C_7) ビシクロアリアル、ヘテロ (C_8) ビシクロアリアル、またはヘテロ (C_9) ビシクロアリアルであり得る。

20

【0075】

「ヘテロシクロアルキル」は、本出願で定義されるようなシクロアルキルであるが、環を形成する1つまたは複数の原子が、N、O、またはSから独立して選択されるヘテロ原子であるものを意味する。ヘテロシクロアルキルの非限定的な例としては、ピペリジル、4-モルホリル、4-ピペラジニル、ピロリジニル、ペルヒドロピロリジニル、1,4-ジアザベルヒドロエピニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニルなどが挙げられる。特定の実施形態では、単独でまたは別のラジカルとともに表される「ヘテロシクロアルキル」は、ヘテロ (C_{1-13}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{1-9}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{1-6}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{5-9}) シクロアルキル、またはヘテロ (C_{2-6}) シクロアルキルであり得る。あるいは、単独でまたは別のラジカルとともに表される「ヘテロシクロアルキル」は、ヘテロ (C_2) シクロアルキル、ヘテロ (C_3) シクロアルキル、ヘテロ (C_4) シクロアルキル、ヘテロ (C_5) シクロアルキル、ヘテロ (C_6) シクロアルキル、ヘテロ (C_7) シクロアルキル、ヘテロ (C_8) シクロアルキル、またはヘテロ (C_9) シクロアルキルであり得る。

30

【0076】

「ヘテロシクロアルキレン」は、本出願で定義されるようなシクロアルキレンであるが、1つまたは複数の環員炭素原子がヘテロ原子で置換されているものを意味する。特定の実施形態では、単独でまたは別のラジカルとともに表される「ヘテロシクロアルキレン」は、ヘテロ (C_{1-13}) シクロアルキレン、ヘテロ (C_{1-9}) シクロアルキレン、ヘテロ (C_{1-6}) シクロアルキレン、ヘテロ (C_{5-9}) シクロアルキレン、またはヘテロ (C_{2-6}) シクロアルキレンであり得る。あるいは、単独でまたは別のラジカルとともに表される「ヘテロシクロアルキレン」は、ヘテロ (C_2) シクロアルキレン、ヘテロ (C_3) シクロアルキレン、ヘテロ (C_4) シクロアルキレン、ヘテロ (C_5) シクロアルキレン、ヘテロ (C_6) シクロアルキレン、ヘテロ (C_7) シクロアルキレン、ヘテロ (C_8) シクロアルキレン、またはヘテロ (C_9) シクロアルキレンであり得る。

40

【0077】

「ヘテロシクリル」は、環が芳香族、飽和または部分不飽和、および多環式であり、環原子の少なくとも1つがヘテロ原子である、単環式、二環式、または多環式の一価環ラジ

50

カルを意味する。

【0078】

「ヒドロキシ」はラジカル-OHを意味する。

【0079】

「IC₅₀」は、標的酵素の50%阻害をもたらす阻害剤のモル濃度を意味する。

【0080】

「イミノ」は、ラジカル-CR(=NR')および/または-C(=NR')-(式中、RおよびR'は、各々独立して、水素またはさらなる置換基である)を意味する。

【0081】

「イミノケトン誘導体」は、-C(NR)部分(式中、Rは水素またはさらなる置換基である)を含む誘導体を意味する。

10

【0082】

「異性体」は、同一の分子式を有するが、それらの原子の結合の性質もしくは順序、またはそれらの原子の空間配置が異なる化合物を意味する。それらの原子の空間配置が異なる異性体を「立体異性体」と呼ぶ。互いの鏡像ではない立体異性体を「ジアステレオマー」と呼び、重ね合わせることができない鏡像である立体異性体を「エナンチオマー」または時に「光学異性体」と呼ぶ。4つの非同置換基に結合した炭素原子を「キラル中心」と呼ぶ。1つのキラル中心を有する化合物は、反対のキラリティーを有する2つのエナンチオマー形態を有する。2つのエナンチオマー形態の混合物を「ラセミ混合物」と呼ぶ。2つ以上のキラル中心を有する化合物は、 2^{n-1} 個のエナンチオマー対(式中、nをキラル中心の数である)を有する。2つ以上のキラル中心を有する化合物は、個々のジアステレオマー、またはジアステレオマーの混合物(「ジアステレオマー混合物」と呼ばれる)のいずれかとして存在し得る。キラル中心が1つ存在する場合、立体異性体はそのキラル中心の絶対配置により特徴付けられ得る。絶対配置は、キラル中心に結合した置換基の空間配置を指す。エナンチオマーは、それらのキラル中心の絶対配置により特徴付けられ、Cahn、Ingold、およびPrelogのR-およびS-順位則によって記述される。立体化学命名法に関する慣習、立体化学の決定方法、および立体異性体の分離法は、当技術分野で周知である(例えば、「Advanced Organic Chemistry」, 第5版, March, Jerry, John Wiley & Sons, New York, 2001参照)。

20

30

【0083】

「離脱基」は、合成有機化学において通常それと関連する意味を有する基、すなわち、反応(例えば、アルキル化)条件下で置換可能な原子または基を意味する。離脱基の例としては、ハロ(例えば、F、Cl、Br、およびI)、アルキル(例えば、メチルおよびエチル)、ならびにスルホニルオキシ(例えば、メシルオキシ、エタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、およびトシルオキシ)、チオメチル、チエニルオキシ、ジハロホスフィニルオキシ、テトラハロホスホオキシ、ベンジルオキシ、イソプロピルオキシ、アシルオキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0084】

「ニトロ」は、ラジカル-NO₂を意味する。

40

【0085】

「オキサアルキル」は、アルキル鎖を形成する炭素原子の1つまたは複数(酸素原子(-O-または-OR、式中、Rは水素またはさらなる置換基である))で置換されていることを除き、上で定義されるようなアルキルを意味する。例えば、オキサ(C₁₋₁₀)アルキルは、1~10個の炭素と1つまたは複数の酸素原子とを含む鎖を指す。

【0086】

「オキソアルキル」は、アルキル鎖を形成する炭素原子の1つまたは複数(カルボニル基(-C(=O)-または-C(=O)-R、式中、Rは水素またはさらなる置換基である))で置換されていることを除き、上で定義されるようなアルキルを意味する。カルボニル基は、アルデヒド、ケトン、エステル、アミド、酸、または酸ハライドであり得る。例えば

50

、オキシ(C₁₋₁₀)アルキルは、1～10個の炭素原子と1つまたは複数のカルボニル基とを含む鎖を指す。

【0087】

「オキシ」は、ラジカル-O-または-OR(式中、Rは水素またはさらなる置換基である)を意味する。したがって、オキシラジカルは、種々の置換基でさらに置換されて、異なるオキシ基(ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、またはカルボニルオキシを含む)を形成し得ることに留意する。

【0088】

「薬学的に許容される」とは、一般に安全、無毒で、かつ生物学的にもそれ以外にも望ましい薬学的組成物を調製するのに有用であることを意味し、獣医学的用途およびヒトでの薬学的用途のために許容されるものを含む。

10

【0089】

「薬学的に許容される塩」は、上で定義されるような、薬学的に許容され、かつ所望の薬理学的活性を有する本発明の化合物の塩を意味する。そのような塩としては、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などで、または有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、ヘプタン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、o-(4-ヒドロキシベンゾイル)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、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]オクト-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、4,4'-メチレンビス(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などで形成された酸付加塩が挙げられる。

20

【0090】

薬学的に許容される塩としては、存在する酸性プロトンが無機または有機の塩基と反応可能な場合に形成され得る塩基付加塩も挙げられる。許容される無機塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アルミニウム、および水酸化カルシウムが挙げられる。許容される有機塩基としては、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンなどが挙げられる。

30

【0091】

「ホスホニル」は、ラジカル-P(O)(OR)(OR')(式中、RおよびR'は水素またはさらなる置換基である)を意味する。ホスホニルラジカルは、種々の置換基でさらに置換されて、異なるホスホニル基(ホスホン酸、リン酸エステル、およびスルホンを含む)を形成し得ることに留意する。

【0092】

「多環式(polycyclic)の環」には、二環式および多環式(multicyclic)の環が含まれる。多環式環を構成する個々の環は、縮合環、スピロ環、または架橋環であり得る。

40

【0093】

「プロドラッグ」は、代謝によってインビボで本発明による阻害剤に変換可能な化合物を意味する。また、プロドラッグ自体は、所与の標的タンパク質に対する活性を有していてもよいし、有していなくてもよい。例えば、ヒドロキシ基を含む化合物は、インビボでの加水分解によってヒドロキシ化合物に変換されるエステルとして投与され得る。インビボでヒドロキシ化合物に変換され得る好適なエステルとしては、酢酸エステル、クエン酸エステル、乳酸エステル、リン酸エステル、酒石酸エステル、マロン酸エステル、シュウ酸エステル、サリチル酸エステル、プロピオン酸エステル、コハク酸エステル、フマル酸エステル、マレイン酸エステル、メチレン-ビス-b-ヒドロキシナフトエ酸エステル、ゲ

50

ンチシン酸エステル、イセチオン酸エステル、ジ-p-トルオイル酒石酸エステル、メタン
 スルホン酸エステル、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸エステル、p-トルエン
 スルホン酸エステル、シクロヘキシルスルファミン酸エステル、キナ酸エステル、アミノ酸
 のエステルなどが挙げられる。同様に、アミン基を含む化合物は、インピボでの加水分解
 によってアミン化合物に変換されるアミドとして投与され得る。

【0094】

「保護された誘導体」は、反応性部位（単数または複数）が保護基でブロックされてい
 る阻害剤の誘導体を意味する。保護された誘導体は、阻害剤の調製に有用であるが、また
 はそれ自体に阻害剤としての活性があり得る。好適な保護基の包括的なりストは、P. G
 . M. WutsおよびT. W. Greene, 「Greene's Protectin
 g Groups in Organic Synthesis」, 第4版, John
 Wiley & Sons, Inc. 2007に見出すことができる。

10

【0095】

「環」および「環集合」は、炭素環またはヘテロ環の系を意味し、芳香族および非芳香
 族の系を含む。この系は、単環式、二環式、または多環式であり得る。さらに、二環式お
 よび多環式の系については、多環式の環を構成する個々の環は、縮合環、スピロ環、また
 は架橋環であり得る。

【0096】

「対象」および「患者」は、ヒト、非ヒト哺乳動物（例えば、イヌ、ネコ、ウサギ、ウ
 シ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、シカなど）および非哺乳動物（例えば、鳥類など）を含
 む。

20

【0097】

「置換または非置換」は、所与の部分が、利用可能な原子価全体にわたって水素置換基
 のみからなっているもよいこと（非置換）、または利用可能な原子価全体にわたって1つ
 または複数の非水素置換基（所与の部分の名称によって別段特定されない）をさらに含ん
 でもよいこと（置換）を意味する。例えば、イソプロピルは、-CH₃によって置換された
 エチレン部分の例である。一般に、非水素置換基は、置換されることが特定された所与の
 部分の原子に結合され得る任意の置換基であり得る。置換基の例としては、アルデヒド、
 脂環式、脂肪族、(C₁₋₁₀)アルキル、アルキレン、アルキリデン、アミド、アミノ、ア
 ミノアルキル、芳香族、アリール、ビシクロアルキル、ビシクロアリール、カルバモイル
 、カルボシクリル、カルボキシル、カルボニル基、シクロアルキル、シクロアルキレン
 、エステル、ハロ、ヘテロビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキレン、ヘテロアリール
 、ヘテロビシクロアリール、ヘテロシクロアルキル、オキソ、ヒドロキシ、イミノケトン
 、ケトン、ニトロ、オキサアルキル、およびオキソアルキル部分が挙げられるが、これら
 に限定されず、これらはまた各々、任意で置換されていても、置換されていなくてもよい
 。特定の一実施形態では、置換基の例として、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキ
 シ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀)アルコキシ、(C₄₋₁₂)アリールオキシ
 、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル
 、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィ
 ニル、ホスホニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀)
)アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、スル
 ホニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀)アルキル、ホスホニル(C₁₋₁₀)アル
 キル、(C₁₋₁₀)アザアルキル、イミノ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキ
 ル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₁₀)アルキル、アリール
 (C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ピ
 シクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキ
 ル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ピシ
 クロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂)アリール、ヘテロ(C<sub>1-
 10</sub>)アリール、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール、およびヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリ
 ールが挙げられるが、これらに限定されない。さらに、置換基自体が、さらなる置換基に

30

40

50

よって任意で置換される。特定の一実施形態では、さらなる置換基として、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀)アルコキシ、(C₄₋₁₂)アリールオキシ、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀)アルキル、(C₁₋₁₀)アザアルキル、イミノ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₁₀)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ピシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ピシクロアルキル、(C₄₋₁₂)アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール、(C₉₋₁₂)ピシクロアリール、およびヘテロ(C₄₋₁₂)ピシクロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0098】

「スルファモイル」は、ラジカル-O S(O)₂NRR' (式中、RおよびR'は、各々独立して、水素またはさらなる置換基である)を意味する。

【0099】

「スルフィニル」は、ラジカル-SO-および/または-SO-R (式中、Rは水素またはさらなる置換基である)を意味する。スルフィニルラジカルは、種々の置換基でさらに置換されて、異なるスルフィニル基(スルフィン酸、スルフィンアミド、スルフィニルエステル、およびスルホキシドを含む)を形成し得ることに留意する。

20

【0100】

「スルホンアミド」は、ラジカル-S(O)₂-NRおよび/または-S(O)₂-NRR'、-NR-S(O)₂-および/または-NR-S(O)₂R' (式中、RおよびR'は、各々独立して、水素またはさらなる置換基である)を意味する。

【0101】

「スルホニル」は、ラジカル-SO₂-および/または-SO₂-R (式中、Rは水素またはさらなる置換基である)を意味する。スルホニルラジカルは、種々の置換基でさらに置換されて、異なるスルホニル基(スルホン酸、スルホンアミド、スルホン酸エステル、およびスルホンを含む)を形成し得ることに留意する。

30

【0102】

「治療有効量」は、疾患を治療するために動物に投与したときに、疾患に対するそのような治療をもたらすのに十分な量を意味する。

【0103】

「チオ」は、酸素を硫黄に置き換えたものを意味し、-SR、-S-、および=Sを含有する基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0104】

「チオアルキル」は、アルキル鎖を形成する炭素原子の1つまたは複数硫黄原子(-S-または-S-R、式中、Rは水素またはさらなる置換基である)で置換されていることを除き、上で定義されるようなアルキルを意味する。例えば、チオ(C₁₋₁₀)アルキルは、1~10個の炭素と1つまたは複数の硫黄原子とを含む鎖を指す。

40

【0105】

「チオカルボニル」は、ラジカル-C(=S)-および/または-C(=S)-R (式中、Rは水素またはさらなる置換基である)を意味する。チオカルボニルラジカルは、種々の置換基でさらに置換されて、異なるチオカルボニル基(チオ酸、チオアミド、チオエステル、およびチオケトンを含む)を形成し得ることに留意する。

【0106】

「治療」または「治療する」は、本発明の化合物の任意の投与を意味し、以下を含む：

50

(1) 疾患にかかりやすい可能性があるが、疾患の病状もしくは症候をまだ経験していないまたは示していない動物における疾患の発症の予防、

(2) 疾患の病状もしくは症候を経験しているまたは示している動物における疾患の阻害(すなわち、病状および/または症候のさらなる進行の停止)あるいは

(3) 疾患の病状もしくは症候を経験しているまたは示している動物における疾患の改善(すなわち、病状および/または症候の回復)。

【0107】

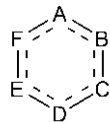
本明細書で提供される全ての定義に関して、これらの定義は、明記した置換基以外にさらなる置換基を含み得るという意味で、オープンエンド型のものであると解釈されるべきであることに留意する。したがって、 C_1 アルキルは、1つの炭素原子が存在することを示しているが、その炭素原子上の置換基が何であるかを示していない。したがって、(C_1)アルキルは、メチル(すなわち、 $-CH_3$)ならびに $-CRR'R''$ (式中、 R 、 R' 、および R'' は、各々独立して、水素、または炭素に結合した原子がヘテロ原子である他の置換基、またはシアノであり得る)を含む。したがって、例えば、 CF_3 、 CH_2OH 、および CH_2CN は全て(C_1)アルキルである。同様に、アルキルアミノなどのような用語は、ジアルキルアミノなどを含む。

10

【0108】

以下に例として示すように、点線の結合で表される式を有する化合物は、任意で0個、1個、または複数個の二重結合を有する式を含むことが意図される。すなわち、

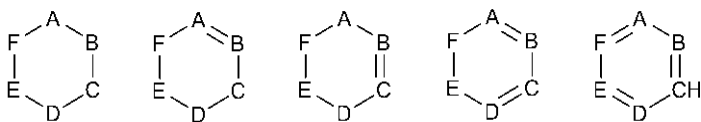
【化2】



20

は、

【化3】



30

などを表す。

【0109】

さらに、本発明の化合物を構成する原子は、そのような原子の全ての同位体形態を含むことが意図される。本明細書で使用される同位体は、同じ原子番号を有するが質量数の異なる原子を含む。限定するものではないが、一般的な例として、水素の同位体は三重水素および重水素を含み、炭素の同位体は ^{13}C および ^{14}C を含む。

【0110】

(発明の詳細な説明)

本発明は、ASK1を阻害するために使用し得る化合物に関する。本発明はまた、そのような化合物を含む薬学的組成物、キット、および製品に関する。さらに、本発明は、これらの化合物を製造するのに有用な方法および中間体に関する。さらに、本発明は、これらの化合物を使用する方法に関する。

40

【0111】

本発明の化合物は、同じタンパク質ファミリーの他のメンバーに対する活性を有する可能性もあり、したがって、これらの他のファミリーメンバーと関連する疾患状態に対処するために使用し得ることに留意する。

【0112】

本発明の化合物

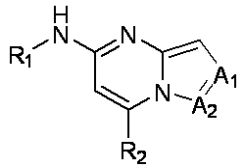
一態様では、本発明は、ASK1阻害剤として有用な化合物に関する。

50

【 0 1 1 3 】

一実施形態では、本発明の A S K 1 阻害剤は、式：

【化 4】



またはその水和物、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、もしくは薬学的に許容される塩
からなり、

式中、 A_1 および A_2 は各々、 $C R_3$ およびNからなる群から選択され、但し、 A_1 および
 A_2 の一方のみがNであり、

R_1 は、各々置換されていないか、または各々置換されていないかもしくは置換されて
いる、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10})
)アルコキシ、(C_{4-12})アリアルオキシ、ヘテロ(C_{1-10})アリアルオキシ、カルボニ
ル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10})アルキルアミノ、スルホ
ンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10})アルキル、ハロ(C_{1-10})ア
ルキル、ヒドロキシ(C_{1-10})アルキル、カルボニル(C_{1-10})アルキル、チオカルボニ
ル(C_{1-10})アルキル、スルホニル(C_{1-10})アルキル、スルフィニル(C_{1-10})アルキ
ル、アザ(C_{1-10})アルキル、(C_{1-10})オキサアルキル、(C_{1-10})オキソアルキル、
イミノ(C_{1-10})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_3
-12)シクロアルキル(C_{1-10})アルキル、アリアル(C_{1-10})アルキル、ヘテロ(C_{1-10})
アリアル(C_{1-5})アルキル、(C_{9-12})ビシクロアリアル(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{8-12})
ビシクロアリアル(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{1-10})アルキル、(C_{3-12})シクロアル
キル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル、(C_{9-12})ビシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})
ビシクロアルキル、(C_{4-12})アリアル、ヘテロ(C_{1-10})ア
リアル(C_{9-12})ビシクロアリアル、およびヘテロ(C_{4-12})ビシクロアリアルから
なる群から各々独立して選択される1~3個の置換基で置換されている、水素、オキシ、
ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10})アルコキシ、(C_{4-12})アリアルオキシ、ヘ
テロ(C_{1-10})アリアルオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、ア
ミノ、(C_{1-10})アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル
、(C_{1-10})アルキル、ハロ(C_{1-10})アルキル、ヒドロキシ(C_{1-10})アルキル、カル
ボニル(C_{1-10})アルキル、チオカルボニル(C_{1-10})アルキル、スルホニル(C_{1-10})
アルキル、スルフィニル(C_{1-10})アルキル、アザ(C_{1-10})アルキル、イミノ(C_{1-10})
アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロア
ルキル(C_{1-10})アルキル、アリアル(C_{1-10})アルキル、ヘテロ(C_{1-10})アリアル(C
 C_{1-5})アルキル、(C_{9-12})ビシクロアリアル(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{8-12})
ビシクロアリアル(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{1-10})アルキル、(C_{3-12})シクロ
アルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル、(C_{9-12})ビシクロアルキル、ヘテロ
(C_{3-12})ビシクロアルキル、(C_{4-12})アリアル、ヘテロ(C_{1-10})アリアル(C_{9-12})
ビシクロアリアル、およびヘテロ(C_{4-12})ビシクロアリアルからなる群から選択
され、

R_2 は、各々置換されていないか、または1~3個の置換基で置換されている、ニトロ
、シアノ、チオ、オキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10})アルコキシ、(C_{4-12})アリアル
オキシ、ヘテロ(C_{1-10})アリアルオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカ
ルボニル、アミノ、(C_{1-10})アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、
スルフィニル、(C_{1-10})アルキル、ハロ(C_{2-10})アルキル、ヒドロキシ(C_{1-10})ア
ルキル、カルボニル(C_{1-10})アルキル、チオカルボニル(C_{1-10})アルキル、スルホニ
ル(C_{1-10})アルキル、スルフィニル(C_{1-10})アルキル、アザ(C_{1-10})アルキル、(C
 C_{1-10})オキサアルキル、(C_{1-10})オキソアルキル、イミノ(C_{1-10})アルキル、(C

10

20

30

40

50

3-12) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₁₀) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール (C₉₋₁₂) ビシクロアリール、およびヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択され、但し、R₂は、非置換 n- (C₁₋₃) アルキルではなく、

ここで、各々の前記 1 ~ 3 個の置換基は、各々置換されていないか、またはさらに置換されている、ヒドロキシル、ハロ、ニトロ、シアノ、オキソ、ヒドロキシ、チオ、(C₁₋₆) アルキルチオ、オキシ、アリールアルキルオキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀) アルコキシ、(C₄₋₁₂) アリールオキシ、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリールオキシ、アミノカルボニルオキシ、カルボニル、(C₁₋₆) アルキルカルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、アミド、カルボキサミド、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、アセチルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、(C₁₋₆) アルキルスルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、ヒドロキシ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、スルホニル (C₁₋₁₀) アルキル、スルフィニル (C₁₋₁₀) アルキル、(C₁₋₁₀) アザアルキル、(C₁₋₁₀) オキサアルキル、(C₁₋₁₀) オキソアルキル、イミノ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₁₀) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール (C₉₋₁₂) ビシクロアリール、およびヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から独立して選択され、

R₃は、各々置換されていないか、またはヒドロキシル、ハロ、ハロ (C₁₋₆) アルキル、(C₁₋₆) アルキル、(C₃₋₆) シクロアルキル、ヘテロ (C₁₋₅) シクロアルキル、フェニル、およびヘテロ (C₁₋₅) アリールからなる群から各々独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀) アルコキシ、(C₄₋₁₂) アリールオキシ、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、ヒドロキシ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、スルホニル (C₁₋₁₀) アルキル、スルフィニル (C₁₋₁₀) アルキル、アザ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₁₋₁₀) オキサアルキル、(C₁₋₁₀) オキソアルキル、イミノ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₁₀) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール (C₉₋₁₂) ビシクロアリール、およびヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択され、

但し、R₂がアミノ基である場合、R₁は、非置換もしくは置換アルキルまたは非置換もしくは置換シクリルではなく、

R₁が水素である場合、R₂は、非置換もしくは置換シクリルである。

【0114】

上記の実施形態の特定の一変形態では、本発明の化合物は、式 I のもの：

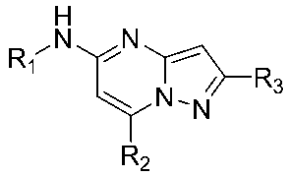
10

20

30

40

【化5】



I

またはその水和物、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、もしくは薬学的に許容される塩であり、 R_1 、 R_2 、および R_3 は、先に定義された通りのものである。

【0115】

10

 R_1

上記の実施形態および変形形態のいくつかの変形形態では、 R_1 は水素である。

【0116】

いくつかの他の変形形態では、 R_1 は、各々置換されていないか、または1~3個の置換基で置換されている、(C_{3-12})シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル、(C_{9-12})ビスシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})ビスシクロアルキル、(C_{4-12})アリアル、ヘテロ(C_{1-10})アリアル(C_{9-12})ビスシクロアリアル、およびヘテロ(C_{4-12})ビスシクロアリアルからなる群から選択され、

ここで、各々の前記1~3個の置換基は、各々置換されていないか、または置換されている、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10})アルコキシ、(C_{4-12})アリアルオキシ、ヘテロ(C_{1-10})アリアルオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10})アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10})アルキル、ハロ(C_{1-10})アルキル、ヒドロキシ(C_{1-10})アルキル、カルボニル(C_{1-10})アルキル、チオカルボニル(C_{1-10})アルキル、スルホニル(C_{1-10})アルキル、スルフィニル(C_{1-10})アルキル、アザ(C_{1-10})アルキル、(C_{1-10})オキサアルキル、(C_{1-10})オキソアルキル、イミノ(C_{1-10})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-10})アルキル、アリアル(C_{1-10})アルキル、ヘテロ(C_{1-10})アリアル(C_{1-5})アルキル、(C_{9-12})ビスシクロアリアル(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{8-12})ビスシクロアリアル(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{1-10})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル、(C_{9-12})ビスシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})ビスシクロアルキル、(C_{4-12})アリアル、ヘテロ(C_{1-10})アリアル(C_{9-12})ビスシクロアリアル、およびヘテロ(C_{4-12})ビスシクロアリアルからなる群から独立して選択される。

20

30

【0117】

上記2つの実施形態のいくつかの他の変形形態では、 R_1 は、各々置換されていないか、または1~3個の置換基で置換されている、(C_{4-12})アリアル、ヘテロ(C_{1-10})アリアル(C_{9-12})ビスシクロアリアル、およびヘテロ(C_{4-12})ビスシクロアリアルからなる群から選択される。

【0118】

40

さらに他の変形形態では、 R_1 は、各々置換されていないか、または1~3個の置換基で置換されている、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フェニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、プリニル、ナフタレニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、ピリミドン、イミダゾリル、およびキノリニルからなる群から選択される。

【0119】

さらに他の変形形態では、 R_1 は、各々置換されていないか、または前記1~3個の置

50

換基で置換されている、オキサゾリル、イソオキサゾリル、およびオキサジアゾリルからなる群から選択される。

【0120】

さらに他の変形形態では、 R_1 は、各々置換されていないか、または1~3個の置換基で置換されている、(C_{3-12})シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル、(C_{9-12})ビスシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})ビスシクロアルキルからなる群から選択される。

【0121】

さらに他の変形形態では、 R_1 は、各々置換されていないか、または1~3個の置換基で置換されている、ピロリジニル、ピリドニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロヘキセニル、およびシクロペンテニルからなる群から選択される。

【0122】

上記の実施形態および変形形態のいくつかの変形形態では、 R_1 基上の1~3個の置換基は、各々置換されていないか、または置換されている、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、メルカプト、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10})アルコキシ、(C_{4-12})アリールオキシ、ヘテロ(C_{1-10})アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、アミド、カルボキサミド、カルバモイル、(C_{1-10})アルキルアミノ、スルホンアミド、スルファモイル、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10})アルキル、ハロ(C_{1-10})アルキル、ヒドロキシ(C_{1-10})アルキル、カルボニル(C_{1-10})アルキル、チオカルボニル(C_{1-10})アルキル、スルホニル(C_{1-10})アルキル、スルフィニル(C_{1-10})アルキル、アザ(C_{1-10})アルキル、(C_{1-10})オキサアルキル、(C_{1-10})オキソアルキル、イミノ(C_{1-10})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-10})アルキル、アリール(C_{1-10})アルキル、ヘテロ(C_{1-10})アリール(C_{1-5})アルキル、(C_{9-12})ビスシクロアリール(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{8-12})ビスシクロアリール(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{1-10})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル、(C_{9-12})ビスシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})ビスシクロアルキル、(C_{4-12})アリール、ヘテロ(C_{1-10})アリール(C_{9-12})ビスシクロアリール、およびヘテロ(C_{4-12})ビスシクロアリールからなる群から独立して選択される。他の変形形態では、 R_1 基上の1~3個の置換基は、各々置換されていないか、または置換されている、ハロ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10})アルコキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10})アルキルアミノ、スルホンアミド、スルホニル、(C_{1-10})アルキル、ハロ(C_{1-10})アルキル、ヒドロキシ(C_{1-10})アルキル、カルボニル(C_{1-10})アルキル、チオカルボニル(C_{1-10})アルキル、スルホニル(C_{1-10})アルキル、スルフィニル(C_{1-10})アルキル、アザ(C_{1-10})アルキル、(C_{1-10})オキサアルキル、(C_{1-10})オキソアルキル、およびイミノ(C_{1-10})アルキルからなる群から独立して選択される。

【0123】

別の特定の実施形態では、 R_1 は、式 - C(O) R_4 の置換カルボニルであり、したがって、本発明の化合物は、式：

【化6】



またはその水和物、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、もしくは薬学的に許容される塩からなり、

式中、 R_2 は、各々置換されていないか、または置換されている、ニトロ、シアノ、チ

10

20

30

40

50

オ、オキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀)アルコキシ、(C₄₋₁₂)アリーールオキシ、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリーールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₂₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀)アルキル、アザ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₁₋₁₀)オキサアルキル、(C₁₋₁₀)オキソアルキル、イミノ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₁₀)アルキル、アリーール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリーール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアリーール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ピシクロアリーール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ピシクロアルキル、(C₄₋₁₂)アリーール、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリーール(C₉₋₁₂)ピシクロアリーール、およびヘテロ(C₄₋₁₂)ピシクロアリーールからなる群から選択され、但し、R₂は非置換n-(C₁₋₃)アルキルではなく、

10

R₃は、各々置換されているかまたは置換されていない、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀)アルコキシ、(C₄₋₁₂)アリーールオキシ、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリーールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀)アルキル、アザ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₁₋₁₀)オキサアルキル、(C₁₋₁₀)オキソアルキル、イミノ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₁₀)アルキル、アリーール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリーール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアリーール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ピシクロアリーール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ピシクロアルキル、(C₄₋₁₂)アリーール、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリーール(C₉₋₁₂)ピシクロアリーール、およびヘテロ(C₄₋₁₂)ピシクロアリーールからなる群から選択され、

20

30

R₄は、各々置換されていないか、または1~3個の置換基で置換されている、オキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀)アルコキシ、(C₄₋₁₂)アリーールオキシ、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリーールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₁₀)アルキル、アリーール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリーール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアリーール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ピシクロアリーール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ピシクロアルキル、(C₄₋₁₂)アリーール、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリーール(C₉₋₁₂)ピシクロアリーール、およびヘテロ(C₄₋₁₂)ピシクロアリーールからなる群から選択され、

40

ここで、各々の前記1~3個の置換基は、各々置換されていないか、またはさらに置換されている、ハロ、ニトロ、シアノ、オキソ、チオ、メルカプト、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀)アルコキシ、(C₄₋₁₂)アリーールオキシ、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリーールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、(C₁₋₁₀)アルキルオキシカルボニル、(C₄₋₁₂)アリーールオキシカルボニル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリーールオキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、アミド、カルボキサミド、カルバモイル、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、スルファモイル、イミノ、スルホニル、スルフィニル、ホスホニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヒド

50

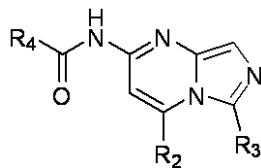
ロキシ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、スルホニル (C₁₋₁₀) アルキル、スルフィニル (C₁₋₁₀) アルキル、ホスホニル (C₁₋₁₀) アルキル、(C₁₋₁₀) アザアルキル、(C₁₋₁₀) オキサアルキル、(C₁₋₁₀) オキソアルキル、イミノ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₁₀) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール (C₉₋₁₂) ビシクロアリール、およびヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から独立して選択される。

10

【0124】

本発明の化合物のさらに別の特定の実施形態では、R₁は、式-C(O)R₄の置換カルボニルであり、したがって、本発明の化合物は、式：

【化7】



20

またはその水和物、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、もしくは薬学的に許容される塩からなり、

式中、R₂は、各々置換されていないか、または置換されている、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀) アルコキシ、(C₄₋₁₂) アリールオキシ、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₂₋₁₀) アルキル、ヒドロキシ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、スルホニル (C₁₋₁₀) アルキル、スルフィニル (C₁₋₁₀) アルキル、アザ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₁₋₁₀) オキサアルキル、(C₁₋₁₀) オキソアルキル、イミノ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₁₀) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール (C₉₋₁₂) ビシクロアリール、およびヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択され、但し、R₂は非置換 n-(C₁₋₃) アルキルではなく、

30

R₃は、各々置換されているかまたは置換されていない、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀) アルコキシ、(C₄₋₁₂) アリールオキシ、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、ヒドロキシ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、スルホニル (C₁₋₁₀) アルキル、スルフィニル (C₁₋₁₀) アルキル、アザ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₁₋₁₀) オキサアルキル、(C₁₋₁₀) オキソアルキル、イミノ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₁₀) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘ

40

50

テロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、 ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、 ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{9-12}) ビシクロアリール、 およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、

R_4 は、 各々置換されていないか、 または 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、 水素、 ハロ、 ニトロ、 シアノ、 チオ、 オキシ、 ヒドロキシ、 カルボニルオキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリールオキシ、 ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、 カルボニル、 オキシカルボニル、 アミノカルボニル、 アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、 スルホンアミド、 イミノ、 スルホニル、 スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 ハロ (C_{1-10}) アルキル、 ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、 カルボニル (C_{1-10}) アルキル、 チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、 スルホニル (C_{1-10}) アルキル、 スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、 アザ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-10}) オキサアルキル、 (C_{1-10}) オキソアルキル、 イミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、 ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、 アリール (C_{1-10}) アルキル、 ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、 ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、 ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、 ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{9-12}) ビシクロアリール、 およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、

ここで、 各々の前記 1 ~ 3 個の置換基は、 各々置換されていないか、 またはさらに置換されている、 ハロ、 ニトロ、 シアノ、 オキソ、 チオ、 メルカプト、 オキシ、 ヒドロキシ、 カルボニルオキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリールオキシ、 ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、 カルボニル、 オキシカルボニル、 (C_{1-10}) アルキルオキシカルボニル (C_{4-12}) アリールオキシカルボニル、 ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシカルボニル、 アミノカルボニル、 アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、 アミド、 カルボキサミド、 カルバモイル、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、 スルホンアミド、 スルファモイル、 イミノ、 スルホニル、 スルフィニル、 ホスホニル、 (C_{1-10}) アルキル、 ハロ (C_{1-10}) アルキル、 ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、 カルボニル (C_{1-10}) アルキル、 チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、 スルホニル (C_{1-10}) アルキル、 スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、 ホスホニル (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-10}) アザアルキル、 (C_{1-10}) オキサアルキル、 (C_{1-10}) オキソアルキル、 イミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、 ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、 アリール (C_{1-10}) アルキル、 ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、 ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、 ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、 ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{9-12}) ビシクロアリール、 およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から独立して選択される。

【 0 1 2 5 】

R_4

本発明の化合物のすぐ上の 2 つの実施形態のいくつかの変形形態では、 R_4 は、 各々置換されていないか、 または上で定義されている前記 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、 オキシ、 カルボニルオキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリールオキシ、 ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、 カルボニル、 オキシカルボニル、 アミノカルボニル、 アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、 (C_{1-10}) アルキル、 ハロ (C_{1-10}) アルキル、 ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、 カルボニル (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、 ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、 アリール (C_{1-10}) アルキル、 ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、 ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、

(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ(C_{1-10}) アリール(C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ(C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択される。

【0126】

いくつかの他の変形形態では、 R_4 は、各々置換されていないか、または前記1~3個の置換基で置換されている、オキシ、(C_{1-6}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ(C_{1-10}) アリールオキシ、アミノ、(C_{1-6}) アルキルアミノ、(C_{1-10}) アルキル、ハロ(C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシ(C_{1-6}) アルキル、カルボニル(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-6}) シクロアルキル(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{1-5}) シクロアルキル(C_{1-6}) アルキル、(C_{4-6}) アリール(C_{1-6}) アルキル、ヘテロ(C_{1-10}) アリール(C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{8-12}) ビシクロアリール(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ(C_{1-10}) アリール(C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ(C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択される。

10

【0127】

他の変形形態では、 R_4 は、各々置換されていないか、または前記1~3個の置換基で置換されている、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ(C_{1-10}) アリール(C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ(C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択される。

20

【0128】

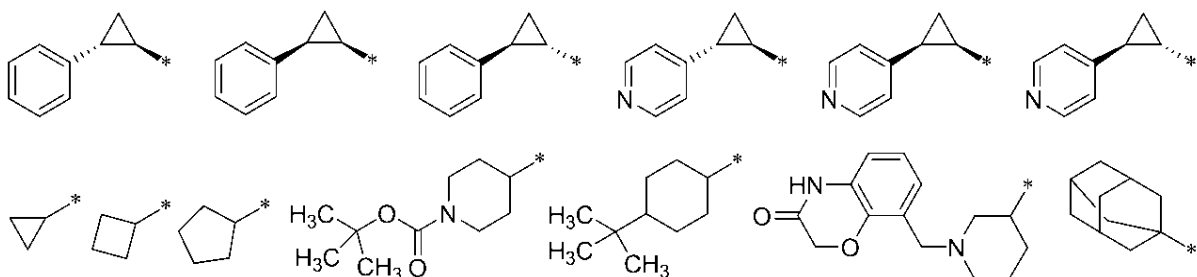
別の変形形態では、 R_4 は、各々置換されていないか、または前記1~3個の置換基で置換されている、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、およびアダマンチニル(admantanyl)からなる群から選択される脂環式環を含む。脂環式環は、各々置換されていないか、または前記1~3個の置換基で置換されているシクロプロピルであることが好ましい。前記1~3個の置換基は、各々置換されていないか、またはさらに置換されている、(C_{1-6}) アルキル、フェニル、ピリジル、 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OCH(CH_3)OH$ 、ヘテロ(C_{3-12}) ビシクロアルキル(C_{1-6}) アルキル、およびヘテロ(C_{1-10}) ビシクロアリール(C_{1-6}) アルキルからなる群から独立して選択されることも好ましい。

30

【0129】

脂環式である好ましい R_4 には、以下のもの

【化8】



40

が含まれるが、これらに限定されない。

【0130】

いくつかの変形形態では、 R_4 は、(C_{4-6}) アリール、ヘテロ(C_{1-5}) アリール(C_{8-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ(C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、このヘテロ(C_{1-5}) アリールおよびヘテロ(C_{4-12}) ビシクロアリールは、任意で、窒素、酸素、および硫黄からなる群から独立して選択される最大4個のヘテロ原子を含

50

有し、これらのアリールおよびヘテロアリールは、置換されていないか、または前記 1 ~ 3 個の置換基で置換されている。いくつかの変形形態では、 R_4 は、5 員のアリールまたはヘテロアリールであり、このヘテロアリールは、任意で、窒素、酸素、および硫黄からなる群から独立して選択される最大 3 個のヘテロ原子を含有し、このアリールまたはヘテロアリールは、置換されていないか、または 1 ~ 3 個の置換基で置換されている。

【0131】

他の変形形態では、 R_4 は、各々置換されていないか、または 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、およびチアジアゾリルからなる群から選択される。さらに他の変形形態では、 R_4 は、各々置換されていないか、または前記 1 ~ 3 個の置換基で置換されているチアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、およびチエニルからなる群から選択される。他の変形形態では、 R_4 は、置換されていないか、または 1 ~ 3 個の置換基で置換されているチエニルである。

10

【0132】

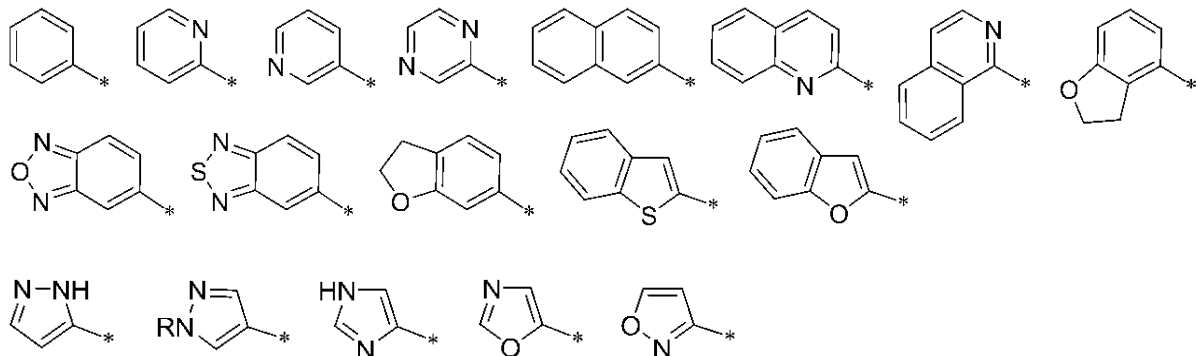
いくつかの他の変形形態では、 R_4 は、6 員のアリールまたはヘテロアリールであり、このヘテロアリールは、任意で、最大 4 個の窒素原子を含有し、このアリールまたはヘテロアリールは、置換されていないか、または 1 ~ 3 個の置換基で置換されている。他の変形形態では、 R_4 は、各々置換されていないか、または 1 ~ 3 個の置換基で置換されているフェニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびトリアジニルからなる群から選択される。他の特定の变形形態では、 R_4 は、各々置換されていないか、または 1 ~ 3 個の置換基で置換されているフェニルである。さらに他の特定の变形形態では、 R_4 は、各々置換されていないか、または 1 ~ 3 個の置換基で置換されているピリジニルである。

20

【0133】

アリールまたはヘテロアリールである好ましい R_4 には、各々置換されていないか、または前記 1 ~ 3 個の置換基で置換されており、かつ R が、水素または前記 1 ~ 3 個の置換基のうちの一つである、以下のもの：

【化 9】



30

が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0134】

上記 R_4 の実施形態のいくつかの変形形態では、1 ~ 3 個の置換基は、各々置換されていないか、または置換されている、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、メルカプト、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀)アルコキシ、(C₄₋₁₂)アリールオキシ、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、アミド、カルボキサミド、カルバモイル、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、スルファモイル、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀)アルキル、アザ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₁₋₁₀)オキサアルキル、(C₁₋₁₀)オキ

50

ソアルキル、イミノ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₁₀) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール (C₉₋₁₂) ビシクロアリール、およびヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から独立して選択される。

【0135】

いくつかの他の変形形態では、R₄の前記1~3個の置換基は、各々置換されているかまたは置換されていない、ハロ、オキシ、ヒドロキシ、シアノ、(C₁₋₆) アルコキシ、(C₄₋₁₂) アリールオキシ、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリールオキシ、(C₁₋₆) アルキル、ハロ (C₁₋₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁₋₆) アルキル、アザ (C₁₋₆) アルキル、オキサ (C₁₋₆) アルキル、オクソ (C₁₋₆) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₆) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₇) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₇) シクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、およびヘテロ (C₁₋₁₀) アリールからなる群から独立して選択され

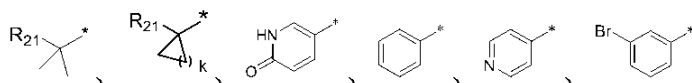
【0136】

他の変形形態では、R₄の前記1~3個の置換基は、各々置換されていないか、または置換されている、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、チオ、オキシ、シアノ、(C₁₋₆) アルキル、(C₂₋₆) アルケニル、(C₂₋₆) アルキニル、ハロ (C₁₋₆) アルキル、(C₁₋₆) アルコキシ、ヒドロキシル (C₁₋₆) アルキル、メルカプト、スルフィニル、スルホニル、スルファモイル、アミノ、アミド、カルボキサミド、カルバモイル、カルボニル、およびカルボニルオキシからなる群から独立して選択される。他の変形形態では、R₄上の1~3個の置換基は、各々置換されていないか、またはさらに置換されている、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、チオ、オキシ、シアノ、(C₁₋₆) アルキル、(C₂₋₆) アルケニル、(C₂₋₆) アルキニル、ハロ (C₁₋₆) アルキル、(C₁₋₆) アルコキシ、ヒドロキシル (C₁₋₆) アルキル、ホスホニルアルキル、メルカプト、スルフィニル、スルホニル、スルファモイル、アミノ、アミド、カルボキサミド、カルバモイル、カルボニル、オキシカルボニル、カルボニルオキシ、ヘテロ (C₁₋₅) アリール、および(C₄₋₆) アリールからなる群から各々独立して選択される。

【0137】

さらに他の変形形態では、R₄の前記1~3個の置換基は、ヒドロキシル、ニトロ、フルオロ、クロロ、プロモ、シアノ、(C₁₋₆) アルコキシ、-OCHF₂、-OCF₃、フタニルオキシ、(C₁₋₆) アルキル、ハロ (C₁₋₆) アルキル、ヒドロキシル (C₁₋₆) アルキル、-CF₃、-CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃、-C(CH₃)(OH)CF₃、ヘテロ (C₁₋₅) アリール (C₁₋₆) アルキル、-C(CH₃)=NOH、-CH₂OCH₂CF₃、-NC(O)CH₃、-NHS(O)₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)OCH₃、-OCH(CH₃)₂、-SCF₃、-スルホニルピロリジニル、ヘテロ (C₁₋₅) アリー

【化10】



からなる群から独立して選択され、

式中、kは、1、2、3、または4であり、

各R₂₁は、-(CH₂)_nOH、-C(O)OH、-C(O)OCH₃、シアノ、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nNHC(O)C(O)OH、-(CH₂)_nC(O)OH、-(CH₂)_nC(O)OCH₃、(C₁₋₄) アルキル、ハロ (C₁₋₄) アルキル、-(CH₂)_nC

10

20

30

40

50

N、 $-(CH_2)_nCONH_2$ 、 $-(CH_2)_n$ アリール、 $-(CH_2)_n$ ヘテロアリール、 $-O(CH_2)_n$ アリール、 $-O(CH_2)_n$ ヘテロアリール、および $-O(CH_2)_nCH(OH)CH_2OH$ (式中、nは、0、1、2、3、または4である) からなる群から選択される。

【0138】

いくつかの変形形態では、 R_{21} は、シアノ、ヒドロキシル、メチル、ペルフルロルメチル(perfluoromethyl)、ヒドロキシルメチル、 $-CH_2NH_2$ 、 $-(CH_2)NHC(O)C(O)OH$ 、 $-(CH_2)C(O)OH$ 、 $-(CH_2)C(O)OCH_3$ 、 $-O(CH_2)_n$ ヘテロアリール (式中、nは1または2である)、および $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ からなる群から選択される。

10

【0139】

特定の変形形態では、1~3個の置換基は、

【化11】



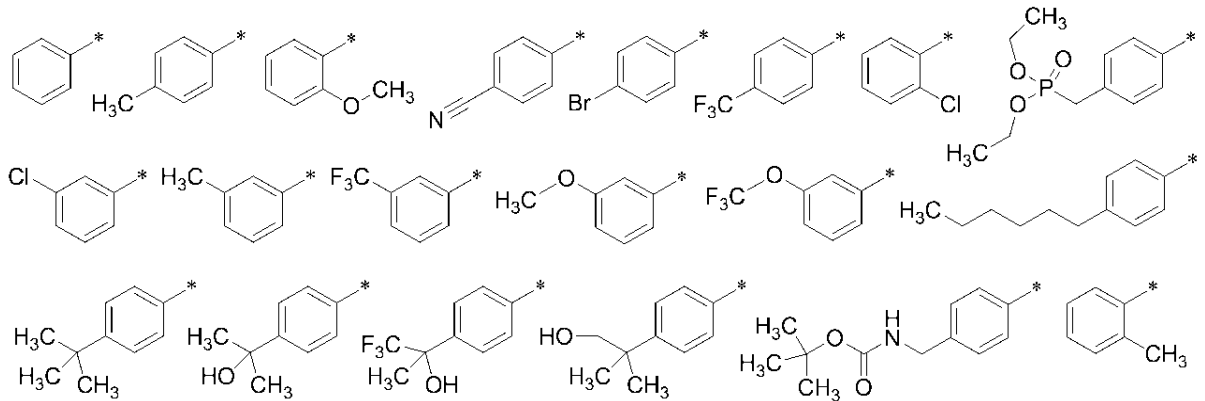
であり、式中、 R_{21} は、ヒドロキシル、 (C_{1-4}) アルキル、 $-CF_3$ 、 $-(CH_2)OH$ 、 $-(CH_2)CN$ 、 $-(CH_2)C(O)OH$ 、 $-(CH_2)CONH_2$ 、 $-(CH_2)NH_2$ 、 $-(CH_2)NHC(O)C(O)OH$ 、 $-(CH_2)C(O)OCH_3$ 、 $-O(CH_2)CH(OH)CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_n$ アリール、 $-O(CH_2)_n$ アリール、 $-(CH_2)_n$ ヘテロアリール、 $-O(CH_2)_n$ ヘテロアリール (式中、nは、0、1、2、3、または4である) からなる群から選択される。

20

【0140】

アリールまたはヘテロアリールである好ましい R_4 には、以下のもの：

【化12】



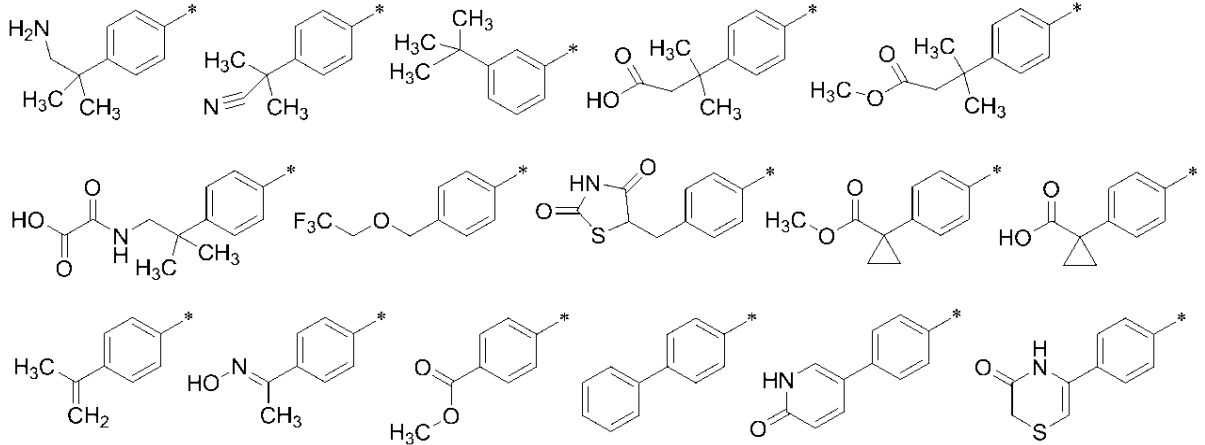
30

が含まれるが、これらに限定されない。

【0141】

アリールまたはヘテロアリールである好ましい R_4 には、

【化13】



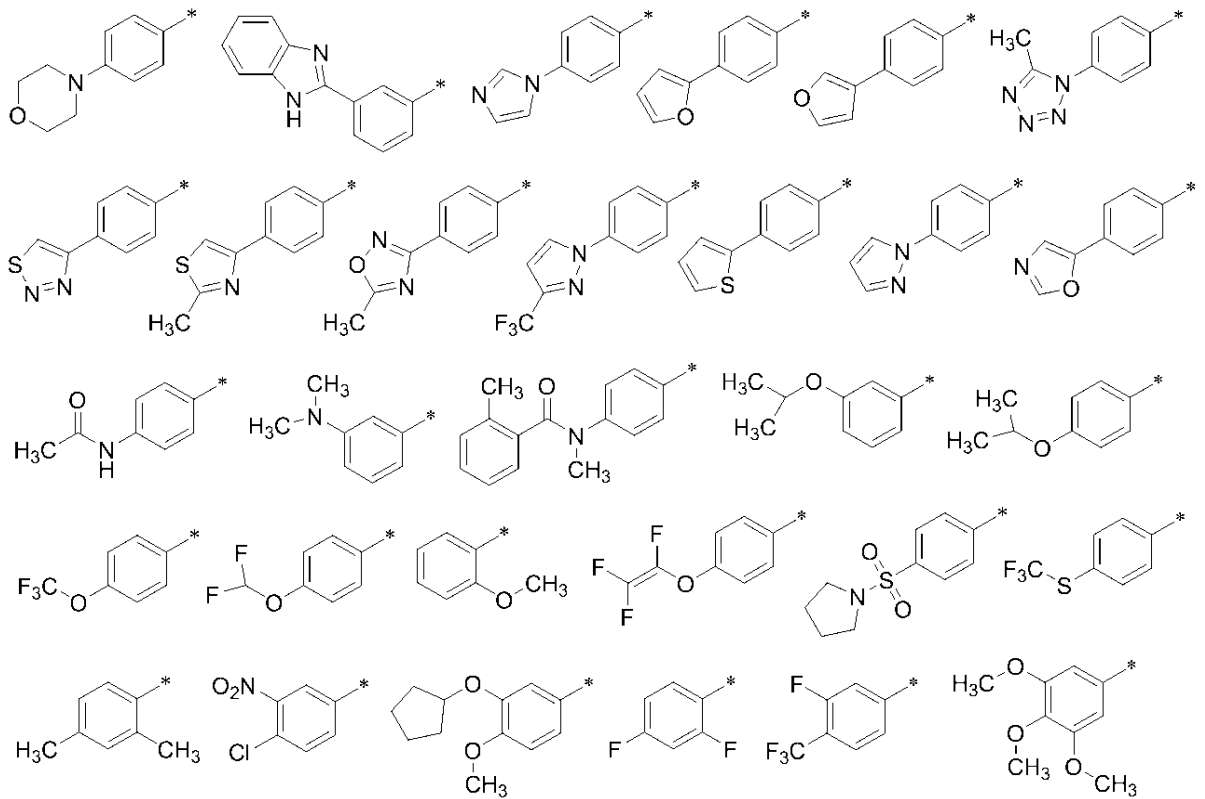
10

も含まれる。

【0142】

アリールまたはヘテロアリールである好ましいR₄には、

【化14】



20

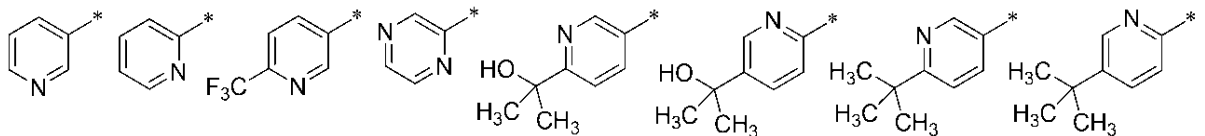
30

も含まれる。

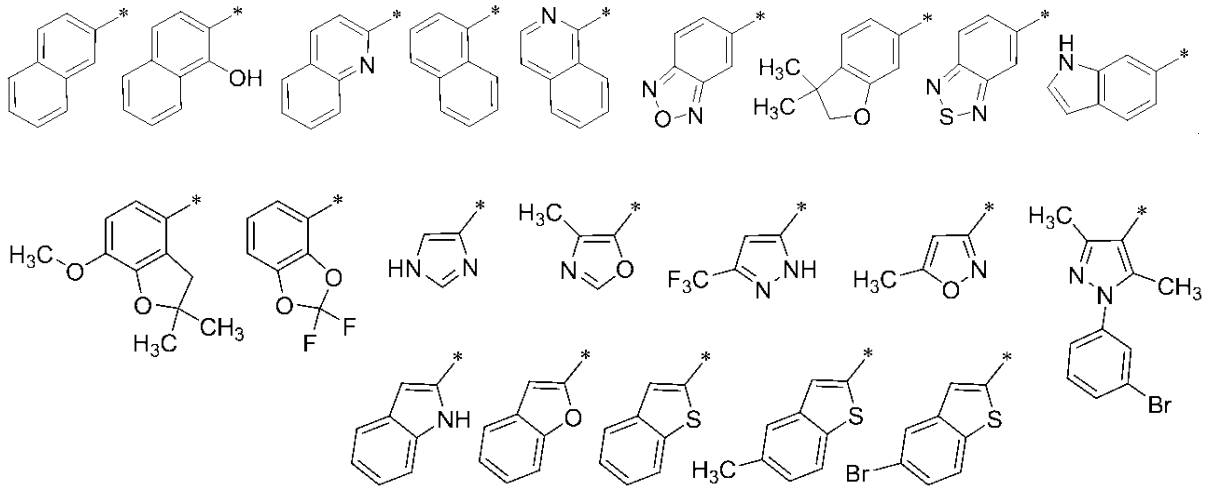
【0143】

アリールまたはヘテロアリールである好ましいR₄には、

【化15】



40



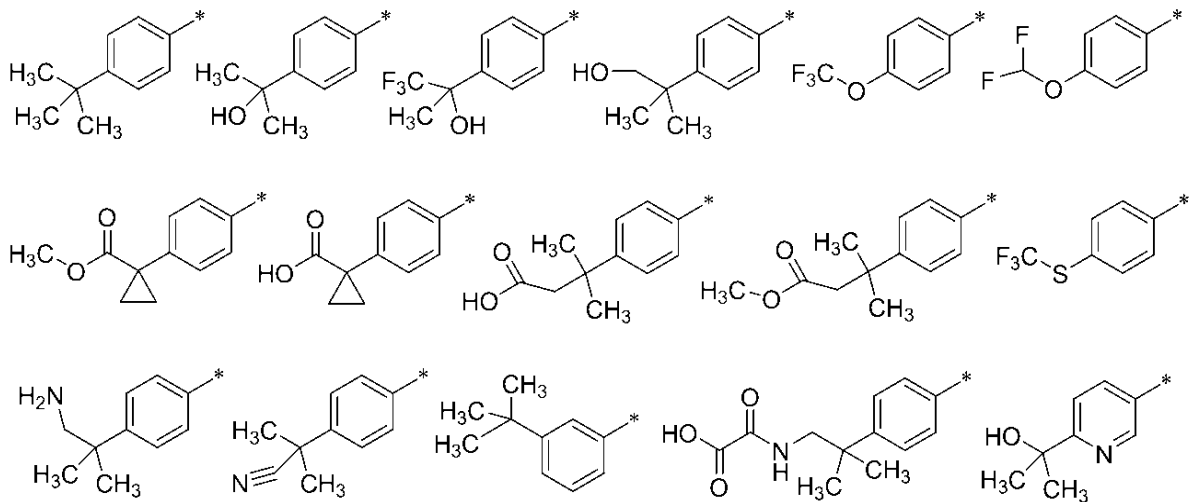
10

も含まれる。

【0144】

アリールまたはヘテロアリールである好ましい R_4 には、

【化16】



20

30

も含まれる。

【0145】

本発明の化合物の別の特定の実施形態では、 R_4 は、式 - $NR_{12}R_{13}$ からなるアミノである。いくつかの変形形態では、 R_{12} および R_{13} は、各々置換されていないか、または置換されている、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀) アルコキシ、(C₄₋₁₂) アリールオキシ、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ(C₁₋₁₀) アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀) アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀) アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀) アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀) アルキル、アザ(C₁₋₁₀) アルキル、イミノ(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₁₀) アルキル、アリール(C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリール(C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂) ビシクロアリール(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリール(C₉₋₁₂) ビシクロアリール、およびヘテロ(C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から各々独立して選択される。他の変形形態では、 R_{12} および R_{13} のうちの1つは水素である。他の変形形態では、 R_{12} および R_{13} は両方とも水素であ

40

50

る。

【0146】

本発明の化合物の別の特定の実施形態では、 R_4 は、式-OR₁₄からなるオキシである。いくつかの変形形態では、 R_{14} は、各々置換されていないか、または置換されている、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₁₀)アルキル、アリーール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリーール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアリーール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビシクロアリーール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂)アリーール、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリーール(C₉₋₁₂)ビシクロアリーール、およびヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリーールからなる群から選択される。他の変形形態では、 R_{14} は、各々置換されていないか、または置換されている、(C₁₋₆)アルキル、ハロ(C₁₋₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₆)アルキル、アリーール(C₁₋₆)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリーール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアリーール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビシクロアリーール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂)アリーール、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリーール(C₉₋₁₂)ビシクロアリーール、およびヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリーールからなる群から選択される。好ましい一実施形態では、 R_4 はメトキシである。

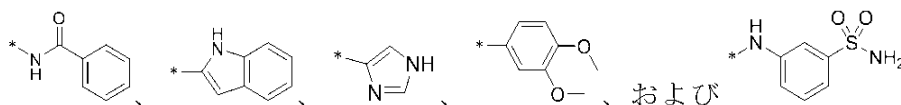
【0147】

本発明の化合物のさらに別の特定の実施形態では、 R_4 は、各々置換されていないか、またはヒドロキシル、(C₁₋₆)アルキル、(C₁₋₆)アルケニル、(C₁₋₆)アルキルチオ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換(C₄₋₆)アリーール、非置換もしくは置換ヘテロ(C₁₋₅)アリーール、非置換もしくは置換(C₃₋₆)シクロアルキル、非置換もしくは置換ヘテロ(C₁₋₅)シクロアルキル、非置換もしくは置換アミド、(C₁₋₆)アルコキシ、(C₁₋₆)アルキルカルボニル、(C₄₋₆)アリーールオキシ、およびヘテロ(C₁₋₅)アリーールオキシからなる群から独立して選択される前記1~3個の置換基で置換されている、(C₁₋₆)アルキルまたは(C₁₋₆)アルケニルからなる群から選択される群から選択されるアルキルである。

【0148】

いくつかの変形形態では、 R_4 は、各々置換されていないか、またはヒドロキシル、フロウロ(fluoro)、メチル、フェノキシ、メトキシ、イソプロピルオキシ、メチルチオ、ジメチルアミノ、ピリジルアミノ、メチルカルボニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フラニル、フェニル、4-フルオロフェニル、4-シアノフェニル、4-ヒドロキシルフェニル、4-ペルフルオロメチルフェニル、ピリジル、ピフェニル

【化17】



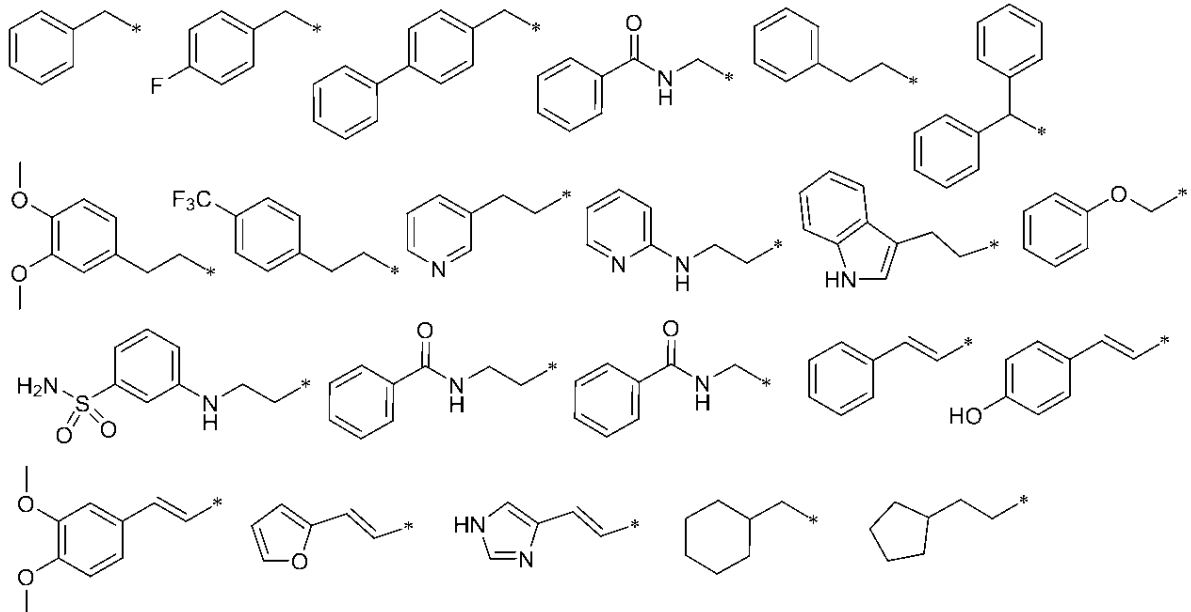
からなる群から独立して選択される1~3個の置換基で置換されている、メチル、エチル、イソプロピル、n-プロピル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、エテニル、ペンテニルからなる群から選択される。

【0149】

アルキルである好ましい R^4 は、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、ヘキシル、ヒドロキシル(C₁₋₆)アルキル、-(CH₂)₂SCH₃、-CH₂CF₃、-(CH₂)₂OCH₃、-(CH₂)₃N(CH₂)₂、-CH₂C(CH₃)CH₂C(CH₃)₃、-

C(CH₃)₂OH、-(CH₂)₂C(O)CH₃、-(CH₂)₅CH₃、-(CH₂)₃CH₂=CH₂、および

【化18】



10

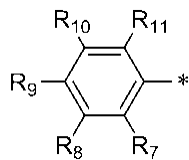
からなる群から選択される。

20

【0150】

R₄の好ましい実施形態は、式

【化19】



からなる非置換または置換フェニルであり、

式中、R₇、R₈、R₉、R₁₀、およびR₁₁は、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、チオ、オキシ、シアノ、(C₁₋₆)アルキル、(C₂₋₆)アルケニル、(C₂₋₆)アルキニル、ハロ(C₁₋₆)アルキル、(C₁₋₆)アルコキシ、ヒドロキシル(C₁₋₆)アルキル、ホスホニルアルキル、メルカプト、スルフィニル、スルホニル、スルファモイル、アミノ、アミド、カルボキサミド、カルバモイル、カルボニル、オキシカルボニル、カルボニルオキシ、ヘテロ(C₁₋₅)アリール、および(C₄₋₆)アリールからなる群から各々独立して選択され、かつ各々置換されていないか、または置換されており、但し、R₇、R₈、R₉、R₁₀、およびR₁₁のうちの少なくとも2つが水素である。

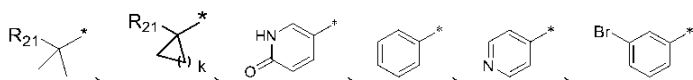
30

【0151】

R₄の上記の好ましい実施形態のいくつかの変形形態では、R₇、R₈、R₉、R₁₀、およびR₁₁は、ヒドロキシル、ニトロ、フルオロ、クロロ、プロモ、シアノ、(C₁₋₆)アルコキシ、-OCHF₂、-OCF₃、フラニルオキシ、(C₁₋₆)アルキル、ハロ(C₁₋₆)アルキル、ヒドロキシル(C₁₋₆)アルキル、-CF₃、-CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃、-C(CH₃)(OH)CF₃、ヘテロ(C₁₋₅)アリール(C₁₋₆)アルキル、-C(CH₃)=NOH、-CH₂OCH₂CF₃、-NC(O)CH₃、-NHS(O)₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)OCH₃、-OCH(CH₃)₂、-SCF₃、-スルホニルピロリジニル、ヘテロ(C₁₋₅)アリール、ヘテロ(C₁₋₅)シクロアルキル

40

【化20】



50

からなる群から各々独立して選択され、

式中、k は、1、2、3、または4であり、

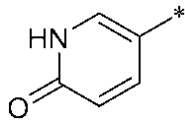
R_{21} は、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、シアノ、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nNHC(O)C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OH$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OCH_3$ 、 (C_{1-4}) アルキル、ハロ (C_{1-4}) アルキル、 $-(CH_2)_nCN$ 、 $-(CH_2)_nCONH_2$ 、 $-(CH_2)_n$ アリール、 $-(CH_2)_n$ ヘテロアリール、 $-O(CH_2)_n$ アリール、 $-O(CH_2)_n$ ヘテロアリール、および $-O(CH_2)_nCH(OH)CH_2OH$ (式中、n は、0、1、2、3、または4である) からなる群から選択される。いくつかの変形形態では、 R_{21} は、シアノ、ヒドロキシル、メチル、ペルフルロルメチル、ヒドロキシルメチル、 $-CH_2NH_2$ 、 $-(CH_2)C(O)OH$ 、 $-(CH_2)C(O)OCH_3$ 、 $-(CH_2)NHC(O)C(O)OH$ 、 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、および $-O(CH_2)_n$ ヘテロアリール (式中、n は1または2である) からなる群から選択される。

10

【0152】

R_4 の上記の好ましい実施形態の他の変形形態では、 R_9 は、水素、tert-ブチル、 $-CF_3$ 、 $-C(CH_3)(OH)CF_3$ 、 $-C(CH_3)_2CF_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2(CH_2OH)$ 、 $-C(O)OCH_3$

【化21】



20

$-C(CH_3)_2(OCH_2CH(OH)CH_2OH)$ 、 $-C(CH_3)_2CN$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2CN$ 、 $-C(CH_3)_2O(CH_2)_n$ ヘテロアリール (式中、n は1または2である) からなる群から独立して選択され、 R_7 、 R_8 、 R_{10} 、および R_{11} は各々、水素である。いくつかの他の変形形態では、 R_9 は、tert-ブチルおよび $-C(CH_3)_2OH$ からなる群から選択される。さらに他の変形形態では、 R_9 は、tert-ブチルである。さらに他の変形形態では、 R_9 は、 $-C(CH_3)_2OH$ である。

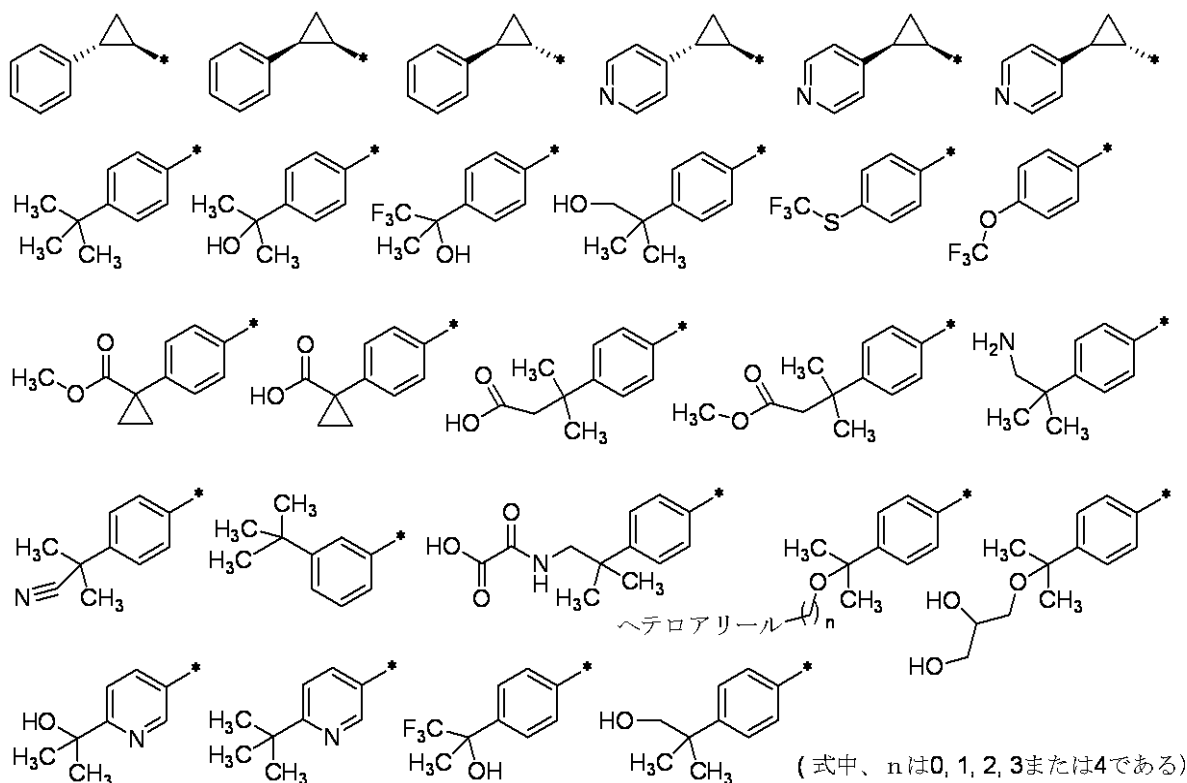
【0153】

本発明の化合物のいくつかの好ましい実施形態では、 R_4 は、以下からなる群から選択される。

【0154】

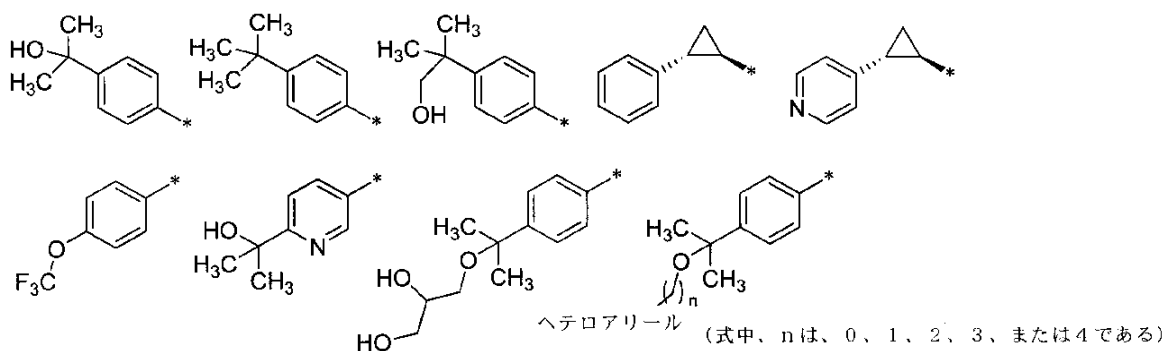
30

【化22】



本発明の化合物の他の好ましい実施形態では、R₄は、以下からなる群から選択される。

【化23】



【0155】

R₂

本発明の化合物の全ての上記の実施形態および変形形態では、R₂は、各々置換されていないか、または1~3個の置換基で置換されている、アミノ、オキシ、チオ、ハロ(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、(C₁₋₁₀)アルキル、(C₁₋₁₀)アルケニル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビスシクロアルキル、(C₄₋₁₂)アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール(C₉₋₁₂)ビスシクロアリール、およびヘテロ(C₄₋₁₂)ビスシクロアリールからなる群から選択され、

ここで、各々の前記1~3個の置換基は、各々置換されていないか、またはさらに置換されている、ヒドロキシル、ハロ、ニトロ、シアノ、オキシ、ヒドロキシ、チオ、(C₁₋₆)アルキルチオ、オキシ、アリールアルキルオキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀)アルコキシ、(C₄₋₁₂)アリールオキシ、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリールオキシ、アミノカルボニルオキシ、カルボニル、(C₁₋₆)アルキルカルボニル、オキシカルボニル、アミノカ

10

20

30

40

50

ルボニル、アミノ、アミド、カルボキサミド、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、アセチルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、(C₁₋₆)アルキルスルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀)アルキル、(C₁₋₁₀)アザアルキル、(C₁₋₁₀)オキサアルキル、(C₁₋₁₀)オキソアルキル、イミノ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₁₀)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ピシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ピシクロアルキル、(C₄₋₁₂)アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール(C₉₋₁₂)ピシクロアリール、およびヘテロ(C₄₋₁₂)ピシクロアリールからなる群から独立して選択される。

10

【0156】

本発明の化合物の上記の実施形態および変形形態のいくつかの変形形態では、R₂は、各々置換されていないか、または上で定義されている前記1~3個の置換基で置換されている、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ピシクロアルキル、(C₄₋₁₂)アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール(C₉₋₁₂)ピシクロアリール、およびヘテロ(C₄₋₁₂)ピシクロアリールからなる群から選択される環状部分である。

20

【0157】

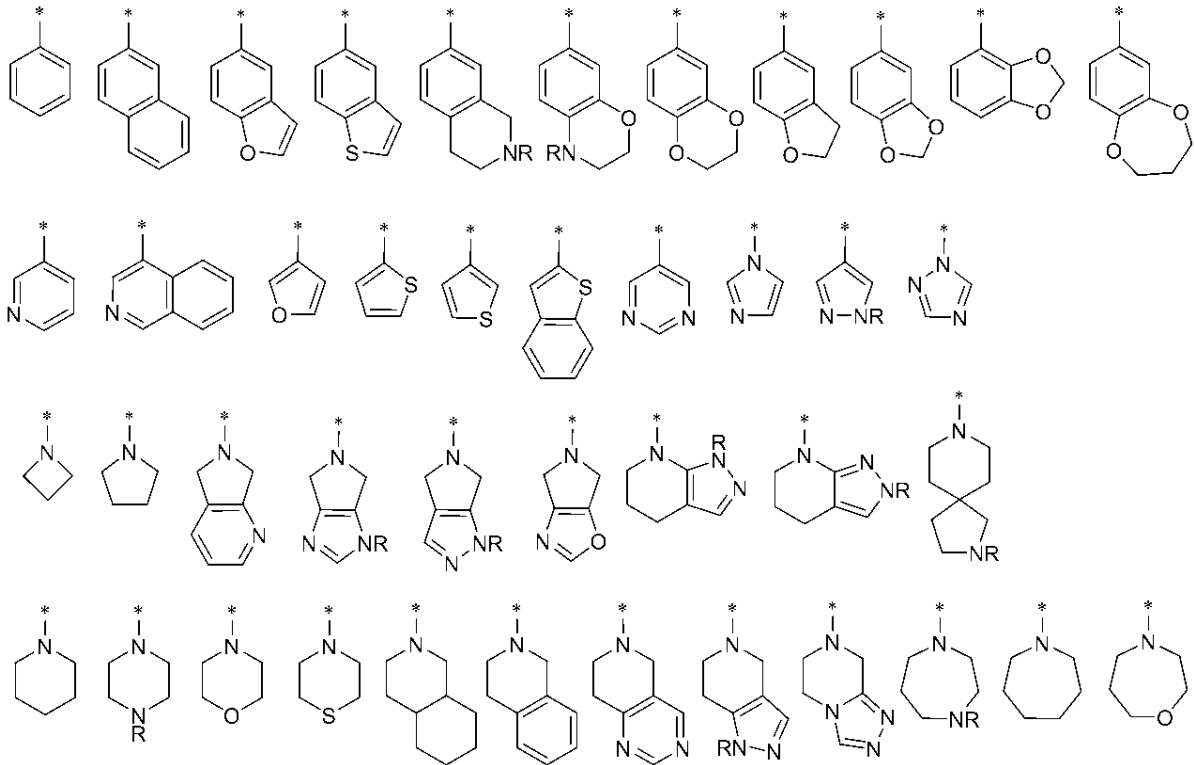
いくつかの他の変形形態では、R₂は、各々置換されていないか、または前記1~3個の置換基で置換されている、フラニル、チエニル、ピロリル、ピロリジニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピラニル、チオピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、プリニル、ナフタレニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フトラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、モルホリノ、チオモルホリニル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロヘキセニル、およびシクロペンテニルからなる群から選択される。

30

【0158】

他の変形形態では、R₂は、以下のもの

【化 2 4】



10

20

からなる群から選択され、その各々は、置換されていないか、または前記 1 ~ 3 個の置換基で置換されており、R は、水素または 1 ~ 3 個の置換基のうちの 1 つである。

【0159】

さらに他の変形形態では、 R_2 は、置換されていないか、または 1 ~ 3 個の置換基で置換されているフェニルである。またさらに他の変形形態では、 R_2 は、置換されていないか、または 1 ~ 3 個の置換基で置換されているピリジルである。またさらに他の変形形態では、 R_2 は、置換されていないか、または 1 ~ 3 個の置換基で置換されているモルホリニルである。

【0160】

R_2 が環状部分である、本発明の化合物の全ての上記の実施形態および変形形態では、いくつかの変形形態では、 R_2 の 1 ~ 3 個の置換基は、ヒドロキシ、ニトロ、ハロ、シアノ、オキソ、オキシ、(C_{1-6}) アルコキシ、(C_{4-6}) アリールオキシ、(C_{4-6}) アリール (C_{1-6}) アルキルオキシ、アミノカルボニルオキシ、(C_{1-6}) アルキル、(C_{1-6}) ハロアルキル、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、アミノカルボニル (C_{1-6}) アルキル、シアノアルキル、(C_{1-6}) ハロアルキルオキシ、(C_{4-6}) アリール (C_{1-6}) アルキルオキシ、チオ、(C_{1-6}) アルキルチオ、アミノ、スルホニルアミノ、(C_{1-6}) アルキルアミノ、(C_{1-6}) アルキルスルホニルアミノ、アミド、アリール、アリール (C_{1-6}) アルキル、(C_{1-6}) アルキルカルボニル (C_{1-6}) アルキルオキシカルボニル、カルボキサミド、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、およびスルホニル、(C_{1-6}) アルキルスルホニルからなる群から各々独立して選択される。

30

40

【0161】

いくつかの他の変形形態では、 R_2 の 1 ~ 3 個の置換基は、ヒドロキシ、ニトロ、ハロ、シアノ、オキソ、(C_{1-6}) アルコキシ、(C_{1-6}) アルキル、(C_{1-6}) ハロアルキル、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、シアノアルキル、(C_{1-6}) ハロアルコキシ、(C_{1-6}) アルキルチオ、アルキルスルホニルアミノ、アミド、カルボキサミド、アリールおよびアリール (C_{1-6}) アルキル、アルキルオキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、およびアルキルスルホニルからなる群から各々独立して選択される。

【0162】

さらに他の変形形態では、 R_2 の 1 ~ 3 個の置換基は、ヒドロキシ、ニトロ、フルオ

50

口、クロロ、シアノ、オキソ、メチル、ペルフルオロメチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、イソブチル、*tert*-ブチル、ヒドロキシ(C_{1-6})アルキル、シアノメチル、メチルチオ、メトキシ、ペルフルオロメチルオキシ、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルカルボニル、エチルオキシカルボニル、メチルカルボキサミド、メチルアミド、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、フェニル、およびベンジルからなる群から各々独立して選択される。

【0163】

さらに他の変形形態では、 R_2 の1~3個の置換基は、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ、フルオロ、クロロ、シアノ、シアノメチル、メチル、イソブチル、*tert*-ブチル、 $-CF_3$ 、 $-C(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(O)CH_3$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-(CH_2)_3OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-NHS(O)_2$ フェニル、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OC(O)NHR$ (式中、 R は、(C_{1-6})アルキル、(C_{3-6})シクロアルキル、ヘテロ(C_{1-5})シクロアルキル、(C_{4-6})アリール、ヘテロ(C_{1-5})アリールである)、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-SCH_3$ 、非置換または置換フェニル、および非置換または置換ベンジルからなる群から各々独立して選択される。

10

【0164】

本発明は、 R_2 が式 $-NR_5R_6$ からなるアミノである化合物を包含することに留意する。

【0165】

R_2 が式 $-NR_5R_6$ であるいくつかの変形形態では、 R_5 および R_6 のうちの1つは水素であり、 R_5 および R_6 のうちのもう1つは、各々置換されていないか、または前記1~3個の置換基で置換されている、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10})アルコキシ、(C_{4-12})アリールオキシ、ヘテロ(C_{1-10})アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10})アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10})アルキル、ハロ(C_{1-10})アルキル、ヒドロキシ(C_{1-10})アルキル、シアノ(C_{1-10})アルキル、カルボニル(C_{1-10})アルキル、チオカルボニル(C_{1-10})アルキル、スルホニル(C_{1-10})アルキル、スルフィニル(C_{1-10})アルキル、(C_{1-10})アザアルキル、(C_{1-10})オキサアルキル、(C_{1-10})オキソアルキル、イミノ(C_{1-10})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-10})アルキル、アリール(C_{1-10})アルキル、ヘテロ(C_{1-10})アリール(C_{1-5})アルキル、(C_{9-12})ビシクロアリール(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{8-12})ビシクロアリール(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{1-10})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル、(C_{9-12})ビシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})ビシクロアルキル、(C_{4-12})アリール、ヘテロ(C_{1-10})アリール(C_{9-12})ビシクロアリール、およびヘテロ(C_{4-12})ビシクロアリールからなる群から選択される。

20

30

【0166】

いくつかの他の変形形態では、 R_5 および R_6 は、各々置換されていないか、または1~3個の置換基で置換されている、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10})アルコキシ、(C_{4-12})アリールオキシ、ヘテロ(C_{1-10})アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10})アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10})アルキル、ハロ(C_{1-10})アルキル、ヒドロキシ(C_{1-10})アルキル、カルボニル(C_{1-10})アルキル、チオカルボニル(C_{1-10})アルキル、スルホニル(C_{1-10})アルキル、スルフィニル(C_{1-10})アルキル、アザ(C_{1-10})アルキル、(C_{1-10})オキサアルキル、(C_{1-10})オキソアルキル、イミノ(C_{1-10})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-10})アルキル、アリール(C_{1-10})アルキル、ヘテロ(C_{1-10})アリール(C_{1-5})アルキル、(C_{9-12})ビシクロアリール(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{8-12})ビシクロアリール(C_{1-5})アルキル

40

50

、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から各々独立して選択され、但し、 R_5 および R_6 の一方のみが水素であり得る。

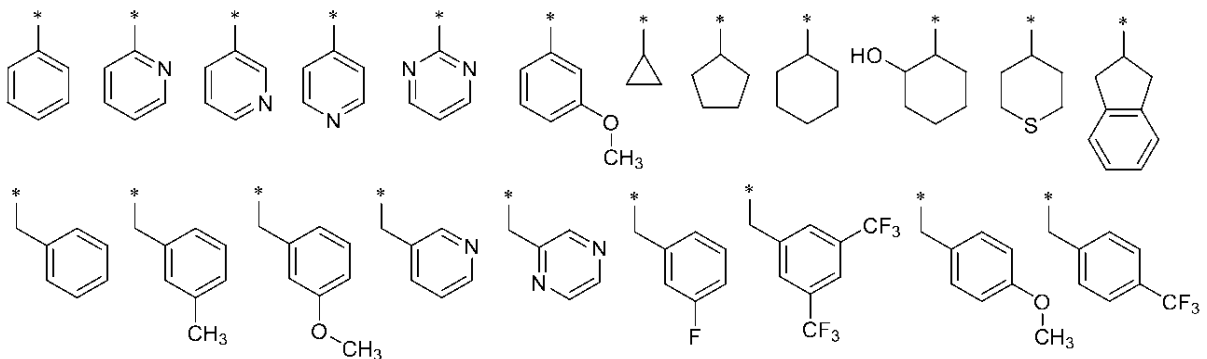
【0167】

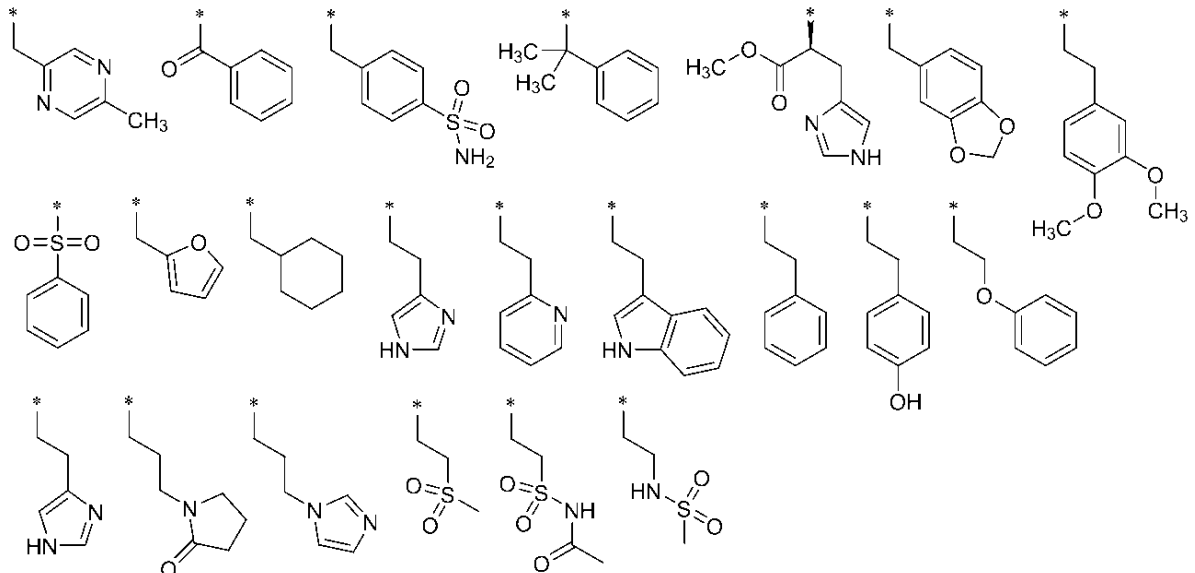
他の変形形態では、 R_5 および R_6 は、各々置換されていないか、または1~3個の置換基で置換されている、水素、カルボニルオキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、スルホニル、 (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-10}) オキサアルキル、 (C_{1-10}) オキソアルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から各々独立して選択され、但し、 R_5 および R_6 の一方のみが水素であり得る。

【0168】

さらに他の変形形態では、 R_5 および R_6 は、各々置換されていないか、または1~3個の置換基で置換されている、水素、ヒドロキシル、メチル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-(CH_2)_3OH$ 、 $-(CH_2)_2NHC(O)CH_3$ 、 $-(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3SCH_3$ 、 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、および

【化25】





10

からなる群から各々独立して選択され、但し、 R_5 および R_6 の一方のみが水素であり得る。

【0169】

R_2 が $-NR_5R_6$ である上記の実施形態および変形形態では、 R_5 および R_6 が、独立して、置換されていなくてもよく、または1~3個の置換基で置換されていてもよいことに留意する。いくつかの変形形態では、 R_5 および R_6 の1~3個の置換基は、各々置換されていないか、または置換されている、ヒドロキシル、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、オキソ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10})アルコキシ、(C_{4-12})アリールオキシ、ヘテロ(C_{1-10})アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、アミド、カルボキサミド、(C_{1-10})アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10})アルキル、ハロ(C_{1-10})アルキル、ヒドロキシ(C_{1-10})アルキル、カルボニル(C_{1-10})アルキル、チオカルボニル(C_{1-10})アルキル、スルホニル(C_{1-10})アルキル、スルフィニル(C_{1-10})アルキル、アザ(C_{1-10})アルキル、(C_{1-10})オキサアルキル、(C_{1-10})オキソアルキル、イミノ(C_{1-10})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-10})アルキル、アリール(C_{1-10})アルキル、ヘテロ(C_{1-10})アリール(C_{1-5})アルキル、(C_{9-12})ビスクロアリール(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{8-12})ビスクロアリール(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{1-10})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル、(C_{9-12})ビスクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})ビスクロアルキル、(C_{4-12})アリール、ヘテロ(C_{1-10})アリール(C_{9-12})ビスクロアリール、およびヘテロ(C_{4-12})ビスクロアリールからなる群から各々独立して選択される。

20

30

【0170】

いくつかの他の変形形態では、 R_5 または R_6 の1~3個の置換基は、各々置換されていないか、または置換されている、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、(C_{1-10})アルコキシ、(C_{4-12})アリールオキシ、ヘテロ(C_{1-10})アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、スルホニル、(C_{1-10})アルキル、ハロ(C_{1-10})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-10})アルキル、アリール(C_{1-10})アルキル、ヘテロ(C_{1-10})アリール(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{1-10})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル、(C_{4-12})アリール、およびヘテロ(C_{1-10})アリールからなる群から各々独立して選択される。

40

【0171】

他の変形形態では、 R_5 または R_6 の1~3個の置換基は、各々置換されていないか、または置換されている、ヒドロキシル、ニトロ、フルオロ、クロロ、シアノ、メチル、ペル

50

フルオロメチル、イソブチル、tert-ブチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、シアノメチル、メチルチオ、メトキシ、ペルフルオロメチルオキシ、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルカルボニル、エチルオキシカルボニル、メチルカルボキサミド、メチルアミド、メチルスルホニル、アミノスルホニル、メチルスルホニルアミノ、フェニル、およびベンジルからなる群から各々独立して選択される。

【0172】

さらに他の変形形態では、 R_5 および R_6 の1～3個の置換基は、フルオロ、ヒドロキシル、メトキシ、ペルフルオロメチル、および $-S(O)_2NH_2$ からなる群から各々独立して選択される。

10

【0173】

本発明は、 R_2 がアルキルである化合物を包含することに留意する。

【0174】

本発明の化合物のこれらの実施形態および変形形態では、 R_2 は、1～3個の置換基で各々置換されている、置換(C_{1-6})アルキルまたは置換(C_{1-6})アルケニルであり、この1～3個の置換基は、各々置換されていないか、または置換されている、(C_{1-10})アルコキシ、(C_{1-10})アルキル、ハロ(C_{1-10})アルキル、ヒドロキシ(C_{1-10})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-10})アルキル、アリール(C_{1-10})アルキル、ヘテロ(C_{1-10})アリール(C_{1-5})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル、(C_{9-12})ピシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})ピシクロアルキル、(C_{4-12})アリール、ヘテロ(C_{1-10})アリール(C_{9-12})ピシクロアリール、およびヘテロ(C_{4-12})ピシクロアリールからなる群から各々独立して選択される。他の変形形態では、各々の前記1～3個の置換基は、各々置換されていないか、またはハロ、(C_{1-6})アルキル、および(C_{1-6})アルコキシからなる群から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されている、(C_{1-6})シクロアルキル、ヘテロ(C_{1-5})シクロアルキル、(C_{4-6})アリール、およびヘテロ(C_{1-5})アリールからなる群から独立して選択される。

20

【0175】

本発明は、 R_2 がチオ部分である化合物も包含することに留意する。本化合物のこれらの実施形態および変形形態では、 R_2 は、式 $-SR_{15}$ からなるチオであり、式中、 R_{15} は、各々置換されていないか、または置換されている、(C_{1-10})アルキル、ハロ(C_{1-10})アルキル、ヒドロキシ(C_{1-10})アルキル、カルボニル(C_{1-10})アルキル、チオカルボニル(C_{1-10})アルキル、スルホニル(C_{1-10})アルキル、スルフィニル(C_{1-10})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-10})アルキル、アリール(C_{1-10})アルキル、ヘテロ(C_{1-10})アリール(C_{1-5})アルキル、(C_{9-12})ピシクロアリール(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{8-12})ピシクロアリール(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{1-10})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル、(C_{9-12})ピシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})ピシクロアルキル、(C_{4-12})アリール、ヘテロ(C_{1-10})アリール(C_{9-12})ピシクロアリール、およびヘテロ(C_{4-12})ピシクロアリールからなる群から選択される。

30

40

【0176】

本発明は、 R_2 がオキシ部分である化合物も包含することに留意する。本化合物のこれらの実施形態および変形形態では、 R_2 は、式 $-OR_{16}$ からなり、式中、 R_{16} は、各々置換されていないか、または置換されている、カルボニル、(C_{1-10})アルキル、ハロ(C_{1-10})アルキル、ヒドロキシ(C_{1-10})アルキル、カルボニル(C_{1-10})アルキル、チオカルボニル(C_{1-10})アルキル、スルホニル(C_{1-10})アルキル、スルフィニル(C_{1-10})アルキル、イミノ(C_{1-10})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-10})アルキル、アリール(C_{1-10})アルキル、ヘテロ(C_{1-10})アリール(C_{1-5})アルキル、(C_{9-12})ピシクロアリール(C_{1-5})

50

アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択される。他の変形形態では、 R_{16} は、 $-(CH_2)_2S(O)_2CH_3$ 、メチル、 n -ブチル、およびフェニルである。

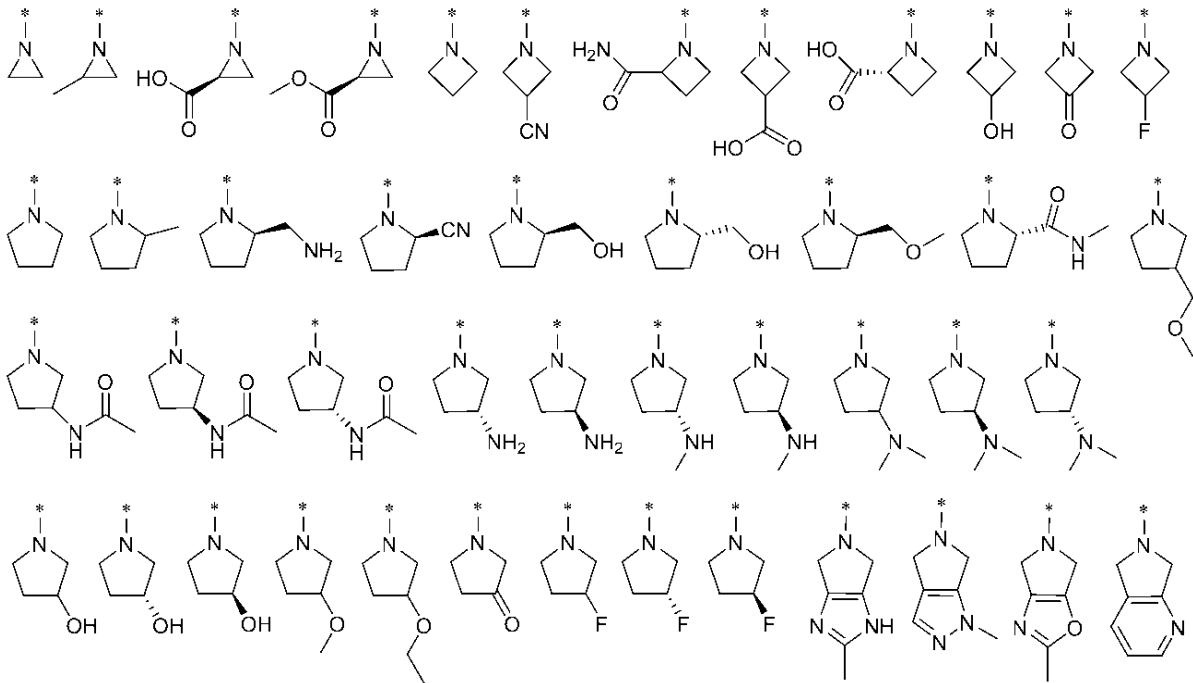
【0177】

本発明の化合物に好ましい R_2 には、以下のものが含まれるが、これらに限定されない。

【0178】

R_2 がシクリルである本発明の化合物のいくつかの実施形態では、 R_2 は、

【化26】

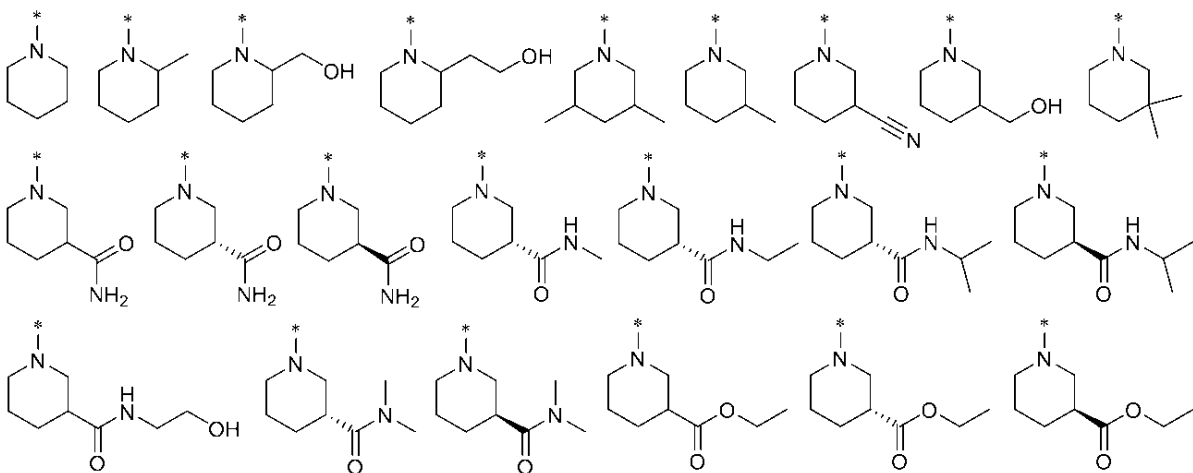


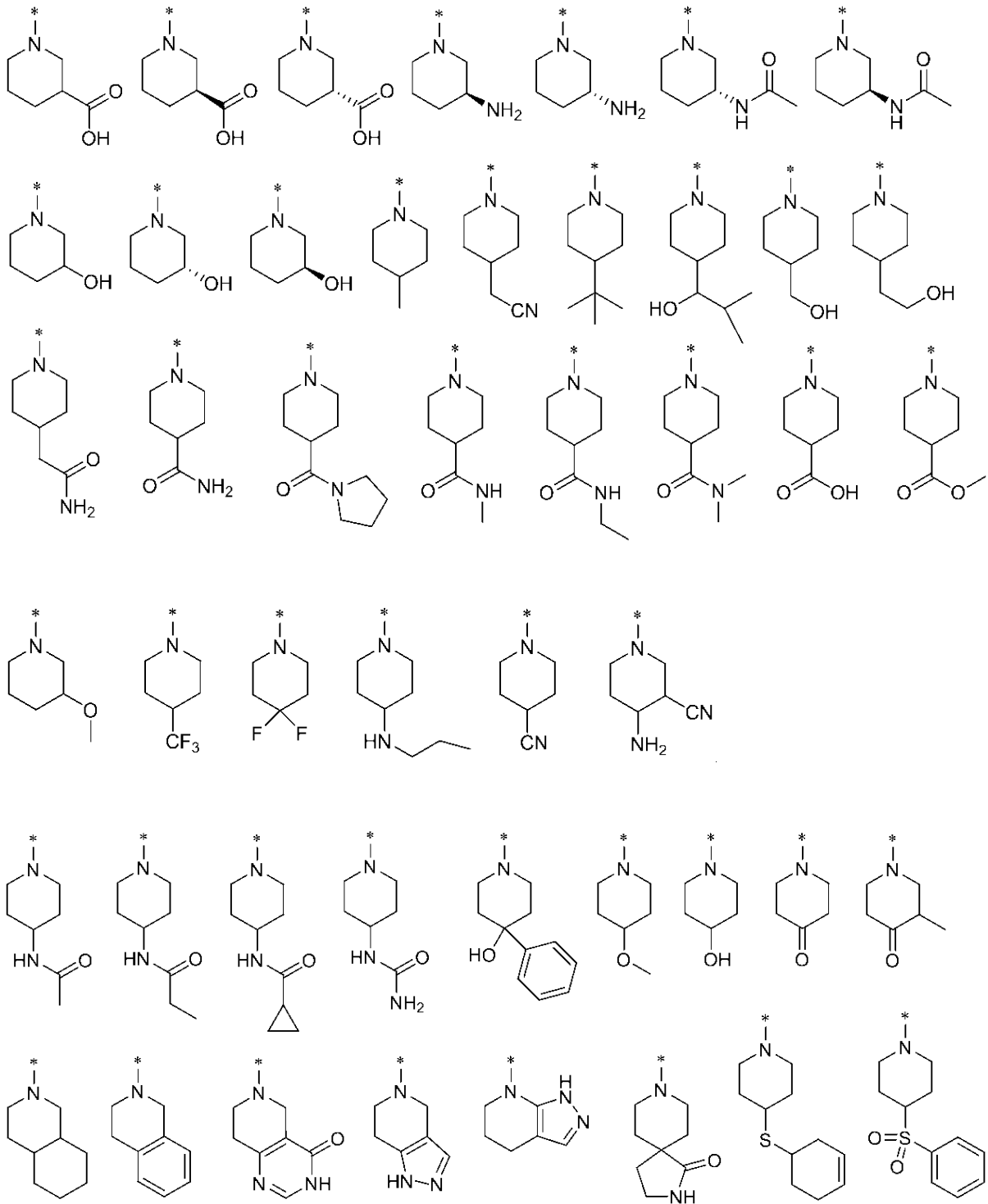
からなる群から選択される。

【0179】

R_2 がシクリルであるいくつかの他の実施形態では、 R_2 は、

【化27】





10

20

30

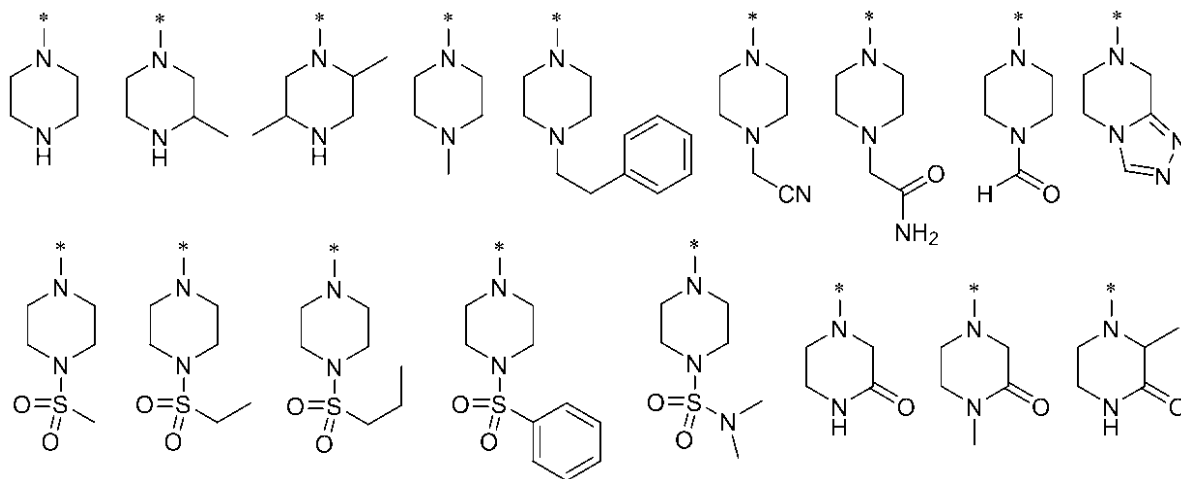
からなる群から選択される。

【0180】

R₂がシクリルである他の実施形態では、R₂は、

40

【化28】



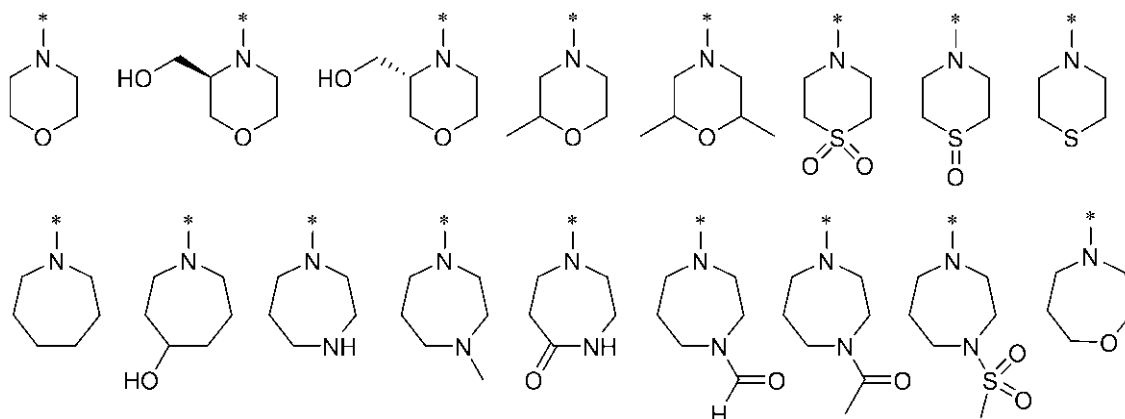
10

からなる群から選択される。

【0181】

R₂がシクリルであるさらに他の実施形態では、R₂は、

【化29】



20

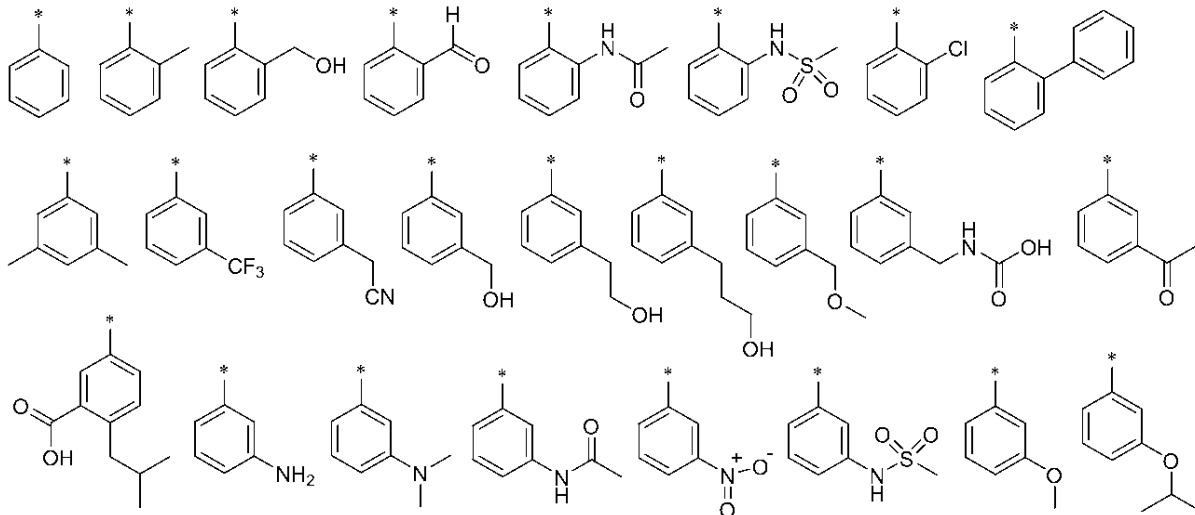
からなる群から選択される。

30

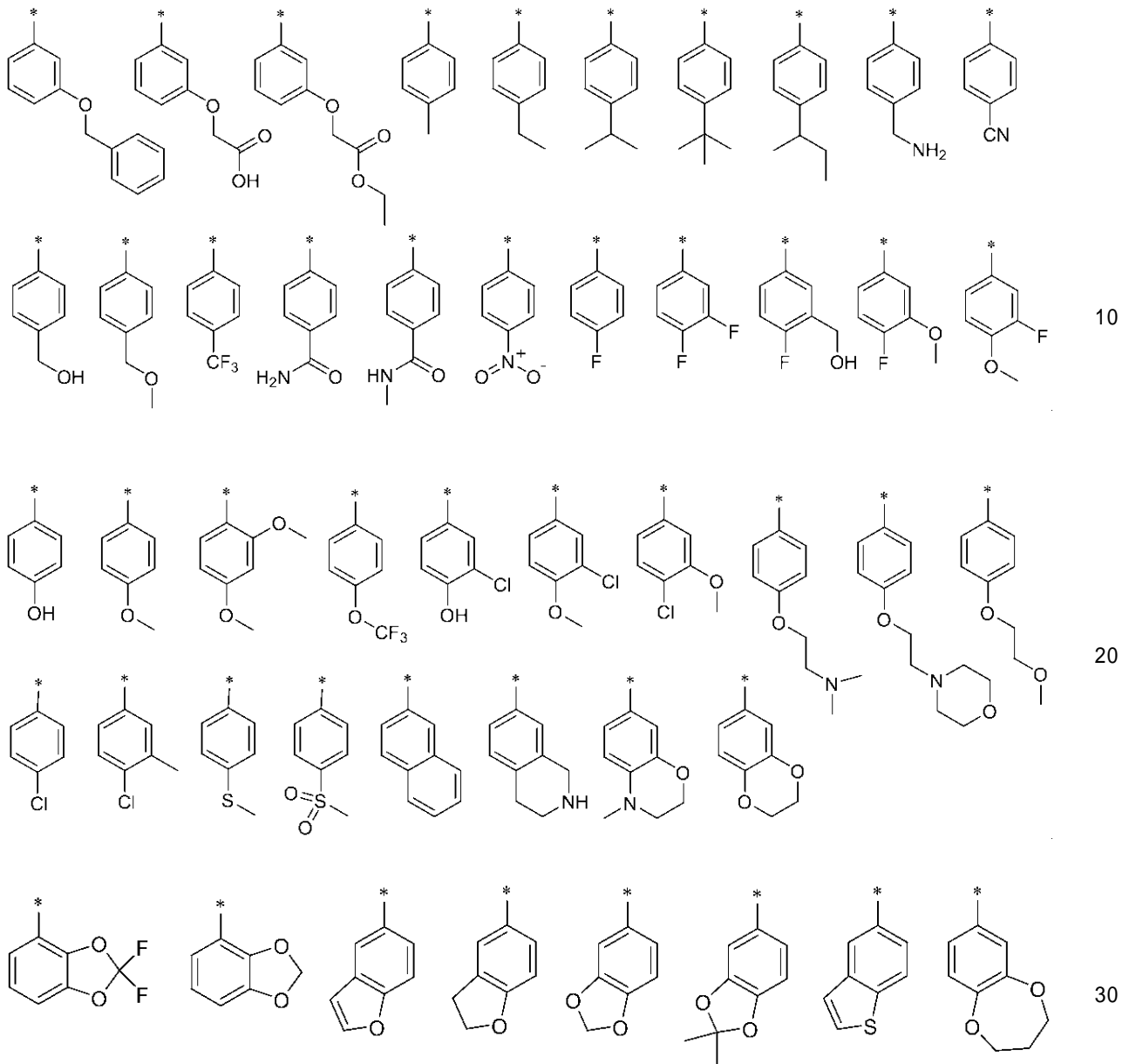
【0182】

R₂がシクリルであるさらに他の実施形態では、R₂は、

【化30】



40

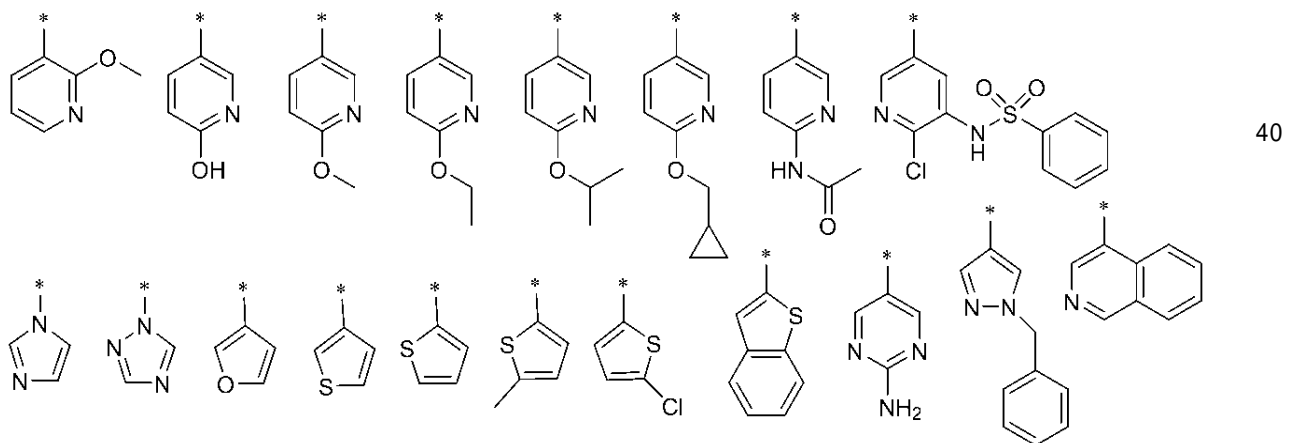


からなる群から選択される。

【0183】

R₂がシクリルであるさらに他の好ましい実施形態では、R₂は、

【化31】



からなる群から選択される。

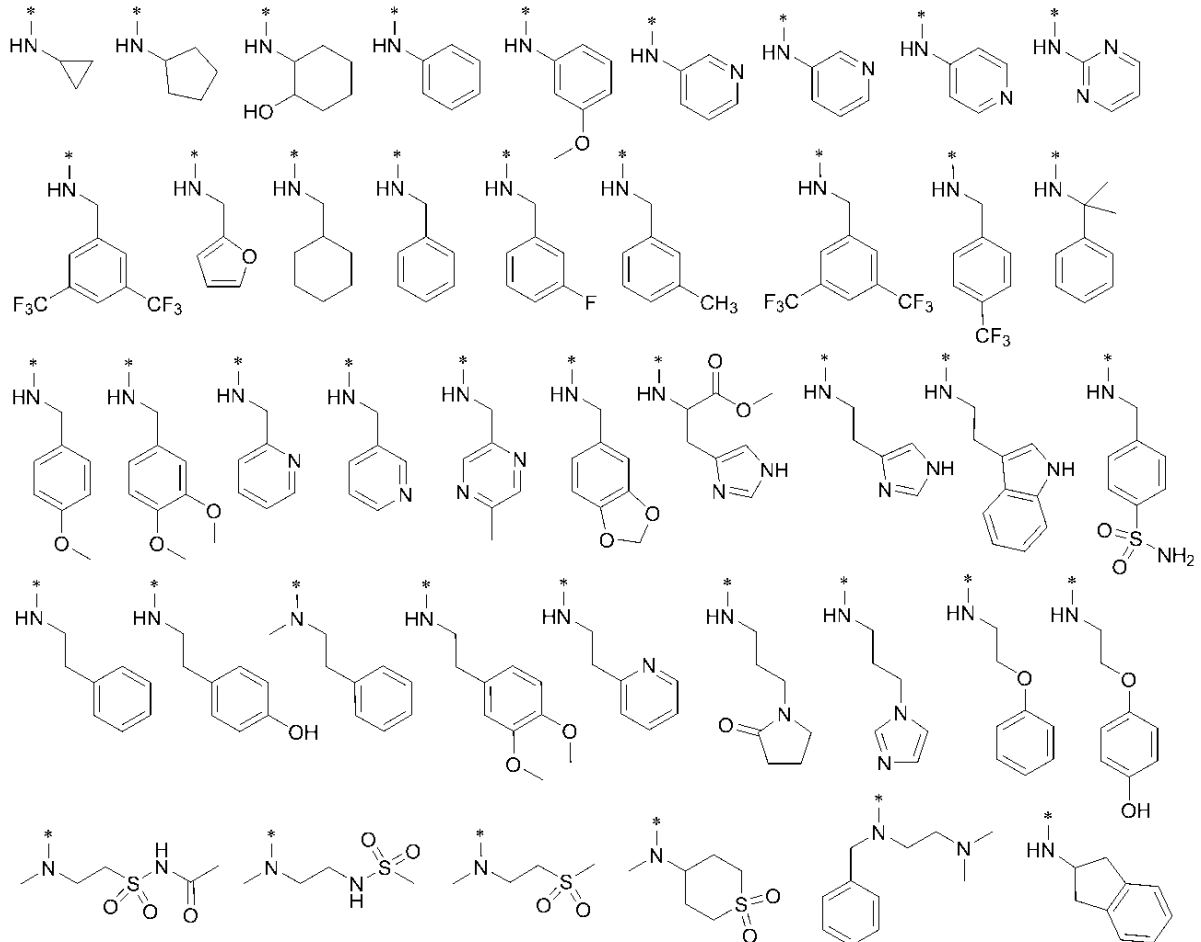
【0184】

R_2 がアミノであるさらに他の実施形態では、 R_2 は、 $-NH(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-NHCH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_2)C(O)NH_2$ 、 $-NH(CH_2)_3CH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)_3$ 、 $-NH(CH_2)_3OH$ 、 $-NH$ -シクロプロピルメチル、 $-NH(CH_2)_3SCH_3$ 、 $-NH(CH_2)_2NHC(O)CH_3$ 、 $-NH(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-NH(CH_2)_2C(O)NH_2$ 、 $-NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$ からなる群から選択される。

【0185】

R_2 がアミノであるさらに他の好ましい実施形態では、 R_2 は、

【化32】



10

20

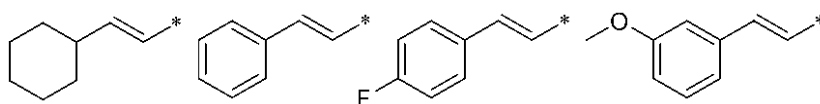
30

からなる群から選択される。

【0186】

R_2 が置換アルキルである実施形態では、 R_2 は、

【化33】



40

からなる群から選択される。

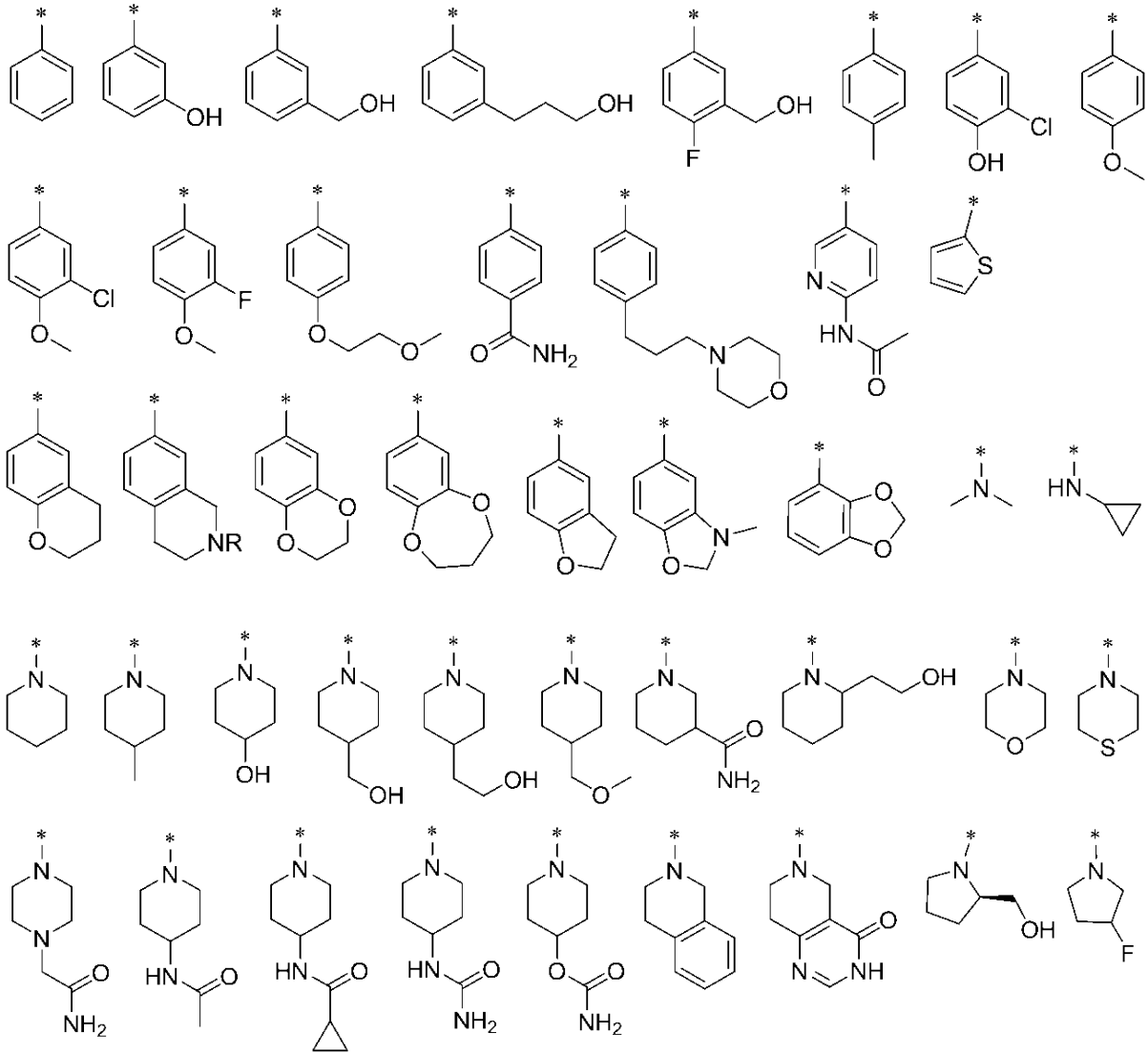
【0187】

R_2 がオキシである実施形態では、 R_2 は、 $-O(CH_2)_3CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、およびフェノキシからなる群から選択される。

【0188】

本発明の化合物のいくつかの好ましい実施形態および変形形態では、 R_2 は、

【化34】



10

20

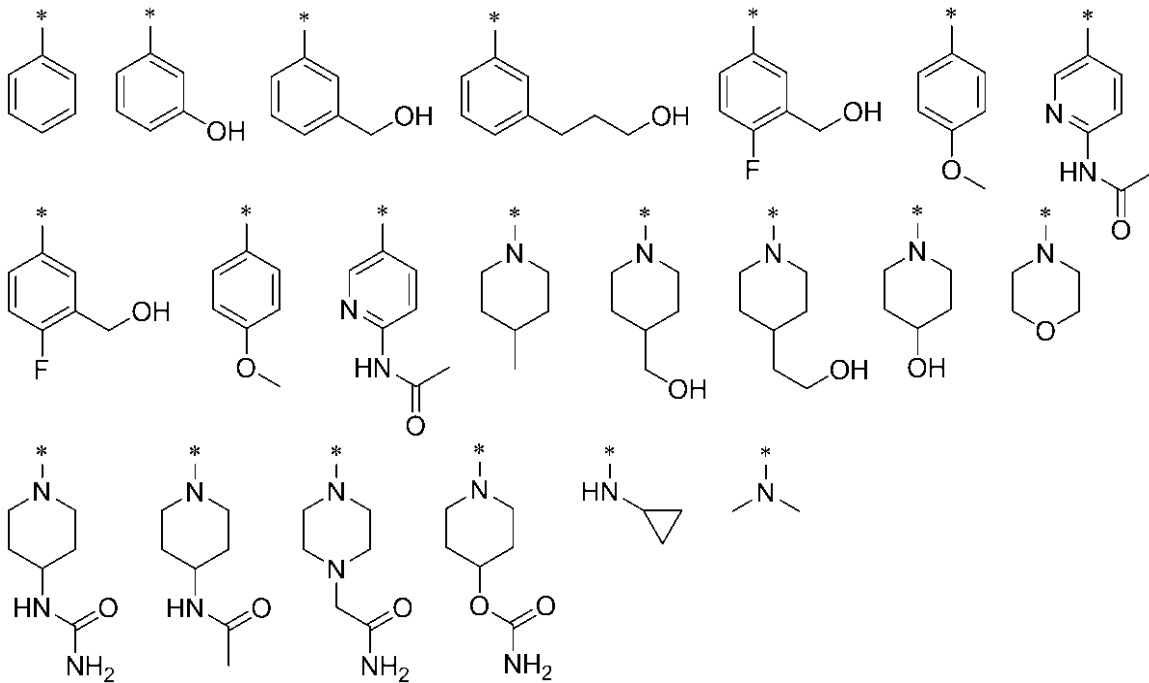
30

からなる群から選択される。

【0189】

本発明の化合物のいくつかの他の好ましい実施形態および変形形態では、 R_2 は、

【化 3 5】



10

からなる群から選択される。

20

【0190】

本発明の化合物のいくつかのより好ましい実施形態および変形形態では、 R_2 は、非置換フェニルである。

【0191】

本発明のいくつかの他のより好ましい実施形態および変形形態では、 R_2 は、非置換モルフィニルである。

【0192】

 R_3

本発明の化合物の全ての上記の実施形態および変形形態において、いくつかの変形形態では、 R_3 は、各々置換されていないか、または1~2個の置換基で置換されている、水素、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、(C_{1-10})アルコキシ、アミノ、ハロ(C_{1-10})アルキル、(C_{1-10})アルキル、カルボニル(C_{1-10})アルキル、ヒドロキシ(C_{1-10})アルキル、ヘテロ(C_{1-10})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-10})アルキル、アリール(C_{1-10})アルキル、ヘテロ(C_{1-10})アリール(C_{1-5})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、前記1~2個の置換基は、ヒドロキシル、ハロ、ハロ(C_{1-6})アルキル、(C_{1-6})アルキル、(C_{3-6})シクロアルキル、ヘテロ(C_{1-5})シクロアルキル、フェニル、およびヘテロ(C_{1-5})アリールからなる群から各々独立して選択される。

30

【0193】

いくつかの他の変形形態では、 R_3 は、各々置換されていないか、または前記1~2個の置換基で置換されている、水素、ヒドロキシル、アミノ、チオ、オキシ、(C_{1-6})アルキル、(C_{1-6})ハロアルキル、(C_{1-6})シクロアルキル、および(C_{1-6})アルコキシからなる群から選択される。

40

【0194】

他の変形形態では、 R_3 は、前記1~2個の置換基で各々置換されていないか、または置換されている、水素、メチル、エチル、ペルフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、シクロプロピル、およびメトキシからなる群から選択される。

【0195】

さらに他の変形形態では、 R_3 は水素である。またさらに他の変形形態では、 R_3 はメチ

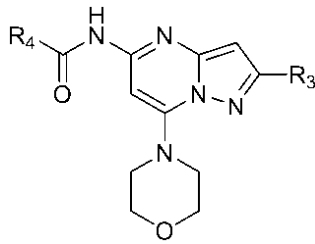
50

ルである。

【0196】

本発明の化合物の好ましい一実施形態は、次式 I I I のもの：

【化36】



I I I

および薬学的に許容されるその塩であり、

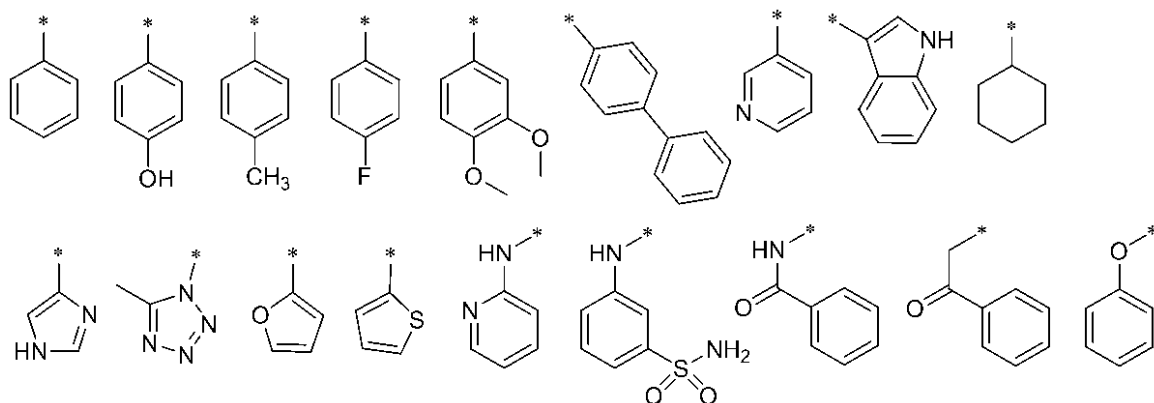
式中、 R_3 は、各々置換されていないか、またはヒドロキシル、ハロ、ハロ (C_{1-6}) アルキル、(C_{1-6}) アルキル、(C_{3-6}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{1-5}) シクロアルキル、フェニル、およびヘテロ (C_{1-5}) アリールからなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている、水素、ヒドロキシル、アミノ、チオ、オキシ、(C_{1-6}) アルキル、(C_{1-6}) ハロアルキル、(C_{1-6}) シクロアルキル、および (C_{1-6}) アルコキシからなる群から選択され、

R_4 は、各々置換されていないか、または各々置換されていないかもしくはさらに置換されている、ヒドロキシル、クロロ、フルオロ、(C_{1-3}) アルキル、(C_{1-3}) アルコキシ、フェニル、ピリジル、およびヘテロビシクロアリールからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、(C_{1-6}) アルキル、(C_{1-6}) ハロアルキル、(C_{1-6}) アルケニル、(C_{4-6}) アリール (C_{1-6}) アルキル、ヘテロ (C_{1-5}) アリール (C_{1-6}) アルキル、(C_{3-6}) シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、ヘテロ (C_{1-5}) シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、(C_{4-6}) アリール (C_{1-5}) ヘテロアリール (C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、(C_{3-6}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{1-5}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{9-12}) ビシクロアルキルからなる群から選択される。

【0197】

本発明の化合物のすぐ上の実施形態のいくつかの変形形態では、 R_4 は、各々置換されていないか、またはフラニル、メチルチオ、フルオロ、シクロヘキシル、シクロペンチル、フェニル、4-フルオロフェニル、メトキシ、メチル、ヒドロキシル、アセチル、-N (CH_3)₂、-C(O)OCH₃、-C(O)CH₃、ヒドロキシル、フルオロ、メチルチオ、-C(O)OCH₃、および

【化37】



からなる群から各々独立して選択される前記 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、トリフルオロメチル、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、n-ヘキシル、エテニ

10

20

30

40

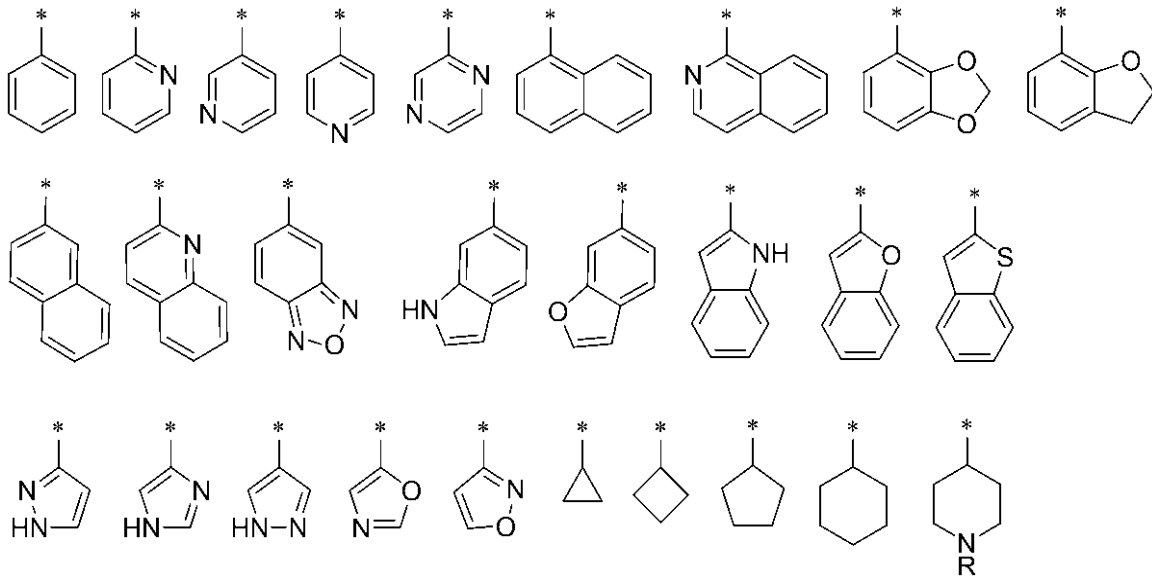
50

ル、フェノキシメチル、メトキシ、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $-(CH_2)_3N(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_5(CH_3)$ 、ヒドロキシル、 $-(CH_2)_3CH_2=CH_2$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-(CH_2)_2C(O)CH_3$ 、 $-(CH_2)_2S(CH_3)$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_3$ からなる群から選択される。

【0198】

いくつかの他の変形形態では、 R_4 は、各々置換されていないか、または各々1~3個の置換基で置換されている

【化38】



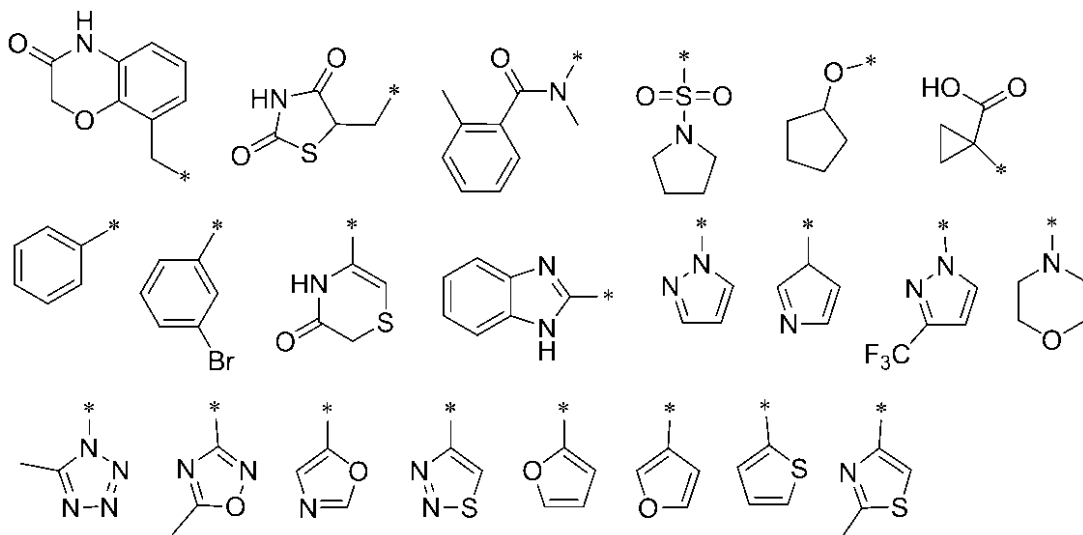
10

20

からなる群から選択され、式中、Rは、水素、または $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、フェニル、シアノ、フルオロ、 $-C(O)OCH_3$ 、メチル、tert-ブチル、ヒドロキシル、メトキシ、フルオロ、クロロ、プロモ、シアノ、ニトロ、ジメチルアミノ、 $-CH_2P(O)(OCH_2CH_3)_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)(=NOH)$ 、 $-C(OH)(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_2OH)(CH_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2OCH_2CF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-C(CH_3)=NHOH$ 、 $-NHC(O)OCH_2CH_3$ 、および

30

【化39】



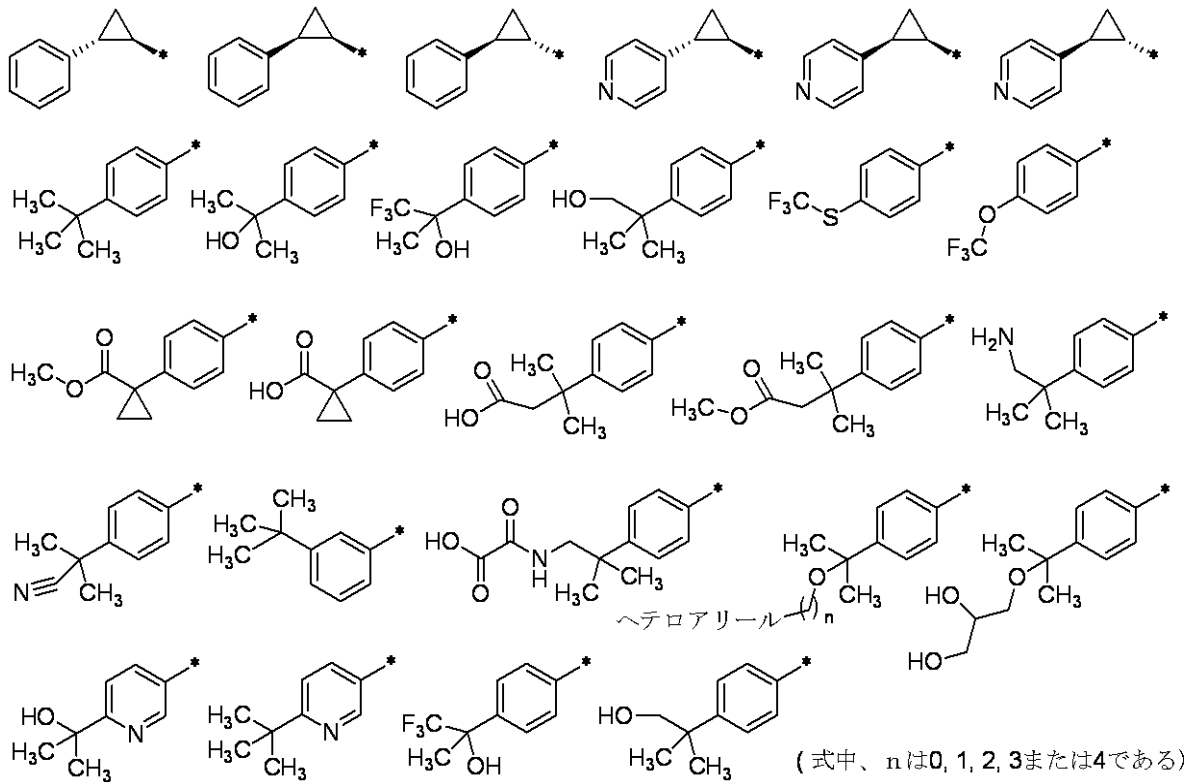
40

からなる群から独立して選択される前記1~3個の置換基のうちの1つである。

【0199】

いくつかの好ましい変形形態では、 R_4 は、

【化 4 0】

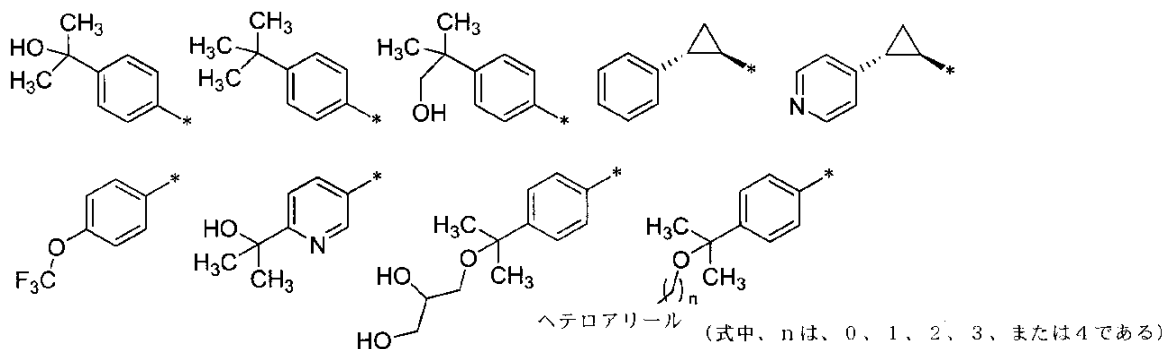


からなる群から選択される。

【0200】

他の好ましい変形形態では、R₄は、

【化 4 1】



からなる群から選択される。

【0201】

本発明の化合物の上記の実施形態および変形形態のいくつかの変形形態では、R₃は、
 各々置換されていないか、または前記1～2個の置換基で置換されている、水素、メチル、
 エチル、ペルフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、シクロプロピル、お
 よびメトキシからなる群から選択される。他の変形形態では、R₃は、各々置換されてい
 ないか、または前記1～2個の置換基で置換されている、水素、メチル、エチル、シク
 ロプロピル、およびメトキシからなる群から選択される。さらに他の変形形態では、R₃は
 水素である。またさらに他の変形形態では、R₃はメチルである。

【0202】

本発明の化合物の別の好ましい実施形態は、式IV

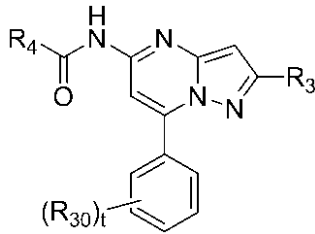
10

20

30

40

【化42】



I V

10

および薬学的に許容されるその塩からなり、

式中、tは、0、1、2、または3であり、

R₃は、各々置換されていないか、またはヒドロキシル、ハロ、ハロ(C₁₋₆)アルキル、(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル、ヘテロ(C₁₋₅)シクロアルキル、フェニル、およびヘテロ(C₁₋₅)アリアルからなる群から独立して選択される1~2個の置換基で置換されている、水素、ヒドロキシル、アミノ、チオ、オキシ、(C₁₋₆)アルキル、(C₁₋₆)ハロアルキル、(C₁₋₆)シクロアルキル、および(C₁₋₆)アルコキシからなる群から選択され、

R₄は、各々置換されていないか、または各々置換されていないか、またはさらに置換されている、ヒドロキシル、クロロ、フルオロ、(C₁₋₃)アルキル、(C₁₋₃)アルコキシ、フェニル、ピリジル、およびヘテロピシクロアリアルからなる群から独立して選択される1~3個の置換基で置換されている、(C₁₋₆)アルキル、(C₁₋₆)ハロアルキル、(C₁₋₆)アルケニル、(C₄₋₆)アリアル(C₁₋₆)アルキル、ヘテロ(C₁₋₅)アリアル(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル(C₁₋₆)アルキル、ヘテロ(C₁₋₅)シクロアルキル(C₁₋₆)アルキル、C₄₋₆アリアル(C₁₋₅)ヘテロアリアル(C₉₋₁₂)ピシクロアリアル、ヘテロ(C₄₋₁₂)ピシクロアリアル、(C₃₋₆)シクロアルキル、ヘテロ(C₁₋₅)シクロアルキルからなる群から選択され、

20

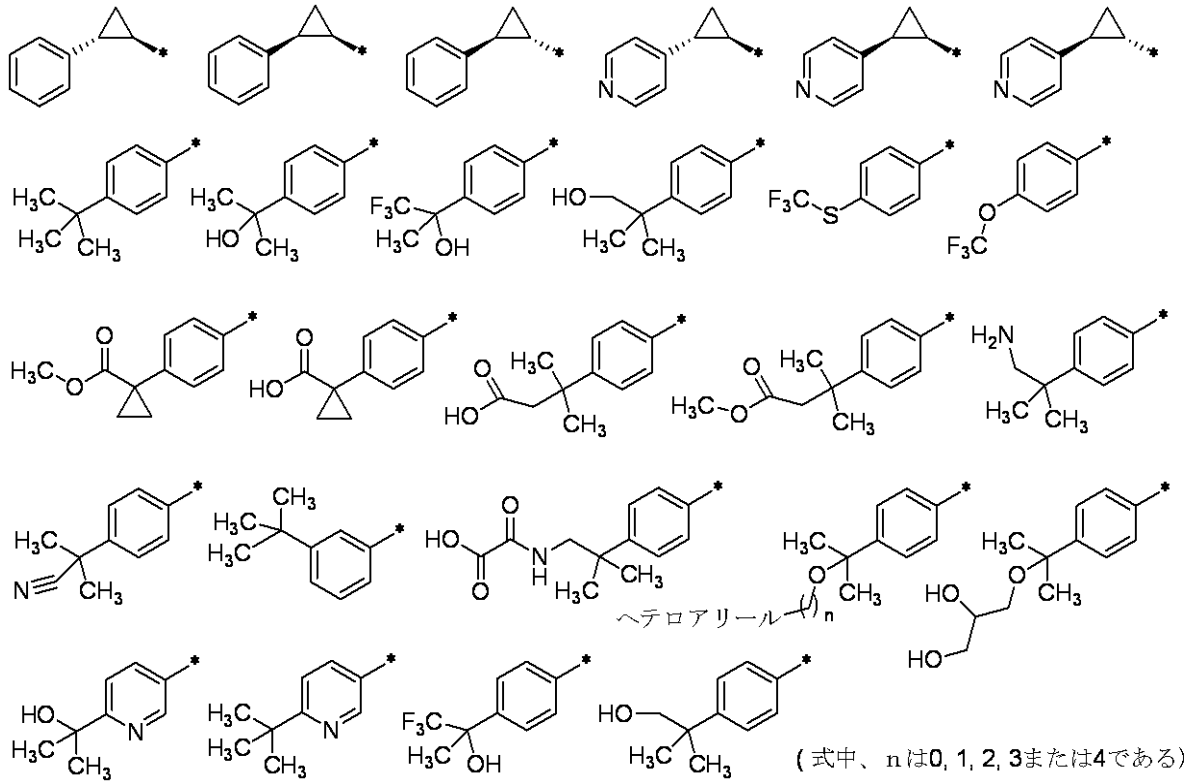
各R₃₀は、ヒドロキシ、ニトロ、ハロ、シアノ、オキソ、オキシ、(C₁₋₆)アルコキシ、(C₄₋₆)アリアルオキシ、(C₄₋₆)アリアル(C₁₋₆)アルキルオキシ、(C₁₋₆)アルキル、(C₁₋₆)ハロアルキル、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル、アミノカルボニル(C₁₋₆)アルキル、シアノアルキル、(C₁₋₆)ハロアルキルオキシ、(C₄₋₆)アリアル(C₁₋₆)アルキルオキシ、チオ、(C₁₋₆)アルキルチオ、アミノ、スルホニルアミノ、(C₁₋₆)アルキルアミノ、(C₁₋₆)アルキルスルホニルアミノ、アミド、アリアル、およびアリアル(C₁₋₆)アルキル、(C₁₋₆)アルキルカルボニル、(C₁₋₆)アルキルオキシカルボニル、カルボキサミド、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、ならびにスルホニル、(C₁₋₆)アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される。

30

【0203】

本発明の化合物のすぐ上の好ましい実施形態のいくつかの変形形態では、R₄は、

【化43】

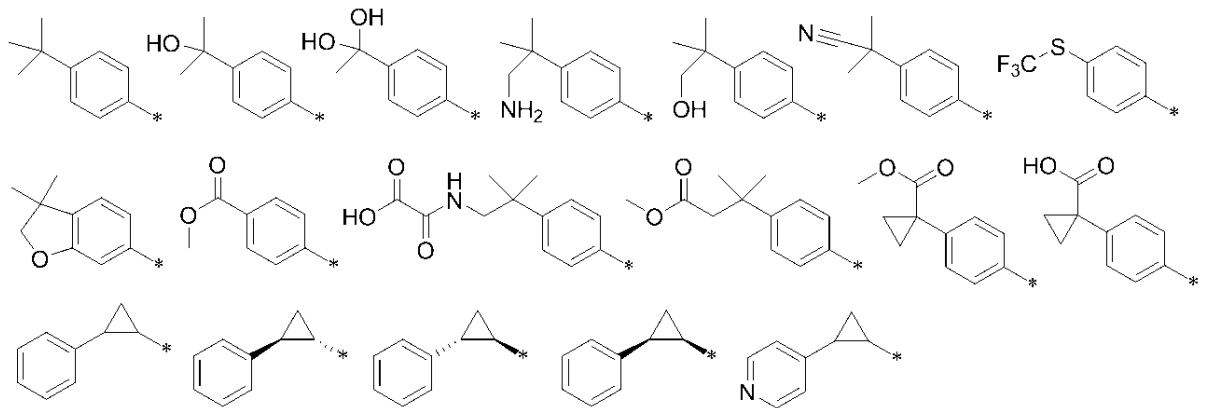


からなる群から選択される。

【0204】

他の変形形態では、 R_4 は、

【化44】



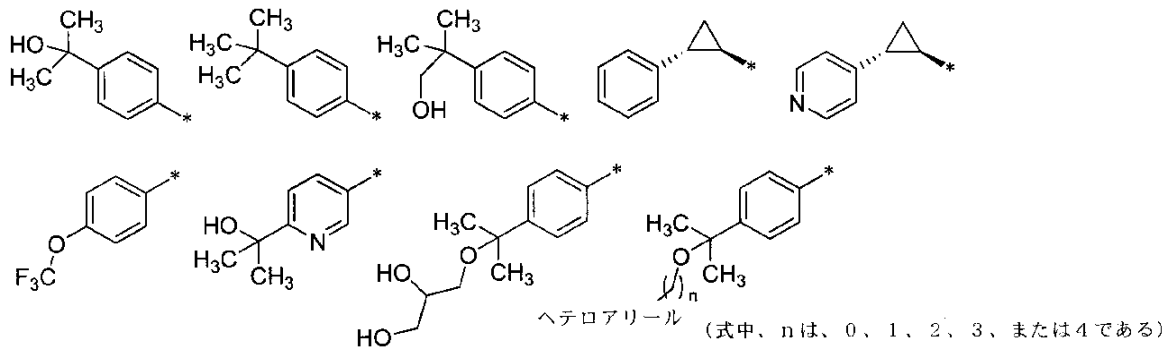
からなる群から選択される。

【0205】

さらに他の変形形態では、 R_4 は、

40

【化45】



10

からなる群から選択される。

【0206】

本発明の化合物のすぐ上の実施形態のいくつかの変形形態では、各 R_{30} は、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、フルオロ、クロロ、メチル、シアノメチル、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、イソブチル、 CF_3 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、イソプロピルオキシ、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、ベンズルオキシ、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$ モルホリニル、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、およびフェニルからなる群から独立して選択される。

20

【0207】

いくつかの他の変形形態では、 R_{30} は、ヒドロキシル、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、および $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ からなる群から選択される。さらに他の変形形態では、 t は 0 である。

【0208】

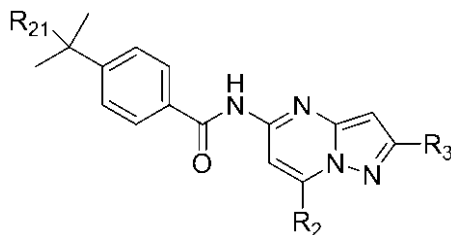
本発明の化合物の上記の実施形態および変形形態のいくつかの変形形態では、 R_3 は、各々置換されていないか、または前記 1 ~ 2 個の置換基で置換されている、水素、メチル、エチル、ペルフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、シクロプロピル、およびメトキシからなる群から選択される。他の変形形態では、 R_3 は、各々置換されていないか、または前記 1 ~ 2 個の置換基で置換されている、水素、メチル、エチル、シクロプロピル、およびメトキシからなる群から選択される。さらに他の変形形態では、 R_3 は水素である。またさらに他の変形形態では、 R_3 はメチルである。

30

【0209】

本発明の化合物の別の好ましい実施形態は、式 V :

【化46】



V

40

および薬学的に許容されるその塩からなり、

式中、 R_2 は、各々置換されていないか、または 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、アミノ、オキシ、チオ、ハロ (C_{1-10}) アルキルアミノ、(C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) アルケニル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_9 .

50

C_{1-2}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、

ここで、各々の前記 1 ~ 3 個の置換基は、各々置換されていないか、またはさらに置換されている、ヒドロキシル、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、(C_{1-6}) アルキルチオ、オキシ、アリールアルキルオキシ、オキソ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、(C_{1-6}) アルキルカルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、アミド、カルボキサミド、(C_{1-10}) アルキルアミノ、アセチルアミノ (要定義)、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、(C_{1-6}) アルキルスルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) アザアルキル、(C_{1-10}) オキサアルキル、(C_{1-10}) オキソアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から独立して選択され、

R_3 は、各々置換されていないか、またはヒドロキシル、ハロ、ハロ (C_{1-6}) アルキル、(C_{1-6}) アルキル、(C_{3-6}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{1-5}) シクロアルキル、フェニル、およびヘテロ (C_{1-5}) アリールからなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている、水素、ヒドロキシル、アミノ、チオ、オキシ、(C_{1-6}) アルキル、(C_{1-6}) ハロアルキル、(C_{1-6}) シクロアルキル、および (C_{1-6}) アルコキシからなる群から選択され、

R_{21} は、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、シアノ、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nNHC(O)C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OH$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OCH_3$ 、(C_{1-4}) アルキル、ハロ (C_{1-4}) アルキル、 $-(CH_2)_nCN$ 、 $-(CH_2)_nCONH_2$ 、 $-(CH_2)_n$ アリール、 $-(CH_2)_n$ ヘテロアリール、 $-O(CH_2)_n$ アリール、 $-O(CH_2)_n$ ヘテロアリール、および $-O(CH_2)_nCH(OH)CH_2OH$ (式中、 n は、0、1、2、3、または 4 である) からなる群から選択される。

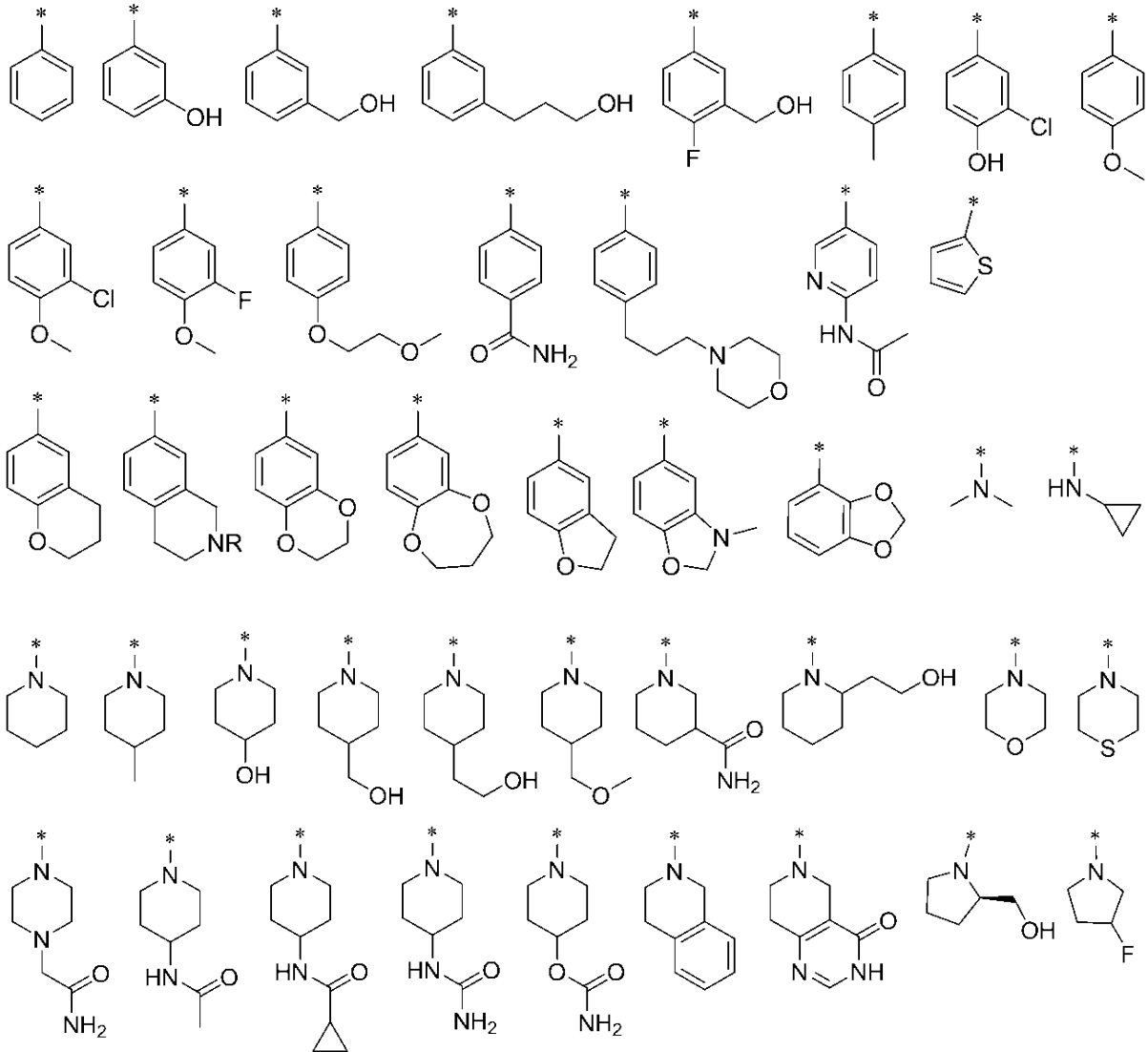
【0210】

すぐ上の実施形態のいくつかの変形形態では、 R_{21} は、シアノ、ヒドロキシル、メチル、ペルフルロルメチル、ヒドロキシルメチル、 $-CH_2NH_2$ 、 $-(CH_2)NHC(O)C(O)OH$ 、 $-(CH_2)C(O)OH$ 、 $-(CH_2)C(O)OCH_3$ 、 $-O(CH_2)_n$ ヘテロアリール (式中、 n は 1 または 2 である)、および $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ からなる群から選択される。他の変形形態では、 R_{21} は OH である。さらに別の変形形態では、 R_{21} はメチルである。

【0211】

本発明の化合物のすぐ上の実施形態および変形形態のいくつかの変形形態では、 R_2 は

【化47】



10

20

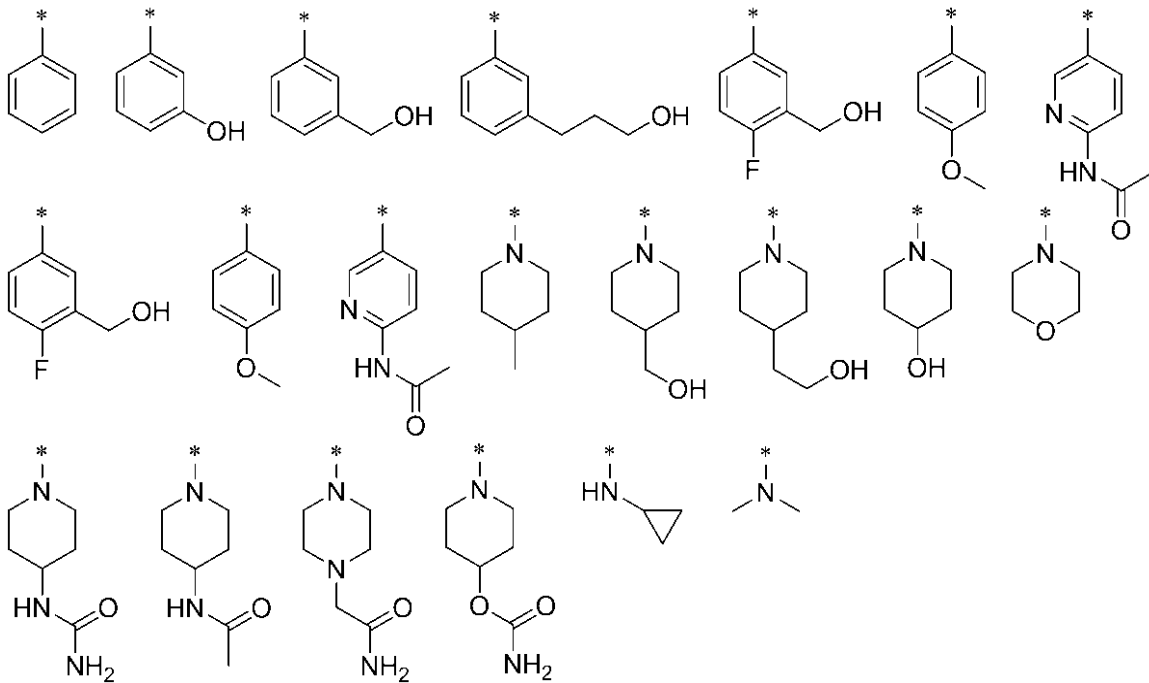
30

からなる群から選択される。

【0212】

他の変形形態では、 R_2 は、

【化48】



10

からなる群から選択される。

20

【0213】

さらに他の変形形態では、 R_2 は非置換モルホリニルである。

【0214】

またさらに他の変形形態では、 R_2 は非置換フェニルである。

【0215】

本発明の化合物の上記の実施形態および変形形態のいくつかの変形形態では、 R_3 は、各々置換されていないか、またはヒドロキシル、ハロ、ハロ(C_{1-6})アルキル、(C_{1-6})アルキル、(C_{3-6})シクロアルキル、ヘテロ(C_{1-5})シクロアルキル、フェニル、およびヘテロ(C_{1-5})アリールからなる群から各々独立して選択される1~2個の置換基で置換されている、水素、(C_{1-6})アルキル、(C_{1-6})ハロアルキル、(C_{1-6})シクロアルキル、および(C_{1-6})アルコキシからなる群から選択される。いくつかの他の変形形態では、 R_3 は、各々置換されていないか、または前記1~2個の置換基で置換されている、水素、メチル、エチル、ペルフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、シクロプロピル、およびメトキシからなる群から選択される。他の変形形態では、 R_3 は、各々置換されていないか、または前記1~2個の置換基で置換されている、水素、メチル、エチル、シクロプロピル、およびメトキシからなる群から選択される。さらに他の変形形態では、 R_3 は水素である。またさらに他の変形形態では、 R_3 はメチルである。

30

【0216】

本発明による化合物、および薬学的に許容されるその塩の特定の例として、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：

40

4-tert-ブチル-N-(7-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

4-tert-ブチル-N-(7-(チオフェン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

4-tert-ブチル-N-(7-(チオフェン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

4-tert-ブチル-N-(7-(4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

4-tert-ブチル-N-(7-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

50

- N-(7-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
- N-(7-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
- 4-tert-ブチル-N-(7-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
- 4-tert-ブチル-N-(7-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
- 4-tert-ブチル-N-(7-(3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
- 4-tert-ブチル-N-(7-(3-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
- N-(7-(3-アセチルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド;
- 4-tert-ブチル-N-(7-(6-メトキシピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
- N-(7-(6-アセトアミドピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド;
- 4-tert-ブチル-N-(7-(3-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
- 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
- 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-(メチルスルホンアミド)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
- N-(7-(フラン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
- 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
- 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-p-トリルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
- N-(7-(3-(シアノメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
- N-(7-(4-カルバモイルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
- 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-(メチルチオ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
- 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(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-5-イル)ベンズアミド;
- N-(7-(3-アセトアミドフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
- エチル2-(3-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェノキシ)アセテート;
- 2-(3-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェノキシ)酢酸;
- 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-(メトキシメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
- 4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
- 4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-N-(7-(3-(ヒドロキシメチル

10

20

30

40

50

-)フェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-N-(7-(3-(メトキシメチル)フェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-[7-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル]ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-[7-(4-tert-ブチルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル]ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-{7-[3-(シアノメチル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(フラン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-p-トリルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(4-シアノフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(3,5-ジメチルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(4-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(2-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(4-カルバモイルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(4-(メチルチオ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 N-(7-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(2,4-ジメトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(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-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-o-トリルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(2-(ヒドロキシメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 N-(7-(2-アセトアミドフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド;
 N-(7-(ピフェニル-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(2-(メチルスルホンアミド)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(2-メトキシピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(ナフタレン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(3-ニトロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジ

10

20

30

40

50

- ン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(4-ニトロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(3,4-ジフルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(4-sec-ブチルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(イソキノリン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(4-イソブチル3-ニトロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(2-ホルミルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-(3-(メチルスルホンアミド)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 N-(7-(1-ベンジル-1H-ピラゾール4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド;
 N-(7-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 4-tert-ブチル-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド、トリフルオロアセテート塩;
 4-tert-ブチル-N-(7-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 (S)-N-(7-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 R)-N-(7-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 (R)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 (S)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 N-(7-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 N-(7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 N-(7-(2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;および
 (S)-4-tert-ブチル-N-(7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド。

【0217】

本発明による化合物および薬学的に許容されるその塩の特定の例として、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない:

- (R)-N-(7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 (R)-4-tert-ブチル-N-(7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 (S)-N-(7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;

N-(7-(6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(2-メチルピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド。

【0218】

本発明による化合物および薬学的に許容されるその塩の特定の例として、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない:

- 1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
- 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-メチルピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド; 10
- (R)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
- (R)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-3-カルボン酸;
- (S)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
- (S)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-3-カルボン酸; 20
- 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
- N-(7-(シクロプロピルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
- 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-オキソ-3,4,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
- 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
- N-(7-(5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド; 30
- (S)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド;
- 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(5-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
- 4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
- (S)-4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-N-(7-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド; 40
- (R)-エチル1-(5-(4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)ベンズアミド)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-3-カルボキシレート;
- 4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-N-(7-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
- 4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-オキソ-3,4,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
- 4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド; 50

(R)-4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-N-(7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-N-(7-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

1-(5-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(オクタヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(4-フェネチルピペラジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

(S)-4-tert-ブチル-N-(7-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

1-(5-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド;

N-(7-(3-アセトアミドピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

1-(5-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-3-カルボン酸;

4-tert-ブチル-N-(7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

(R)-N-(7-(3-アセトアミドピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド;

N-(7-(1H-イミダゾール1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド;

N-(7-(1H-1,2,4-トリアゾール1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-4(5H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

10

20

30

40

50

(E)-4-tert-ブチル-N-(7-(2-シクロヘキシルビニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(ジメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド、トリフルオロアセテート塩;

N-(7-(ベンジル(2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド;

4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(メチル(フェネチル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-[7-(シクロプロピルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル]ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-{7-[(4-メトキシベンジル)アミノ]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-{7-[(1-メチル-1-フェニルエチル)アミノ]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-[7-(フェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル]ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(イソブチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(ブチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(tert-ブチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(シクロペンチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(フラン-2-イルメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

N-(7-(2-アセトアミドエチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(2-イソプロピルエチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(3-(メチルチオ)プロピルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

N-(7-(ベンジルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(シクロヘキシルメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(フェネチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

N-(7-(3-アミノ-3-オキソプロピルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(3-フルオロベンジルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(2,3-ジヒドロ-1H-イデン-2-イルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(4-ヒドロキシフェネチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(2-フェノキシエチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

10

20

30

40

50

4-tert-ブチル-N-(7-(3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド; および
N-(7-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソ-ル-5-イルメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド。

【0219】

本発明による化合物および薬学的に許容されるその塩の特定の例として、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない:

N-(7-(2-(1H-インド-ル-3-イル)エチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(3,4-ジメトキシフェネチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(4-スルファモイルベンジルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

N-(7-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(2-メトキシエチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(ペンタン-3-イルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

N-(7-(2-アミノ-2-オキソエチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(3-メチルベンジルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(ピリジン-3-イルメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(2-(ピリジン-2-イル)エチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(5-メチルピラジン-2-イル)メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

N-(7-(3-(1H-イミダゾール1-イル)プロピルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド;

N-(7-(2-(1H-イミダゾール5-イル)エチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド;

(S)-メチル2-(5-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イルアミノ)-3-(1H-イミダゾール5-イル)プロパノエート;

4-tert-ブチル-N-(7-(2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(ピリジン-2-イルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(ピリジン-3-イルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-tert-ブチル-N-(7-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

2-メチル-7-p-トリルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン;

10

20

30

40

50

- (3-(5-アミノ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェニル)メタノール;
- 7-p-トリルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン;
- 7-(チオフエン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン;
- 7-(5-メチルチオフエン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン;
- N-(5-(5-アミノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド;
- (3-(5-アミノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェニル)メタノール;
- N-(7-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド; 10
- N-(7-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
- 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
- (E)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-スチリルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
- 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(チオフエン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
- N-(7-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド; 20
- 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(2-メチルピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
- N-(7-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
- 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-オキソピペラジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
- 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-オキソピペラジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
- 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-メチル-4-オキソピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド; 30
- N-(7-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
- N-(7-(4-ホルミルピペラジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
- (S)-N-(7-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
- (R)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
- (R)-N-(7-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド; 40
- N-(7-(2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
- 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
- N-(7-(2,6-ジメチルモルホリノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
- N-(7-(3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
- N-(7-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリ 50

- ミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-メトキシピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 (R)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 N-(7-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソ-ル-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-オキソ-3,4,7,8-テートラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-チオモルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-[5-({[4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル]チオモルホリン-1-イウム-1-オレート;
 N-[7-(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル]-4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ベンズアミド;
 N-(7-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 N-(7-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 N-(7-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 N-(2-メチル-7-(4-オキソ-3,4,7,8-テートラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド);
 N-(2-シクロプロピル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 N-(2-シクロプロピル-7-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 N-(2-シクロプロピル-7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 N-(2-シクロプロピル-7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;
 メチル 4-(7-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)ベンゾエート;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド; および
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-メトキシフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-モルホリノ-2-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-(メトキシメチル)ピペリジン

-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

N-(7-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;およびメチル 4-(7-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)ベンゾエート。

【0220】

本発明による化合物の特定の例としては、以下のものも挙げられるが、これらに限定されない:

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-4-カルボン酸;

N-(2-エチル-7-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;

N-(2-エチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

N-(2-エチル-7-ホルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;

N-(7-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソ-ル-5-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;

N-(7-(4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;

N-(7-(4-ホルミル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;

N-(7-(4-アセチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

N-(7-(4-アセチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;

メチル1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート;

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-メトキシフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

N-(7-(4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

N-(7-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソ-ル-5-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリ

10

20

30

40

50

- ミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；
 1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-4-カルボン酸；
 メチル1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート；
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-(フェニルチオ)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-(フェニルスルホニル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-(フェニルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；
 N-(7-(4-(N,N-ジメチルスルファモイル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-(プロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-(メチルスルホニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(1,2,3,4-テートラヒドロイソキノリン-7-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド、トリフルオロアセテート塩；
 1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド；
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-メチルピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(1,4-オキサゼパン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；
 N-(7-(4-ホルミル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；
 N-(7-(4-アセチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；
 (S)-N-(7-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；
 N-エチル-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド；
 1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド；
 1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド；
 N-(7-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソ-ル-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；
 N-(7-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(1,2,3,4-テートラヒドロイソキノリン-7-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズア

ミド；

1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド；

1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-N-イソプロピルピペリジン-4-カルボキサミド；

(R)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-N-メチルピペリジン-3-カルボキサミド；

(R)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-N-メチルピペリジン-3-カルボキサミド；

R)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-3-カルボキサミド；

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-フェノキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

(R)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-N-イソプロピルピペリジン-3-カルボキサミド；

N-(7-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；

N-(7-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；

N-(7-(2,3-ジヒドロベンゾ[*b*][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；

N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンズアミド；

(E)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-スチリルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

(E)-N-(7-(4-フルオロスチリル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；

(E)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-メトキシスチリル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

N-(7-(4-アセトアミドピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；

(R)-N-エチル-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド；

N-(7-(4-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；

N-(7-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；

4-(フラン-3-イル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

メチル1-(4-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)フェニル)シクロプロパンカルボキシレート；

N-(7-ブトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；

メチル1-(4-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)フェニル)シクロプロパンカルボキシレート；

1-(4-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)フェニル)シクロプロパンカルボン酸；

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド；

10

20

30

40

50

N-(7-(5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;

N-(7-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;

N-(7-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキサピン-7-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;

N-(7-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソ-ル-5-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;

10

N-(7-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド;

N-(7-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-イソプロピルフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;

20

(S)-N-(7-(3-アセトアミドピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;

(R)-N-(7-(3-アセトアミドピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド; および

N-(7-(S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド。

【0221】

本発明による化合物の特定の例としては、以下のものがさらに挙げられるが、これらに限定されない:

N-(7-(R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド;

30

N-(7-(4-メトキシフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド;

(S)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-N-メチルピペリジン-3-カルボキサミド;

(S)-N-(7-(3-アセトアミドピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;

(S)-N-(7-(3-アミノピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド、トリフルオロアセテート塩;

40

(R)-N-(7-(3-アセトアミドピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;

N-(7-(4-クロロフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;

N-(7-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド;

(R)-N-(7-(3-アミノピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド、トリフルオロアセテート塩;

5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,

50

- 5 - a] ピリミジン-5-イル) ピコリンアミド ;
 N-(7-(5-クロロチオフェン-2-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド ;
 N-(7-(4-アセトアミドピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド ;
 N-(7-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド ;
 N-(7-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド ;
 6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ニコチンアミド ;
 6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ニコチンアミド ;
 (R)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-N-メチルピペリジン-3-カルボキサミド ;
 N-(7-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド ;
 N-(7-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド ;
 N-(7-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド ;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド ;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド ;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-プロピオンアミドピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド ;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-ウレイドピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド ;
 N-(7-(4-(2-アミノ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド ;
 N-(7-(ベンゾフラン-5-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド ;
 N-(7-(3-(ジメチルアミノ)フェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド ;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド ;
 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド ;
 3,3-ジメチルN-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-カルボキサミド ;
 N-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-(ピリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド ;
 N-(7-(4-(シクロプロパンカルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド ;
 4-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド ;

- 4 - (1 - アミノ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - N - (2 - メチル - 7 - フェニルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) ベンズアミド ;
- 2 - (2 - メチル - 2 - (4 - (2 - メチル - 7 - フェニルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イルカルバモイル) フェニル) プロピルアミノ) - 2 - オキソ酢酸 ;
- N - (7 - (4 - アセトアミドピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;
- N - (2 - メチル - 7 - (4 - ウレイドピペリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) シクロプロパンカルボキサミド ;
- 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - N - (7 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) ニコチンアミド、トリフルオロアセテート塩 ; 10
- N - (7 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソ - ル - 5 - イル) - 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ニコチンアミド、トリフルオロアセテート塩 ;
- N - (7 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ニコチンアミド、トリフルオロアセテート塩 ;
- N - (7 - (4 - アセトアミドピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ニコチンアミド、トリフルオロアセテート塩 ; 20
- 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - N - (2 - メチル - 7 - (4 - ウレイドピペリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) ニコチンアミド、トリフルオロアセテート塩 ;
- N - (7 - (4 - (2 - アミノ - 2 - オキソエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ベンズアミド、トリフルオロアセテート塩 ;
- N - (7 - (4 - (2 - アミノ - 2 - オキソエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ベンズアミド、トリフルオロアセテート塩 ;
- メチル 3 - メチル - 3 - (4 - (2 - メチル - 7 - フェニルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イルカルバモイル) フェニル) ブタノエート ; 30
- (1 S , 2 S) - N - (2 - メチル - 7 - フェニルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - 2 - フェニルシクロプロパンカルボキサミド ;
- (1 R , 2 R) - N - (2 - メチル - 7 - フェニルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - 2 - フェニルシクロプロパンカルボキサミド ;
- (1 R , 2 S) - N - (2 - メチル - 7 - フェニルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - 2 - フェニルシクロプロパンカルボキサミド ;
- N - (7 - (4 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ベンズアミド ;
- N - (2 - メチル - 7 - モルホリノピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンズアミド ; 40
- N - (2 - ヒドロキシアエチル) - 1 - (5 - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ベンズアミド) - 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イル) ピペリジン - 3 - カルボキサミド ;
- N - (7 - (6 - エトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ベンズアミド ;
- 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - N - (7 - (6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イル) - 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) ベンズアミド ;
- N - (7 - (6 - (シクロプロピルメトキシ) ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ベンズアミド 50

- ;
- N-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(トリフルオロメチルチオ)ベンズアミド;
 (1R,2R)-N-(7-(4-アセトアミドピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド;
 (1R,2R)-N-(2-メチル-7-(4-ウレイドピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド;
 (1S,2S)-N-(7-(4-アセトアミドピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド;
 2-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド;
 cis-2-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド;
 N-(7-(4-アセトアミドピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロパンカルボキサミド;
 2-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メチル-7-(4-ウレイドピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド;
 N-(2-メチル-7-(4-ウレイドピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド;
 N-(7-(4-(2-アミノ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド;
 N-(7-(4-アセトアミドピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド;および
 N-(7-(4-アセトアミドピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-(ピリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド。

【0222】

本発明による化合物の特定の例としては、以下のものがさらに挙げられるが、これらに限定されない:

- N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド;
 N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)イソブチルアミド;
 N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)シクロペンタンカルボキサミド;
 3-(メチルチオ)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)プロパンアミド;
 3,3,3-トリフルオロ-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)プロパンアミド;
 (E)-3-(フラン-2-イル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)アクリルアミド;
 2-シクロヘキシル-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)アセトアミド;
 N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)シンナムアミド;
 N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-3-フェニルプロパンアミド;
 2-(4-フルオロフェニル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)アセトアミド;
 N-(2-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルアミノ)-2-オキソエチル)ベンズアミド;
 3-(1H-インドル-3-イル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)プロパンアミド;

- N-(3-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルアミノ)-3-オキソプロピル)ベンズアミド;
- 3-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)プロパンアミド;
- 2-(ピフェニル-4-イル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)アセトアミド;
- N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2,2-ジフェニルアセトアミド;
- tert-ブチル4-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート;
- N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)シクロブタンカルボキサミド;
- N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピバルアミド;
- 3-メトキシN-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)プロパンアミド;
- 2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)プロパンアミド;
- N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-オキソペンタンアミド;
- N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ヘプタンアミド;
- N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェノキシアセトアミド;
- trans-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド;
- (E)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)アクリルアミド;
- (E)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)アクリルアミド;
- N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパンアミド;
- N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ヘックス-5-エンアミド;
- 4-シアノ-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
- 2,4-ジフルオロ-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
- N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-1H-インド-ル-2-カルボキサミド;
- N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-1H-インド-ル-6-カルボキサミド;
- N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-1-ナフタミド;
- メチル 4-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)ベンゾエート;
- N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピフェニル-4-カルボキサミド;
- 2,4-ジメチルN-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド;
- 1-ヒドロキシ-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-ナフタミド;
- 4-メチル-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズア

10

20

30

40

50

- ミド ;
 3-メチル-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズア
 ミド ;
 2-メトキシN-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズア
 ミド ;
 N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-ナフタミド ;
 4-ブロモ-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズア
 ミド ;
 N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-1H-イミダゾール-
 4-カルボキサミド ; 10
 N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ニコチンアミド ;
 N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピコリンアミド ;
 N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピラジン-2-カルボ
 キキサミド ;
 (E)-3-(1H-イミダゾール4-イル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]
 ピリミジン-5-イル)アクリルアミド ;
 N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-3-(ピリジン-3-
 イル)プロパンアミド ;
 4-(ジメチルアミノ)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イ
 ル)ブタンアミド ; 20
 N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)キノリン-2-カルボ
 キキサミド ;
 N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)イソキノリン-1-カル
 ボキサミド ;
 1-(3-プロモフェニル)-3,5-ジメチルN-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]
]ピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド ;
 N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-1-((3-オキソ-
 3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-8-イル)メチル)ピペリジ
 ン-3-カルボキサミド ;
 N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-3-(ピリジン-2-
 イルアミノ)プロパンアミド ; 30
 N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-3-(3-スルファモ
 イルフェニルアミノ)プロパンアミド ;
 ジエチル4-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル
)ベンジルホスフエート ;
 tert-ブチル4-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバ
 モイル)ベンジルカルバメート ;
 N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(チオフェン-2
 -イル)ベンズアミド ;
 4-(5-メチル-1H-テトラゾール1-イル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5
 -a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド ; 40
 N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(オキサゾール
 5-イル)ベンズアミド ;
 4-モルホリノ-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベン
 ズアミド ;
 4-(1H-イミダゾール1-イル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミ
 ジン-5-イル)ベンズアミド ;
 N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(3-オキソ-3
 ,4-ジヒドロ-2H-1,4-チアジン-5-イル)ベンズアミド ;
 N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(3-(トリフル 50

オロメチル) - 1 H-ピラゾール 1-イル) ベンズアミド ;
 2, 2-ジフルオロ-N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル)
 ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソ-ル-4-カルボキサミド ;
 4-(2-メチルチアゾール 4-イル)-N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリ
 ミジン-5-イル) ベンズアミド ;
 N, 2-ジメチルN-(4-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル
 カルバモイル) フェニル) ベンズアミド ;
 4-((2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル) -N-(7-モルホリノピラゾ
 ロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) ベンズアミド ;
 3-(1H-ベンゾ [d] イミダゾール 2-イル) -N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5
 -a] ピリミジン-5-イル) ベンズアミド ; 10
 7-メトキシ 2, 2-ジメチルN-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5
 -イル) -2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボキサミド ;
 4-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール 3-イル) -N-(7-モルホリノピラゾロ
 [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) ベンズアミド ;
 N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) -4-(1, 2, 3-チ
 アジアゾール 4-イル) ベンズアミド ;
 (E) -4-(1-(ヒドロキシイミノ) エチル) -N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5
 -a] ピリミジン-5-イル) ベンズアミド ;
 4-(フラン-2-イル) -N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イ 20
 ル) ベンズアミド ;
 4-(フラン-3-イル) -N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イ
 ル) ベンズアミド ;
 4-tert-ブチル-N-(7-(1-オキソ-チオモルホリノ) ピラゾロ [1, 5-a] ピ
 リミジン-5-イル) ベンズアミド ;
 4-tert-ブチル-N-(7-(メチル(1, 1-ジオキソ(テトラヒドロ-チオピラ
 ン-4-イル)) アミノ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) ベンズアミド ;
 4-tert-ブチル-N-(7-(メチル(2-(メチルスルホニル) エチル) アミノ) ピ
 ラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) ベンズアミド ;
 N-(7-((2-(N-アセチルスルファモイル) エチル) (メチル) アミノ) ピラゾロ 30
 [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) -4-tert-ブチルベンズアミド ;
 4-tert-ブチル-N-(7-(メチル(2-(メチルスルホンアミド) エチル) アミノ
) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) ベンズアミド ; および
 4-tert-ブチル-N-(7-(2-(メチルスルホニル) エトキシ) ピラゾロ [1, 5
 -a] ピリミジン-5-イル) ベンズアミド。

【 0 2 2 3 】

本発明の化合物は、その薬学的に許容される塩、生体加水分解可能なエステル、生体加
 水分解可能なアミド、生体加水分解可能なカルバメート、溶媒和物、水和物、またはプロ
 ドラッグの形態であり得ることに留意する。例えば、化合物は、インビボで水素などの異
 なる置換基に変換可能な置換基を任意で含む。 40

【 0 2 2 4 】

さらに、化合物は立体異性体の混合物として存在し得、または化合物は単一の立体異性
 体として存在し得ることに留意する。

【 0 2 2 5 】

その態様の別の態様では、上記の実施形態および変形形態のいずれか 1 つによる化合物
 を活性成分として含む薬学的組成物が提供される。特定の変形形態では、組成物は、経
 口投与に適した固体製剤である。別の特定の変形形態では、組成物は、経口投与に適した
 液体製剤である。さらに別の特定の変形形態では、組成物は錠剤である。さらに別の特定
 の変形形態では、組成物は非経口投与に適した液体製剤である。

【 0 2 2 6 】

本発明はまた、上記の実施形態および変形形態のいずれか1つによる化合物を含む薬学的組成物を提供し、この組成物は、経口、非経口、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、直腸内、経頬側、鼻腔内、リポソーム、吸入経路、腔内、眼内、局所送達経路（例えばカテーテルまたはステントによる）、皮下、脂肪内、関節内、および髄腔内からなる群から選択される経路による投与に適している。

【0227】

その態様のさらに別の態様では、上記の実施形態および変形形態のいずれか1つの化合物；ならびに説明書を含むキットが提供され、この説明書は、組成物を投与すべき疾患状態、組成物の保存情報、投薬情報、および組成物の投与方法に関する指示の表示からなる群から選択される1つまたは複数の情報形態を含む。特定の一変形形態では、キットは複数回投与形態の化合物を含む。

10

【0228】

その態様のさらに別の態様では、上記の実施形態および変形形態のいずれか1つの化合物、ならびに包装材料を含む製品が提供される。一変形形態では、包装材料は、化合物を収納する容器を含む。特定の一変形形態では、容器は、化合物を投与すべき疾患状態、保存情報、投薬情報、および/または化合物の投与方法に関する指示からなる群の1つまたは複数の要素を示すラベルを含む。別の変形形態では、製品は、複数回投与形態の化合物を含む。

【0229】

その態様のさらなる態様では、上記の実施形態および変形形態のいずれか1つの化合物を対象に投与することを含ま治療方法が提供される。

20

【0230】

その態様の別の態様では、ASK1を上記の実施形態および変形形態のいずれか1つの化合物と接触させることを含むASK1の阻害方法が提供される。

【0231】

その態様のさらに別の態様では、インピボでASK1を阻害するために上記の実施形態および変形形態のいずれか1つの化合物を対象内に存在させることを含むASK1を阻害方法が提供される。

【0232】

その態様のさらなる態様では、ASK1を阻害する方法であって、インピボで第2の化合物に変換される第1の化合物を対象に投与することを含み、第2の化合物がインピボでASK1を阻害し、第2の化合物が上記の実施形態および変形形態のいずれか1つによる化合物である、方法が提供される。

30

【0233】

その態様の別の態様では、ASK1が疾患状態の病状および/または症候に寄与する活性を有する疾患状態を治療する方法であって、上記の実施形態および変形形態のいずれか1つの化合物を、この疾患状態に対する治療的有効量で対象内に存在させることを含む方法が提供される。

【0234】

その態様のさらに別の態様では、ASK1が疾患状態の病状および/または症候に寄与する活性を有する疾患状態を治療する方法であって、上記の実施形態および変形形態のいずれか1つの化合物を対象に投与することを含み、化合物がこの疾患状態に対する治療的有効量で対象内に存在する、方法が提供される。

40

【0235】

その態様のさらなる態様では、ASK1が疾患状態の病状および/または症候に寄与する活性を有する疾患状態を治療する方法であって、インピボで第2の化合物に変換される第1の化合物を対象に投与することを含み、第2の化合物がインピボでASK1を阻害し、第2の化合物が上記の実施形態および変形形態のいずれか1つによる化合物である、方法が提供される。

【0236】

50

各々の上記治療方法のいくつかの変形形態では、疾患状態は、代謝性疾患、炎症性疾患、神経変性疾患、自己免疫性疾患、破壊性骨障害、感染性疾患、誘導性の炎症促進性タンパク質によって仲介される疾患および状態、脳卒中における再灌流/虚血、心肥大、呼吸器疾患、心臓発作、心筋虚血、臓器低酸素症、血管過形成、心肥大、肝虚血、肝疾患、鬱血性心不全、病的免疫応答、トロンビン誘導性の血小板凝集、消化器疾患、血液疾患、ならびに泌尿器疾患からなる群から選択される。

【0237】

各々の上記治療方法のいくつかの他の変形形態では、疾患状態は、糖尿病、2型糖尿病、糖尿病性脂質異常症、耐糖能異常（IGT）、空腹時血糖異常（IFG）、代謝性アシドーシス、ケトーシス、食欲調節、肥満、および糖尿病関連の合併症（糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症を含む）、炎症性腸疾患、クローン病、化学療法誘発性の腸炎、口腔粘膜炎、短腸症候群、腎疾患、高脂血症、動脈硬化症；高血圧症；心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、脳出血、ならびにメタボリックシンドロームからなる群から選択される。

10

【0238】

各々の上記治療方法のいくつかの他の変形形態では、疾患状態は、急性膵炎、慢性膵炎、喘息、アレルギー、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸窮迫症候群からなる群から選択される。

【0239】

各々の上記治療方法のさらにいくつかの他の変形形態では、疾患状態は、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、癲癇、発作、ハンチントン病、ポリグルタミン病、外傷性損傷、虚血性および出血性脳卒中、脳虚血、または外傷性損傷、急性低酸素症、虚血、もしくはグルタミン酸神経毒性が原因で生じる神経変性疾患（アポトーシスによる神経変性疾患を含む）からなる群から選択される。

20

【0240】

各々の上記治療方法のさらに他の変形形態では、疾患状態は、糸球体腎炎、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性胃炎、糖尿病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、アトピー性皮膚炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、多発性硬化症、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、移植片対宿主病、多発性硬化症、またはシェーグレン症候群からなる群から選択される。

30

【0241】

各々の上記治療方法のさらに他の変形形態では、疾患状態は、骨粗鬆症、骨関節炎、および多発性骨髄腫関連骨障害からなる群から選択される。

【0242】

各々の上記治療方法のまたさらに他の変形形態では、疾患状態は、敗血症、敗血性ショック、および細菌性赤痢からなる群から選択される。

【0243】

各々の上記治療方法のまたさらに他の変形形態では、疾患状態は、浮腫、無痛覚症、発熱、ならびに疼痛（例えば、神経筋痛、頭痛、癌性疼痛、歯痛、および関節炎痛）からなる群から選択される。

40

【0244】

各々の上記治療方法のまたさらに他の変形形態では、疾患状態は、脳卒中における虚血/再灌流、心臓発作、心筋虚血、臓器低酸素症、血管過形成、心肥大、肝虚血、肝疾患、鬱血性心不全、病的免疫応答（例えば、T細胞の活性化が原因で生じるもの）、およびトロンビン誘導性の血小板凝集からなる群から選択される。

【0245】

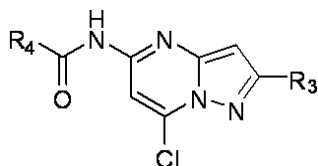
本発明の別の態様は、本発明の阻害剤の調製方法に関する。

【0246】

調製方法の一実施形態は、
式A

50

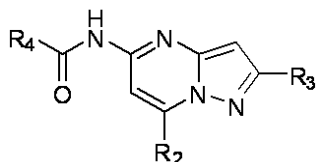
【化 49】



A

の化合物を、式 B

【化 50】



B

の反応生成物を生成する条件下で、式 $R_2B(OH)_2$ の化合物とカップリングさせることを含み、

式中、 R_2 は、各々置換されていないか、または 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、アミノ、オキシ、チオ、ハロ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-10}) アルケニル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、

ここで、前記 1 ~ 3 個の置換基の各々は、各々置換されていないか、またはさらに置換されている、ヒドロキシル、ハロ、ニトロ、シアノ、オキソ、ヒドロキシ、チオ、 (C_{1-6}) アルキルチオ、オキシ、アリールアルキルオキシ、カルボニルオキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、アミノカルボニルオキシ、カルボニル、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、アミド、カルボキサミド、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、メチルカルボニルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、 (C_{1-6}) アルキルスルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-10}) アザアルキル、 (C_{1-10}) オキサアルキル、 (C_{1-10}) オキソアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から独立して選択され、

R_3 は、各々置換されていないか、またはヒドロキシル、ハロ、ハロ (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{3-6}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{1-5}) シクロアルキル、フェニル、およびヘテロ (C_{1-5}) アリールからなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている、水素、ヒドロキシル、アミノ、チオ、オキシ、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) ハロアルキル、 (C_{1-6}) シクロアルキル、および (C_{1-6}) アルコキシからなる群から選択され、

R_4 は、各々置換されていないか、または 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、オキシ、カルボニルオキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 $(C$

10

20

30

40

50

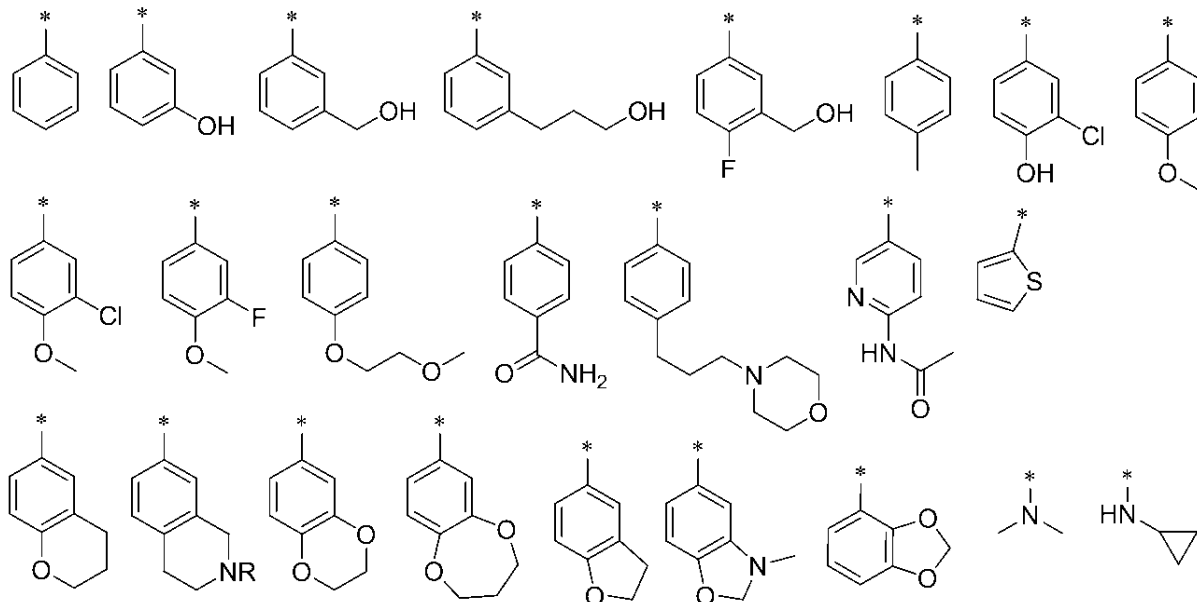
1-10) アルキルアミノ、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ(C₁₋₁₀) アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₁₀) アルキル、アリール(C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリール(C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂) ビシクロアリール(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリール(C₉₋₁₂) ビシクロアリール、およびヘテロ(C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択され、

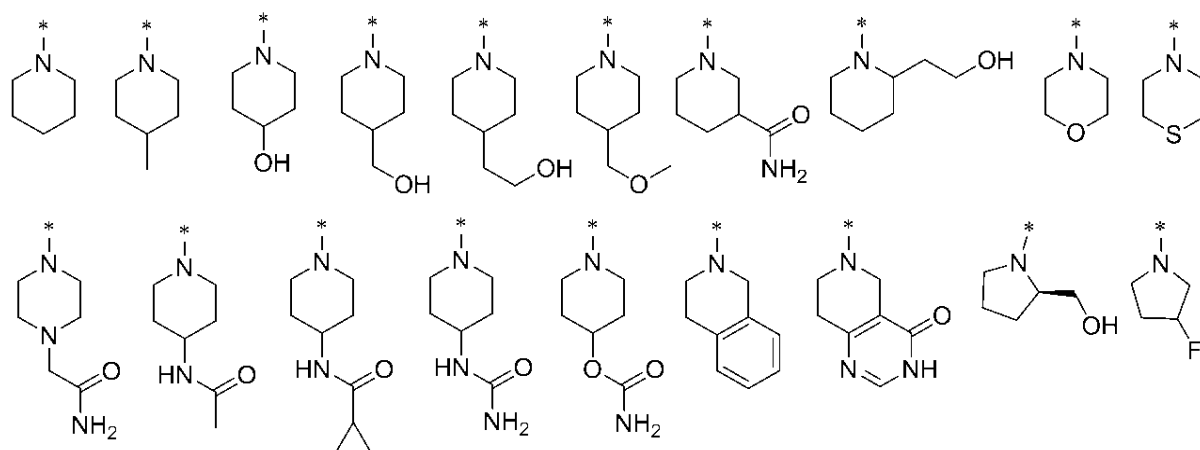
ここで、各々の前記1~3個の置換基は、各々置換されていないか、またはさらに置換されている、ハロ、ニトロ、シアノ、オキソ、チオ、メルカプト、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀) アルコキシ、(C₄₋₁₂) アリールオキシ、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、(C₁₋₁₀) アルキルオキシカルボニル(C₄₋₁₂) アリールオキシカルボニル、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリールオキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、C₁₋₁₀) アルキルアミノ、アミド、カルボキサミド、カルバモイル、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、スルファモイル、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ(C₁₋₁₀) アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀) アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀) アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀) アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀) アルキル、(C₁₋₁₀) アザアルキル、(C₁₋₁₀) オキサアルキル、(C₁₋₁₀) オキソアルキル、イミノ(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₁₀) アルキル、アリール(C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリール(C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂) ビシクロアリール(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリール(C₉₋₁₂) ビシクロアリール、およびヘテロ(C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から独立して選択される。

【0247】

本発明の調製方法の上記実施形態のいくつかの変形形態では、R₂は、

【化51】





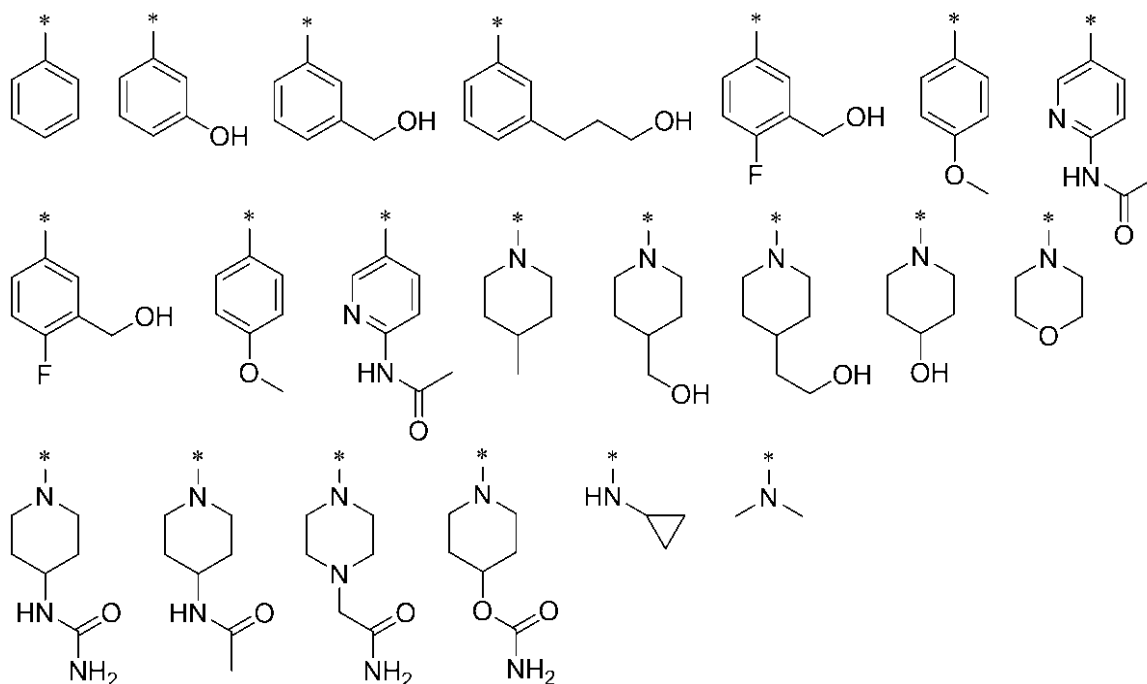
10

から群から選択される。

【0248】

他の変形形態では、 R_2 は、

【化52】



20

30

から群から選択される。

【0249】

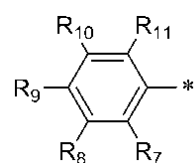
本発明の上記方法のいくつかの変形形態では、 R_3 は、各々置換されていないか、または前記1~2個の置換基で置換されている、水素、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) ハロアルキル、および (C_{1-6}) シクロアルキルからなる群から選択される。他の変形形態では、 R_3 は、水素およびメチルからなる群から選択される。

40

【0250】

本発明の上記方法のいくつかの変形形態では、 R_4 は、式：

【化53】



の非置換または置換フェニルであり、

式中、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、および R_{11} は、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、チ

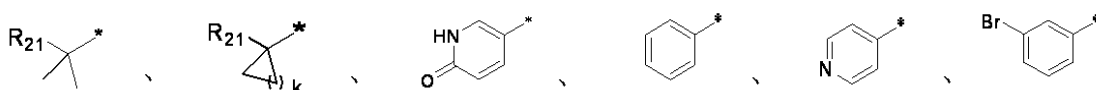
50

オ、オキシ、シアノ、(C₁₋₆)アルキル、(C₂₋₆)アルケニル、(C₂₋₆)アルキニル、ハロ(C₁₋₆)アルキル、(C₁₋₆)アルコキシ、ヒドロキシル(C₁₋₆)アルキル、ホスホニルアルキル、メルカプト、スルフィニル、スルホニル、スルファモイル、アミノ、アミド、カルボキサミド、カルバモイル、カルボニル、オキシカルボニル、カルボニルオキシ、ヘテロ(C₁₋₅)アリール、および(C₄₋₆)アリールからなる群から各々独立して選択され、かつ各々置換されていないか、または置換されており、但し、R₇、R₈、R₉、R₁₀、およびR₁₁のうちの少なくとも2つは水素である。

【0251】

他の変形形態では、R₇、R₈、R₉、R₁₀、およびR₁₁は、ヒドロキシル、ニトロ、フルオロ、クロロ、ブromo、シアノ、(C₁₋₆)アルコキシ、-OCHF₂、-OCF₃、フランニルオキシ、(C₁₋₆)アルキル、ハロ(C₁₋₆)アルキル、ヒドロキシル(C₁₋₆)アルキル、-CF₃、-CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃、-C(CH₃)(OH)CF₃、ヘテロ(C₁₋₅)アリール(C₁₋₆)アルキル、-C(CH₃)=NOH、-CH₂OCH₂CF₃、-NC(O)CH₃、-NHS(O)₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)OCH₃、-OCH(CH₃)₂、-SCF₃、-スルホニルピロリジニル、ヘテロ(C₁₋₅)アリール、ヘテロ(C₁₋₅)シクロアルキル

【化54】



からなる群から各々独立して選択され、

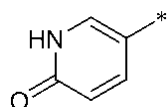
式中、kは、1、2、3、または4であり、

R₂₁は、-(CH₂)_nOH、-C(O)OH、-C(O)OCH₃、シアノ、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nNHC(O)C(O)OH、-(CH₂)_nC(O)OH、-(CH₂)_nC(O)OCH₃、(C₁₋₄)アルキル、ハロ(C₁₋₄)アルキル、-(CH₂)_nCN、-(CH₂)_nCONH₂、-(CH₂)_nアリール、-(CH₂)_nヘテロアリール、-O(CH₂)_nアリール、-O(CH₂)_nヘテロアリール、および-O(CH₂)_nCH(OH)CH₂OH(式中、nは、0、1、2、3、または4である)からなる群から選択される。いくつかの他の変形形態では、R₂₁は、メチル、ペルフルロルメチル、ヒドロキシル、ヒドロキシルメチル、シアノ、-CH₂NH₂、-(CH₂)C(O)OH、-(CH₂)NHC(O)C(O)OH、-(CH₂)C(O)OCH₃、および-O(CH₂)_nヘテロアリール(式中、nは1または2である)、ならびに-OCH₂CH(OH)CH₂OHからなる群から選択される。

【0252】

さらに他の変形形態では、R₉は、水素、tert-ブチル、-CF₃、-CH(CH₃)(OH)CF₃、-CH(OH)(CH₃)₂、-CH(CH₂OH)(CH₃)₂、-C(O)OCH₃

【化55】



およびC(OCH₂CH(OH)CH₂OH)(CH₃)₂からなる群から独立して選択され；R₇、R₈、R₁₀、およびR₁₁は、各々水素である。またさらなる変形形態では、R₉は、tert-ブチルおよび-CH(OH)(CH₃)₂からなる群から選択される。

【0253】

本発明の方法の上記実施形態のいくつかの好ましい変形形態では、R₄は、

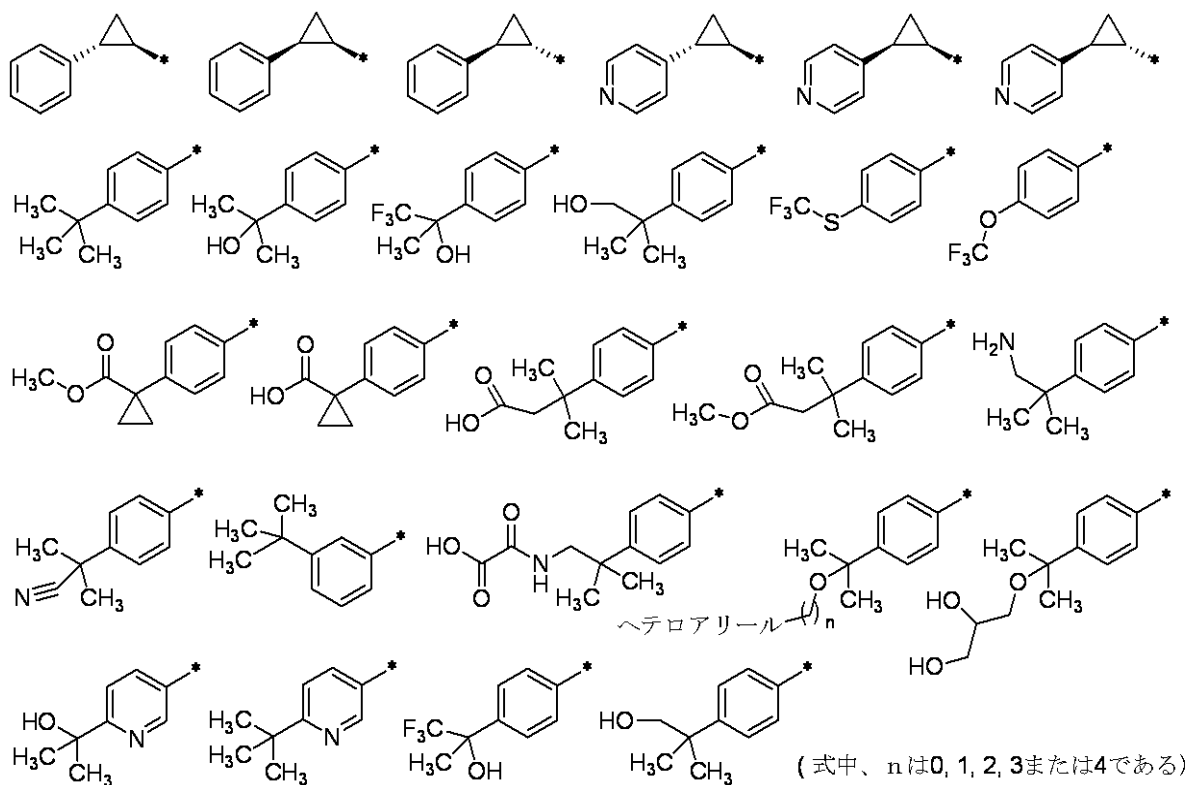
10

20

30

40

【化56】



10

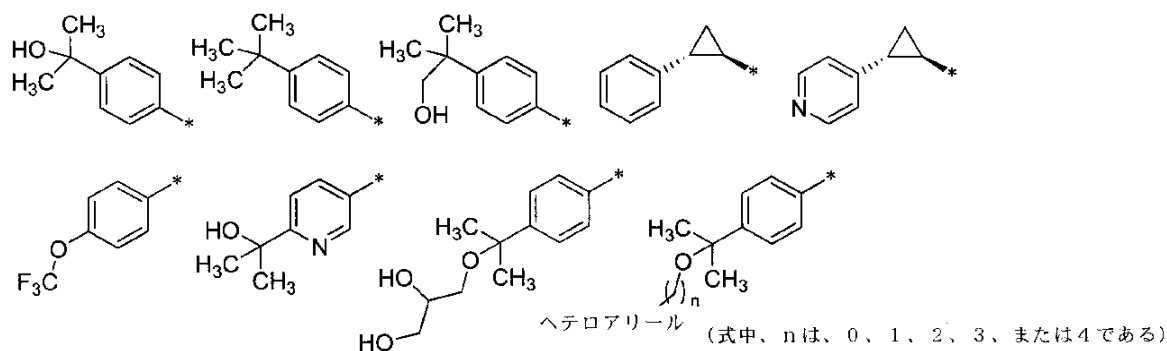
20

からなる群から選択される。

【0254】

本発明の方法の上記実施形態のいくつかの他の好ましい変形形態では、 R_4 は、

【化57】



30

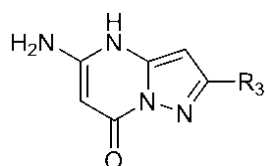
からなる群から選択される。

【0255】

本発明の別の態様は、本発明の化合物を調製するための中間体を調製する方法に関する。一実施形態では、本方法は、

式Dの化合物

【化58】



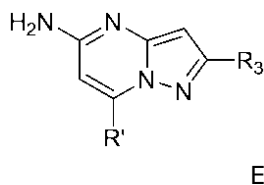
D

40

50

またはその互変異性体を、式 E の化合物

【化 59】



を生成する条件下で変換することを含み、

式中、 R_3 は、各々置換されていないか、またはヒドロキシル、ハロ、ハロ (C_{1-6}) アルキル、(C_{1-6}) アルキル、(C_{3-6}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{1-5}) シクロアルキル、フェニル、およびヘテロ (C_{1-5}) アリールからなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている、水素、ヒドロキシル、アミノ、チオ、オキシ、(C_{1-6}) アルキル、(C_{1-6}) ハロアルキル、(C_{1-6}) シクロアルキル、および (C_{1-6}) アルコキシからなる群から選択され、

R' はハロゲンからなる群から選択される。

【0256】

本方法のすぐ上の実施形態のいくつかの変形形態では、 R_3 は、各々置換されていないか、または前記 1 ~ 2 個の置換基で置換されている、水素、(C_{1-6}) アルキル、(C_{1-6}) ハロアルキル、(C_{1-6}) シクロアルキル、および (C_{1-6}) アルコキシからなる群から選択される。いくつかの他の変形形態では、 R_3 は、各々置換されていないか、または前記 1 ~ 2 個の置換基で置換されている、水素、メチル、エチル、ペルフルオロメチル、2、2、2-トリフルオロエチル、シクロプロピル、およびメトキシからなる群から選択される。さらに他の変形形態では、 R_3 は、水素およびメチルからなる群から選択される。さらに他の変形形態では、 R_3 は水素である。またさらに他の変形形態では、 R_3 はメチルである。

【0257】

本発明の方法のすぐ上の実施形態のいくつかの変形形態では、 R' はクロロである。

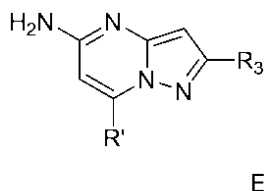
【0258】

本発明の別の態様は、新規の中間体に関する。

【0259】

一実施形態では、中間体は、式 E のもの：

【化 60】



および薬学的に許容されるその塩であり、

式中、 R_3 は、各々置換されていないか、またはヒドロキシル、ハロ、ハロ (C_{1-6}) アルキル、(C_{1-6}) アルキル、(C_{3-6}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{1-5}) シクロアルキル、フェニル、およびヘテロ (C_{1-5}) アリールからなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている、水素、ヒドロキシル、アミノ、チオ、オキシ、(C_{1-6}) アルキル、(C_{1-6}) ハロアルキル、(C_{1-6}) シクロアルキル、および (C_{1-6}) アルコキシからなる群から選択され、

R' はハロゲンからなる群から選択される。

【0260】

本発明の中間化合物のいくつかの変形形態において、他の変形形態では、 R_3 は、各々置換されていないか、または前記 1 ~ 2 個の置換基で置換されている、水素、(C_{1-6})

アルキル、(C₁₋₆)ハロアルキル、(C₁₋₆)シクロアルキル、および(C₁₋₆)アルコキシからなる群から選択される。さらに他の変形形態では、R₃は、各々置換されていないか、または前記1~2個の置換基で置換されている、水素、メチル、エチル、ペルフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、シクロプロピル、およびメトキシからなる群から選択される。さらに他の変形形態では、R₃は、水素およびメチルからなる群から選択される。またさらに他の変形形態では、R₃はメチルである。またさらに他の変形形態では、R₃は水素である。

【0261】

本発明による中間化合物の特定の例としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：

- 7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン；
- 7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン；
- 7-クロロ-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン；
- 7-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン；
- 7-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン；
- 7-クロロ-2-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン；および
- 7-クロロ-2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン。

【0262】

A S K 1 阻害剤の塩、水和物、およびプロドラッグ

本発明の化合物は、塩、水和物、およびインビオで本発明の化合物に変換されるプロドラッグの形態で存在し得、かつこれらの形態で任意に投与し得ることが認識されるべきである。例えば、本発明の化合物を、当技術分野で周知の手順に従って、様々な有機および無機の酸および塩基から得られるそれらの薬学的に許容される塩の形態に変換すること、および本発明の化合物をこれらの形態で使用することは本発明の範囲内である。

【0263】

本発明の化合物が遊離塩基形態を有する場合、化合物は、この遊離塩基形態の化合物を薬学的に許容される無機または有機の酸と反応させることによって薬学的に許容される酸付加塩、例えば、ハロゲン酸塩（例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩）；他の鉱酸およびそれらの対応する塩（例えば、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩など）；ならびにアルキルおよびモノアールスルホン酸塩（例えば、エタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、およびベンゼンスルホン酸塩）；ならびに他の有機酸およびそれらの対応する塩（例えば、酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、およびアスコルビン酸塩）として調製することができる。本発明のさらなる酸付加塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アルギニン酸塩、アスパラギン酸塩、重硫酸塩、亜硫酸水素塩、臭化物、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、カプリル酸塩、塩化物、クロロ安息香酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、リン酸二水素塩、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、フマル酸塩、ガラクトール酸（粘液酸由来）、ガラクトツロン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミコハク酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクチオン酸塩、リンゴ酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル安息香酸塩、リン酸一水素塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、オレイン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩、およびフタル酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。遊離塩基形態は、通常、それらの各塩形態とは極性溶媒中での溶解度などの物理学的特性が若干異なるが、他の点においては、これらの塩は、本発明の目的のために、それらの各遊離塩基形態と等価であることが認識されるべきである。

【0264】

本発明の化合物が遊離酸形態を有する場合、この遊離酸形態の化合物を薬学的に許容される無機または有機の塩基と反応させることによって、薬学的に許容される塩基付加塩を調製することができる。このような塩基の例としては、アルカリ金属水酸化物（水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、および水酸化リチウムを含む）；アルカリ土類金属水酸化物（例えば、水酸化バリウムおよび水酸化カルシウム）；アルカリ金属アルコキシド（例えば、カリウムエタノレートおよびナトリウムプロパノレート）；ならびに様々な有機塩基（例えば、水酸化アンモニウム、ピペリジン、ジエタノールアミン、およびN-メチルグルタミン）が挙げられる。また、本発明の化合物のアルミニウム塩も含まれる。本発明のさらなる塩基塩としては、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛の塩が挙げられるが、これらに限定されない。有機塩基塩としては、一級アミン、二級アミン、および三級アミン、置換アミン（天然の置換アミンを含む）、環状アミン、ならびに塩基性イオン交換樹脂（例えば、アルギニン、ペタイン、カフェイン、クロロプロカイン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン（ベンザチン）、ジシクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リドカイン、リジン、メグルミン、N-メチル-D-グルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミンおよびトリス-（ヒドロキシメチル）-メチルアミン（トロメタミン））が挙げられるが、これらに限定されない。遊離酸形態は、通常、それらの各塩形態とは極性溶媒中での溶解度などの物理学的特性が若干異なるが、他の点においては、これらの塩は、本発明の目的のために、それらの各遊離酸形態と等価であることが認識されるべきである。

【0265】

塩基性の窒素含有基を含む本発明の化合物は、(C₁₋₄)アルキルハライド（例えば、塩化メチル、塩化エチル、塩化イソプロピル、および塩化tert-ブチル、臭化メチル、臭化エチル、臭化イソプロピル、および臭化tert-ブチル、ならびにヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化イソプロピル、およびヨウ化tert-ブチル）；硫酸ジ(C₁₋₄)アルキル（例えば、硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、および硫酸ジアミル）；(C₁₀₋₁₈)アルキルハライド（例えば、塩化デシル、塩化ドデシル、塩化ラウリル、塩化ミリスチル、および塩化ステアリル、臭化デシル、臭化ドデシル、臭化ラウリル、臭化ミリスチル、および臭化ステアリル、ならびにヨウ化デシル、ヨウ化ドデシル、ヨウ化ラウリル、ヨウ化ミリスチル、およびヨウ化ステアリル）；ならびにアリール(C₁₋₄)アルキルハライド（例えば、塩化ベンジルおよび臭化フェネチル）のような作用物質を用いて四級化されていてもよい。このような塩により、水溶性と油溶性両方の本発明の化合物の調製が可能となる。

【0266】

本発明による化合物のN-オキシドは、当業者に公知の方法によって調製することができる。例えば、N-オキシドは、酸化されていない形態の化合物を、好適な不活性有機溶媒（例えば、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素）中、約0 で、酸化剤（例えば、トリフルオロ過酢酸、過マレイン酸、過安息香酸、過酢酸、メタ-クロロペルオキシ安息香酸など）を用いて処理することにより調製することができる。あるいは、化合物のN-オキシドは、適当な出発原料のN-オキシドから調製することができる。

【0267】

本発明による化合物のプロドラッグ誘導体は、本発明の化合物の置換基（これらは後にインピボで異なる置換基に変換される）を修飾することによって調製することができる。多くの例において、プロドラッグ自体も、本発明による化合物の範囲内に属することに留意する。例えば、プロドラッグは、化合物を、カルバミル化剤（例えば、1, 1'-アシルオキシアルキルカルボノクロリデート、パラ-ニトロフェニルカーボネートなど）または

アシル化剤と反応させることによって調製することができる。プロドラッグの製造方法のさらなる例は、Saulnierら(1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 第4巻, 1985頁に記載されている。

【0268】

本発明の化合物の保護された誘導体も製造することができる。保護基の作出およびそれらの除去に適用される技術の例は、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」第4版, John Wiley and Sons, 2007中の、P.G.M. WutsおよびT.W. Greeneに見出すことができる。

10

【0269】

本発明の化合物はまた、本発明の方法の間に、溶媒和物(例えば、水和物)として好都合に調製、または生成されてもよい。本発明の化合物の水和物は、ジオキシン、テトラヒドロフランまたはメタノールなどの有機溶媒を用いて、水性溶媒/有機溶媒の混合物からの再結晶により好都合に調製されてもよい。

【0270】

本明細書で使用される「薬学的に許容される塩」は、特にこの塩が、化合物の遊離形態または化合物の異なる塩形態と比較して、改善された薬物動態学的特性を化合物に付与する場合に、その塩の形態で利用される任意の本発明による化合物を包含することを意図している。薬学的に許容される塩形態は、以前は有していなかった望ましい薬物動態学的特性を化合物に初めに付与することもでき、化合物の体内での治療活性に関して、化合物の薬力学に良い影響を与えることさえもできる。有利に影響され得る薬物動態学的特性の例としては、化合物が細胞膜を横切って輸送される様式が挙げられ、これは結果的に化合物の吸収、分布、生体内変換および排出に、直接的に良い影響を与え得る。この薬学的組成物の投与経路は重要であり、また、様々な解剖学的、生理学的、および病理学的因子はバイオアベイラビリティに多大な影響を与え得るが、化合物の溶解度は、通常、化合物が利用した、その特定の塩形態の性質によって決まる。当業者は、化合物の水溶液が、治療対象の体内への化合物の最も速い吸収を提供し、一方で脂質溶液および懸濁液、ならびに固体投薬形態が、化合物のあまり速くない吸収をもたらすことを理解するであろう。

20

【0271】

本発明の化合物の用途

ASK1は、環境ストレスに応答して、アポトーシス促進性のp38経路とJNK経路を活性化する(Wangら. J. Biol. Chem. 1996, 271, 31607-31611; Ichijoら. Science 1997, 275, 90-94)。ASK1は、アポトーシス促進性ストレス(例えば、酸化ストレスおよびTNF)ならびに病原性ストレス(例えば、ERストレス、GPCR誘導性ROS産生、およびA誘導性ROS産生)に応答して、ASK1-p38/JNKカスケードを介してアポトーシスを誘導する。野生型または構成的活性型のASK1の過剰発現によって、ミトコンドリア依存性カパーゼ活性化を介して様々な細胞でアポトーシスが誘導される(Saitohら. EMBO J. 1998, 17: 2596-2606; Kanamotoら. Mol. Cell Biol. 2000, 20, 196-204; Hataiら. J. Biol. Chem. 2000, 275, 26576-2658)。

40

【0272】

アポトーシスは、正常な発生および組織の恒常性に不可欠な役割を果たすので、調節異常が生じると、アミロイドーシス、高コレステロール血症、糖尿病、癌、炎症性疾患、自己免疫性疾患、破壊性骨障害、感染性疾患、神経変性疾患、脳卒中における再灌流/虚血、心肥大、呼吸器疾患、代謝性疾患、消化器疾患、血液疾患、および泌尿器疾患を含むが、これらに限定されない、複数の疾患の一因となる(Thompson, Science 1995, 267, 1456-1462; YuanおよびYanker Nature 2000, 407, 802-809; Losら. Immunity 1999, 10,

50

629-639; AridorおよびBalch, Nat. Med. 1999, 5, 745-751; KopitoおよびRon, Nat. Cell Biol. 2000, 2, E207-E209; Nakagawaら. Nature 2000, 403, 98-103; Imaiら. Cell 2001, 105, 891-902; Hardingら. Mol Cell 2001, 7, 1153-1163; ならびにNishitohら. Genes Dev. 2002, 16, 1345-1355)。

【0273】

最近の研究により、ASK1が、細胞死の調節に寄与するだけでなく、サイトカイン応答、細胞分化、および自然免疫応答などの細胞運命の決定においても多様な機能を有することが明らかとなった(Matsukawaら. J Biochem. (Toyko) 2004, 136, 261-265. Sayamaら. J. Biol. Chem. 2000, 276:999-1004; Takedaら. J. Biol. Chem. 2000, 275:9805-9813; Sagastiら. Cell 2001, 105:221-232; Kimら. Science 2002, 297:623-626; Nishitohら. Genes Dev. 2002, 16:1345-1355; Matsukawaら. Nat Immunol 2005, 6, 587-592; Tobiumeら. E MBO Rep. 2001, 2:222-228; Imotoら. Diabetes 2006, 55:1197-1204)。構成的活性型のASK1は、PC12細胞における神経突起伸長を誘導する。ASK1はCaMKIIによって活性化され、それによりニューロンにおけるASK1-p38経路が活性化されるが、このことは、ASK1がシナプス可塑性において決定的な役割を果たし得ることを示唆する。さらに、TRAF6-ASK1-p38経路は、炎症性応答および自然免疫応答に不可欠な役割を果たしている(Hayakawaら. Microbes and Infection 2006, 8, 1098-1107)。ASK1は、TNF-誘導性のインスリン抵抗性の発症において役割を果たすことも示されている。野生型ASK1の過剰発現は、インスリン受容体基質(IRS)-1のセリンリン酸化を増大させ、インスリンによって刺激されるIRS-1のチロシンリン酸化を減少させて、インスリンシグナリングの低下をもたらす。Imotoら. Diabetes 2006, 55:1197-1204。

【0274】

したがって、本発明の化合物によるASK1活性の調節は、複数の疾患および状態、特に、代謝性疾患、炎症性疾患、神経変性疾患、自己免疫性疾患、破壊性骨障害、感染性疾患、誘導性の炎症促進性タンパク質によって仲介される疾患および状態、脳卒中における再灌流/虚血、心肥大、呼吸器疾患、心臓発作、心筋虚血、臓器低酸素症、血管過形成、心肥大、肝虚血、肝疾患、鬱血性心不全、病的免疫応答、トロンビン誘導性の血小板凝集、消化器疾患、血液疾患、ならびに泌尿器疾患に影響を及ぼすであろう。

【0275】

本発明の化合物によって治療または予防し得る代謝性疾患としては、糖尿病、特に、2型糖尿病、糖尿病性脂質異常症、耐糖能異常(IGT)、空腹時血糖異常(IFG)、代謝性アシドーシス、ケトーシス、食欲調節、肥満、および糖尿病関連の合併症(糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症を含む)、炎症性腸疾患、クローン病、化学療法誘発性の腸炎、口腔粘膜炎、短腸症候群、ならびに腎疾患が挙げられるが、これらに限定されない。本発明のASK1阻害剤によって仲介される状態としてはさらに、高脂血症(例えば、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、および食後高脂血症); 動脈硬化症; 高血圧症; 心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、脳出血、ならびにメタボリックシンドロームが挙げられる。

【0276】

本発明の化合物によって治療または予防し得る炎症性疾患としては、急性膵炎、慢性膵炎、喘息、アレルギー、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸窮迫症候群が挙げられるが、これらに限定されない。

【0277】

10

20

30

40

50

本発明の化合物によって治療または予防し得る神経変性疾患としては、アルツハイマー病 (Nakagawaら . Nature 2000, 403, 98-103)、パーキンソン病 (Imaiら . Cell 2001, 105, 891-902)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、癲癇、発作、ハンチントン病、ポリグルタミン病 (Nishitohら . Genes Dev. 2002, 16, 1345-1355)、外傷性損傷、虚血性および出血性脳卒中、脳虚血、または外傷性損傷、急性低酸素症、虚血、もしくはグルタミン酸神経毒性が原因で生じる神経変性疾患 (アポトーシスによる神経変性疾患を含む) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0278】

本発明の化合物によって治療または予防し得る自己免疫性疾患としては、糸球体腎炎、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性胃炎、糖尿病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、アトピー性皮膚炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、多発性硬化症、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、移植片対宿主病、多発性硬化症、またはシェーグレン症候群が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0279】

本発明の化合物によって治療または予防し得る破壊性骨障害としては、骨粗鬆症、骨関節炎、および多発性骨髄腫関連骨障害が挙げられるが、これらに限定されない。

【0280】

本発明の化合物によって治療または予防し得る感染性疾患としては、敗血症、敗血性ショック、および細菌性赤痢が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0281】

誘導性の炎症促進性タンパク質によって仲介される、本発明の化合物によって治療または予防し得る疾患および状態としては、浮腫、無痛覚症、発熱、ならびに疼痛 (例えば、神経筋痛、頭痛、癌性疼痛、歯痛、および関節炎痛) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0282】

ASK1によって仲介され、本発明の化合物によって治療または予防し得る他の状態としては、脳卒中における虚血/再灌流、心臓発作、心筋虚血、臓器低酸素症、血管過形成、心肥大、肝虚血、肝疾患、鬱血性心不全、病的免疫応答 (例えば、T細胞の活性化が原因で生じるもの)、およびトロンビン誘導性の血小板凝集が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0283】

併用療法

多種多様な治療剤が、本発明によるASK1阻害剤との相加的または相乗的な治療効果を有し得る。1つまたは複数の本発明の化合物を1つまたは複数の他の治療剤とともに含む併用療法を用いて、例えば、1) 1つもしくは複数の本発明の化合物および/または1つもしくは複数の他の治療剤の治療効果を増強すること; 2) 1つもしくは複数の本発明の化合物および/または1つもしくは複数の他の治療剤によって示される副作用を低下させること; ならびに/あるいは3) 1つもしくは複数の本発明の化合物および/または1つもしくは複数の他の治療剤の有効用量を低下させることができる。併用療法は、薬剤を同時に投与する場合だけでなく、薬剤を互いの前または後に投与する場合 (順次療法) も含むことが意図されることに留意する。

40

【0284】

本発明は、特に、本発明の化合物を1つまたは複数の他の抗糖尿病剤と組み合わせて使用することに関する。そのような他の抗糖尿病剤の例としては、タンパク質チロシンホスファターゼ (PTPアーゼ) 阻害剤、およびグルタミン-フルクトース-6-リン酸アミドトランスフェラーゼ (GFAT) 阻害剤のような、インスリンシグナリング経路の調節剤; グルコース-6-ホスファターゼ (G6Pアーゼ) 阻害剤、フルクトース-1, 6-ビスホスファターゼ (F-1, 6-BPアーゼ) 阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ (GP) 阻

50

害剤、グルカゴン受容体拮抗薬、およびホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) 阻害剤のような、肝グルコース産生の調節異常に影響を与える化合物；ピルビン酸脱水素酵素キナーゼ (PDHK) 阻害剤；インスリン感受性増強剤 (インスリン増感剤)；インスリン分泌増強剤 (インスリン分泌促進物質)； α -グルコシダーゼ阻害剤；胃内容排出の阻害剤；グルコキナーゼ活性化剤、GLP-1受容体作動薬、GLP-2受容体作動薬、UCP調節剤、RXR調節剤、GSK-3阻害剤、PPAR調節剤、メトホルミン、インスリン；ならびに β_2 -アドレナリン拮抗薬が挙げられるが、これらに限定されない。ASK1阻害剤は、このような少なくとも1つの他の抗糖尿病化合物とともに、単一用量として同時に、別々の用量として同時に、または順次 (すなわち、一方を投与した前または後にもう一方を投与する場合) のいずれかで投与し得る。

10

【0285】

本発明のASK1阻害剤と組み合わせて使用し得るPTPアーゼ阻害剤の例としては、米国特許第6,057,316号、同第6,001,867号、ならびにPCT公開WO99/58518号、WO99/58522号、WO99/46268号、WO99/46267号、WO99/46244号、WO99/46237号、WO99/46236号、およびWO99/15529号に開示されているものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0286】

本発明のASK1阻害剤と組み合わせて使用し得るGFAT阻害剤の例としては、Mol. Cell. Endocrinol. 1997, 135(1), 67-77に開示されているものが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0287】

本発明のASK1阻害剤と組み合わせて使用し得るG6Pアーゼ阻害剤の例としては、PCT公開WO00/14090号、同WO99/40062号、および同WO98/40385号、欧州特許公開EP682024号、ならびにDiabetes 1998, 47, 1630-1636に開示されているものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0288】

本発明のASK1阻害剤と組み合わせて使用し得るF-1,6-BPアーゼ阻害剤の例としては、PCT公開WO00/14095号、同WO99/47549号、同WO98/39344号、同WO98/39343号、および同WO98/39342号に開示されているものが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0289】

本発明のASK1阻害剤と組み合わせて使用し得るGP阻害剤の例としては、米国特許第5,998,463号、PCT公開WO99/26659号、同WO97/31901号、同WO96/39384号、および同WO9639385号、ならびに欧州特許公開EP978279号および同EP846464号に開示されているものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0290】

本発明のASK1阻害剤と組み合わせて使用し得るグルカゴン受容体拮抗薬の例としては、米国特許第5,880,139号および同第5,776,954号、PCT公開WO99/01423号、同WO98/22109号、同WO98/22108号、同WO98/21957号、同WO97/16442号、および同WO98/04528号に開示されているもの、ならびにBioorg. Med. Chem. Lett. 1992, 2, 915-918, J. Med. Chem. 1998, 41, 5150-5157、およびJ. Biol. Chem. 1999, 274, 8694-8697に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0291】

本発明のASK1阻害剤と組み合わせて使用し得るPEPCK阻害剤の例としては、米国特許第6,030,837号、およびMol. Biol. Diabetes 1994

50

、2、283-99に開示されているものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0292】

本発明のASK1阻害剤と組み合わせて使用し得るPDHK阻害剤の例としては、J. Med. Chem. 1999, 42, 2741-2746に開示されているものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0293】

本発明のASK1阻害剤と組み合わせて使用し得るインスリン感受性増強剤の例としては、GSK-3阻害剤、レチノイドX受容体(RXR)作動薬、-3AR作動薬、UCP調節剤、抗糖尿病性チアゾリジンジオン(グリタゾン)、非グリタゾン型PPAR作動薬、PPAR/PPAR二重作動薬、抗糖尿病性バナジウム含有化合物、およびビグアニド(例えば、メトホルミン)が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0294】

GSK-3阻害剤の例としては、PCT公開WO00/21927号および同WO97/41854号に開示されているものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0295】

RXR調節剤の例としては、米国特許第4,981,784号、同第5,071,773号、同第5,298,429号、および同第5,506,102号、ならびにPCT公開WO89/05355号、同WO91/06677号、同WO92/05447号、同WO93/11235号、同WO95/18380号、同WO94/23068号、および同WO93/23431号に開示されているものが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0296】

-3AR作動薬の例としては、CL-316,243(Lederle Laboratories)ならびに米国特許第5,705,515号ならびにPCT公開WO99/29672号、同WO98/32753号、同WO98/20005号、同WO98/09625号、同WO97/46556号、および同WO97/37646号に開示されているものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0297】

UCP調節剤の例としては、UCP-1、UCP-2、およびUCP-3の作動薬が挙げられる。UCP調節剤の例としては、Vidal-Puigら, Biochem. Biophys. Res. Commun., 1997, 235(1), 79-82に開示されているものが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0298】

抗糖尿病性のPPAR調節性チアゾリジンジオン(グリタゾン)の例としては、(S)-((3,4-ジヒドロ-2-(フェニル-メチル)-2H-1-ベンゾピラン-6-イル)メチル-チアゾリジン-2,4-ジオン(エングリタゾン)、5-{[4-(3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)-1-オキソ-プロピル)-フェニル]-メチル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(ダルグリタゾン)、5-{[4-(1-メチル-シクロヘキシル)メトキシ]-フェニル]メチル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(シグリタゾン)、5-{[4-(2-(1-インドリル)エトキシ)フェニル]メチル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(DRF2189)、5-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)-エトキシ]ベンジル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(BM-13.1246)、5-(2-ナフチルスルホニル)-チアゾリジン-2,4-ジオン(AY-31637)、ビス{4-[(2,4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)-メチル]フェニル}メタン(YM268)、5-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)-2-ヒドロキシエトキシ]-ベンジル}-チアゾリジン-2,4-ジオン(AD-5075)、5-[4-(1-フェニル-1-シクロプロパンカルボニルアミノ)-ベンジル]-チアゾリジン-2,4-ジオン(DN-108)、5-{[4-(2-(2,3-ジヒドロインド-ル-1-イル)エトキシ)フェニルメチル]-チアゾリジン-2,4-ジオン、5-[3-(4-クロロフェニル)]-2--プロピニル]-5-フェニルスルホニル}チアゾリジン-2,4-ジオン、5-[3-(4-クロロフェニル)]-2

40

50

-プロピニル]-5-(4-フルオロフェニル-スルホニル)チアゾリジン-2, 4-ジオン、5-{[4-(2-(メチル-2-ピリジニル-アミノ)-エトキシ)フェニル]メチル}-チアゾリジン-2, 4-ジオン(ロシグリタゾン)、5-{[4-(2-(5-エチル-2-ピリジニル)エトキシ)フェニル]-メチル}-チアゾリジン-2, 4-ジオン(ピオグリタゾン; アクトス(商標)という商標の下で市販されている)、5-[6-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-ナフトレン-2-イルメチル]-チアゾリジン-2, 4-ジオン(MCC555)、5-([2-(2-ナフチル)-ベンゾキサゾ-ル-5-イル]-メチル}チアゾリジン-2, 4-ジオン(T-174)、エダグリタゾン(BM-13-1258)、リボグリタゾン(CS-011)、および5-(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)-2-メトキシ-N-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)ベンズアミド(KRP297)が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0299】

非グリタゾン型PPAR 作動薬の例としては、N-(2-ベンゾイルフェニル)-L-チロシン類似体(例えば、GI-262570、レグリキサン(JTT501)、およびFK-614)ならびにメタグリダセン(MBX-102)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0300】

PPAR / PPAR 二重作動薬の例としては、-[オキソキナゾリニルアルコキシ)フェニル]アルカノエートおよびその類似体(PCT公開WO99/08501号およびDiabetes 2000, 49(5), 759-767に記載されているものを含む); テサグリタザール、ムラグリタザール、ならびにナベグリタザールが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0301】

抗糖尿病性バナジウム含有化合物の例としては、米国特許第5, 866, 563号に開示されているものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0302】

メトホルミン(ジメチルジグアニド)およびその塩酸塩は、グルコファージ(商標)という商標の下で市販されている。

【0303】

インスリン分泌増強剤の例としては、グルカゴン受容体拮抗薬(上記)、スルホニル尿素誘導体、インクレチンホルモンまたはその模倣体、特にグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)またはGLP-1作動薬、細胞イミダゾリン受容体拮抗薬、ならびに抗糖尿病性フェニル酢酸誘導体、抗糖尿病性D-フェニルアラニン誘導体、およびミチグリニドならびに薬学的に許容されるそれらの塩のような、短時間作用型インスリン分泌促進物質が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0304】

スルホニル尿素誘導体の例としては、グリソキセピド、グリブリド、グリベンクラミド、アセトヘキサミド、クロロプロパミド、グリボルヌリド、トルブタミド、トラザミド、グリピジド、カルブタミド、グリキドン、グリヘキサミド、フェンブタミド、トルシクラミド; グリメピリドおよびグリクラジドが挙げられるが、これらに限定されない。トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、グリボルヌリド、グリキドン、グリソキセピド、およびグリメピリドは、それぞれ、ラスチノンヘキスト(商標)、アズグルコン(商標)、ダイアマイクロント(商標)、グルボリド(商標)、グルレノーム(商標)、プロ-ジアパン(商標)、およびアマリール(商標)という商標の下で市販されている形態で投与することができる。

40

【0305】

GLP-1作動薬の例としては、米国特許第5, 120, 712号、同第5, 118, 666号、および同第5, 512, 549号、ならびにPCT公開WO91/11457号に開示されているものが挙げられるが、これらに限定されない。特に、GLP-1作動薬としては、GLP-1(7-36)NH₂分子の37位においてArg³⁶のカルボキシ末

50

端アミド官能基がGlyで置換されているGLP-1(7-37)のような化合物、ならびにGLN⁹-GLP-1(7-37)、D-GLN⁹-GLP-1(7-37)、アセチルLYS⁹-GLP-1(7-37)、LYS¹⁸-GLP-1(7-37)、特に、GLP-1(7-37)OH、VAL⁸-GLP-1(7-37)、GLY⁸-GLP-1(7-37)、THR⁸-GLP-1(7-37)、GLP-1(7-37)、および4-イミダゾプロピオニル-GLP-1をはじめとする、その変異体および類似体が挙げられる。

【0306】

GLP-1作動薬の1つの特定の例は、バイエッタ(商標)という商標の下で市販されている、39アミノ酸ペプチドアミドのエキセンダチド(Exendatide)である。エキセンダチド(Extendatide)の実験式は、C₁₈₄H₂₈₂N₅₀O₆₀Sであり、分子量は4186.6ダルトンである。エキセンダチドのアミノ酸配列は、以下の通りである：H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂。

10

【0307】

グルカゴン様ペプチド-2(GLP-2)またはGLP-2作動薬の例としては、米国特許第7,056,886号、ならびにPCT公開WO00/53208号、同WO01/49314号、および同WO03/099854号に開示されているものが挙げられるが、これらに限定されない。GLP-2作動薬の1つの特定の例は、39アミノ酸ペプチドアミドの、テズグルチド(TEDUGLUTIDE)(商標)(NPS Pharmaceuticals, Inc.)である。

20

【0308】

細胞イミダゾリン受容体拮抗薬の例としては、PCT公開WO00/78726号、およびJ. Pharmacol. Exp. Ther. 1996, 278, 82-89に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0309】

糖尿病性フェニル酢酸誘導体の一例は、レパグリニドおよび薬学的に許容されるその塩である。

【0310】

抗糖尿病性D-フェニルアラニン誘導体の例としては、ナテグリニド(N-[trans 4-イソプロピルシクロヘキシル]-カルボニル]-D-フェニルアラニン、EP196222、およびEP526171)ならびにレパグリニド((S)-2-エトキシ-4-{2-[[3-メチル-1-[2-(1-ピペリジニル)フェニル]ブチル]-アミノ]-2-オキソエチル}安息香酸、EP0147850A2およびEP0207331A1)が挙げられるが、これらに限定されない。ナテグリニドは、米国特許第5,488,510号および欧州特許公開EP0526171B1号に開示されている特定の結晶形態(多形体)を含むことが意図される。レパグリニドおよびナテグリニドは、それぞれ、ノボノーム(商標)およびスターリックス(商標)という商標の下で市販されている形態で投与し得る。

30

【0311】

-グルコシダーゼ阻害剤の例としては、アカルボース、N-(1,3-ジヒドロキシ2-プロピル)パリオラミン(ボグリボース)、および1-デオキシノジリマイシン誘導体ミグリトールが挙げられるが、これらに限定されない。アカルボースは、4",6"-ジデオキシ4'-[(1S)-(1,4,6/5)-4,5,6-トリヒドロキシ3-ヒドロキシメチル-2-シクロヘキセニルアミノ)マルトトリオースである。アカルボースの構造は、O-4,6-ジデオキシ4'-{[1S,4R,5S,6S]-4,5,6-トリヒドロキシ3-(ヒドロキシメチル)-2-シクロヘキセン-1-イル]-アミノ)-D-グルコピラノシル-(1-4)-O-D-グルコピラノシル-(1-4)-D-グルコピラノースと記載することもできる(米国特許第4,062,950号および欧州特許公開EP0226121号)。アカルボースおよびミグリトールは、それぞれ、グルコベイ(商標)およびジアスタボ

40

50

ール50(商標)という商標の下で市販されている形態で投与し得る。

【0312】

GLP-1以外の胃内容排出の阻害剤の例としては、J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 85(3), 1043-1048、およびDiabetes Care 1998, 21, 897-893に開示されているもの、特に、アミリンおよびその類似体(例えば、プラムリンチド)が挙げられるが、これらに限定されない。アミリンは、Diabetologia, 1996, 39, 492-499に記載されている。

【0313】

₂-アドレナリン拮抗薬の例としては、Diabetes 1987, 36, 216-220に記載されているミダグリゾールが挙げられるが、これに限定されない。本発明のASK1阻害剤と組み合わせて使用し得るインスリンとしては、ウシおよびブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤;大腸菌または酵母を用いて遺伝子合成されたヒトインスリン製剤;亜鉛インスリン;プロタミン亜鉛インスリン;インスリンの断片または誘導体(例えば、INS-1)ならびに経口インスリン製剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0314】

特定の一実施形態では、本発明のASK1阻害剤と組み合わせて投与される抗糖尿病化合物は、ナテグリニド、ミチグリニド、レバグリニド、メトホルミン、エクステンダチド、ロシグリタゾン、テサグリタザール、ピオグリタゾン、グリソキセピド、グリブリド、グリベンクラミド、アセトヘキサミド、クロロプロパミド、グリボルヌリド、トルブタミド、トラザミド、グリピジド、カルブタミド、グリキドン、グリヘキサミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリド、およびグリクラジド(任意の薬学的に許容されるこれらの塩を含む)からなる群から選択される。

【0315】

PTPアーゼ阻害剤、GSK-3阻害剤、非小分子模倣化合物、GFAT阻害剤、G6Pアーゼ阻害剤、グルカゴン受容体拮抗薬、PEPCK害剤、F-1, 6-BPアーゼ阻害剤、GP阻害剤、RXR調節剤、-3AR作動薬、PDHK阻害剤、胃内容排出の阻害剤、およびUCP調節剤の調製および処方例は、本明細書に提供されている特許、出願、および参考文献に開示されている。

【0316】

化合物Iとの併用療法の場合、他の抗糖尿病化合物は、そのような化合物についてそれ自体公知の様式(例えば、経路および投薬形態)で投与し得る。本発明のASK1阻害剤および他の抗糖尿病化合物は、順々に別々に2つ別々の形態かまたは1つの組み合わせた単一形態かのいずれかで、順次(すなわち、別々の時点で)または同時に投与し得る。特定の一実施形態では、他の抗糖尿病化合物は、単一の組み合わせた投薬形態として本発明のASK1阻害剤とともに投与される。抗糖尿病化合物の用量は、このような化合物に対して臨床的に使用されることが知られている範囲から選択され得る。任意の糖尿病性合併症の治療剤、抗高脂血症化合物、抗肥満化合物、または抗高血圧症化合物を、上記の糖尿病防止化合物と同じ方法で本発明のASK1阻害剤と組み合わせて使用することができる。糖尿病性合併症の治療化合物の例としては、アルドースレダクターゼ阻害剤(例えば、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット、CT-112、およびラニレスタット);神経栄養因子およびその増加化合物(例えば、NGF、NT-3、BDNF、WO01/14372に記載のニューロトロフィン産生/分泌促進剤(例えば、4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾール);神経再生刺激剤(例えば、Y-128);PKC阻害剤(例えば、ルボキシスタウリンメシレート);AGE阻害剤(例えば、ALT946、ピマゲジン、N-フェナシルチアゾリウムプロマイド(ALT766)、ALT-711、EXO-226、ピリドリン、ピリドキサミン);活性酸素捕捉剤(例えば、チオクト酸);脳血管拡張剤(例えば、チア

10

20

30

40

50

ブリドおよびメキシレチン) ; ソマトスタチン受容体作動薬 (例 えば、 B I M 2 3 1 9 0) ; ならびにアポトーシスシグナル調節性キナーゼ-1 (A S K - 1) 阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。抗高脂血症化合物の例としては、H M G - C o A 還元酵素阻害剤 (例 えば、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン、およびピタバスタチン) ; スクアレン合成酵素阻害剤 (例 えば、W O 9 7 / 1 0 2 2 4 に記載の化合物 (例 えば、N - [[(3 R , 5 S) - 1 - (3 - アセトキシ - 2 , 2 - ジメチルプロピル) - 7 - クロロ - 5 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - 4 , 1 - ベンゾキサゼピン - 3 - イル] アセチル] ピペリジン - 4 - 酢酸)) ; フィブレート化合物 (例 えば、ベザフィブレート、クロフィブレート、シムフィブレート、およびクリノフィブレート) ; A C A T 阻害剤 (例 えば、アバシミベおよびエフルシミベ) ; 陰イオン交換樹脂 (例 えば、コレステラミン) ; プロブコール; ニコチン酸薬物 (ニコモールおよびニセリトロール) ; イコサペント酸エチル; ならびに植物ステロール (例 えば、ソイステロールおよび - オリザノール) が挙げられるが、これらに限定されない。抗肥満化合物の例としては、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス; M C H 受容体拮抗薬 (例 えば、S B - 5 6 8 8 4 9 および S N A P - 7 9 4 1) ; ニューロペプチド Y 拮抗薬 (例 えば、C P - 4 2 2 9 3 5) ; カンナビノイド受容体拮抗薬 (例 えば、S R - 1 4 1 7 1 6 および S R - 1 4 7 7 7 8) ; グレリン拮抗薬; 1 1 - ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害薬 (例 えば、B V T - 3 4 9 8) ; 隣リパーゼ阻害剤 (例 えば、オルリスタットおよび A T L - 9 6 2) ; 3 A R 作動薬 (例 えば、A J - 9 6 7 7) ; ペプチド性食欲抑制剤 (例 えば、レプチンおよび C N T F (毛様体神経栄養因子)) ; コレシストキニン作動薬 (例 えば、リンチトリプトおよび F P L - 1 5 8 4 9) ; ならびに摂食抑制薬 (例 えば、P - 5 7) が挙げられるが、これらに限定されない。抗高血圧症化合物の例としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤 (例 えば、カプトプリル、エナラプリル、およびデラプリル) ; アンジオテンシン I I 拮抗薬 (例、カンデサルタンシレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサンタン、テルミサルタン、イルベサルタン、オルメサルタンメドキシソミル、タソサルタン、および 1 - [[2 ' - (2 , 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピフェニル - 4 - イル] メチル] - 2 - エトキシ - 1 H - ベンズイミダゾール - 7 - カルボン酸)) ; カルシウムチャネル遮断薬 (例 えば、マニジピン、ニフェジピン、ニカルジピン、アムロジピン、およびエホニジピン) ; カリウムチャネル開口薬 (例 えば、レブクロマカリム、L - 2 7 1 5 2、A L 0 6 7 1、および N I P - 1 2 1) ; ならびにクロニジンが挙げられる。

【 0 3 1 7 】

本明細書でコード番号、一般名、または商標名によって特定される活性剤の構造は、標準的な大要「The Merck Index」の現行版またはデータベース (例 えば、Patents International (例 えば、IMS World Publications)) から取得し得る。対応するその内容は、参照により本明細書に組み入れられる。当業者であれば誰でも、これらの活性剤を十分に特定することができ、これらの参考文献に基づいて、これらの活性剤を同じく製造することができ、かつインビトロとインビボの両方の標準的な試験モデルにおいて薬学的な適応および特性を試験することができる。

【 0 3 1 8 】

A S K 1 阻害剤を含む組成物

本発明の化合物と組み合わせ、多種多様な組成物および投与方法を使用し得る。そのような組成物は、本発明の化合物に加えて、従来の薬学的賦形剤、および他の従来の薬学的に不活性な薬剤を含み得る。さらに、組成物は、本発明の化合物に加えて、活性剤を含み得る。これらの追加の活性剤は、本発明による追加の化合物、および / または 1 つもしくは複数の他の薬学的に活性のある薬剤を含み得る。

【 0 3 1 9 】

組成物は、気体、液体、半液体、または固体の形態であり得、使用される投与経路に好適な方法で処方され得る。経口投与には、通常、カプセルおよび錠剤が使用される。非経口投与には、通常、本明細書に記載されるように調製された、凍結乾燥粉末の再構成が使用される。

【0320】

本発明の化合物を含む組成物は、経口、非経口、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、直腸内、経頬側、鼻腔内、リポソーム、吸入経路、腔内、眼内、局所送達経路（カテーテルまたはステントによる）、皮下、脂肪内、関節内、および髄腔内で、投与または共投与し得る。また、本発明による化合物および/または組成物は、徐放投薬形態で投与または共投与し得る。

10

【0321】

ASK1阻害剤およびこれらを含む組成物は、任意の従来の投薬形態で投与または共投与し得る。本発明の文脈における共投与は、臨床転帰の改善を達成するために、協調治療の過程で、2つ以上の治療剤を投与することを意味することが意図され、治療剤の1つとしてASK1阻害剤が挙げられる。このような共投与はまた、同一の広がりを持ち得る、すなわち、重複期間内に行われ得る。

【0322】

非経口、皮内、皮下、または局所での適用に使用される溶液または懸濁液は、任意で1つまたは複数の以下の成分を含み得る：滅菌希釈剤（例えば、注射用水、生理食塩溶液、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒）；抗菌剤（例えば、ベンジルアルコールおよびメチルパラベン）；酸化防止剤（例えば、アスコルビン酸および亜硫酸水素ナトリウム）；キレート剤（例えば、エチレンジアミン四酢酸（EDTA））；緩衝剤（例えば、酢酸塩、クエン酸塩、およびリン酸塩）；張性を調整するための薬剤（例えば、塩化ナトリウムまたはデキストロース）、ならびに組成物の酸性度またはアルカリ性を調整するための薬剤（例えば、アルカリ剤もしくは酸性化剤または炭酸塩、重炭酸塩、リン酸塩、塩酸、ならびに有機酸（例えば、酢酸およびクエン酸）のような緩衝剤）。非経口製剤は、任意で、ガラス、プラスチックまたは他の好適な材料でできたアンプル、使い捨てシリンジ、または単回投与バイアルもしくは複数回投与バイアルに封入してもよい。

20

【0323】

本発明による化合物が不十分な溶解度を示す場合には、これらの化合物を溶解する方法を使用し得る。このような方法は当業者に公知であり、共溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド（DMSO））の使用、界面活性剤（例えば、TWEEN）の使用、または重炭酸ナトリウム水溶液への溶解が挙げられるが、これらに限定されない。また、化合物の誘導体（例えば、化合物のプロドラッグ）を有効な薬学的組成物の処方に際して使用し得る。

30

【0324】

本発明による化合物を組成物に混合または添加すると、溶液、懸濁液、乳濁液などが形成され得る。得られた組成物の形態は、意図される投与様式、および選択される担体またはビヒクル中での化合物の溶解度を含む、いくつかの要素によって決まる。治療される疾患を改善するために必要な有効濃度は、実験的に決定し得る。

40

【0325】

本発明による組成物は、ヒトおよび動物に投与するために、適量の化合物、特にその薬学的に許容される塩、好ましくはナトリウム塩を含有する、単位投薬形態、例えば、錠剤、カプセル、ピル、粉末、吸入器用の乾燥粉末、顆粒、滅菌非経口溶液または滅菌非経口懸濁液、および経口溶液または経口懸濁液、ならびに油-水乳濁液として提供されてもよい。薬学的、治療的活性のある化合物およびその誘導体は、通常、単位投薬形態または複数回投薬形態で処方および投与される。本明細書で使用される単位投与形態とは、ヒトおよび動物対象に好適かつ当技術分野で公知であるように個別に包装された物理的に別個の単位を指す。各単位用量は、必要な薬学的担体、ビヒクル、または希釈剤とともに、所望の治療効果をもたらすのに十分な所定量の治療活性化合物を含有する。単位投与形態の

50

例としては、アンプルおよびシリンジおよび個別に包装された錠剤またはカプセルが挙げられる。単位投与形態は、その分数または倍数単位で投与し得る。複数回投与形態とは、分離された単位投与形態で投与される、単一の容器内に包装された複数の同一の単位投与形態のことである。複数回投与形態の例としては、バイアル、錠剤もしくはカプセルのボトルまたはポイントボトルもしくはガロンボトルが挙げられる。したがって、複数回投与形態は、包装中で分離されていない複数の単位用量である。

【0326】

本発明による1つまたは複数の化合物に加えて、組成物は、希釈剤（例えば、ラクトース、スクロース、リン酸二カルシウム、またはカルボキシメチルセルロース）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、およびタルク）；ならびに結合剤（例えば、デンプン、天然ゴム（例えば、ゴムアカシアゼラチン）、グルコース、糖蜜、ポリビニルピロリジン、セルロースおよびその誘導体、ポビドン、クロスポビドン、ならびに当業者に公知の他のこのような結合剤）を含み得る。薬学的に投与可能な液体の組成物は、例えば、上で定義された活性化合物および任意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、グリコール、エタノールなどような担体中に、溶解、分散、または他の方法で混合して溶液または懸濁液を形成させることにより調製することができる。所望の場合、投与される薬学的組成物は、少量の補助物質、例えば、湿潤剤、乳化剤、または可溶化剤、pH緩衝剤など、例えば、アセテート、クエン酸ナトリウム、シクロデキストリン誘導体、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミン酢酸ナトリウム、トリエタノールアミンオレート、および他のこのような薬剤も含み得る。このような投薬形態を調製する実際の方法は、当技術分野で公知であるか、または当業者に明らかである；例えば、Remington: The Science and Practices of Pharmacy, Lippincott Williams, and Wilkins Publisher, 第21版, 2005を参照されたい。投与される組成物または製剤は、いずれにしても、インピボでASK1活性を低下させることにより、対象の疾患状態を治療するのに十分な量の本発明の阻害剤を含有するであろう。

【0327】

投薬形態または組成物は、任意で、1つまたは複数の本発明による化合物を0.005%~100%（重量/重量）の範囲で含み、残りは本明細書に記載の物質のようなさらなる物質を含み得る。経口投与のために、薬学的に許容される組成物は、任意の1つまたは複数の一般に使用される賦形剤、例えば、薬学的等級のマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルカム、セルロース誘導体、クロスカルメロースナトリウム、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルカムなどを任意で含み得る。このような組成物としては、溶液、懸濁液、錠剤、カプセル、粉末、吸入器用の粉末、および持続放出製剤（例えば、限定するものではないが、インプラントおよびマイクロカプセル化送達系）、ならびに生体分解性の生体適合性ポリマー（例えば、コラーゲン、エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、ポリオルトエステル、ポリ乳酸など）が挙げられる。これら製剤の調製方法は当業者に公知である。組成物は、任意で0.01%~100%（重量/重量）の、任意で0.1%~95%の、および任意で1%~95%の1つまたは複数のASK1阻害剤を含み得る。

【0328】

阻害剤の塩、好ましくは、ナトリウム塩は、時限放出製剤または時限放出コーティングのように、化合物が身体から速やかに排除されるのを防ぐ担体を用いて調製し得る。製剤は、諸特性の所望の組合せを得るために、他の活性化合物をさらに含み得る。

【0329】

A. 経口投与用製剤

経口用の薬学的投薬形態は、固体、ゲル、または液体としてのものであり得る。固体投薬形態の例としては、錠剤、カプセル、顆粒、およびバルク粉末が挙げられるが、これらに限定されない。経口錠剤のより具体的な例としては、腸溶性コーティング、糖コーティ

10

20

30

40

50

ング、またはフィルムコーティングし得る、圧縮されたチュアブルロゼンジおよび圧縮されたチュアブル錠が挙げられる。カプセルの例としては、硬質または軟質ゼラチンカプセルが挙げられる。顆粒および粉末は、非発泡形態または発泡形態で提供し得る。各々、当業者に公知の他の成分と組み合わせ得る。

【0330】

特定の実施形態では、本発明による化合物は、固体投薬形態、好ましくはカプセルまたは錠剤として提供される。錠剤、ピル、カプセル、トローチなどは、1つまたは複数の以下の成分、すなわち、結合剤；希釈剤；崩壊剤；滑沢剤；流動促進剤；甘味剤；および香味剤、または同様の性質の化合物を任意で含み得る。

【0331】

使用し得る結合剤の例としては、微結晶性セルロース、トラガカントゴム、グルコース溶液、アラビアゴム粘液、ゼラチン溶液、スクロース、およびスターチペーストが挙げられるが、これらに限定されない。

【0332】

使用し得る滑沢剤の例としては、タルク、スターチ、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸カルシウム、石松子、およびステアリン酸が挙げられるが、これらに限定されない。

【0333】

使用し得る希釈剤の例としては、ラクトース、スクロース、スターチ、カオリン、塩、マンニトール、およびリン酸二カルシウムが挙げられるが、これらに限定されない。

【0334】

使用し得る流動促進剤の例としては、コロイド状二酸化ケイ素が挙げられるが、これに限定されない。

【0335】

使用し得る崩壊剤の例としては、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、アルギン酸、コーンスターチ、ポテトスターチ、ベントナイト、メチルセルロース、寒天、およびカルボキシメチルセルロースが挙げられるが、これらに限定されない。

【0336】

使用し得る着色剤の例としては、任意の承認・認定された水溶性のFD色素およびC色素、その混合物；ならびにアルミナ水和物に懸濁した不水溶性のFD色素およびC色素が挙げられるが、これらに限定されない。

【0337】

使用し得る甘味剤の例としては、スクロース、ラクトース、マンニトール、および人工甘味剤（例えば、シクラミン酸ナトリウムおよびサッカリン）、ならびに任意の数の噴霧乾燥香料が挙げられるが、これらに限定されない。

【0338】

使用し得る香味剤の例としては、果実などの植物から抽出した天然香料および快い感覚を生じさせる化合物の合成ブレンド（例えば、限定するものではないが、ペパーミントおよびサリチル酸メチル）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0339】

使用し得る湿潤剤の例としては、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレレート、ジエチレングリコールモノラウレート、およびポリオキシエチレンラウリルエーテルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0340】

使用し得る制吐コーティングの例としては、脂肪酸、脂肪、ワックス、セラック、アンモニア処理セラック、および酢酸フタル酸セルロースが挙げられるが、これらに限定されない。

【0341】

使用し得るフィルムコーティングの例としては、ヒドロキシエチルセルロース、カルボ

10

20

30

40

50

キシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール4000、および酢酸フタル酸セルロースが挙げられるが、これらに限定されない。

【0342】

経口投与が望ましい場合、化合物の塩は、任意で、胃の酸性環境からそれを保護する組成物中に提供し得る。例えば、組成物は、胃でその完全性を維持し、腸で活性化合物を放出する腸溶性コーティング中に処方することができる。組成物はまた、制酸剤または他のそのような成分と組み合わせて処方し得る。

【0343】

投薬単位形態がカプセルの場合、脂肪油などの液体担体を任意でさらに含み得る。さらに、投薬単位形態は、投薬単位の物理的形状を修飾する様々な他の材料、例えば、糖および他の腸溶性薬剤のコーティングを任意でさらに含み得る。

10

【0344】

本発明による化合物はまた、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウエハー、スプリングル、チューイングガムなどの成分として投与し得る。シロップは、活性化合物に加えて、甘味剤としてのスクロース、ならびに特定の防腐剤、色素や着色剤、および香料を任意で含み得る。

【0345】

本発明の化合物はまた、所望の作用を損なわない他の活性物質、または所望の作用を補足する物質（例えば、制酸剤、H₂遮断薬、および利尿剤）と混合し得る。例えば、化合物を喘息または高血圧の治療に使用する場合、それぞれ、他の気管支拡張剤および降圧剤とともに使用し得る。

20

【0346】

本発明の化合物を含む錠剤に含まれ得る薬学的に許容される担体の例としては、結合剤、滑沢剤、希釈剤、崩壊剤、着色剤、香味剤、および湿潤剤が挙げられるが、これらに限定されない。腸溶性コーティング錠は、腸溶性コーティングがあるので、胃酸の作用に耐え、中性またはアルカリ性の腸内で溶解または崩壊する。糖衣錠は、様々な層の薬学的に許容される物質が塗布された圧縮錠であり得る。フィルムコーティング錠は、ポリマーまたは他の好適なコーティングで被覆された圧縮錠であり得る。多重圧縮錠は、前述の薬学的に許容される物質を用いて、2回以上の圧縮サイクルにより製造した圧縮錠であり得る。着色剤も錠剤に使用し得る。香味剤および甘味剤は、錠剤に使用し得、チュアブル錠およびチュアブルロゼンジの形成において特に有用である。

30

【0347】

使用し得る液体の経口投薬形態の例としては、水溶液、乳濁液、懸濁液、非発泡性顆粒から再構成した溶液および/または懸濁液、ならびに発泡性顆粒から再構成した発泡性製剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0348】

使用し得る水溶液の例としては、エリキシルおよびシロップが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で使用する場合、エリキシルは、透明で、甘味のある、水性アルコール製剤を指す。エリキシルで使用し得る薬学的に許容される担体の例としては、溶媒が挙げられるが、これに限定されない。使用し得る溶媒の特定の例としては、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコール、およびシロップが挙げられる。本明細書で使用する場合、シロップは、糖、例えば、スクロースの濃縮水溶液を指す。シロップは、防腐剤を任意でさらに含み得る。

40

【0349】

乳濁液は、一方の液体が、もう一方の液体全体に、小さな球の形態で分散している二相系を指す。乳濁液は任意で、水中油型または油中水型乳濁液であり得る。乳濁液で使用し得る薬学的に許容される担体の例としては、非水性の液体、乳化剤、および防腐剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0350】

液体の経口投薬形態へと再構成される、非発泡性顆粒で使用し得る薬学的に許容される

50

物質の例としては、希釈剤、甘味料、および湿潤剤が挙げられる。

【0351】

液体の経口投薬形態へと再構成される、発泡性顆粒で使用し得る薬学的に許容される物質の例としては、有機酸および二酸化炭素源が挙げられる。

【0352】

着色剤および香味剤は、上記投薬形態の全てにおいて任意で使用し得る。

【0353】

使用し得る防腐剤の特定の例としては、グリセリン、メチルパラベンおよびプロピルパラベン、安息香酸、安息香酸ナトリウム、ならびにアルコールが挙げられる。

【0354】

乳濁液で使用し得る非水性液体の特定の例としては、鉱物油および綿実油が挙げられる。

【0355】

使用し得る乳化剤の特定の例としては、ゼラチン、アカシア、トラガカント、ベントナイト、および界面活性剤（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）が挙げられる。

【0356】

使用し得る懸濁剤の特定の例としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ペクチン、トラガカント、ビーガム、およびアカシアが挙げられる。希釈剤としては、ラクトースおよびスクロースが挙げられる。甘味剤としては、スクロース、シロップ、グリセリン、ならびに人工甘味剤（例えば、シクラミン酸ナトリウムおよびサッカリン）が挙げられる。

【0357】

使用し得る湿潤剤の特定の例としては、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ジエチレングリコールモノラウレート、およびポリオキシエチレンラウリルエーテルが挙げられる。

【0358】

使用し得る有機酸の特定の例としては、クエン酸および酒石酸が挙げられる。

【0359】

発泡性組成物で使用し得る二酸化炭素源としては、重炭酸ナトリウムおよび炭酸ナトリウムが挙げられる。着色剤としては、任意の承認・認定された水溶性のFD色素およびC色素、ならびにそれらの混合物が挙げられる。

【0360】

使用し得る香味剤の特定の例としては、果実などの植物から抽出した天然香料、および快い味覚を生じさせる化合物の合成ブレンドが挙げられる。

【0361】

固体投薬形態について、例えば、プロピレンカーボネート、植物油、またはトリグリセリド中の溶液または懸濁液は、好ましくは、ゼラチンカプセル中に封入される。そのような溶液、およびその調製および封入は、米国特許第4,328,245号；同第4,409,239号；および同第4,410,545号に開示されている。液体投薬形態について、例えば、ポリエチレングリコール中の溶液は、投与のために容易に計量できるよう、十分量の薬学的に許容される液体担体（例えば、水）で希釈し得る。

【0362】

あるいは、液体または半固体の経口製剤は、活性化合物または塩を、植物油、グリコール、トリグリセリド、プロピレングリコールエステル（例えば、プロピレンカーボネート）、および他のそのような担体中に溶解または分散させて、これらの溶液または懸濁液を、硬質または軟質ゼラチンカプセルシェル内に封入することにより調製し得る。他の有用な製剤としては、米国再特許第28,819号および米国特許第4,358,603号に示されているものが挙げられる。

【0363】

10

20

30

40

50

B . 注射剤、溶液、および乳濁液

本発明はまた、皮下、筋肉内、または静脈内への注射を一般に特徴とする非経口投与によって本発明の化合物を投与するように設計された組成物に関する。注射剤は、任意の従来の形態、例えば、液体の溶液または懸濁液、注射前に液体中に溶解もしくは懸濁するのに好適な固体形態、または乳濁液として調製し得る。

【 0 3 6 4 】

本発明による注射剤と組み合わせて使用し得る賦形剤の例としては、水、生理食塩水、デキストロース、グリセロール、またはエタノールが挙げられるが、これらに限定されない。注射可能な組成物はまた、少量の無毒な補助物質、例えば、湿潤剤または乳化剤、pH緩衝剤、安定化剤、溶解度増進剤、ならびに例えば、酢酸ナトリウム、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレエート、およびシクロデキストリンなどの他のそのような薬剤を任意で含み得る。一定レベルの投薬量を維持する、徐放系または持続放出系を移植すること（例えば、米国特許第3,710,795号参照）もまた、本明細書で企図される。このような非経口組成物に含まれる活性化化合物の割合は、その特定の性質ならびに化合物の活性および対象の必要性に大きく依存する。

10

【 0 3 6 5 】

製剤の非経口投与としては、静脈内、皮下、および筋肉内投与が挙げられる。非経口投与用製剤としては、そのまま注射できる滅菌溶液、滅菌乾燥可溶性製品、例えば、使用直前に溶媒と組み合わせることができる、本明細書に記載の凍結乾燥粉末（皮下錠剤を含む）、そのまま注射できる滅菌懸濁液、使用直前にビヒクルと組み合わせることができる滅菌乾燥不溶性製品、および滅菌乳濁液が挙げられる。溶液は、水性または非水性のどちらでもよい。

20

【 0 3 6 6 】

静脈内投与の場合、好適な担体の例としては、生理食塩水またはリン酸緩衝化生理食塩水（PBS）、ならびに増粘剤および可溶化剤（例えば、グルコース、ポリエチレングリコール、およびポリプロピレングリコール、ならびにそれらの混合物）を含む溶液が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 3 6 7 】

非経口製剤で任意で使用し得る薬学的に許容される担体の例としては、水性ビヒクル、非水性ビヒクル、抗菌剤、等張剤、緩衝剤、酸化防止剤、局所麻酔薬、懸濁剤および分散剤、乳化剤、捕捉剤またはキレート剤、ならびに他の薬学的に許容される物質が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【 0 3 6 8 】

任意で使用し得る水性ビヒクルの例としては、塩化ナトリウム注射液、リンガー注射液、等張デキストロース注射液、滅菌水注射液、デキストロース、および乳酸加リンガー注射液が挙げられる。

【 0 3 6 9 】

任意で使用し得る非水性の非経口ビヒクルの例としては、植物起源の固定油、綿実油、コーン油、ゴマ油、およびピーナッツ油が挙げられる。

【 0 3 7 0 】

特に、製剤が複数用量容器に包装されており、したがって保存され、複数のアリコートが取り出されるように設計されている場合には、静菌濃度または静真菌濃度の抗菌剤を、非経口製剤に添加し得る。使用し得る抗菌剤の例としては、フェノールまたはクレゾール、水銀剤、ベンジルアルコール、クロロブタノール、p-ヒドロキシ安息香酸メチルエステルおよびp-ヒドロキシ安息香酸プロピルエステル、チメロサル、塩化ベンザルコニウム、および塩化ベンゼトニウムが挙げられる。

40

【 0 3 7 1 】

使用し得る等張剤の例としては、塩化ナトリウムおよびデキストロースが挙げられる。使用し得る緩衝剤の例としては、リン酸塩およびクエン酸塩が挙げられる。使用し得る酸化防止剤の例としては、重硫酸ナトリウムが挙げられる。使用し得る局所麻酔薬の例とし

50

ては、塩酸プロカインが挙げられる。使用し得る懸濁剤および分散剤の例としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびポリビニルピロリドンが挙げられる。使用し得る乳化剤の例としては、ポリソルベート 80 (TWEEN 80) が挙げられる。金属イオンの捕捉剤またはキレート剤としては、EDTA が挙げられる。

【0372】

薬学的担体はまた、水混和性ビヒクルのためにエチルアルコール、ポリエチレングリコール、およびプロピレングリコールを、pH調整のために水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸、または乳酸を任意で含み得る。

【0373】

非経口製剤中の阻害剤の濃度は、注射によって所望の薬理学的効果を生じるのに十分な、薬学的に有効な量が投与されるように調整し得る。阻害剤の正確な濃度および/または使用すべき投薬量は、最終的には、当業者に公知のように患者または動物の年齢、体重、および状態によって決まる。

【0374】

単位用量の非経口製剤は、アンプル、バイアル、または注射針付きシリンジに包装し得る。当技術分野で公知でありかつ実施されているように、非経口投与用製剤は全て、滅菌されているべきである。

【0375】

注射剤は、局所投与用および全身投与用に設計し得る。通常、治療的に有効な投薬量は、少なくとも約 0.1% w/w から最大約 90% w/w またはそれを超える濃度、好ましくは 1% w/w を超える濃度の ASK1 阻害剤が、治療された組織に含まれるように処方される。阻害剤は、1回で投与してもよいし、または数回のより少ない用量に分割して、時間間隔を置いて投与してもよい。正確な投薬量および治療期間は、組成物が非経口投与される場所、担体、および公知の検査プロトコルを用いることによるかまたはインビボもしくはインビトロの試験データから外挿することによって実験的に決定し得る他の変数の関数であることが理解される。濃度および投薬量の値もまた、治療される個体の年齢により変動し得ることに留意すべきである。任意の特定の対象に対しては、個々の必要性や製剤を投与する人または製剤の投与を管理する人の専門的な判断に従って、具体的な投薬レジメンを経時的に調整する必要があることにもさらに理解すべきである。したがって、本明細書に示される濃度範囲は例示的であることを意図するものであり、特許請求された製剤の範囲または実施を限定することを意図するものではない。

【0376】

ASK1 阻害剤は、微細化された形態または他の好適な形態で任意に懸濁し得、またはより可溶性の活性産物を生成するかもしくはプロドラッグを生成するために誘導体化し得る。得られる混合物の形態は、意図される投与様式と、選択される担体またはビヒクル中の化合物の溶解度とを含む、いくつかの要因によって決まる。有効な濃度は、疾患状態の症状を改善するのに十分なものであり、実験的に決定し得る。

【0377】

C. 凍結乾燥粉末

本発明の化合物はまた、溶液、乳濁液、および他の混合物として投与するために再構成することができる、凍結乾燥粉末として調製し得る。凍結乾燥粉末はまた、固体またはゲルとして処方し得る。

【0378】

滅菌凍結乾燥粉末は、化合物を、デキストロースまたは他の好適な賦形剤を含有するリン酸ナトリウム緩衝溶液に溶解することによって調製し得る。次いで、溶液を滅菌濾過し、その後、当業者に公知の標準的な条件下で凍結乾燥することによって、所望の製剤が提供される。簡潔に述べると、凍結乾燥粉末は、通常ほぼ中性 pH の好適な緩衝液（例えば、クエン酸緩衝液、リン酸ナトリウムもしくはリン酸カリウム緩衝液、または当業者に公知の他のこのような緩衝液）中に、約 1 ~ 20%、好ましくは約 5 ~ 15% で、デキスト

10

20

30

40

50

ローズ、ソルビトール、フルクトース、コーンシロップ、キシリトール、グリセリン、グルコース、スクロース、または他の好適な薬剤を溶解することによって任意で調製し得る。次いで、ASK1阻害剤を、好ましくは室温より上、より好ましくは約30～35で、得られた混合物に添加し、それが溶解するまで攪拌する。得られた混合物は、さらに緩衝液を添加して所望の濃度まで希釈する。得られた混合物を滅菌濾過または滅菌処理して、微粒子を除去し、滅菌であることを保証し、凍結乾燥用のバイアルに分配する。各バイアルは、単回投薬量または複数回投薬量の阻害剤を含有し得る。

【0379】

D. 局所投与用製剤

本発明の化合物はまた、局所用混合物として投与し得る。局所用混合物は、局所投与および全身投与に利用し得る。得られた混合物は、溶液、懸濁液、乳濁液などであり得、またクリーム、ゲル、軟膏、乳濁液、溶液、エリキシル、ローション、懸濁液、チンキ剤、ペースト、フォーム、エアロゾル、灌注剤、スプレー、坐剤、絆創膏、皮膚パッチ、または局所投与に好適な任意の他の製剤として処方し得る。

【0380】

ASK1阻害剤は、局所適用（例えば、吸入によるもの）用のエアロゾルとして処方し得る（米国特許第4,044,126号、同第4,414,209号、および同第4,364,923号を参照されたく、これらには、炎症性疾患、特に喘息の治療に有用なステロイドを送達するためのエアロゾルが記載されている）。気道に投与されるこれらの製剤は、単独またはラクトースなどの不活性担体と組み合わせた、ネブライザー用のエアロゾルもしくは溶液の形態、または吹送用の微細粉末としての形態とし得る。このような場合、製剤の粒子は、通常、50ミクロン未満、好ましくは10ミクロン未満の直径を有する。

【0381】

阻害剤はまた、局部または局所に適用するために、例えば、皮膚および粘膜（例えば、眼内）に局所適用するために、ゲル、クリーム、およびローションの形態で、ならびに目に適用するために、または嚢内もしくは脊髄内に適用するために、処方し得る。局所投与については、経皮送達が企図されており、目もしくは粘膜への投与、または吸入療法も企図されている。単独または他の薬学的に許容される賦形剤と組み合わせたASK1阻害剤の点鼻液も投与することができる。

【0382】

E. 他の投与経路用の製剤

治療される疾患状態によって、局所適用、経皮パッチ、および直腸投与などの、他の投与経路も使用し得る。例えば、直腸投与用の薬学的投薬形態は、全身的作用を得るための直腸坐剤、直腸カプセル、および直腸錠剤である。本明細書で使用される直腸坐剤とは、体温で融解または軟化して、1つまたは複数の薬理的または治療的活性成分を放出する、直腸挿入用の固形物のことを意味する。直腸坐剤で使用される薬学的に許容される物質は、基剤またはビヒクルおよび融点を上げる薬剤である。基剤の例としては、カカオバター（カカオ脂）、グリセリン-ゼラチン、カーボワックス、（ポリオキシエチレングリコール）、ならびに脂肪酸のモノグリセリド、ジグリセリド、およびトリグリセリドの適当な混合物が挙げられる。様々な基剤の組合せを使用し得る。坐剤の融点を上げる薬剤としては、鯨蠟およびワックスが挙げられる。直腸坐剤は、圧縮法または成形のいずれかによって調製し得る。直腸坐剤の典型的な重量は約2～3gである。直腸投与用の錠剤およびカプセルは、経口投与用の製剤と同じ薬学的に許容される物質を用いて、経口投与用の製剤と同じ方法により製造し得る。

【0383】

F. 製剤の例

以下は、本発明の化合物とともに任意で使用し得る経口製剤、静脈内製剤、および錠剤製剤の特定の例である。これらの製剤は、使用される特定の化合物および製剤を使用しようとする適応によって異なり得ることに留意する。

経口製剤

本発明の化合物	10 ~ 100 mg
クエン酸一水和物	105 mg
水酸化ナトリウム	18 mg
香料	
水	100 mLとなるよう適量

静脈内製剤

本発明の化合物	0.1 ~ 10 mg	
デキストロース一水和物	等張となるよう適量	10
クエン酸一水和物	1.05 mg	
水酸化ナトリウム	0.18 mg	
注射用水	1.0 mLとなるよう適量	

錠剤製剤

本発明の化合物	1 %
微結晶性セルロース	73 %
ステアリン酸	25 %
コロイド状シリカ	1 %

【0384】

投薬量、宿主、および安全性

本発明の化合物は安定であり、安全に使用することができる。特に、本発明の化合物は、種々の対象（例えば、ヒト、非ヒト哺乳類、および非哺乳類）用のASK1阻害剤として有用である。

【0385】

最適な用量は、例えば、対象の種類、対象の体重、病気の重症度、投与経路、および使用される特定の化合物の具体的な特性のような条件によって変わり得る。一般に、許容される有効な日用量は、治療される病気の進みを効果的に遅くするかまたは治療される病気を効果的に消失させるのに十分な量である。通常、成人（体重約60 kg）への経口投与の日用量は、約1 ~ 1000 mg、約3 ~ 300 mg、または約10 ~ 200 mgである。日用量は、単回投与でかまたは1日に複数回（例えば、2回もしくは3回）に分けて投与することができることが理解されよう。

【0386】

ASK1阻害剤を含むキットおよび製品

本発明はまた、ASK1に関連する疾患を治療するためのキットおよび他の製品に関する。疾患は、ASK1が状態の病状および/または症候に寄与する活性を有する全ての状態を包含することが意図されることに留意する。

【0387】

一実施形態では、少なくとも1つの本発明の阻害剤を含む組成物を、説明書と組み合わせて含むキットが提供される。説明書は、組成物を投与すべき疾患状態、保存情報、投薬情報、および/または組成物の投与方法に関する指示を示すものであり得る。キットはまた、包装材料を含み得る。包装材料は、組成物を収容するための容器を含み得る。キットはまた、組成物を投与するためのシリンジなどの追加の要素を任意で含み得る。キットは、単回投与形態または複数回投与形態の組成物を含み得る。

【0388】

別の実施態様では、少なくとも1つの本発明の阻害剤を含む組成物を、包装材料と組み合わせて含む製品が提供される。包装材料は、組成物を収容するための容器を含み得る。容器は、組成物を投与すべき疾患状態、保存情報、投薬情報、および/または組成物の投与方法に関する指示を示すラベルを任意で含み得る。キットはまた、組成物を投与するためのシリンジなどの追加の要素を任意で含み得る。キットは、組成物を単回投与形態また

20

30

40

50

は複数回投与形態で含み得る。

【0389】

本発明によるキットおよび製品で使用される包装材料は、分割されたボトルまたは分割されたホイルパケットなどの複数の分割された容器を形成し得ることに留意する。容器は、当技術分野で公知であるような任意の従来の形状または形態であることができ、これは、薬学的に許容される材料、例えば、紙箱もしくは段ボール箱、ガラスもしくはプラスチックのボトルまたはジャー、（例えば、異なる容器に移すために錠剤の「詰替え」を行うための）再密封可能なバッグ、あるいは治療スケジュールに従ってパックから押し出すための個々の用量を含むプリスターパックで作られている。使用される容器は、含まれる正確な投薬形態によって決まり、例えば、従来の段ボール箱は、液体懸濁液を入れるためには通常使用されない。2つ以上の容器を単一の包装内で一緒に用いて、単回投薬形態を市販することも実現可能である。例えば、錠剤をボトルに入れ、次にこのボトルを箱に入れてもよい。通常、キットは別々の成分を投与するための指示を含む。キット形態は、別々の成分が異なる投薬形態（例えば、経口、局所、経皮、および非経口）で投与されることが好ましい場合、異なる投薬間隔で投与される場合、または処方医師が組合せ物の個々の成分の力価測定を望む場合に、特に有利である。

10

【0390】

本発明によるキットの1つの特定の例は、いわゆるプリスターパックである。プリスターパックは、包装産業において周知であり、薬学的単位投薬形態（錠剤、カプセルなど）の包装に広く使用されている。プリスターパックは一般に、好ましくは透明なプラスチック材料のホイルで覆われた比較的堅い物質のシートからなる。包装プロセスの間に、プラスチックホイルに窪みが形成される。窪みは、包装される個々の錠剤またはカプセルのサイズおよび形状を有するか、あるいは包装される複数の錠剤および/またはカプセルを収容するサイズおよび形状を有し得る。次に、錠剤またはカプセルを窪みに然るべく配置し、比較的堅い材料のシートを、プラスチックホイルの、窪みが形成された方向と反対の面に対して密封する。結果として、錠剤またはカプセルは、プラスチックホイルとシートの間の窪みの中に、所望されるように、個々に密封されるかまたはまとめて密封される。シートの強度は、手で窪みに圧力を加えることでシートの窪み部分に開口が形成されることによって、プリスターパックから錠剤またはカプセルが取り出せるような強度であることが好ましい。その後、錠剤またはカプセルは、該開口から取り出すことができる。

20

30

【0391】

キットの別の特定の実施形態は、意図される使用順に1回に1つずつ日用量を分注するように設計されたディスペンサーである。好ましくは、このディスペンサーは、治療計画をさらに順守しやすくするために、記憶補助具（memory-aid）を備えている。このような記憶補助具の一例は、分注された日用量の数を示す機械式カウンターである。このような記憶補助具の別の例は、液晶表示器と一体になった電池式マイクロチップメモリー、あるいは例えば、最後に日用量を取り出した日付を読み上げるおよび/または次の用量を取り出す時間を思い出させる、音声合図信号である。

【0392】

ASK1阻害剤の調製

本発明による化合物を合成するために様々な方法を開発し得る。これらの化合物を合成する代表的な方法は実施例1に示されている。しかしながら、本発明の化合物を他の者が考案し得る他の合成経路でも合成し得ることに留意する。

40

【0393】

本発明の化合物の合成スキーム

本発明による化合物は、以下に示す反応スキームに従って合成し得る。他の反応スキームは当業者によって容易に考案され得る。種々の異なる溶媒、温度、および他の反応条件を変えて、反応物の収率を最適化することができることも理解されるべきである。

【0394】

以下記載される反応において、反応性官能基、例えば、ヒドロキシ基、アミノ基、イミ

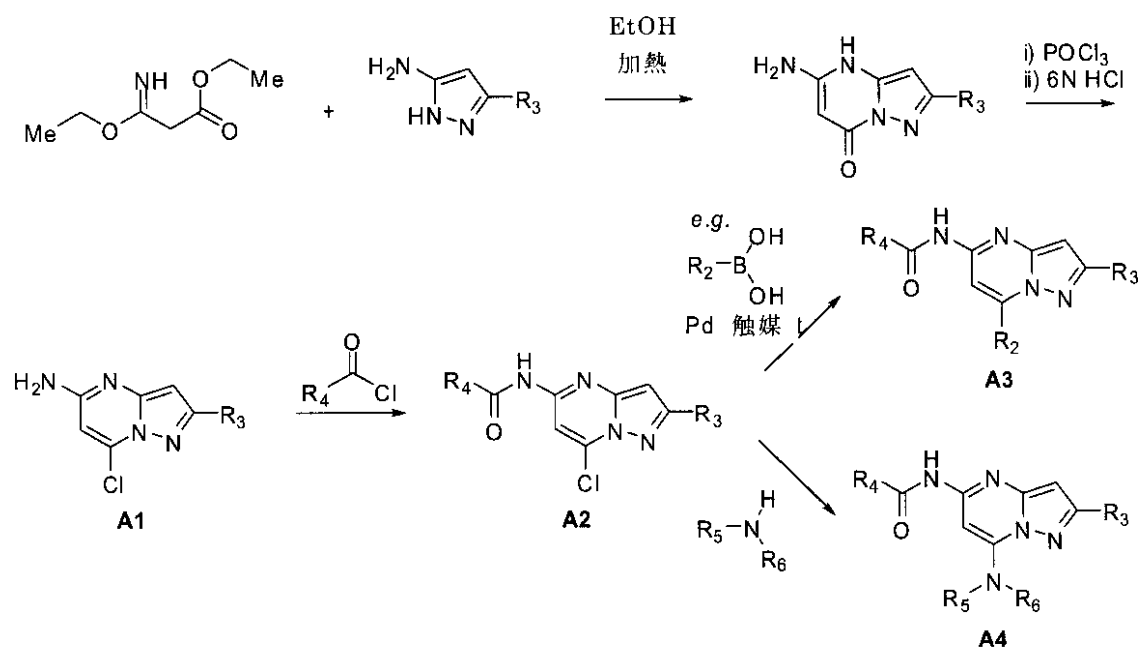
50

ノ基、チオ基、またはカルボキシ基が最終生成物中で所望される場合、反応への望ましくない関与を避けるために、これらの反応性官能基を保護することが必要となる場合がある。従来の保護基を標準的な実施に従って使用し得、例えば、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」第4版、John Wiley and Sons、2007中のP.G.M. WutsおよびT.W. Greeneを参照されたい。

【0395】

スキームA：一般的合成経路I

【化61】



10

20

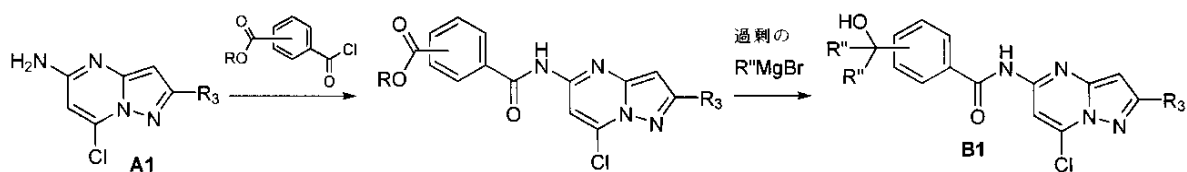
本発明の化合物を生成する一般的合成経路をスキームAに示す。市販のエチル3-エトキシ-3-イミノプロピオネートを、エタノール中、還流温度でアミノピラゾールと反応させると、ヒドロキシル化された二環式中間体が得られる。過剰なPOCl₃中で加熱することにより生成物を塩素化すると、クロロ中間体A1が得られる。ピリジン中または別の非プロトン性溶媒中でA1をアシル化すると、中間体A2が得られる。次にA2を、Pd触媒反応条件下、ボロン酸、ボロン酸エステル、またはトリフルオロホウ酸カリウムと反応させると、式A3の化合物が得られる。あるいは、加熱しながらA2を一級アミンまたは二級アミンと反応させると、式A4の化合物が得られる。

30

【0396】

スキームB：一般的合成経路II

【化62】



40

本発明の化合物を生成する別の一般的合成経路をスキームBに示す。クロロ中間体A1（スキームA参照）は、カルボキシ置換塩化ベンゾイルとカップリングさせることができる。この後、グリニヤール試薬を用いた二重付加反応によって、アルコール中間体B1が得られる。スキームAの中間体A2と同様に、B1をボロン酸またはアミンとさらに反応させて、それぞれ、鈴木反応条件および置換反応条件の下で、対応する最終生成物を得る

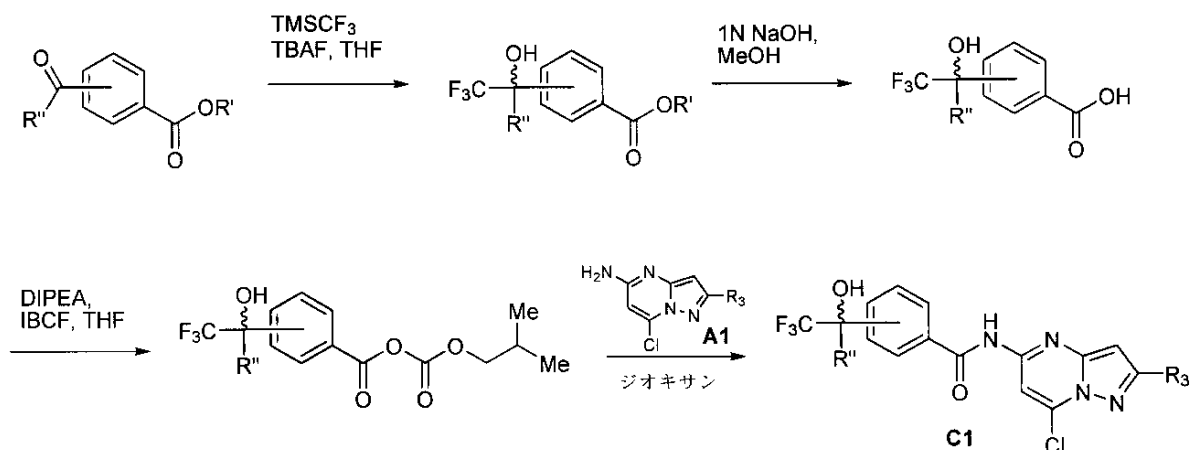
50

ことができる。

【0397】

スキームC：一般的合成経路 I I I

【化63】



10

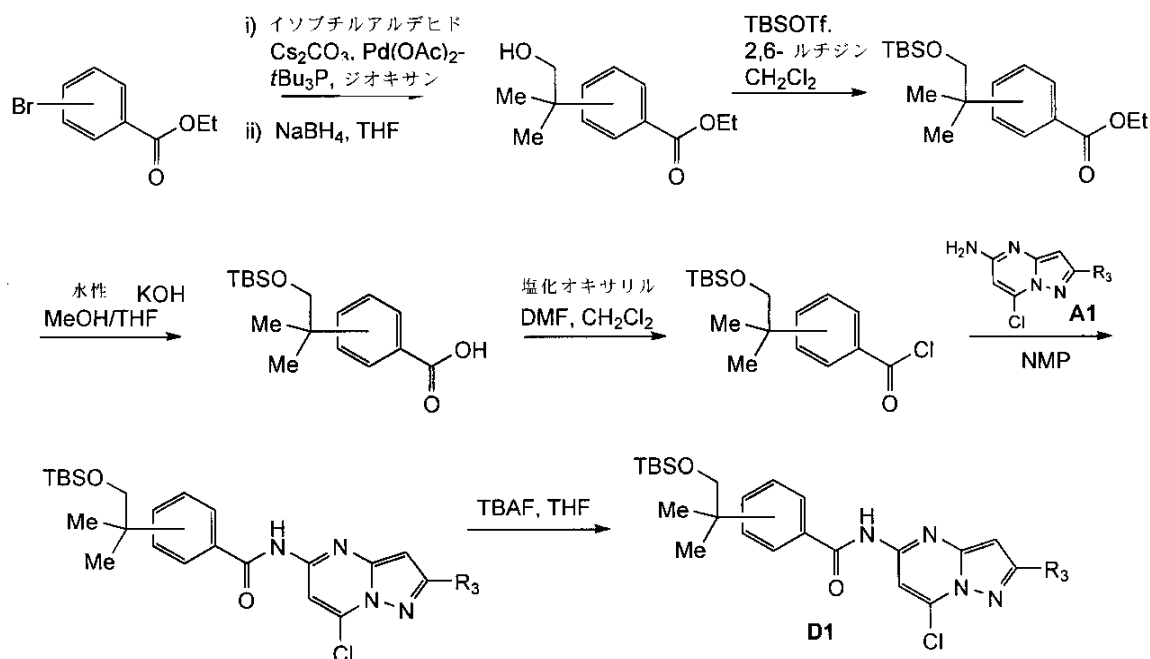
あるいは、本発明の化合物は、スキームCに示すように調製することができる。カルボキシ置換フェニルケトンとTMSCF₃と反応させて、アルキル-、CF₃-二置換ベンジルアルコールを得ることができる。酸化した後、IBCFと反応させると、アシルカルボネート中間体を得られる。次いで、中間体A1（スキームA参照）とカップリング反応させると、中間体C1が得られる。スキームAの中間体A2と同様に、C1をボロン酸またはアミンとさらに反応させて、それぞれ、鈴木反応条件および置換反応条件の下で、対応する最終生成物を得ることができる。

20

【0398】

スキームD：一般的合成経路 I V

【化64】



30

40

あるいは、本発明の化合物は、スキームDに示すように調製することができる。イソブチルアルデヒドは、Pd触媒条件下でエチルプロモベンゾエートにより-アリール化することができる。NaBH₄によってアルデヒドを還元すると、対応するアルコールが得られる。一級アルコールをTBSエーテルとして保護した後、酸化および塩素化すると、

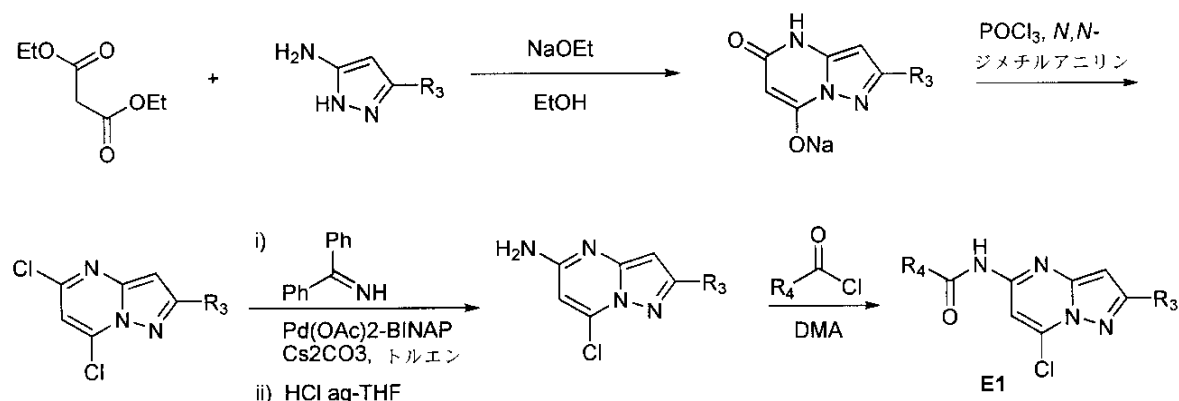
50

所望の酸塩化物が得られる。スキーム A から得られる中間体 A 1 とカップリングした後、フッ素を介して TBS 基を脱保護すると、中間体 D 1 が得られる。スキーム A の中間体 A 2 と同様に、D 1 をボロン酸またはアミンとさらに反応させて、それぞれ、鈴木反応条件および置換反応条件の下で、対応する最終生成物を得ることができる。

【0399】

スキーム E：一般的合成経路 V

【化65】



10

あるいは、本発明の化合物は、スキーム E に示すように調製することができる。マロン酸塩を、ナトリウムエトキシドの存在下、エタノール中、還流温度でアミノピラゾールと反応させて、二環式中間体を得ることができる。次に、ジヒドロキシル化生成物を過剰な POCl_3 中で塩素化して、対応するジクロロ誘導体を生成することができる。次に、ベンゾフェノンイミンを用いる Pd 触媒条件によって、イミン保護基の酸加水分解後に、所望の位置でのモノアミノ化が可能となる。次に、得られた生成物を酸塩化物と反応させると、所望の中間体 E 1 が得られる。スキーム A の中間体 A 2 と同様に、E 1 をボロン酸またはアミンとさらに反応させて、それぞれ、鈴木反応条件および置換反応条件の下で、対応する最終生成物を得ることができる。

20

【0400】

一般的手順

30

本発明による特定の化合物が、この化合物への特定の立体化学（例えば、不斉中心）を付与する他の原子と結合した原子を有することは容易に理解されよう。本発明による化合物の合成によって、異なる立体異性体の混合物（すなわち、エナンチオマーおよびジアステレオマー）が生成され得ることが認識される。特定の立体化学が指定されていない限り、化合物の記述は、異なる可能な立体異性体の全てを包含することを意図している。

【0401】

本発明による化合物は、化合物のラセミ混合物を光学活性分割剤と反応させて、1対のジアステレオ異性体化合物を生成し、これらのジアステレオマーを分離し、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することによって、それらの個々の立体異性体として調製することもできる。エナンチオマーの分割は、化合物の共有結合同的なジアステレオマー誘導体を用いて行なうことができるが、分離可能な錯体が好ましい（例えば、結晶性ジアステレオ異性体塩）。

40

【0402】

本発明による化合物は、遊離塩基形態の化合物を薬学的に許容される無機酸または有機酸と反応させることによって薬学的に許容される酸付加塩として調製することもできる。あるいは、化合物の薬学的に許容される塩基付加塩は、遊離酸形態の化合物を薬学的に許容される無機塩基または有機塩基と反応させることによって調製することができる。化合物の薬学的に許容される塩の調製に好適な無機および有機の酸および塩基は、本出願の定義の節で示されている。あるいは、化合物の塩形態は、出発物質または中間体の塩を用いて調製することができる。

50

【0403】

化合物の遊離酸形態または遊離塩基形態は、対応する塩基付加塩形態または酸付加塩形態から調製することができる。例えば、酸付加塩形態の化合物は、好適な塩基（例えば、水酸化アンモニウム溶液、水酸化ナトリウムなど）で処理することにより、対応する遊離塩基に変換することができる。塩基付加塩形態の化合物は、好適な酸（例えば、塩酸など）で処理することにより、対応する遊離酸に変換することができる。

【0404】

本発明による化合物のN-オキシドは、当業者に公知の方法によって調製することができる。例えば、N-オキシドは、非酸化形態の化合物を、好適な不活性有機溶媒（例えば、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素）中、約0 で、酸化剤（例えば、トリフル

10

【0405】

非酸化形態の化合物は、好適な不活性有機溶媒（例えば、アセトニトリル、エタノール、水性ジオキサンなど）中、0 ~ 80 で、還元剤（例えば、硫黄、二酸化硫黄、トリフェニルホスフィン、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、三塩化リン、三臭化リンなど）で処理することによって、化合物のN-オキシドから調製することができる。

【0406】

化合物のプロドラッグ誘導体は、当業者に公知の方法によって調製することができる（例えば、さらなる詳細については、Saulnierら（1994）、*Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 第4巻, 1985頁を参照されたい）。例えば、適当なプロドラッグは、誘導体化されていない化合物を、好適なカルバミル化剤（例えば、1, 1-アシルオキシアルキルカルボノクロリデート、パラ-ニトロフェニルカルボネートなど）と反応させることによって調製することができる。

20

【0407】

保護された化合物誘導体は、当業者に公知の方法によって調製することができる。保護基の生成およびその除去に適用できる技術の詳細な説明は、P. G. M. WutsおよびT. W. Greene, 「*Greene's Protecting Groups in Organic Synthesis*」, 第4版, John Wiley & Sons Inc 2007に見出すことができる。

30

【0408】

本発明による化合物は、本発明の方法の間に、溶媒和物（例えば、水和物）として好都合に調製または生成し得る。本発明の化合物の水和物は、ジオキシン、テトラヒドロフラン、またはメタノールなどの有機溶媒を用いて、水性溶媒/有機溶媒の混合物から再結晶化することによって好都合に調製し得る。

【0409】

本明細書で使用する場合、これらの方法、スキーム、および実施例で使用される記号および慣行は、現代の科学的文献、例えば、*Journal of the American Chemical Society*または*Journal of Biological Chemistry*で使用されるものと一致する。通常、標準的な1文字略記または3文字略記を用いてアミノ酸残基を示すが、これらは、特に断りのない限り、L-立体配置にあると考えられる。特に断りのない限り、出発物質は全て商業的供給業者から入手し、さらに精製することなく使用した。具体的には、以下の略号を、実施例および本明細書全体を通して使用し得る。

40

【表 1】

μ L (マイクロリットル)	A c (アセチル)	
a t m (雰囲気)	A T P (アデノシントリホスファターゼ)	
B O C (tert-ブチルオキシカルボニル)	B O P (ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド)	
B S A (ウシ血清アルブミン)	C B Z (ベンジルオキシカルボニル)	
C D I (1, 1-カルボニルジイミダゾール)	D C C (ジシクロヘキシルカルボジイミド)	
D C E (ジクロロエタン)	D C M (ジクロロメタン)	
D M A P (4-ジメチルアミノピリジン)	D M E (1, 2-ジメトキシエタン)	10
D M F (N, N-ジメチルホルムアミド)	D M P U (N, N'-ジメチルプロピレン尿素)	
D M S O (ジメチルスルホキシド)	E D C I (エチルカルボジイミド塩酸塩)	
E D T A (エチレンジアミン四酢酸)	E t (エチル)	
E t ₂ O (ジエチルエーテル)	E t O A c (酢酸エチル)	
F M O C (9-フルオレニルメトキシカルボニル)	g (グラム)	
h (時間)	H O A c または A c O H (酢酸)	
H O B T (1-ヒドロキシベンゾトリアゾール)	H O S u (N-ヒドロキシスクシンイミド)	20
H P L C (高圧液体クロマトグラフィー)	H z (ヘルツ)	
i. v. (静脈内)	I B C F (イソブチルクロロホルメート)	
i-P r O H (イソプロパノール)	L (リットル)	
M (モル濃度)	m C P B A (メタ-クロロ過安息香酸)	
M e (メチル)	M e O H (メタノール)	
m g (ミリグラム)	M H z (メガヘルツ)	
m i n (分)	m L (ミリリットル)	
m M (ミリモル濃度)	m m o l (ミリモル)	
m o l (モル)	M O P S (モルホリンプロパンスルホン酸)	
m p (融点)	N a O A c (酢酸ナトリウム)	30
O M e (メトキシ)	p s i (ポンド/平方インチ)	
R P (逆相)	r. t. (周囲温度)	
S P A (シンチレーション近接アッセイ)	T B A F (テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド)	
T B S (t-ブチルジメチルシリル)	t B u (tert-ブチル)	
T E A (トリエチルアミン)	T F A (トリフルオロ酢酸)	
T F A A (無水トリフルオロ酢酸)	T H F (テトラヒドロフラン)	
T I P S (トリエチルプロピルシリル)	T L C (薄層クロマトグラフィー)	
T M S (トリメチルシリル)	T M S E (2-(トリメチルシリル)エチル)	40
T r (保持時間)	B r i j 3 5 (ポリオキシエチレングリコールドデシルエーテル)	

【0410】

エーテルまたはE t₂Oに対する言及は全て、ジエチルエーテルに対する言及であり；
ブラインは、N a C l の飽和水溶液を指す。特に示されない限り、温度は全て（摂氏温度）で表す。特に断りのない限り、反応は全て、不活性雰囲気下、R Tで行なう。

【0411】

^1H NMRスペクトルは、Bruker Avance 400で記録した。化学シフトは、百万分率(ppm)で表す。結合定数はヘルツ(Hz)単位とする。スプリットパターンは、見かけの多重度を表し、s(一重線)、d(二重線)、t(三重線)、q(四重線)、m(多重線)、br(ブロード)として表す。

【0412】

低分解能質量スペクトル(MS)および化合物純度のデータは、エレクトロスプレーイオン化(ESI)源、UV検出器(220および254nm)、ならびに蒸発光散乱検出器(ELSD)を備えたWaters ZQ LC/MSシングル四重極システムで取得した。薄層クロマトグラフィーは、0.25mmのE. Merckシリカゲルプレート(60F-254)上で行ない、UV光、5%エタノール性リンモリブデン酸、ニンヒドリン、またはp-アニスアルデヒド溶液で可視化した。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、シリカゲル(230~400メッシュ、Merck)上で行なった。

10

【0413】

これらの化合物の調製時に使用される出発物質および試薬は、Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI), Bachem (Torrance, CA), Sigma (St. Louis, MO)のような商業的供給業者から入手可能であるか、またはFieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, 第1~23巻, John Wiley and Sons, New York, NY, 2006; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 第1~5巻および補遺, Elsevier Science Publishers, 1998; Organic Reactions, 第1~68巻, John Wiley and Sons, New York, NY, 2007; March J.: Advanced Organic Chemistry, 第5版, 2001, John Wiley and Sons, New York, NY; ならびにLarock: Comprehensive Organic Transformations, 第2版, John Wiley and Sons, New York, 1999のような標準的な参考文献に記載されている手順に従って、当業者に周知の方法によって調製し得る。本出願全体を通して引用される全ての文書の開示全体は、参照により本明細書に組み入れられる。

20

【0414】

異なる立体異性体の混合物を分離するための様々な方法が当技術分野で公知である。例えば、化合物のラセミ混合物を光学活性分割剤と反応させて、1対のジアステレオ異性体化合物を生成し得る。その後、光学的に純粋なエナンチオマーを回収するために、これらのジアステレオマーを分離し得る。また、分離可能な錯体を用いて、エナンチオマーを分割し得る(例えば、結晶性ジアステレオ異性体塩)。ジアステレオマーは、通常、十分に異なる物性(例えば、融点、沸点、溶解度、反応性など)を有しており、これらの非類似性を利用することで容易に分離することができる。例えば、ジアステレオマーは、通常、クロマトグラフィーによってまたは溶解度の違いに基づく分離/分割技術によって分離することができる。化合物の立体異性体をそのラセミ混合物から分割するのに使用することができる技術のより詳細な説明は、Jean Jacques, Andre Collet, およびSamuel H. Wilen, エナンチオマー, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981)に見出すことができる。

30

40

【0415】

ジアステレオマーは、異なる物性(例えば、融点、沸点、溶解度、反応性など)を有しており、これらの非類似性を利用することで容易に分離することができる。ジアステレオマーは、クロマトグラフィーによって、または好ましくは、溶解度の違いに基づく分離/分割技術によって分離することができる。その後、光学的に純粋なエナンチオマーを、ラセミ化を生じさせない任意の実用的な手段で、分割剤とともに回収する。化合物の立体異性体をそのラセミ混合物から分割するのに適用できる技術のより詳細な説明は、Jean

50

Jacques, Andre Collet, および Samuel H. Wilen, エナンチオマー, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981)に見出すことができる。

【0416】

キラル成分は、当業者に公知の任意の種々の技術を用いて分離および精製することができる。例えば、キラル成分は、超臨界流体クロマトグラフィー(SFC)を用いて精製することができる。特定の一変形形態では、キラル分析SFC/MS解析は、Berger FCM 1100/1200超臨界流体ポンプおよびFCM1200改良流体ポンプを有するBerger SFCデュアルポンプ流体コントロールモジュールと、Berger TCM 2000オープンと、Alcott 718自動サンプラーと、からなるBerger解析SFCシステム(AutoChem, Newark, DE)を用いて実施される。統合されたシステムは、BI-SFC Chemstationソフトウェアバージョン3.4により制御することができる。検出は、ESIインターフェイスと200~800Daのスキャン範囲を有する、ポジティブモードで操作されるWaters ZQ 2000検出器を用いてスキャン1回当たり0.5秒で実施することができる。クロマトグラフィーによる分離は、酢酸アンモニウム(10mM)を用いてまたは用いないで、調整剤として10~40%のメタノールを用いて、ChiralPak AD-H、ChiralPak AS-H、ChiralCel OD-H、またはChiralCel OJ-Hカラム(5 μ 、4.6x250mm; Chiral Technologies, Inc. West Chester, PA)で行なうことができる。任意の種々の流速を利用することができ、例えば、100バールに設定された入り口圧力で1.5または3.5mL/分が挙げられる。さらに、種々のサンプル注入条件を用いることができ、例えば、0.1mg/mLの濃度での、メタノール中5または10 μ Lのいずれかのサンプル注入が挙げられる。

10

20

【0417】

別の変形形態では、分取キラル分離は、Berger MultiGram II SFC精製システムを用いて行なう。例えば、サンプルは、ChiralPak ADカラム(21x250mm、10 μ)に充填することができる。特定の変形形態では、分離の流速は70mL/分、注入体積は最大2mL、入り口圧力は130バールであることができる。効率を上げるために、積層注入を適用することができる。

30

【0418】

上記の反応スキームおよびその変形に基づく本発明による特定の化合物の合成に関する説明は、実施例の節に示されている。

【0419】

本発明の化合物の生物学的活性のアッセイ

本発明の化合物のASK1に対する阻害効果は、種々の結合アッセイおよび機能アッセイによって評価し得る。

【0420】

アッセイ用のASK1タンパク質は、ベクター中での標準的なPCRクローニングと発現によって調製し得る。実施例Aには、そのような酵素の調製方法が開示されている。しかしながら、ASK1がMillipore(カタログ番号14-606)から市販されていることに留意すべきである。

40

【0421】

本発明の化合物のASK1に対する阻害効果は、試験化合物の存在下または非存在下での、既知の基質に対するこの酵素のリン酸化活性を評価することによって評価し得る。実施例Bでは、ミエリン塩基性タンパク質(Wako)が基質として使用され、検出がシンチレーション計数によるものであるアッセイが提供されている。他の基質および検出メカニズムを使用し得ることが理解されるべきである。市販のキットである、CisbioのHTRF(登録商標)KinEASE(商標)STKキットは、ASK1活性の評価に有用であることが示されている。このアッセイは、抗ホスホセリン特異的な、Eu³⁺-ク

50

リプテート標識抗体を用いて、ビオチン化キナーゼ基質上の A S K 1 のリン酸化産物に印を付け、X L 6 6 5 標識ストレプトアビジンを用いる時間分解蛍光によって検出する。蛍光強度は、産物生成量に比例する。実施例 C にアッセイプロトコルを示す。

【 0 4 2 2 】

本発明の選択された化合物の IC_{50} 値は、実施例 B に記載のアッセイを用いて測定した。例示した化合物の中には、 $1 \mu M$ を上回る IC_{50} を有することが示されたものもあれば、約 $1 \mu M$ 未満の IC_{50} を有することが示されたものもあるが、他のほとんどの化合物は、約 $0.1 \mu M$ 未満の IC_{50} 値を有する。本発明の選択された化合物の IC_{50} 値を表 1 に示す。

【 0 4 2 3 】

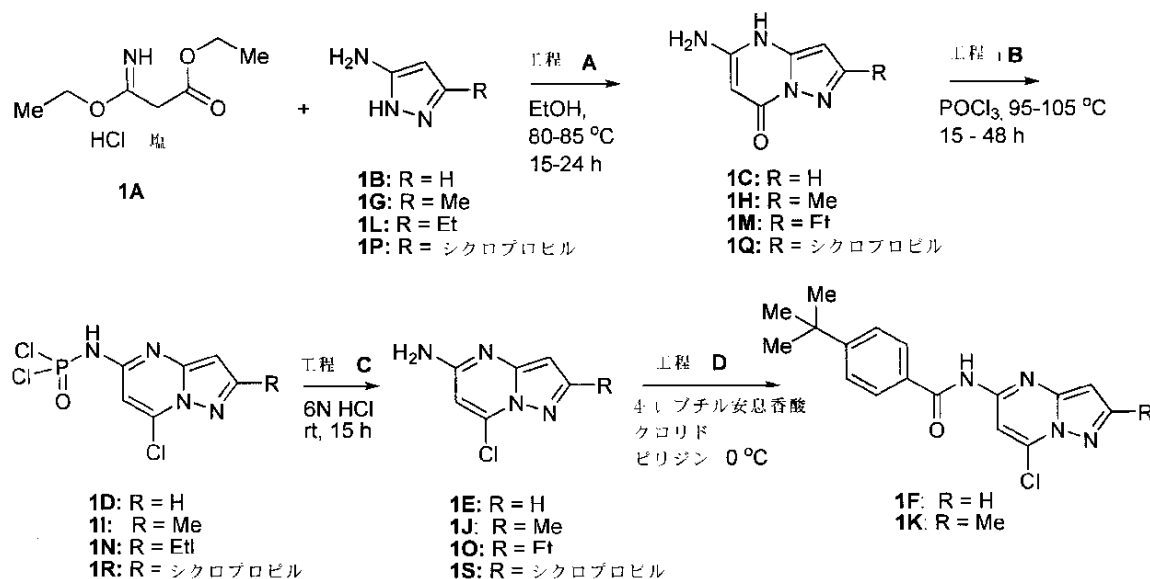
本発明の精神または範囲から逸脱することなく、様々な変更および変形が、本発明の化合物、組成物、キット、および方法になされ得ることが明白である。したがって、本発明の変更および変形が添付の特許請求の範囲およびその等価物の範囲内にあるならば、本発明は、その本発明の変更および変形を包含することが意図される。

【実施例】

【 0 4 2 4 】

実施例 1 : 中間体 1 E、1 F、1 J、1 K、1 O、および 1 S の調製

【化 6 6】



工程 A : エチル 3-エトキシ-3-イミノプロピオネート 1 A (2 5 g、1.0 当量) の市販の HCl 塩を、氷、飽和 NaHCO₃、および EtOAc の混合物に少しずつ添加し、5 ~ 10 分間激しく攪拌することによって中和した。2 層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で乾燥させた。無色油を EtOH (1.0 M) に溶解し、溶液を 1 H-ピラゾール-5-アミン (1 B) (1.0 当量)、3-メチル-1 H-ピラゾール-5-アミン (1 G) (1.0 当量)、3-エチル-1 H-ピラゾール-5-アミン (1 L) (1.0 当量)、または 3-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-5-アミン (1 P) (1.0 当量) のエタノール溶液 (0.5 M) に添加した。混合物を、窒素下で 15 ~ 24 時間、80 ~ 85 に加熱した。次に、混合物を、窒素下、フリット漏斗で加温しながら濾過した。回収した沈殿物を、窒素下、冷 EtOH で 1 回、次いで Et₂O で洗浄した。生成物 1 C (87 %)、1 H (72 %)、1 M (74 %)、または 1 Q (88 %) を、それぞれ、真空下で乾燥させた後、さらに精製することなく使用した。

【 0 4 2 5 】

1 C : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 4.73 (s, 1 H

) 5.91 (d, J = 1.77 Hz, 1H) 6.54 (s, 2H) 7.62 (d, J = 1.77 Hz, 1H) 11.42 (br. s., 1H)。

【0426】

1H: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.20 (s, 3H) 4.70 (s, 1H) 5.75 (s, 1H) 6.54 (s, 2H) 11.39 (br. s., 1H)。ESI-MS: m/z 164.9 (M+H)⁺。

【0427】

1M: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 5.66 (s, 1H), 2.57 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.10-1.22 (m, 3H)。

【0428】

1Q: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 11.29 (br. s., 1H), 6.44 (s, 2H), 5.63 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 1.82-1.94 (m, 1H), 0.85-0.95 (m, 2H), 0.65-0.75 (m, 2H)。

【0429】

工程B: 5-アミノピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7(4H)-オン(1C)、5-アミノ-2-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7(4H)-オン(1H)、5-アミノ-2-エチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7(4H)-オン(1M)、または5-アミノ-2-シクロプロピルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7(4H)-オン(1Q)を氷冷した POCl_3 (0.3M)に少しずつ添加した。次に、混合物を、48時間、または均質になるまで、95~105 に加熱し、その後、0 に6時間冷却した。1Cまたは1Hについては、得られた微細な沈殿物を、窒素下で、フリットガラス漏斗上に回収し、 Et_2O で2回洗浄し、窒素流下で1時間乾燥させた後、中間体1Dまたは1Iを、それぞれ、さらに精製することなく次の工程で使用される明黄色固体として得た。1Mまたは1Qについては、 POCl_3 を真空中で除去して、さらに精製することなく次の工程で使用される粗生成物1Nまたは1Rを得た。

【0430】

工程C: リン酸化中間体1D、1I、1N、または1Rを0 で6~12Nの HCl (0.6M)に懸濁した。次に、混合物を室温に加熱し、15~24時間攪拌した。0 で、6~14Nの NaOH 水溶液を添加して、反応混合液のpHを9に合わせた。1Dおよび1Iについては、得られた沈殿物を濾過により回収し、水で2回洗浄し、窒素流下で乾燥させた後、オフホワイト色固体を Et_2O でさらに洗浄し、乾燥させて、分析的に純粋な1E(74%)または1J(48%)を得た。1Dおよび1Iについては、得られた混合物を EtOAc で2回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮し、濾過して、生成物1O(44%)および1S(56%)を明黄色固体として回収した。

【0431】

1E: NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 5.11 (br. s.) 6.25 (d, J = 2.27 Hz, 1H) 6.71 (s, 1H) 8.02 (d, J = 2.27 Hz, 1H)。

【0432】

1J: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.28 (s, 3H) 5.86 (s, 1H) 6.37 (s, 1H) 6.88 (br. s., 1H)。ESI-MS: m/z 183.0 (M+H)⁺。

【0433】

1O: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 6.86 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 2.64 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。ESI-MS: m/z 197.1 (M+H)⁺。

【0434】

1S: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 6.84 (s, 1H), 6.

10

20

30

40

50

3.4 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 1.89-1.99 (m, 1H), 0.91-0.98 (m, 2H), 0.72-0.79 (m, 2H)。ESI-MS: m/z 209.1 (M+H)⁺。

【0435】

工程D: 7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン1E (1.0当量) または7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン(1J、1.0当量)を無水ピリジン(0.35M)に溶解した。4-t-ブチル安息香酸クロリド(1.05当量)を0 で添加し、混合物を2時間攪拌した。次に、反応液を飽和NaHCO₃でクエンチし、ピリジンを真空中で除去し、残渣をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を0.2NのHClで2回洗浄して、残りのピリジンを除去し、MgSO₄、上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、15-30%のEtOAc/ヘキサン勾配)で精製した。精製した生成物をEt₂Oで粉碎して、生成物の4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F、47%)または4-tert-ブチル-N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1K)の生成物を固体として得た。

10

【0436】

1F: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.33 (s, 9H) 6.65 (d, J = 2.27Hz, 1H) 7.56 (d, J = 8.59Hz, 1H) 8.01 (d, J = 8.59Hz, 1H) 8.15 (s, 1H) 8.28 (d, J = 2.27Hz, 1H) 11.37 (s, 1H)。ESI-MS: m/z 329.0 (M+H)⁺。

20

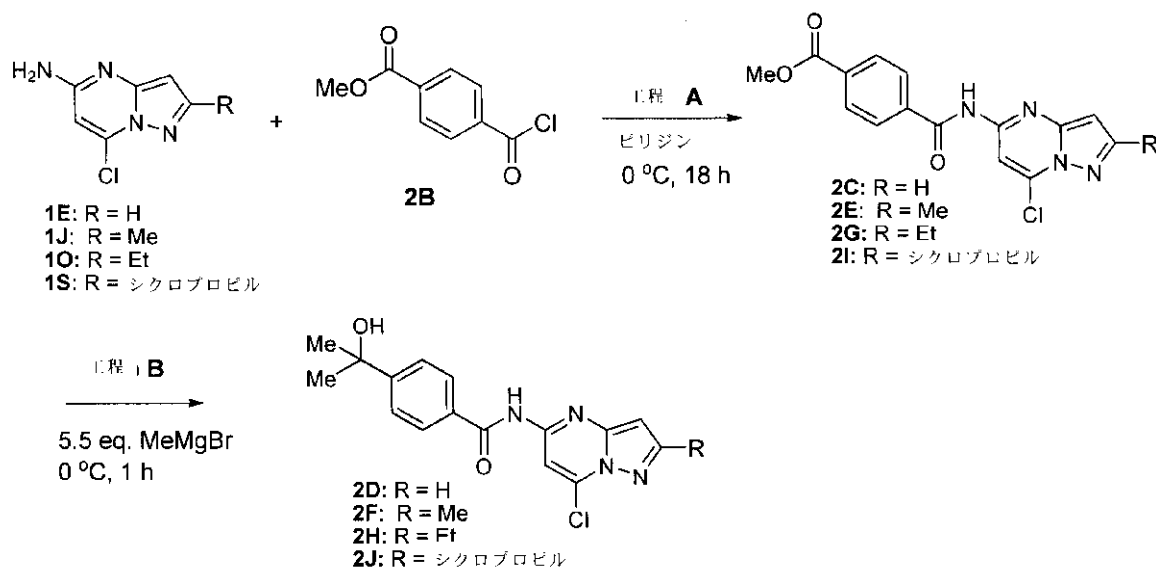
【0437】

1K: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) ppm 1.37 (s, 9H) 2.25 (s, 3H) 6.31 (s, 1H) 7.55 (d, J = 8.3Hz, 2H) 7.86 (d, J = 8.3Hz, 2H) 8.26 (s, 1H) 8.56 (s, 1H)。

【0438】

実施例2: 中間体 2D、2F、2H、および2Jの調製

【化67】



30

40

工程A: 7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン(1E、1.0当量)、7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン(1J、1.0当量)、7-クロロ-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン(1O、1.0当量)、または7-クロロ-2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン(1S、1.0当量)をピリジン(0.3M)に懸濁した。0 でテレフタル酸モノメチルエステルクロリド(2B、1.3当量)を添加し、混合物を0 で4~18時間激しく

50

攪拌した。反応液を飽和 NaHCO_3 でクエンチし、さらに 0.5 時間攪拌し、ピリジンを真空中で除去し、残渣を水に懸濁した。沈殿物をフリットガラス漏斗上に回収し、水で 2 回洗浄した。 N_2 流下で 15 時間乾燥させた後、粗生成物であるメチル 4-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)ベンゾエート 2C (92%)、メチル 4-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)ベンゾエート 2E (72%)、メチル 4-(7-クロロ-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)ベンゾエート 2G (84%)、またはメチル 4-(7-クロロ-2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)ベンゾエート 2I (98%) をオレンジ色固体として得、さらに精製することなく使用した。

10

【0439】

2C: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 3.90 (s, 3H) 6.67 (d, $J = 2.27$ Hz, 2H) 8.05-8.11 (m, 4H) 8.11-8.19 (m, 6H) 8.30 (d, $J = 2.27$ Hz, 2H) 11.67 (s, 2H)。ESI-MS: m/z 331.0 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0440】

工程 B: メチル 4-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)ベンゾエート 2C (1.0 当量)、メチル 4-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)ベンゾエート 2E (1.0 当量)、メチル 4-(7-クロロ-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)ベンゾエート 2G (1.0 当量)、またはメチル 4-(7-クロロ-2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)ベンゾエート 2I (1.0 当量) を THF (0.2 M) に懸濁した。0 で臭化メチルマグネシウム (3.0 M のジエチルエーテル溶液、5.5 当量) を滴下漏斗で添加した。混合物を 0 でさらに 1 時間攪拌した後、0 で、飽和 NH_4Cl でクエンチした。揮発性物質を真空中で除去し、残渣をブラインで希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。2C または 2G については、粗生成物をクロマトグラフィー (SiO_2 、30-50% の EtOAc / ヘキサン勾配) で精製して、それぞれ、N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド 2D (44%)、または N-(7-クロロ-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド 2H (69%) を固体として得た。2E または 2I については、粗生成物を EtOH およびエーテルからの再結晶化によって精製して、それぞれ、純粋な生成物である N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド 2F (54%) または N-(7-クロロ-2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド 2J (54%) を淡黄色固体として得た。

20

30

【0441】

2F: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) : 11.32 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96-8.04 (m, 2H), 7.58-7.65 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.44-1.49 (m, 6H)。ESI-MS: m/z 345.2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

40

【0442】

2H: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) : 11.33 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03-7.94 (m, 2H), 7.69-7.58 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 2.81 (q, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.46 (s, 7H), 1.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 4H)。ESI-MS: m/z 359.0 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0443】

2J: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) : 11.30 (s, 1H), 8

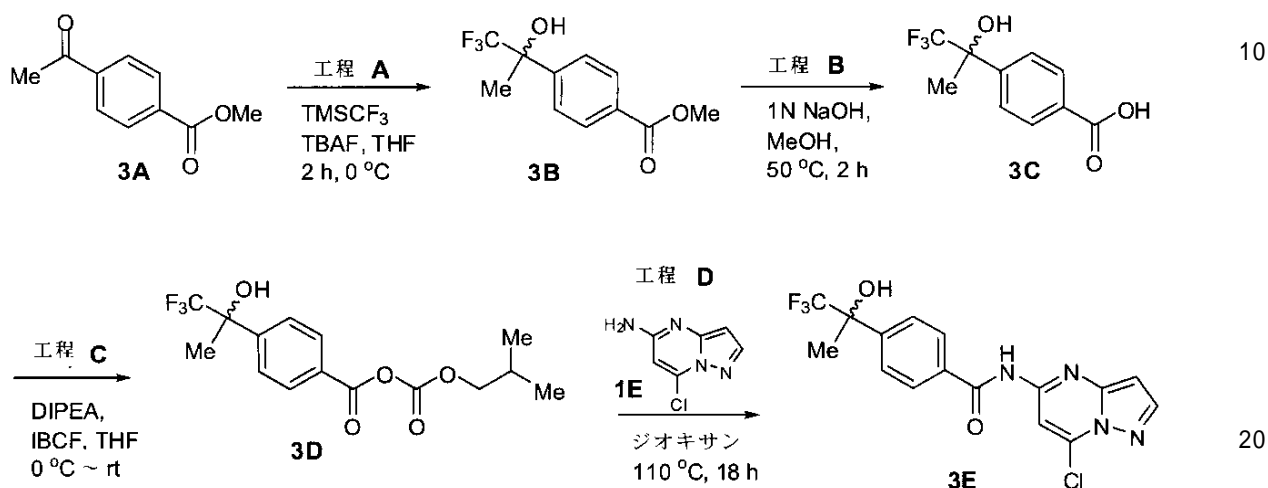
50

. 04 (s, 2H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.45 (s, 6H), 1.06 (dd, J = 2.5, 8.3 Hz, 2H), 0.89 (dd, J = 2.5, 5.1 Hz, 2H)。ESI-MS: m/z 371.1 (M+H)⁺。

【0444】

実施例3：中間体3Eの調製

【化68】



工程A：メチル4-アセチルベンゾエート(3A、10g、1.0当量)をTMSCF₃(3.0当量)とともにTHF(0.25M)に溶解した。0℃で、TBAF(THF中1.0M、2.5当量)を、滴下漏斗で1時間かけて添加した。混合物をさらに1時間0℃で撹拌した。揮発性物質を真空中で除去し、残渣をEt₂Oに希釈し、飽和NaHCO₃溶液およびブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー(SiO₂)で精製して、3B(80%)を無色油として得た。

30

【0445】

工程B：メチル4-(1,1,1-トリフルオロ2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゾエート(3B、1.0当量)をメタノール(1.0M)に溶解した。1NのNaOH溶液(5.0当量)を添加し、混合物を50℃に2時間加熱した。次に、室温で、混合物を2NのHCl溶液で酸性化した。メタノールを真空中で除去し、残渣をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をヘキサン/Et₂Oからの再結晶化によって精製して、3C(32%)無色固体として得た。¹H NMR(400MHz, MeOD) ppm 1.77(s, 3H) 7.75(d, J = 8.34 Hz, 2H) 8.05(d, J = 8.34 Hz, 2H)。

40

【0446】

工程C：4-(1,1,1-トリフルオロ2-ヒドロキシプロパン-2-イル)安息香酸(3C、1.0当量)およびDIPEA(1.05当量)をTHF(0.3M)に溶解した。0℃で、ICBF(1.05当量)を添加し、混合物を室温に温ませた。4時間後、ブラインを添加し、混合物をEt₂Oで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー(SiO₂、15-30%のEtOAc/ヘキサン勾配)で精製して、3D(72%)を無色油として得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 1.01(d, J = 6.82 Hz, 6H) 1.82(s, 3H) 2.03-2.14(m, 1H) 2.89-3.03(m, 1H) 4.14(d, J = 6.57 Hz, 2H) 7.73(d, J = 7.58 Hz, 2H) 8.08(d, J = 8.34 Hz, 2H)。

50

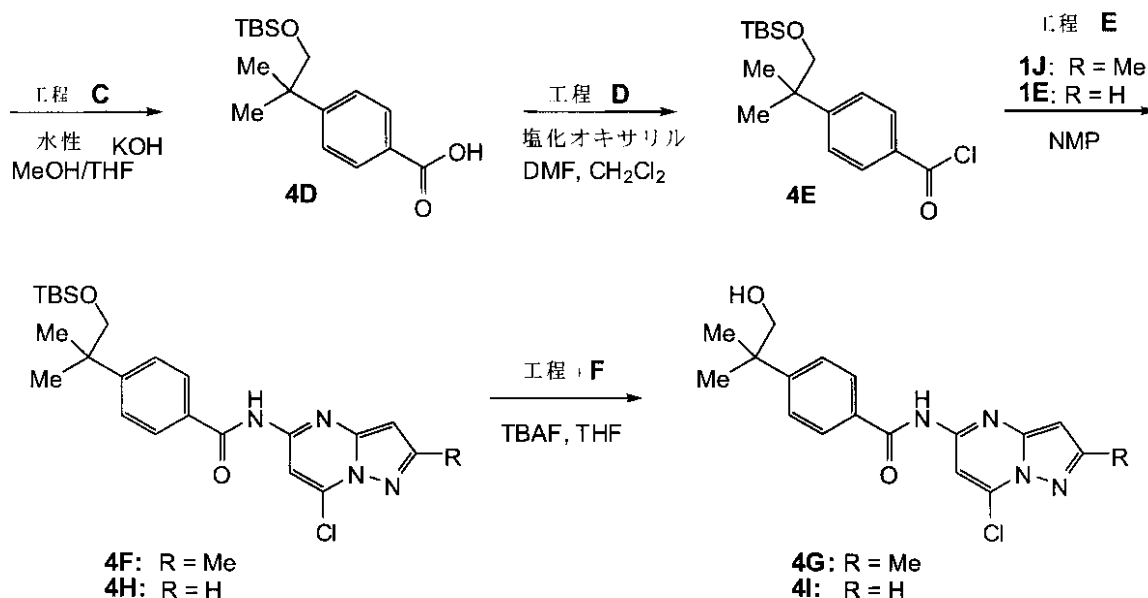
【0447】

工程 D：4-(1,1,1-トリフルオロ2-ヒドロキシプロパン-2-イル)安息香酸(イソブチルカルボン酸)無水物 3D (1.0 当量) および 7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン (1E、1.0 当量) をジオキサン (0.15 M) に溶解し、混合物を 110 に 18 時間加熱した。室温に冷却した後、ブリンを添加し、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (SiO₂、40-50% の EtOAc / ヘキサン 勾配) で精製して、N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(1,1,1-トリフルオロ2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (3E、48%) を無色油として得た。

【0448】

実施例 4：中間体 4G の調製

【化 69】



工程 A：無水炭酸セシウム (7.8 g、1.2 当量) をジオキサン (0.25 M) に懸濁した。エチル 4-プロモベンゾエート (4A、1.0 当量)、イソブチルアルデヒド (2.0 当量)、Pd(OAc)₂ (0.05 当量)、およびトリ-tert-ブチルホスフィン (0.1 当量) を添加した。得られた混合物を 110 に 2 時間加熱した。冷却後、水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (SiO₂) で精製して、4B (15%) を無色油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.32-1.44 (m, 9H) 2.04 (s, 1H) 3.65 (d, J = 6.2 Hz, 2H) 4.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.41-7.52 (m, 2H), 7.96-8.06 (m, 2H)。

【0449】

工程 B：エチル 4-(1,1-ジメチル2-オキソエチル)ベンゾエート (4B、680 mg、1.0 当量) および 2,6-ルチジン (2.0 当量) の CH₂Cl₂ (0.03 M) 溶液に、TBSOTf (1.5 当量) を 0 で添加した。徐々に室温に加温しながら、反応混合物を 1 時間撹拌した。次に水を添加し、混合物を CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (SiO₂) で精製して、4C (99%) を無色油として得た。¹H NMR (クロロホルム-d) ppm 0.07 (s, 6H) 0.83 (s, 9H) 1.31 (s, 6H) 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H) 3.55 (s, 2H) 4.36 (q, J = 7.2 Hz

, 2 H) 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2 H) 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2 H)。

【0450】

工程C：エチル4-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1,1-ジメチルエチル)ベンゾエート(4C、1.0g、1.0当量)を3:1のTHF/MeOH混合物(0.78M)溶液に、0.9MのKOH(2.9当量)水溶液を添加した。反応混合物を70℃に1時間加熱した。撹拌後、溶媒を蒸発させ、残渣を希HCl水溶液で酸性化した後、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー(SiO₂)で精製して、4D(82%)を白色固体として得た。¹H NMR(クロロホルム-d) ppm 0.07 (s, 6 H) 0.82 (s, 9 H) 1.32 (s, 6 H) 3.56 (s, 2 H) 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2 H) 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2 H)。

10

【0451】

工程D：4-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)安息香酸(4D、4.0g、1.0当量)およびCH₂Cl₂(0.20M)の溶液を塩化オキサリル(CH₂Cl₂中2.0M、3.8当量)で処理した。15分後、DMF(0.10当量)を添加した。混合物をさらに2時間撹拌した後、揮発性物質を真空中で除去した。粗4-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)塩化ベンゾイル(4E)の白色残渣を、さらに精製することなく次の工程で使用した。

20

【0452】

工程E：4-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)塩化ベンゾイル(4E、1.0当量)をNMPに懸濁し、7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン(1J、1.0当量)で処理した。14時間後、反応混合物をEtOAcと水との間に分配した。有機層を0.33MのHCl、水、NaHCO₃、およびブラインで洗浄した後、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粘性のある黄色油の、粗4-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(4F)をさらに精製することなく次の工程で使用した。

【0453】

工程F：4-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(4F、3.9g、1.0当量)をTHF(0.13M)に溶解し、TBAF(THF中1.0M、4.0当量)で処理した。60時間後、pH7のリン酸緩衝液を添加し、混合物をEtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(SiO₂、25-50%のEtOAc/ヘキサン勾配)で精製して、N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)ベンズアミド(4G)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.25 (s, 6 H), 2.44 (s, 3 H), 3.46 (d, J = 5.05 Hz, 2 H), 4.76 (t, J = 5.31 Hz, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 7.52 (d, J = 8.59 Hz, 2 H), 7.99 (d, J = 8.59 Hz, 2 H), 8.06 (s, 1 H), 11.30 (s, 1 H)。

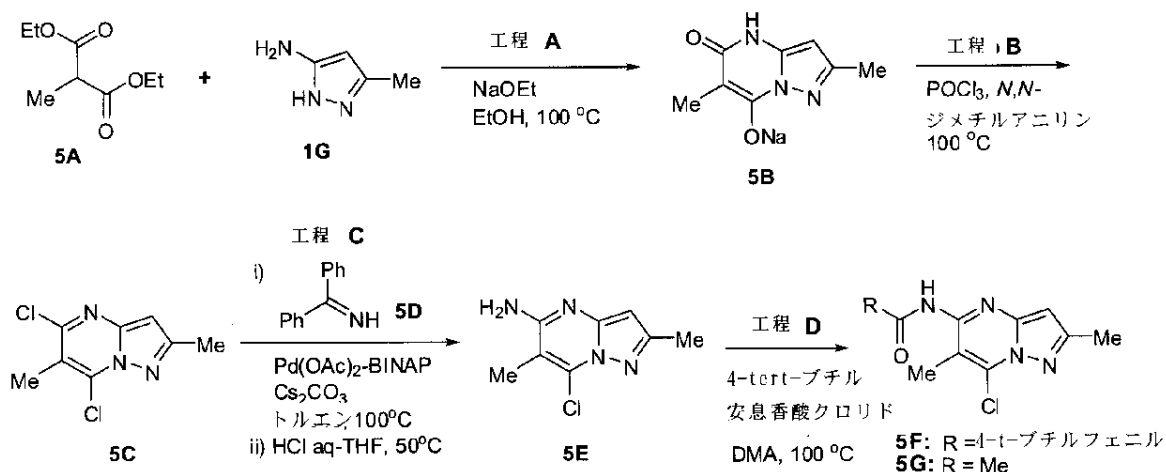
30

40

【0454】

実施例5：中間体5Fおよび5Gの調製

【化70】



工程 A : NaOEt (12 ml、2.0 当量) の 21% エタノール溶液を、EtOH (0.35 M) 中の 3-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (1G、1.0 当量) に添加した。次に、2-メチルマロン酸ジエチル (5A、1.1 当量) を添加した。得られた混合物を 100 で一晩 3 時間機械的に攪拌した。冷却後、白色沈殿物が現れた。固体を濾過し、EtOH で洗浄した後、乾燥させた。化合物 5B (79%) を白色固体として得た。

20

【0455】

工程 B : ナトリウム 2,6-ジメチル 5-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ [1,5-a]ピリミジン-7-オレート (5B、1.0 当量) に POCl₃ (0.8 M) をゆっくりと添加した後、N,N-ジメチルアニリン (0.5 当量) を添加した。懸濁液を 100 で 18 時間機械的に攪拌した。POCl₃ を蒸発により除去した。水性 NaOH (pH 9~10) で中和した後の残渣から、残渣を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (SiO₂) で精製して、5C (58%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 2.52 (s, 3H) 2.55 (s, 3H) 6.48 (s, 1H)。

30

【0456】

工程 C : 5,7-ジクロロ-2,6-ジメチルピラゾロ [1,5-a]ピリミジン (5C、1.0 当量)、ジフェニルメタンイミン (5D、1.0 当量)、Pd(OAc)₂ (0.1 当量)、BINAP (0.1 当量)、および無水 Cs₂CO₃ (2.0 当量) をトルエン (0.2 M) に添加した。混合物を 100 で 18 時間攪拌した。冷却後、トルエンを蒸発により除去した。残渣を EtOAc でブラインから抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を THF (0.25 M) に溶解した後、濃 HCl (10 容量%) を添加した。得られた混合物を 50 で 18 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を水性 NaOH (pH 9~10) で中和した後、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (SiO₂、20-60% の EtOAc / ヘキサン 勾配) で精製して、5E (23%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.16 (s, 3H) 2.27 (s, 3H) 5.83 (s, 1H) 6.79 (s, 2H)。

40

【0457】

工程 D : 7-クロロ-2,6-ジメチルピラゾロ [1,5-a]ピリミジン-5-アミン (5E、1.0 当量) および 4-t-ブチル安息香酸クロリド (2.0 当量) を DMA (5E に対して 0.5 M) に溶解し、100 に 18 時間加熱した。室温に冷却した後、飽和 NaHCO₃ を添加し、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (SiO₂) で精製して、4-tert-ブチル-N-(7-クロロ-2,6-ジメチルピラゾロ [1,5-a]ピリミジン-5-イル) ベンズアミド (5F、31%) および N-(7-クロロ-2,6-ジメチルピラゾロ [

50

1, 5-a]ピリミジン-5-イル)アセトアミド(5G、9%)を白色固体として得た。

【0458】

5F: ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.37 (s, 9H) 2.40 (s, 3H) 2.55 (s, 3H) 6.40 (s, 1H) 7.54 (d, J = 8.34 Hz, 2H) 7.89 (d, J = 8.59 Hz, 2H) 8.21 (s, 1H)。

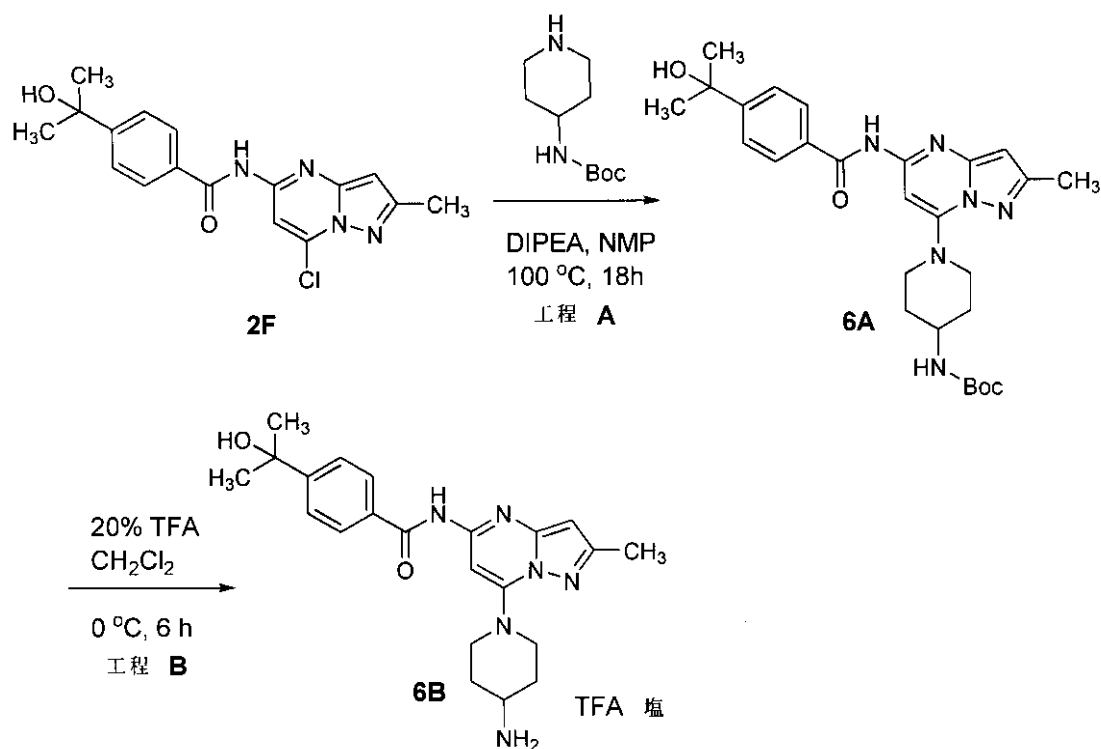
【0459】

5G: ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 2.37 (s, 3H) 2.46 (s, 3H) 2.53 (s, 2H) 6.35 (s, 1H)。

【0460】

実施例6: 中間体6Bの調製

【化71】



工程A: 100 mLの丸底フラスコに、N-メチル-2-ピロリジノン(容量: 14.50 mL)中のN-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、0.5 g, 1.450 mmol)およびtert-ブチルピペリジン-4-イルカルバメート(0.305 g, 1.523 mmol)を入れた。ジイソプロピルエチルアミン(0.253 mL, 1.450 mmol)を添加した。反応液を100 で一晩加熱した。反応混合物を酢酸エチルとブラインとの間に分配した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。化合物を、30-50%のEtOAc/ヘキササンシリカカラムを用いるシリカクロマトグラフィーにかけて、tert-ブチル1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-4-イルカルバメート(6A、0.576 mg, 78%)を黄色固体として得た。 ^1H NMR (メタノール-d₄): 7.79-8.02 (m, 2H), 7.60-7.73 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.83 (br. s., 1H), 6.13 (s, 1H), 4.39 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.57-3.78 (m, 1H), 3.11-3.23 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.46 (s, 9H); 3つのピペリジンピークの共鳴はジイソプロピルエチルアミンによって見えなくなる。ESI-MS: m/z 509.0 (M+

10

20

30

40

50

H)⁺。

【0461】

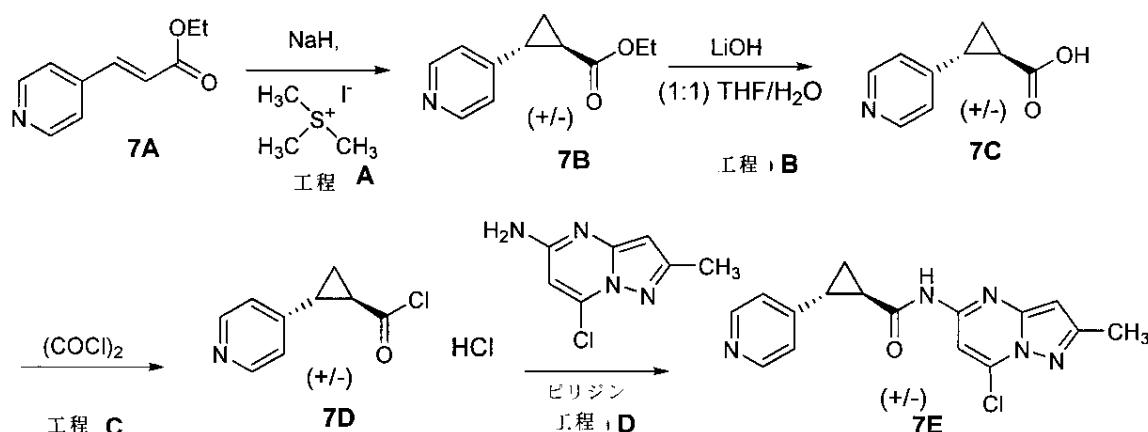
工程B：100 mLの丸底フラスコに、tert-ブチル1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-4-イルカルバメート(0.576 g、1.13 mmol)を入れた。CH₂Cl₂(9 mL)中のトリフルオロ酢酸(2 mL)を0で6時間添加した。反応液を真空中で濃縮し、残りのTFAをトルエンで共沸除去した(3回)。脱離生成物は、N-(7-(4-アミノピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(6B)を含有する粗生成物混合物中に観察され、これをさらに精製することなく使用した。

10

【0462】

実施例7：中間体7Dおよび7Eの調製

【化72】



20

工程A：ヨウ化トリメチルスルホニウム(1.50 g、7.34 mmol)および水素化ナトリウム(0.293 g、7.34 mmol)を窒素下の乾燥丸底に入れた。DMSO(25 mL)を添加し、混合物を40分間撹拌した。溶液は濁った。DMSO(40 mL)中の3-ピリジン-4-イル-アクリル酸エチルエステル(7A、1.0 g、5.6 mmol)を室温で少しずつ添加した。混合物を一晩撹拌させておき、翌日、生成物を分析用HPLCで観察した。反応液を10 mLの水でクエンチし、混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。分離した有機層をMg₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗混合物を10-20%のメタノール/CH₂Cl₂勾配を用いるシリカクロマトグラフィーにかけて、trans-エチル2-(ピリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキシレート(7B、0.20 g、18%)をクリーム色の固体として得た。¹H NMR(メタノール-d₄) : 8.39(d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.21(d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.17(q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.42-2.55(m, 1H), 2.02-2.13(m, 1H), 1.59-1.69(m, 1H), 1.42-1.51(m, 1H), 1.27(t, 3H)。ESI-MS: m/z 192.0 (M+H)⁺

30

40

【0463】

工程B：trans-エチル2-(ピリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキシレートおよびLiOHを、室温で、1:1のTHF/H₂O中で組み合わせ、混合物を一晩撹拌した。翌日、生成物をHPLC/MSで観察した。反応液を1 NのHCl(5 mL)でクエンチし、真空中で濃縮した。次に、残りの水をトルエンで共沸除去した(3回)。減圧下で乾燥させた後、粗生成物trans-2-(ピリジン-4-イル)シクロプロパンカルボン酸(7C)をさらに精製することなく次の工程で使用した。

【0464】

工程C：250 mLの丸底フラスコ中で、塩化オキサリル(30.8 mL、61.7 m

50

mol) を *trans*-2-(ピリジン-4-イル)シクロプロパンカルボン酸 (7C) に添加して、黄色懸濁液を得た。40分後、反応は完了した。反応混合物を濃縮し、残りの揮発性物質をトルエンで共沸除去した(3回)。粗生成物 *trans*-2-(ピリジン-4-イル)シクロプロパンカルボニルクロリドのHCl塩(7D)をさらに精製することなく使用した。

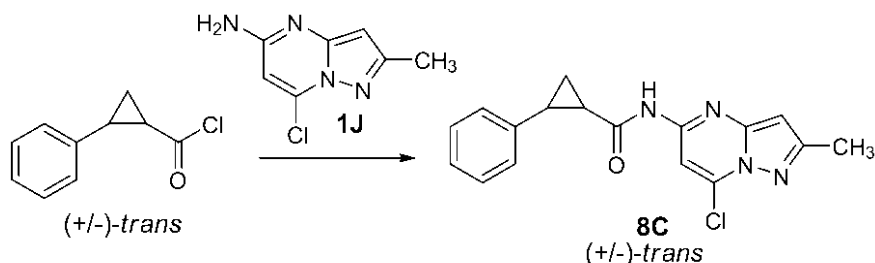
【0465】

工程D: 100 mLの丸底フラスコ中に、ピリジン(75 mL)中の7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン(1J、2.74 g、15.02 mmol)を添加して、黄色溶液を得た。次に、0 で、ピリジン(1 mL)中の2-(ピリジン-4-イル)シクロプロパンカルボニルクロリド(7D、0.19 g、1.046 mmol)を添加して、懸濁液を得た。反応の完了後、飽和NaHCO₃溶液を添加し、混合物をEtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、20%のMeOH/CH₂Cl₂を用いるシリカクロマトグラフィーにかけて、*trans*-N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-(ピリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド(7E、213 mg、3工程で4%)を黄色固体として得た。¹H NMR(DMSO-d₆): 11.43(s, 1H), 8.46(d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.97(s, 1H), 7.15-7.27(m, 2H), 6.40(s, 1H), 2.39-2.46(m, 4H), 2.28-2.35(m, 1H), 1.46-1.67(m, 2H)。ESI-MS: m/z 328.0(M+H)⁺。

【0466】

実施例8: 中間体8C、8E、および8Gの調製

【化73】



250 mLの丸底フラスコ中に、ピリジン(94 mL)中の(+/-)-*trans*-2-フェニルシクロプロパンカルボニルクロリド(1.9 g、10 mmol)を添加して、黄色懸濁液を得た。7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン(1J、1.7 g、9.4 mmol)を0 で少しずつ添加した。温度をゆっくりと室温に上昇させた。30分後、反応が完了し、飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチした。層を酢酸エチル(3 x 100 mL)で抽出し、有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、真空中で濃縮した。残渣をメタノールに懸濁し、濾過した。濾液を濃縮し、生成物N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド(8C、1.9 g、62%)をオレンジ色固体として得た。¹H NMR(DMSO-d₆): 11.39(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.27-7.34(m, 2H), 7.15-7.25(m, 3H), 6.39(s, 1H), 2.46(td, 1H), 2.41(s, 3H), 2.30-2.37(m, 1H), 1.50-1.58(m, 1H), 1.46(ddd, J = 8.2, 6.6, 4.2 Hz, 1H)。ESI-MS: m/z 327.2(M+H)⁺。

【0467】

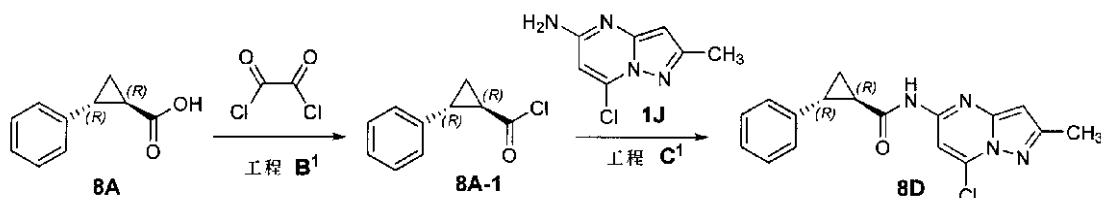
工程A: エナンチオマーである(1R, 2R)-2-フェニルシクロプロパンカルボン酸と(1S, 2S)-2-フェニルシクロプロパンカルボン酸(それぞれ、8Aと8B)を、96-4%のヘキサン:iPrOH中、20 mL/分の流速でChiralcel AD-H 250 x 21 mmを用いるWaters Systemで市販のラセミ混合物1グラ

ムから分離した。注入は各々、50 mg/mLとした。最初のピークだけは分離したが、2番目と3番目のピークは同時に溶出させた。最初のピーク、(1S, 2S)-2-フェニルシクロプロパンカルボン酸(8B)と、3番目のピーク、(1R, 2R)-2-フェニルシクロプロパンカルボン酸(8A)は1:1の比率であり、混合物の大部分を構成していた。2番目のピークは、シスジアステレオマーであった。この分離により、8Bについては420 mg(41%回収)、8Aとシスジアステレオマーの混合物については750 mgが得られた。最初のピーク、(1S, 2S)-2-フェニルシクロプロパンカルボン酸(8B)の旋光度は、+337°(c=0.761、CHCl₃)である。

【0468】

【化74】

10



工程B¹: 乾燥した250 mL丸底フラスコ中で、塩化オキサリル(0.90 mL、1.8 mmol)を、CH₂Cl₂中の8A(0.60 g、3.5 mmol)に室温で添加して、黄色溶液を得た。2時間で反応が完了した。粗混合物を真空中で濃縮し、残りのTFAをトルエンで3回共沸除去して、所望の生成物である(1R, 2R)-2-フェニルシクロプロパンカルボニルクロリド(8A-1)を得た。これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

20

【0469】

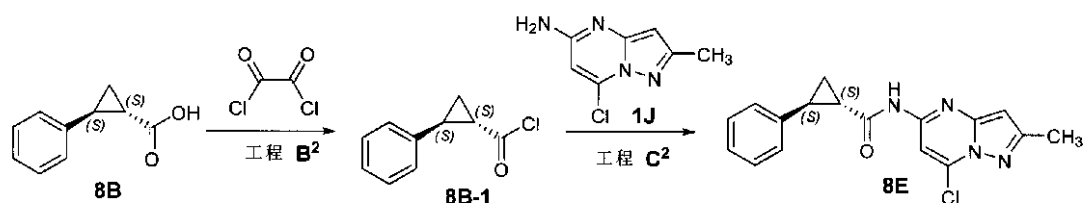
工程C¹: 250 mLの丸底フラスコ中に、ピリジン(12 mL)中の8A-1(0.66 g、3.5 mmol)を添加して、黄色懸濁液を得た。7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン(1J、0.32 g、1.7 mmol)を0で少しずつ添加した。温度をゆっくりと室温に上昇させた。30分後、反応は完了し、飽和重炭酸ナトリウムでクエンチした。層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和重炭酸ナトリウムで洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取HPLC(65-76%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製して、(1R, 2R)-N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド(8D、189 mg、33%)をオレンジ色固体として得た。¹H NMR(DMSO-d₆): 11.39(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.27-7.36(m, 2H), 7.15-7.25(m, 3H), 6.39(s, 1H), 2.46(td, J=6.2, 3.3 Hz, 1H), 2.41(s, 3H), 2.29-2.37(m, 1H), 1.54(dt, J=9.2, 4.6 Hz, 1H), 1.46(ddd, J=8.1, 6.5, 4.3 Hz, 1H)。ESI-MS: m/z 327.0(M+H)⁺。

30

【0470】

【化75】

40



工程B²: 乾燥した100 mL丸底フラスコ中で、塩化オキサリル(2.0 mL、2.3 mmol)を、CH₂Cl₂中の8B(0.25 g、1.5 mmol)に室温で添加して、

50

黄色溶液を得た。2.5時間で反応は完了した。粗混合物を真空中で濃縮し、残りのTFAをトルエンで3回共沸除去して、所望の生成物である(1S, 2S)-2-フェニルシクロプロパンカルボニルクロリド(8B-1)を得た。これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

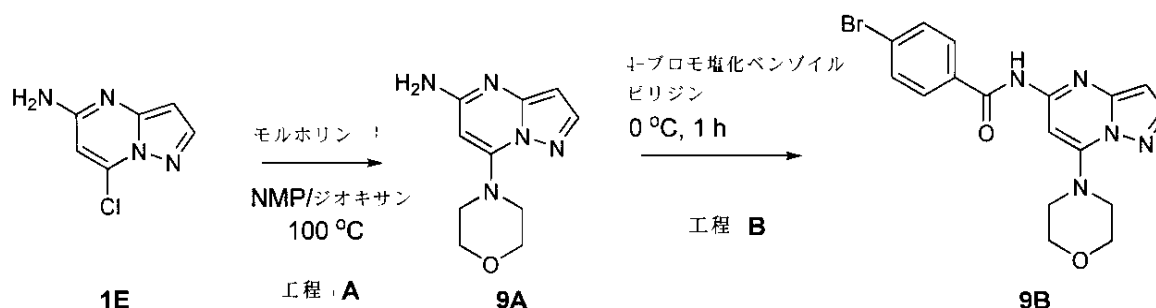
【0471】

工程C²: 100 mLの丸底フラスコ中に、ピリジン(5.1 mL)中に添加された8B-1(0.28 g、1.5 mmol)を添加して、黄色懸濁液を得た。7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-アミン(1J、0.14 g、0.77 mmol)を0で少しずつ添加した。温度をゆっくりと室温に上昇させた。反応の完了後、反応液を飽和重炭酸ナトリウムでクエンチした。層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、20%-100%の酢酸エチル/ヘキサン勾配)で精製して、(1S, 2S)-N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド(8E、220 mg、67%)を黄色固体として得た。¹H NMR(DMSO-d₆): 11.39(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.25-7.33(m, 2H), 7.16-7.24(m, 3H), 6.39(s, 1H), 2.43-2.49(m, 1H), 2.41(s, 3H), 2.30-2.37(m, 1H), 1.51-1.58(m, 1H), 1.46(ddd, J = 8.2, 6.4, 4.3 Hz, 1H)。ESI-MS: m/z 327.0 (M+H)⁺。

【0472】

実施例9: 中間体9Aおよび9Bの調製

【化76】



工程A: 7-クロロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-アミン(1E、10 g、30 mmol)およびモルホリンをNMP(20 mL)およびジオキサン(80 mL)に添加した。混合物を100に加熱し、得られた懸濁液を真空中で濃縮して、ほとんどのジオキサンを除去した。ブラインを添加し、混合物をEtOAcで5回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。Et₂Oで残渣を粉砕すると、所望の生成物である7-モルホリノピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-アミン(9A、5.0 g、38%)がオフホワイト色固体として得られた。

【0473】

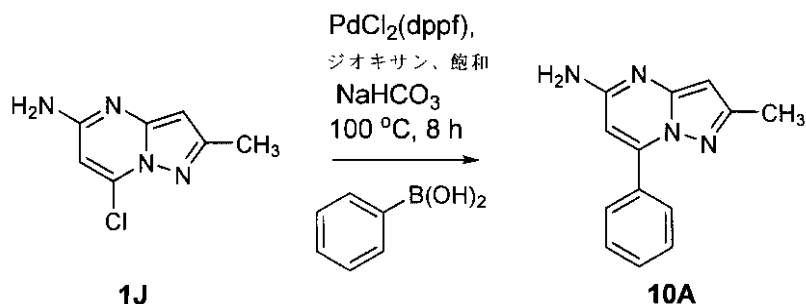
工程B: 7-モルホリノピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-アミン(9A、1.0 g、4.6 mmol)をピリジン(10 mL)に懸濁した後、4-ブロモ塩化ベンゾイル(1.1 g、4.8 mmol)を0で添加した。1時間後、水(200 mL)を添加し、得られた沈殿物をフリットガラス漏斗上に回収し、水で2回洗浄した後、窒素流下で3時間乾燥させて、分析的に純粋な生成物である4-ブロモ-N-(7-モルホリノピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(9B、1.6 g、87%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 11.13(s, 1H), 8.10(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.01-7.93(m, 2H), 7.77-7.71(m, 2H), 7.37(s, 1H), 6.38(d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.88-3.81(m, 4H), 3.77-3.70(m, 4H)。ESI-MS: m/z 402.2 (

$M + H)^+$.

【0474】

実施例10：中間体10Aの調製

【化77】



10

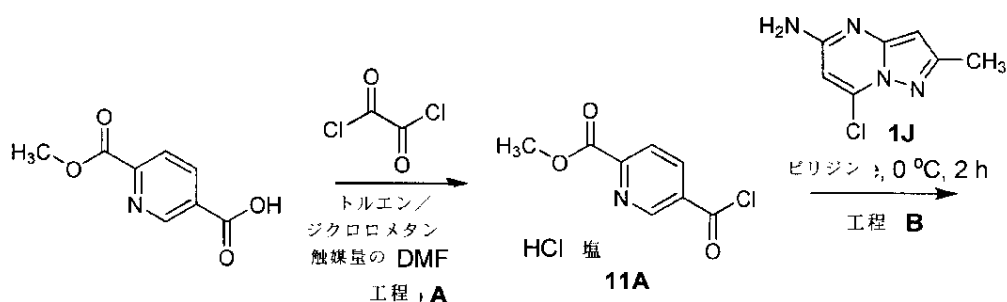
7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン(1J、10g、55mmol)、フェニルボロン酸(7.3g、60mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)(1.0g、1.4mmol)をジオキサン(120ml)および飽和 NaHCO_3 (60ml)中で混合した。次に、混合物を100で4時間加熱した。室温に冷却した後、ブラインを添加し、混合物をEtOAcで5回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2)で精製して、2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン(10A、2.2g、18%)を固体として得た。 ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) = 7.95-7.85(m, 2H), 7.62-7.50(m, 3H), 6.70(s, 2H), 6.22(s, 1H), 5.81(s, 1H), 2.24(s, 3H)。

20

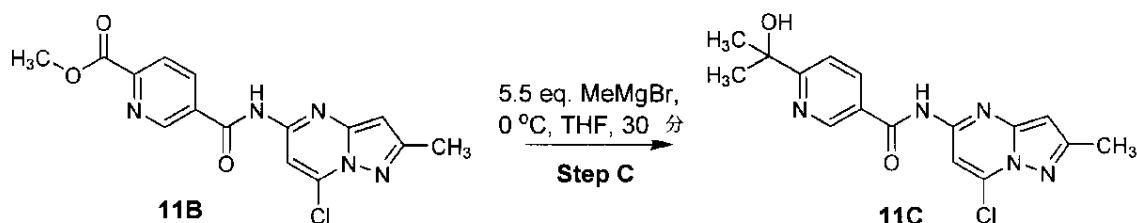
【0475】

実施例11：中間体11Aおよび11Cの調製

【化78】



30



40

工程A：250mlの丸底フラスコ中に、トルエン(30ml)中の6-(メトキシカルボニル)ニコチン酸(3.0g、17mmol)を添加して、懸濁液を得た。次に、これに塩化オキサリル(DCM中2.0M)(17ml、33mmol)および2滴のDMFを添加した。ガスの発生が観察された。得られた懸濁液を60に2.5時間加熱した後、混合物が透明な黄色溶液に変わり、ガスの発生が終わった。混合物を室温に冷却した

50

後、真空中で濃縮した。粗生成物にトルエン(50 mL)を添加し、混合物をもう1度濃縮して、残りの揮発性物質を除去した。真空下で1時間乾燥させた後、得られた明黄色粉末のメチル5-(クロロカルボニル)ピコリネートのHCl塩(11A、3.8 g、96%収率)を、さらに精製することなく次の工程で使用した。

【0476】

工程B: 200 mLのナシ型フラスコ中に、ピリジン(20 mL)中の7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン(1J、1.4 g、7.67 mmol)を添加して、明黄色溶液を得た。0℃で、メチル5-(クロロカルボニル)ピコリネートのHCl塩(11A、1.8 g、7.63 mmol)を固体として添加した。混合物は徐々にとも粘度が高くなったので、20 mLのピリジンをさらに添加して、攪拌できるようにした。混合物を0℃で30分間攪拌すると、出発物質がほぼ完全に所望の生成物へと変換されたことがHPLC/MSにより示された。さらに2時間0℃で攪拌した後、ほとんど変化しなかった。次に、ブライン(150 mL)を添加し、沈殿物を、真空濾過によってフリットガラス漏斗上に回収した。濾液を塩基性化し、もう少し沈殿物を生成させて、回収した。回収したオフホワイト色固体を水で洗浄した後、窒素流下で一晩乾燥させて、所望のメチル5-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)ピコリネート(11B、1.5 g、55%収率)を得た。ESI-MS: m/z 346.1 (M+H)⁺。

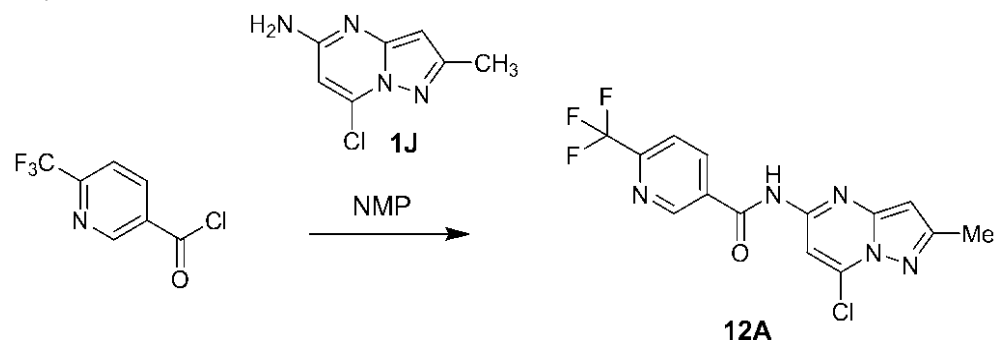
【0477】

工程C: 250 mLの丸底フラスコ中に、テトラヒドロフラン(30 mL)中のメチル5-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)ピコリネート(11B、1.36 g、3.93 mmol)を添加した。-30℃で、臭化メチルマグネシウム(エーテル中3.0 M)(6.7 mL、20 mmol)を添加し、混合物を-30℃から0℃へ4時間ゆっくりと加温した。次に、混合物を、氷と混合した飽和塩化アンモニウム(総容量300 mL)中に注ぎ入れた。激しく攪拌した後、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、65-80%の酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、所望の生成物であるN-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ニコチンアミド(11C、780 mg、2.2 mmol、57%収率)をピンク色/オレンジ色固体として得た。

【0478】

実施例12: 中間体12Aの調製

【化79】



20 mLのシンチレーションバイアルに、7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン(1J、237 mg、1.30 mmol)、6-(トリフルオロメチル)ニコチノイルクロリド(328 mg、1.57 mmol)、およびNMP(5 mL)を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。次に、反応混合物を水で希釈し、濾過し、濾過ケーキを水で徹底的にすすいだ。乾燥窒素流下で吸引乾燥すると、所望の生成物であるN-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(12A)がピンク色固体として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆): 11.87(s, 1H), 9.29(d, J = 2.3 Hz, 1

10

20

30

40

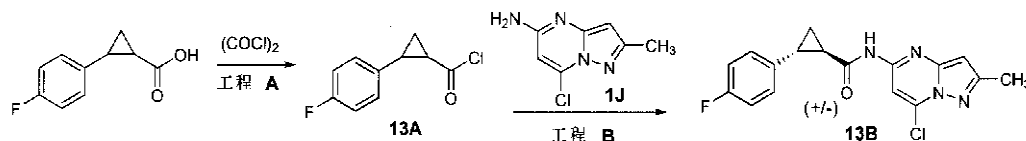
50

H), 8.62 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 2.46 (s, 3H)。ESI-MS: m/z 356.1 (M+H)⁺。

【0479】

実施例 13：中間体 13A および 13B の調製

【化 80】



10

工程 A：乾燥 100 mL 丸底フラスコ中に、2-(4-フルオロフェニル)シクロプロパンカルボン酸 (0.9 g、5.00 mmol) に添加された塩化オキサリル (5.00 mL、9.99 mmol) を添加して、室温で黄色溶液を得た。4 時間で反応は完了した。反応液を、トルエンとの共沸によって濃縮し、この手順を 2 回繰り返した。粗生成物 13A をさらに精製することなく次の工程で使用した。

【0480】

工程 B：100 mL の丸底フラスコ中で、反応混合物をピリジン (容量：16.65 mL) 中の化合物 13A に添加して、黄色懸濁液を得た。7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン (1J、0.456 g、2.498 mmol) を 0 で少しずつ添加した。温度をゆっくりと室温に上昇させた。20-50% の酢酸エチル/ヘキサン勾配を用いる SiO₂ クロマトグラフィーによって、所望の生成物である 13B がラセミ化合物および白色固体 (739 mg、86% 全体収率) として得られた。この固体をエーテルで粉砕した。濾過された固体の大部分はトランス異性体である。¹H NMR (DMSO-d₆) : 11.38 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.10-7.17 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 2.47 (dd, J = 6.7, 3.9 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25-2.33 (m, 1H), 1.52 (dt, J = 9.3, 4.7 Hz, 1H), 1.44 (ddd, J = 8.1, 6.6, 4.3 Hz, 1H)。ESI-MS: m/z 345.0 (M+H)⁺。

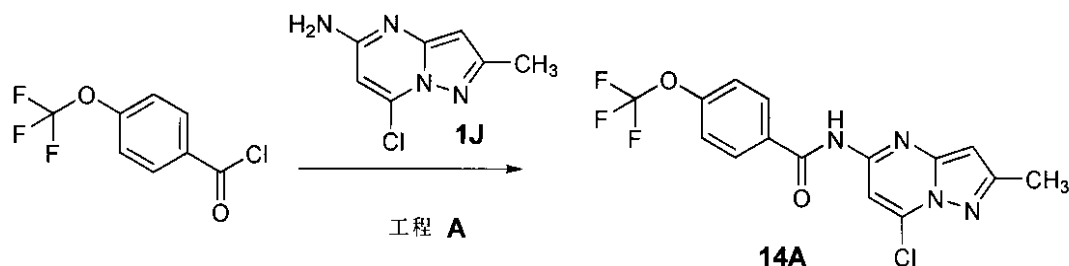
20

30

【0481】

実施例 14：中間体 14A の調製

【化 81】



40

20 mL のシンチレーションバイアルに、7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン (1J、0.207 g、1.131 mmol) およびピリジン (2.84 mL、35.1 mmol) を添加し、溶液を 0 に冷却した。この黄色溶液に 4-(トリフルオロメトキシ)塩化ベンゾイル (0.508 g、2.262 mmol) を添加して、オレンジ色懸濁液を得た。反応混合物を 1 時間攪拌し、飽和水性重炭酸ナトリウムを添加してクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、シリカゲルの存在下、減圧下で濃縮した。次に、シリカ吸着性物質をシリカゲルクロマトグラフィー (25-75% の酢酸エチル/ヘキサン勾配) で精製して、所望

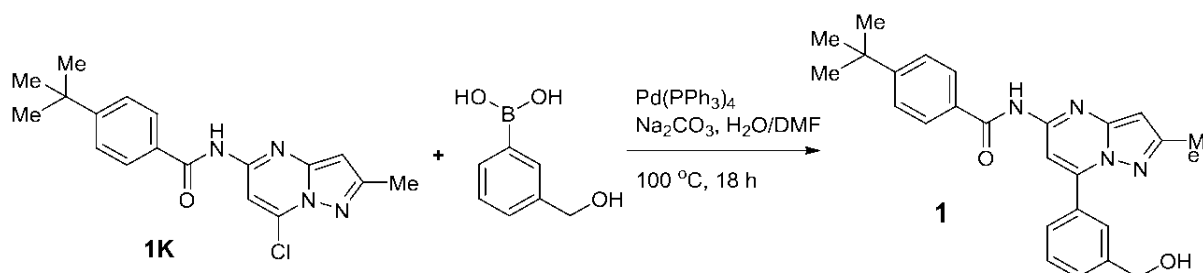
50

の化合物であるN-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド14Aをオレンジ色固体(215mg、51%収率)として得た。ESI-MS: m/z 370.0 (M+H)⁺。

【0482】

実施例15: 4-tert-ブチル-N-(7-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド

【化82】



10

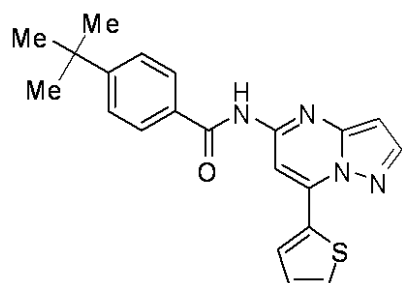
4-tert-ブチル-N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1K、40mg、1.0当量)、3-(ヒドロキシメチル)フェニルボロン酸(1.9当量)、Pd(PPh₃)₄(0.10当量)、およびNa₂CO₃(4.0当量)のN₂飽和5:1 DMF/H₂O(1Kに対して0.05M)懸濁液を100で一晚撹拌した。冷却後、混合物をブラインで希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー(SiO₂、40-50%のEtOAc/ヘキサン勾配)で精製した。次に、生成物をCH₂Cl₂-ヘキサンから再結晶化して、表題化合物(62%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) ppm 1.37(s, 9H) 2.50(s, 3H) 4.83(d, J=6.1Hz, 2H) 6.29(s, 1H) 7.44-7.71(m, 5H) 7.88(d, J=8.3Hz, 2H) 8.03(s, 1H) 8.15(s, 1H) 8.59(s, 1H)。

20

【0483】

実施例16: 4-tert-ブチル-N-(7-(チオフェン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(2)

【化83】



2

40

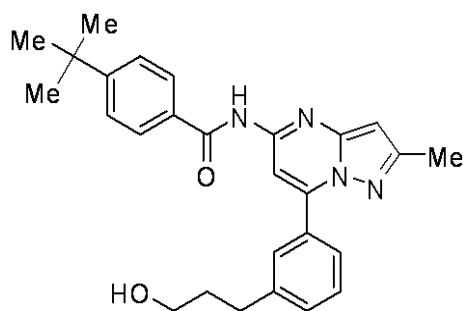
表題化合物は、チオフェン-2-イルボロン酸を出発物質として用いて、実施例15に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) ppm 1.38(s, 9H), 6.51(s, 1H), 7.28-7.32(m, 1H), 7.56(d, J=8.3Hz, 2H), 7.76(d, J=5.1Hz, 1H), 7.91(d, J=8.3Hz, 2H), 8.21(s, 1H), 8.42(d, J=3.8Hz, 1H), 8.66(br, 2H)。

【0484】

実施例17: 4-tert-ブチル-N-(7-(チオフェン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(3)

50

【化 8 4】



3

10

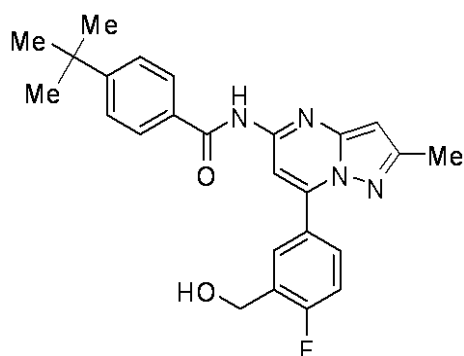
表題化合物は、3-(3-ヒドロキシプロピル)フェニルボロン酸を出発物質として用いて、実施例15に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 1.37 (s, 9H), 1.88-2.02 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.85 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.72 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 7.34-7.42 (m, 1H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.91-7.99 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.59 (s, 1H)。

【0485】

20

実施例18：4-tert-ブチル-N-(7-(4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(4)

【化 8 5】



4

30

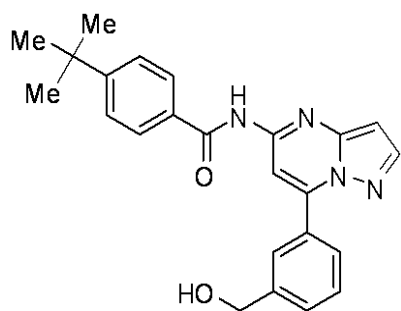
表題化合物は、4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニルボロン酸を出発物質として用いて、実施例15に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 1.37 (s, 9H), 2.50 (s, 3H), 4.88 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 7.34-7.47 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.66-7.77 (m, 1H), 8.08 (br, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.60 (s, 1H)。

40

【0486】

実施例19：4-tert-ブチル-N-(7-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(5)

【化 8 6】



5

10

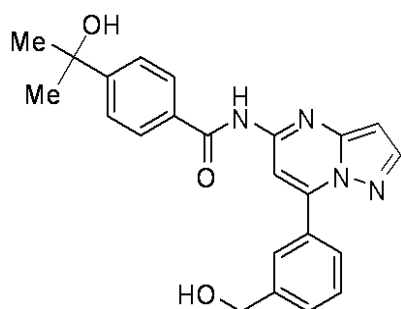
表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)を1Kの代わりに出発物質として用いたことを除き、実施例15に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.33(s, 9H) 4.64(d, J=5.81 Hz, 2H) 5.42(t, J=5.81 Hz, 1H) 6.59(d, J=2.27 Hz, 1H) 7.54-7.60(m, 3H) 7.98(td, J=3.66, 1.52 Hz, 1H) 8.00-8.08(m, 3H) 8.20(d, J=2.27 Hz, 1H) 11.25(s, 1H)。ESI-MS: m/z 401.0(M+H)⁺。

【0487】

20

実施例20: N-(7-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(6)

【化 8 7】



6

30

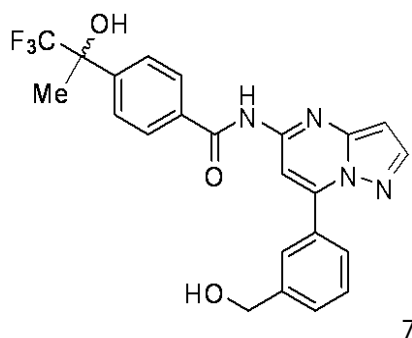
表題化合物は、N-(7-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D)を1Kの代わりに出発物質として用いたことを除き、実施例15に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.46(s, 6H) 4.63(d, J=5.81 Hz, 2H) 5.20(s, 1H) 5.40(t, J=5.56 Hz, 1H) 6.59(d, J=2.27 Hz, 1H) 7.96-8.00(m, 1H) 8.00-8.03(m, 2H) 8.03-8.05(m, 1H) 8.06(s, 1H) 8.20(d, J=2.27 Hz, 1H) 11.27(s, 1H)。ESI-MS: m/z 403.1(M+H)⁺。

40

【0488】

実施例21: N-(7-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(1,1,1-トリフルオロ2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(7)

【化 8 8】



10

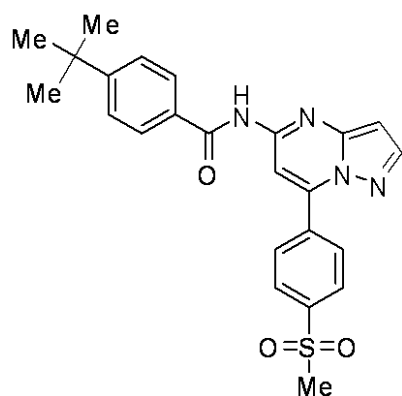
表題化合物は、N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(1,1,1-トリフルオロ2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(3E)を1Kの代わりに出発物質として用いたことを除き、実施例15に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.74(br.s., 3H) 4.64(d, J=5.05Hz, 2H) 5.40(t, J=5.31Hz, 1H) 6.61(br.s., 1H) 6.80(s, 1H) 7.58(d, J=4.04Hz, 2H) 7.76(d, J=7.83Hz, 2H) 7.97(br.s., 1H) 8.00-8.07(m, 2H) 8.10(d, J=8.08Hz, 2H) 8.21(br.s., 1H) 11.39(br.s., 1H)。ESI-MS: m/z 457.0(M+H)⁺。

20

【0489】

実施例22: 4-tert-ブチル-N-(7-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(8)

【化 8 9】



30

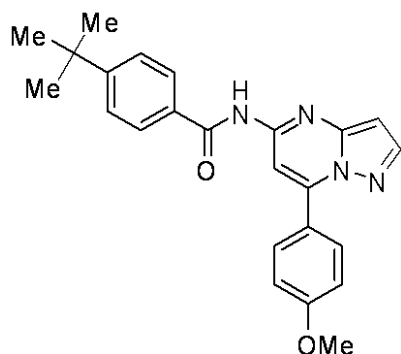
表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)および対応するボロン酸またはエステルを出発物質として用いたことを除き、実施例15に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。生成物は、黄色固体(19%)として得られた。¹H NMR(400MHz, MeOD) ppm 1.38(s, 9H) 3.22(s, 3H) 6.59(s, 1H) 7.57-7.65(m, 2H) 7.92-8.01(m, 2H) 8.08-8.23(m, 4H) 8.29-8.39(m, 2H)。ESI-MS: m/z 449.3(M+H)⁺。

40

【0490】

実施例23: 4-tert-ブチル-N-(7-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(9)

【化90】



9

10

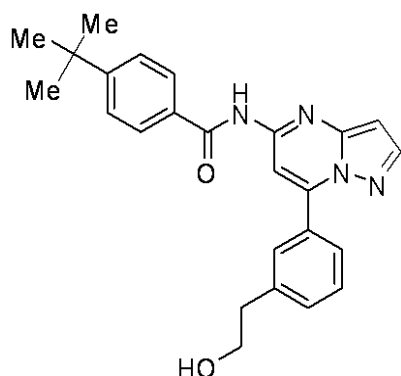
表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)および対応するボロン酸またはエステルを出発物質として用いたことを除き、実施例15に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。この生成物は、黄色固体(3%)として得られた。 ^1H NMR(400MHz, MeOD) ppm 1.38(s, 9H) 3.91(s, 3H) 6.53(s, 1H) 7.11-7.18(m, 2H) 7.57-7.64(m, 2H) 7.88-8.17(m, 6H)。ESI-MS: m/z 401.3(M+H) $^+$ 。

20

【0491】

実施例24: 4-tert-ブチル-N-(7-(3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(10)

【化91】



10

30

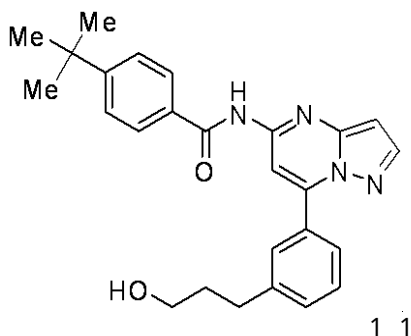
表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)および対応するボロン酸またはエステルを出発物質として用いたことを除き、実施例15に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。生成物は、黄色固体(8%)として得られた。 ^1H NMR(400MHz, MeOD) ppm 1.38(s, 9H) 2.96(t, $J=6.82$ Hz, 2H) 3.85(t, $J=6.82$ Hz, 2H) 6.55(s, 1H) 7.46-7.65(m, 4H) 7.84-7.99(m, 4H) 8.03-8.12(m, 2H)。ESI-MS: m/z 415.0(M+H) $^+$ 。

40

【0492】

実施例25: 4-tert-ブチル-N-(7-(3-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(11)

【化 9 2】



10

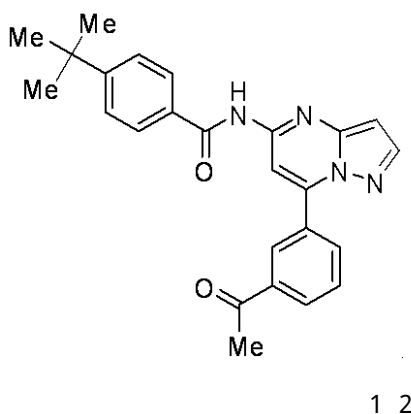
表題化合物は、4-*tert*-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-*a*]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)および対応するボロン酸またはエステルを出発物質として用いたことを除き、実施例15に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。この生成物は、黄色固体(30%)として得られた。¹H NMR(400MHz, MeOD) ppm 1.38(s, 9H) 1.87-1.98(m, 2H) 2.83(t, J=7.83Hz, 2H) 3.63(t, J=6.44Hz, 2H) 6.55(s, 1H) 7.42-7.65(m, 4H) 7.81-8.00(m, 4H) 8.03-8.12(m, 2H)。ESI-MS: m/z 429.0(M+H)⁺。

【0493】

20

実施例26: N-(7-(3-アセチルフェニル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリミジン-5-イル)-4-*tert*-ブチルベンズアミド(12)

【化 9 3】



30

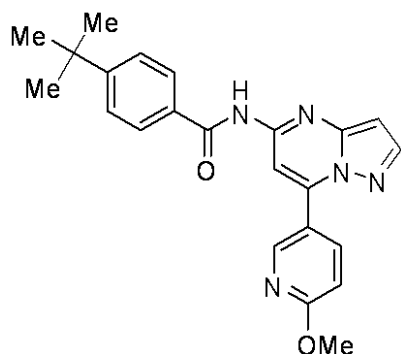
表題化合物は、4-*tert*-ブチル-N-(7-(3-アセチルフェニル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)および対応するボロン酸またはエステルを出発物質として用いたことを除き、実施例15に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。この生成物は、黄色固体(13%)として得られた。¹H NMR(400MHz, MeOD) ppm 1.38(s, 9H) 2.70(s, 3H) 6.58(s, 1H) 7.52-7.83(m, 3H) 7.92-8.02(m, 2H) 8.07-8.33(m, 4H) 8.70(s, 1H)。ESI-MS: m/z 413.3(M+H)⁺。

40

【0494】

実施例27: 4-*tert*-ブチル-N-(7-(6-メトキシピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(13)

【化 9 4】



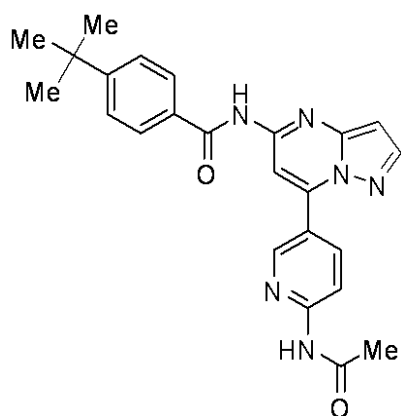
1 3

表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)および対応するボロン酸またはエステルを出発物質として用いたことを除き、実施例15に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。この生成物は、黄色固体(1%)として得られた。¹H NMR(400MHz, MeOD) ppm 1.35-1.42(m, 9H) 4.03(s, 3H) 6.53-6.56(m, 1H) 6.99-7.04(m, 1H) 7.58-7.63(m, 2H) 7.88-8.01(m, 2H) 8.06-8.14(m, 2H) 8.38-8.50(m, 1H) 8.94(s, 1H)。ESI-MS: m/z 402.2(M+H)⁺。

【0495】

実施例28: N-(7-(6-アセトアミドピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド(14)

【化 9 5】



1 4

表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)および対応するボロン酸またはエステルを出発物質として用いたことを除き、実施例15に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。この生成物は、黄色固体(18%)として得られた。¹H NMR(400MHz, MeOD) ppm 1.38(s, 9H) 2.25(s, 3H) 6.55(s, 1H) 7.60(d, J = 8.08 Hz, 2H) 7.96(d, 2H) 8.08-8.16(m, 2H) 8.24-8.33(m, 1H) 8.54-8.64(m, 1H) 9.09(br. s., 1H)。ESI-MS: m/z 429.2(M+H)⁺。

【0496】

実施例29: 4-tert-ブチル-N-(7-(3-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(15)

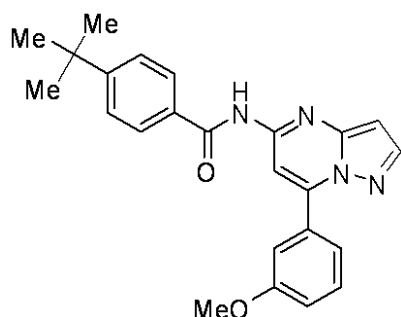
10

20

30

40

【化 9 6】



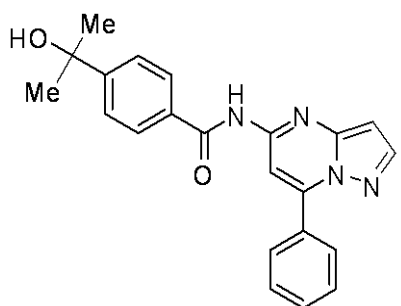
1 5

表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)および対応するボロン酸またはエステルを出発物質として用いたことを除き、実施例15に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。この生成物は白色固体(20%)として得られた。 ^1H NMR(400MHz, MeOD) ppm 1.37(s, 9H) 3.89(s, 3H) 6.51-6.57(m, 1H) 7.13-7.22(m, 1H) 7.46-7.71(m, 5H) 7.88-8.16(m, 4H)。ESI-MS: m/z 401.2(M+H)⁺。

【0497】

実施例30: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(16)

【化 9 7】



1 6

表題化合物は、N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D)および対応するボロン酸またはエステルを出発物質として用いたことを除き、実施例15に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。生成物は黄色固体(16%)として得られた。 ^1H NMR(400MHz, MeOD) ppm 1.57(s, 6H) 6.55(d, J=2.27Hz, 1H) 7.57-7.63(m, 3H) 7.68(d, J=8.59Hz, 2H) 7.99(d, J=8.84Hz, 2H) 8.04-8.08(m, 3H) 8.09(d, J=2.27Hz, 1H)。ESI-MS: m/z 373.0(M+H)⁺。

【0498】

実施例31: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-(メチルスルホンアミド)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(17)

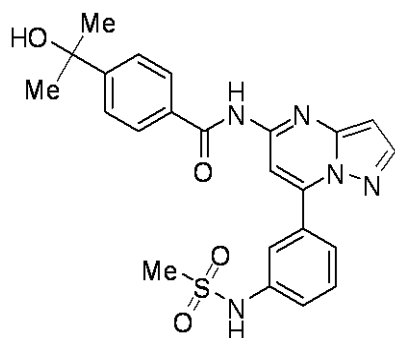
10

20

30

40

【化 9 8】



17

10

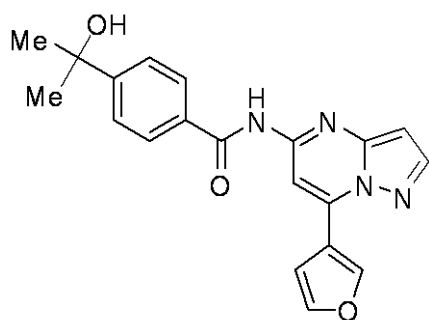
表題化合物は、N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D)および対応するボロン酸またはエステルを出発物質として用いたことを除き、実施例15に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。室温に冷却した後、粗混合物を濾過し、濾液を分取LC-MSで精製して、表題化合物のTFA塩を黄色固体(36%)として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.46(s, 6H) 3.10(s, 3H) 5.20(br. s., 1H) 6.60(d, J = 2.27 Hz, 1H) 7.42-7.49(m, 1H) 7.55-7.66(m, 3H) 7.77-7.83(m, 1H) 7.92-7.96(m, 1H) 7.99-8.08(m, 3H) 8.21(d, J = 2.27 Hz, 1H) 10.08(s, 1H) 11.29(s, 1H)。ESI-MS: m/z 466.2(M+H)⁺。

20

【0499】

実施例32: N-(7-(フラン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(18)

【化 9 9】



18

30

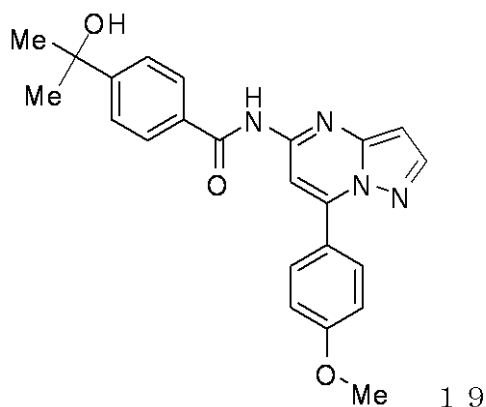
表題化合物は、N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D)および対応するボロン酸またはエステルを出発物質として用いたことを除き、実施例15に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。生成物は、淡黄色固体(43%)として得られた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.47(s, 6H) 5.20(br. s., 1H) 6.62(d, J = 2.27 Hz, 1H) 7.24-7.38(m, 1H) 7.56-7.71(m, 2H) 7.98-8.13(m, 3H) 8.27(s, 1H) 8.31(d, J = 2.27 Hz, 1H) 9.15(s, 1H) 11.23(s, 1H)。ESI-MS: m/z 363.2(M+H)⁺。

40

【0500】

実施例33: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(19)

【化100】



10

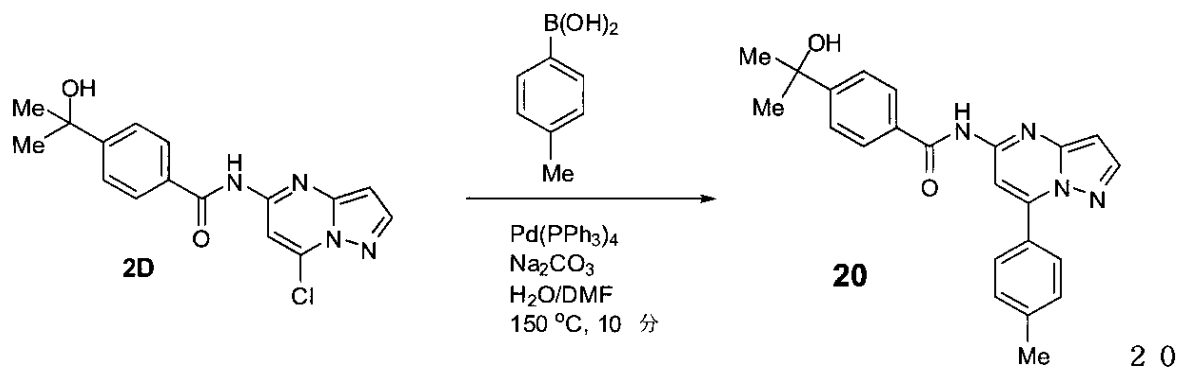
表題化合物は、N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D)および対応するボロン酸またはエステルを出発物質として用いたことを除き、実施例15に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。生成物は淡黄色固体(23%)として得られた。融点(199.0~203°C)。¹H NMR(400MHz, MeOD) ppm 1.57(s, 6H) 3.92(s, 3H) 6.53(d, J=2.27Hz, 1H) 7.12-7.16(m, 2H) 7.65-7.69(m, 2H) 7.96-8.01(m, 2H) 8.05(s, 1H) 8.08-8.13(m, 3H)。ESI-MS: m/z 403.3(M+H)⁺。

20

【0501】

実施例34: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-p-トリルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(20)

【化101】



30

N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D、50mg、1.0当量)、p-トリルボロン酸(2.0当量)、Pd(PPh₃)₄(0.05当量)、およびNa₂CO₃(4.0当量)のN₂飽和4:1 DMF/H₂O(2Dに対して0.1M)懸濁液を150にてマイクロ波中で10分間加熱した。室温に冷却した後、粗混合物を濾過し、濾液を分取LC-MSで精製して、表題化合物のTFA塩(35%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.47(s, 6H) 2.44(s, 3H) 6.58(d, J=2.27Hz, 1H) 7.45(d, J=8.34Hz, 2H) 7.62(d, J=8.34Hz, 2H) 7.99-8.09(m, 5H) 8.20(d, J=2.27Hz, 1H) 11.23(s, 1H)。ESI-MS: m/z 387.2(M+H)⁺。

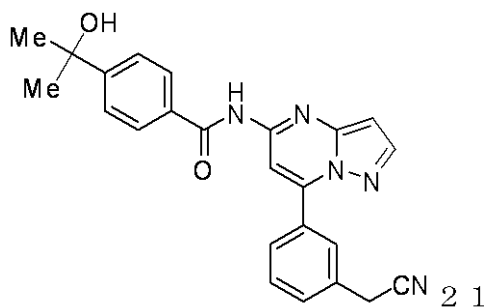
40

【0502】

実施例35: N-(7-(3-(シアノメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(21)

50

【化 1 0 2】



表題化合物は、3-(シアノメチル)フェニルボロン酸を用いたことを除き、実施例 3 4 に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。室温に冷却した後、粗混合物を濾過し、濾液を分取 LC-MS で精製した後、飽和 NaHCO₃ 溶液から EtOAc に抽出して、表題化合物の遊離塩基 (11%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.47 (s, 6H) 4.23 (s, 2H) 5.19 (s, 1H) 6.61 (d, J = 2.27 Hz, 1H) 7.60-7.72 (m, 4H) 8.00-8.09 (m, 5H) 8.21 (d, J = 2.27 Hz, 1H) 11.28 (s, 1H)。ESI-MS: m/z 412.2 (M+H)⁺。

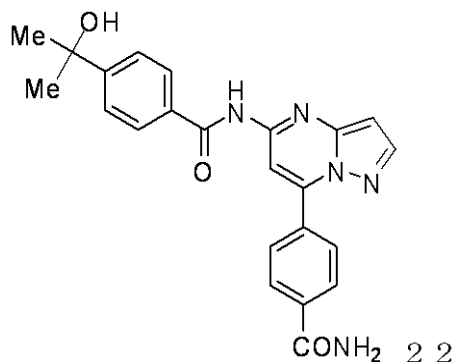
10

【0503】

実施例 3 6: N-(7-(4-カルバモイルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (2 2)

20

【化 1 0 3】



表題化合物は、4-カルバモイルフェニルボロン酸を用いたことを除き、実施例 3 4 に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。室温に冷却した後、粗混合物を濾過し、濾液を分取 LC-MS で精製して、表題化合物の TFA 塩 (5%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.46 (s, 6H) 5.18 (s, 1H) 6.60 (d, J = 2.27 Hz, 1H) 7.56 (br. s., 1H) 7.62 (d, J = 8.34 Hz, 2H) 8.02 (d, J = 8.34 Hz, 2H) 8.06-8.13 (m, 3H) 8.17 (d, J = 8.34 Hz, 3H) 8.20 (d, J = 2.02 Hz, 1H) 11.28 (s, 1H)。ESI-MS: m/z 416.2 (M+H)⁺。

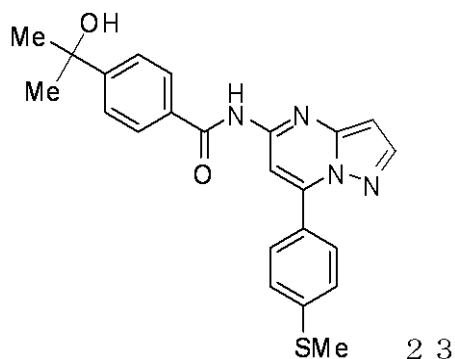
30

40

【0504】

実施例 3 7: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-(メチルチオ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド (2 3)

【化104】



10

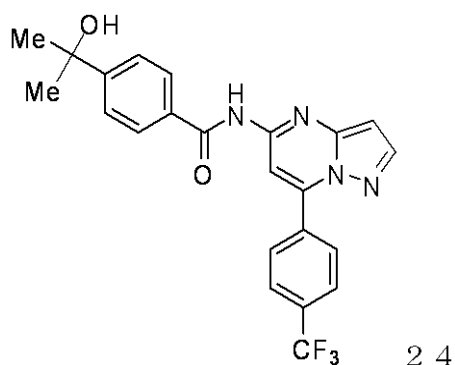
表題化合物は、4-(メチルチオ)フェニルボロン酸を用いたことを除き、実施例34に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。室温に冷却した後、粗混合物を濾過し、濾液を分取LC-MSで精製して、表題化合物のTFA塩(30%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.46(s, 6H) 2.58(s, 3H) 5.19(br. s., 1H) 6.58(d, J=2.27Hz, 1H) 7.49(d, J=8.59Hz, 2H) 7.62(d, J=8.34Hz, 2H) 8.03(d, J=8.59Hz, 2H) 8.06-8.13(m, 3H) 8.20(d, J=2.27Hz, 1H) 11.23(s, 1H)。ESI-MS: m/z 419.2(M+H)⁺。

20

【0505】

実施例38: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(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-5-イル)ベンズアミド(24)

【化105】



30

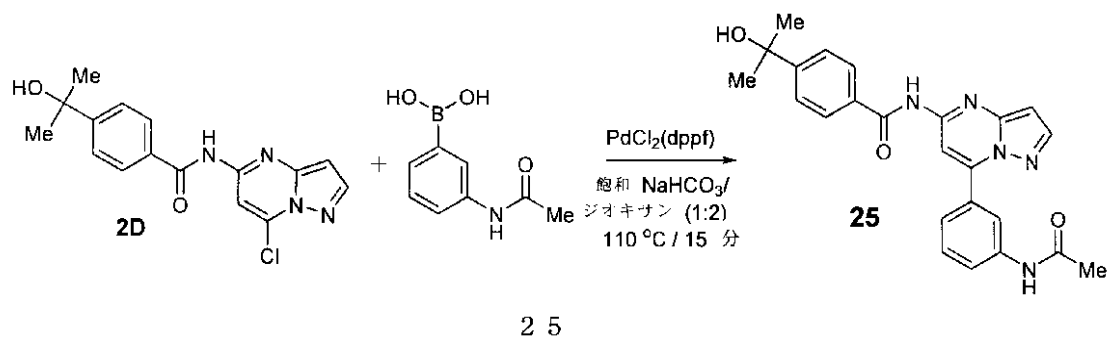
表題化合物は、4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸を用いたことを除き、実施例34に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。室温に冷却した後、粗混合物を濾過し、分取LC-MSで精製して、題化合物のTFA塩(39%)を黄色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.46(s, 6H) 5.20(s, 1H) 6.63(d, J=2.27Hz, 1H) 7.617.63(m, 2H) 7.98-8.06(m, 4H) 8.12(s, 1H) 8.21(d, J=2.27Hz, 1H) 8.31(d, J=8.08Hz, 2H) 11.34(s, 1H)。ESI-MS: m/z 441.2(M+H)⁺。

40

【0506】

実施例39: N-(7-(3-アセトアミドフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(25)

【化106】



10

2 5

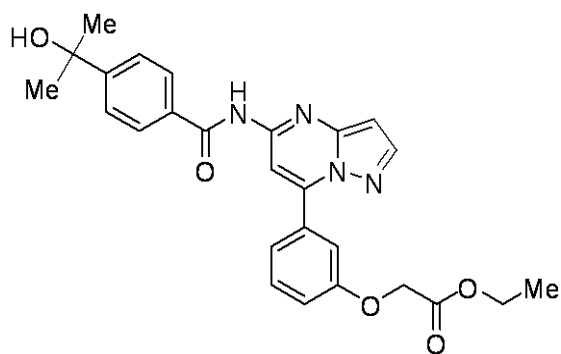
1 : 2 の飽和 NaHCO_3 / ジオキサン (2 D に対して 0 . 1 5 M) 中の N - (7 - クロロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ベンズアミド (2 D 、 5 0 m g 、 1 . 0 当量) 、 3 - アセトアミドフェニルボロン酸 (2 . 0 当量) 、 および PdCl_2 (d p p f) (0 . 0 8 当量) の混合物を、 1 1 0 ° C で 1 5 分間、マイクロ波中で加熱した。室温に冷却した後、粗混合物を濾過し、濾液を分取 LC - M S で精製して、表題化合物 (3 5 %) をピンク色固体として得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , $\text{DMSO}-d_6$) p p m 1 . 4 6 (s , 6 H) 2 . 0 9 (s , 3 H) 5 . 2 0 (s , 1 H) 6 . 6 0 (d , J = 2 . 2 7 H z , 1 H) 7 . 5 2 - 7 . 5 7 (m , 1 H) 7 . 6 0 - 7 . 6 4 (m , 2 H) 7 . 7 3 - 7 . 7 7 (m , 1 H) 7 . 8 4 - 7 . 8 9 (m , 1 H) 7 . 9 9 - 8 . 0 7 (m , 2 H) 8 . 2 0 (d , J = 2 . 2 7 H z , 1 H) 8 . 2 8 (t , J = 1 . 7 7 H z , 1 H) 1 0 . 2 4 (s , 1 H) 1 1 . 2 8 (s , 1 H) 。 E S I - M S : m / z 4 3 0 . 3 (M + H) $^+$ 。

20

【0507】

実施例 4 0 : エチル 2 - (3 - (5 - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ベンズアミド) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イル) フェノキシ) アセテート (2 6)

【化107】



30

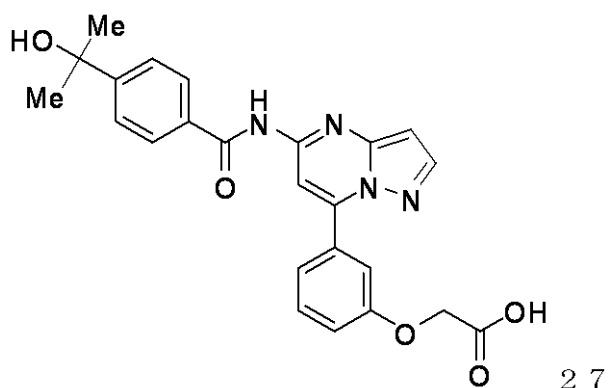
表題化合物は、対応するボロン酸、エステル、またはトリフルオロ塩を出発物質として用いたことを除き、実施例 3 9 に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。室温に冷却した後、粗混合物を濾過し、濾液を分取 LC - M S で精製して、表題化合物 (1 5 %) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , $\text{DMSO}-d_6$) p p m 1 . 2 3 (t , 3 H) 1 . 4 6 (s , 6 H) 4 . 2 1 (q , J = 7 . 1 6 H z , 2 H) 4 . 9 0 (s , 2 H) 6 . 5 9 (d , J = 2 . 2 7 H z , 1 H) 7 . 1 8 - 7 . 2 4 (m , 1 H) 7 . 5 1 - 7 . 7 0 (m , 5 H) 8 . 0 0 - 8 . 0 7 (m , 3 H) 8 . 2 0 (d , J = 2 . 2 7 H z , 1 H) 1 1 . 2 7 (s , 1 H) 。 E S I - M S : m / z 4 7 5 . 0 (M + H) $^+$ 。

40

【0508】

実施例 4 1 : 2 - (3 - (5 - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ベンズアミド) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 7 - イル) フェノキシ) 酢酸 (2 7)

【化108】



10

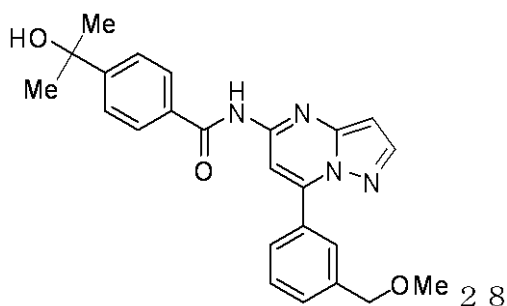
表題化合物は、対応するボロン酸、エステル、またはトリフルオロ塩を出発物質として用いたことを除き、実施例39に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。室温に冷却した後、粗混合物を濾過し、濾液を分取LC-MSで精製して、表題化合物(19%)を副生成物としての白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.46(s, 6H) 3.53(br. s., 1H) 4.79(s, 2H) 6.59(d, J=2.27Hz, 1H) 7.17-7.22(m, 1H) 7.51-7.57(m, 1H) 7.60-7.70(m, 4H) 8.00-8.07(m, 3H) 8.19(d, J=2.53Hz, 1H) 11.27(s, 1H) 13.09(br. s., 1H)。ESI-MS: m/z 447.3(M+H)⁺。

20

【0509】

実施例42: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-(メトキシメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(28)

【化109】



30

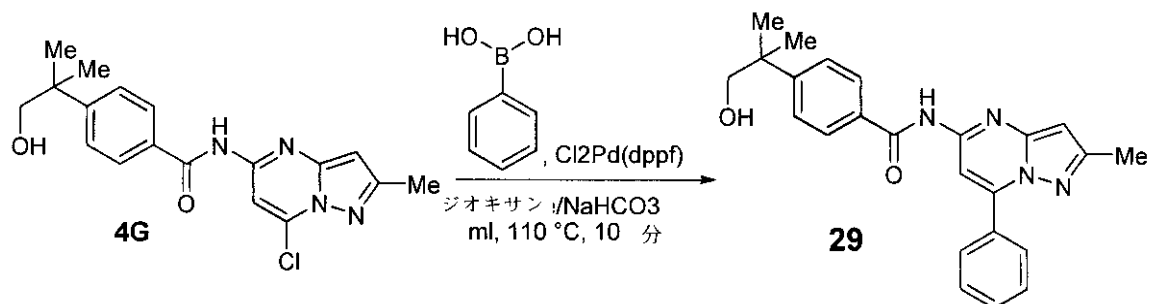
表題化合物は、対応するボロン酸、エステル、またはトリフルオロ塩を出発物質として用いたことを除き、実施例39に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。室温に冷却した後、粗混合物を濾過し、濾液を分取LC-MSで精製して、表題化合物(17%)を黄褐色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.46(s, 6H) 3.36(s, 3H) 4.55(s, 2H) 5.20(s, 1H) 6.54(s, 1H) 6.59(d, J=2.27Hz, 1H) 7.54-7.67(m, 5H) 7.98-8.08(m, 3H) 8.21(d, J=2.27Hz, 1H) 11.27(s, 1H)。ESI-MS: m/z 417.0(M+H)⁺。

40

【0510】

実施例43: 4-(1-ヒドロキシ2-メチルプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(29)

【化110】



10

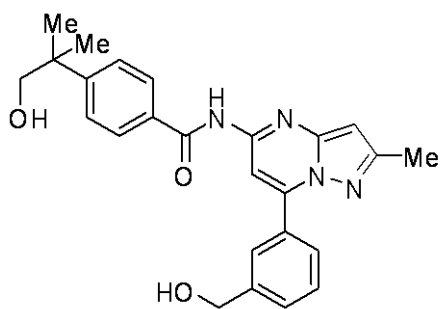
N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(1-ヒドロキシ2-メチルプロパン-2-イル)ベンズアミド(4G、44mg、1.0当量)、フェニルボロン酸(1.5当量)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(0.09当量)の2:1ジオキサソール/飽和水性NaHCO₃(4Gに対して0.125M)懸濁液をマイクロ波反応器中で110℃に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、メタノールで希釈し、濾過し、分取HPLCで精製して、表題化合物(49%)を黄色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.26(s, 6H), 2.40(s, 3H), 3.47(s, 2H), 4.76(br. s., 1H), 6.40(s, 1H), 7.53(d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.58-7.68(m, 3H), 7.94-8.04(m, 3H), 8.04-8.10(m, 2H), 11.19(s, 1H)。ESI-MS: m/z 401.1(M+H)⁺。

20

【0511】

実施例44: 4-(1-ヒドロキシ2-メチルプロパン-2-イル)-N-(7-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(30)

【化111】



30

30

3-(ヒドロキシメチル)フェニルボロン酸(1.5当量)をフェニルボロン酸の代わりに出発物質として用いて、表題化合物(31%)を黄色固体として得たことを除き、表題化合物は、実施例43に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.26(s, 6H), 2.40(s, 3H), 3.48(br. s., 2H), 4.63(br. s., 2H), 4.76(br. s., 1H), 5.40(br. s., 1H), 6.39(s, 1H), 7.53(d, J = 8.84 Hz, 2H), 7.55-7.60(m, 2H), 7.92-7.98(m, 3H), 8.02(d, J = 8.59 Hz, 2H), 11.19(s, 1H)。ESI-MS: m/z 431.1(M+H)⁺。

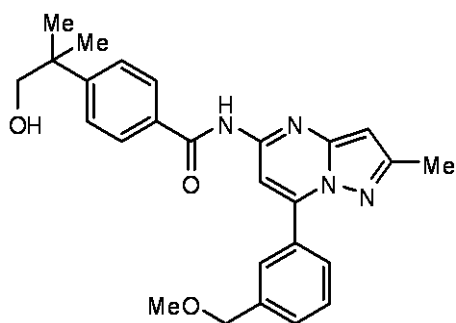
40

【0512】

実施例45: 4-(1-ヒドロキシ2-メチルプロパン-2-イル)-N-(7-(3-(メトキシメチル)フェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(31)

50

【化 1 1 2】



3 1

10

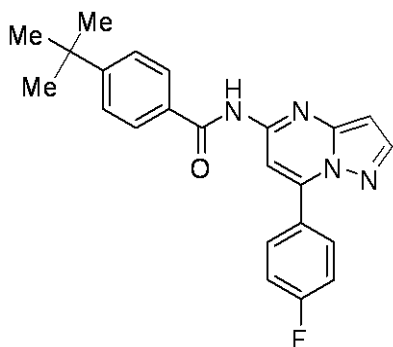
3-(メトキシメチル)フェニルボロン酸(1.5当量)をフェニルボロン酸の代わりに出発物質として用いて、表題化合物(44%)を黄色固体として得たことを除き、表題化合物は、実施例43に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.26(s, 6H), 2.40(s, 3H), 3.36(s, 3H), 3.47(s, 2H), 4.55(s, 2H), 6.39(s, 1H), 7.53(d, J=8.84Hz, 2H), 7.55-7.65(m, 2H), 7.92-7.98(m, 2H), 7.99-8.05(m, 3H), 11.19(s, 1H)。ESI-MS: m/z 445.0(M+H)⁺。

【0513】

実施例46: 4-tert-ブチル-N-[7-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル]ベンズアミド(32)

20

【化 1 1 3】



3 2

30

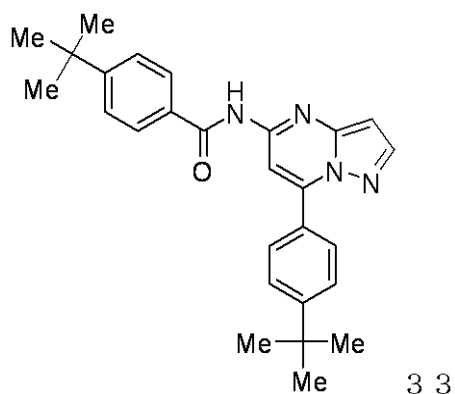
N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)ベンズアミド(4G、44mg、1.0当量)、4-フルオロフェニルボロン酸(1.2当量)、Pd(OAc)₂(0.05当量)、およびK₂CO₃(4.0当量)のDME/H₂O懸濁液をマイクロ波反応器中で110℃に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、メタノールで希釈し、濾過し、分取HPLCで精製して、表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 1.37(s, 9H) 6.50(d, J=2.26Hz, 1H) 7.23-7.32(m, 1H) 7.56(d, J=8.29Hz, 2H) 7.89(d, J=8.29Hz, 2H) 8.11(d, J=2.26Hz, 1H) 8.12-8.18(m, 2H) 8.25(s, 1H) 8.67(s, 1H)。ESI-MS: m/z 389(M+H)⁺。

40

【0514】

実施例47: 4-tert-ブチル-N-[7-(4-tert-ブチルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル]ベンズアミド(33)

【化 1 1 4】



10

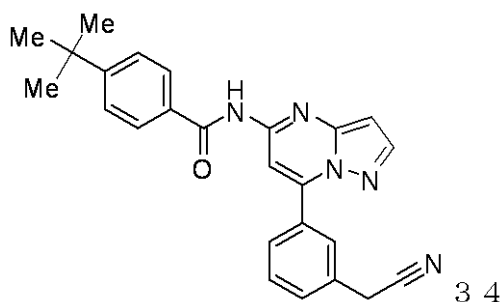
4-tert-ブチルフェニルボロン酸(1.5当量)をフェニルボロン酸の代わりに出発物質として用いて、表題化合物を得たことを除き、表題化合物は、実施例46に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 1.37(s, 9H) 1.39(s, 9H) 6.49(d, J = 2.26 Hz, 1H) 7.55(d, J = 8.48 Hz, 2H) 7.59(d, J = 8.48 Hz, 2H) 7.89(d, J = 8.48 Hz, 2H) 8.05(d, J = 8.48 Hz, 2H) 8.11(d, J = 2.26 Hz, 1H) 8.25(s, 1H) 8.64(s, 1H)。ESI-MS: m/z 427 (M+H)⁺。

20

【0515】

実施例48: 4-tert-ブチル-N-{7-[3-(シアノメチル)フェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ベンズアミド(34)

【化 1 1 5】



30

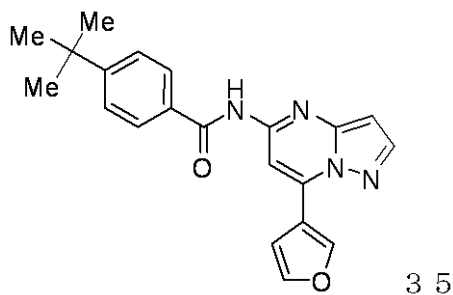
4-(シアノメチル)フェニルボロン酸(1.5当量)をフェニルボロン酸の代わりに出発物質として用いて、表題化合物を得たことを除き、表題化合物は、実施例46に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 1.37(s, 9H) 3.90(s, 2H) 6.51(d, J = 2.26 Hz, 1H) 7.56(d, J = 8.29 Hz, 2H) 7.59-7.65(m, 2H) 7.89(d, J = 8.48 Hz, 2H) 8.04(d, J = 6.78 Hz, 1H) 8.07(s, 1H) 8.11(d, J = 2.26 Hz, 1H) 8.26(s, 1H) 8.67(s, 1H)。ESI-MS: m/z 410 (M+H)⁺。

40

【0516】

実施例49: 4-tert-ブチル-N-(7-(フラン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(35)

【化 1 1 6】



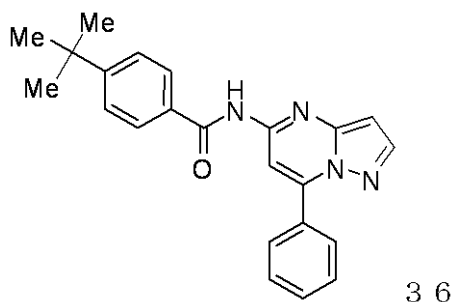
フラン-3-イルボロン酸（1.5当量）をフェニルボロン酸の代わりに出発物質として用いて、表題化合物を得たことを除き、表題化合物は、実施例46に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS： m/z 361 ($M+H$)⁺。

10

【0517】

実施例50：4-tert-ブチル-N-(7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(36)

【化 1 1 7】



20

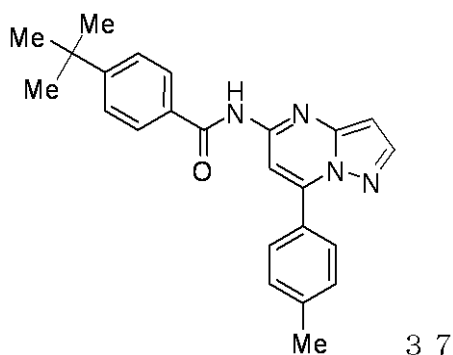
表題化合物は、対応するボロン酸、エステル、またはトリフルオロホウ酸塩を出発物質として用いたことを除き、実施例46に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS： m/z 371 ($M+H$)⁺。

【0518】

実施例51：4-tert-ブチル-N-(7-p-トリルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(37)

30

【化 1 1 8】



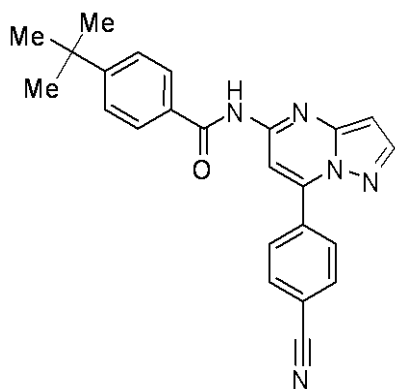
40

表題化合物は、対応するボロン酸、エステル、またはトリフルオロホウ酸塩を出発物質として用いたことを除き、実施例46に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS： m/z 385 ($M+H$)⁺。

【0519】

実施例52：4-tert-ブチル-N-(7-(4-シアノフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(38)

【化 1 1 9】



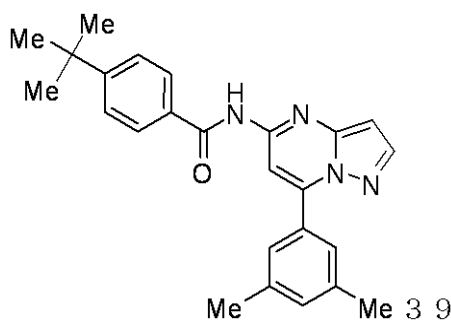
10

表題化合物は、対応するボロン酸、エステル、またはトリフルオロホウ酸塩を出発物質として用いたことを除き、実施例 4 6 に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS : m/z 396 ($M+H$)⁺。

【0520】

実施例 5 3 : 4-tert-ブチル-N-(7-(3,5-ジメチルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(39)

【化 1 2 0】



20

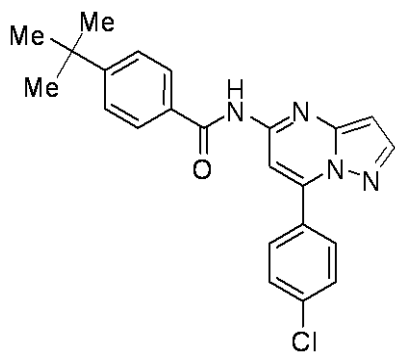
表題化合物は、対応するボロン酸、エステル、またはトリフルオロホウ酸塩を出発物質として用いたことを除き、実施例 4 6 に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS : m/z 399 ($M+H$)⁺。

30

【0521】

実施例 5 4 : 4-tert-ブチル-N-(7-(4-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(40)

【化 1 2 1】



40

表題化合物は、対応するボロン酸、エステル、またはトリフルオロホウ酸塩を出発物質として用いたことを除き、実施例 4 6 に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS : m/z 405 ($M+H$)⁺。

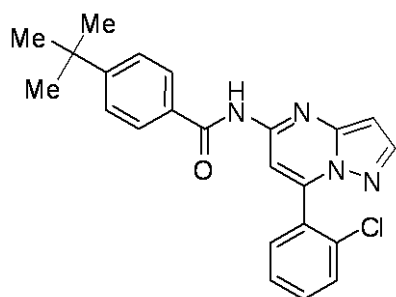
【0522】

実施例 5 5 : 4-tert-ブチル-N-(7-(2-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]

50

】ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(41)

【化122】



41

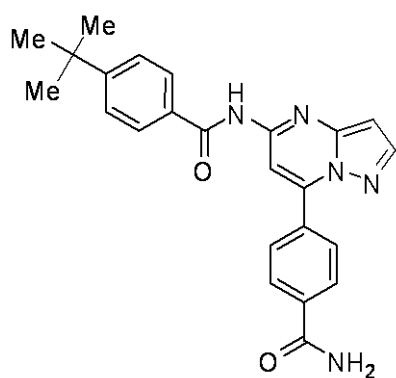
10

表題化合物は、対応するボロン酸、エステル、またはトリフルオロホウ酸塩を出発物質として用いたことを除き、実施例46に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS: m/z 405 ($M+H$)⁺。

【0523】

実施例56: 4-tert-ブチル-N-(7-(4-カルバモイルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(42)

【化123】



42

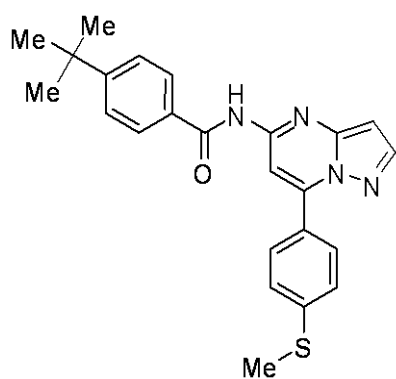
20

表題化合物は、対応するボロン酸、エステル、またはトリフルオロホウ酸塩を出発物質として用いたことを除き、実施例46に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS: m/z 414 ($M+H$)⁺。

【0524】

実施例57: 4-tert-ブチル-N-(7-(4-(メチルチオ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(43)

【化124】



43

40

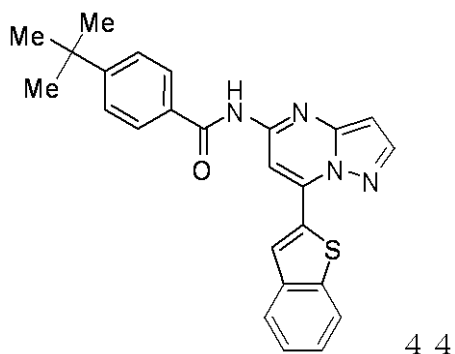
表題化合物は、対応するボロン酸、エステル、またはトリフルオロホウ酸塩を出発物質として用いたことを除き、実施例46に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS: m/z 417 ($M+H$)⁺。

【0525】

実施例58: N-(7-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド(44)

50

【化125】



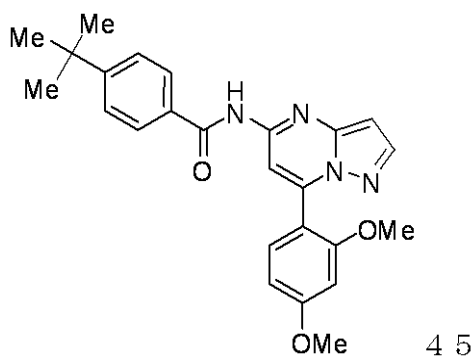
10

表題化合物は、対応するボロン酸、エステル、またはトリフルオロホウ酸塩を出発物質として用いたことを除き、実施例46に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS: m/z 427 ($M+H$)⁺。

【0526】

実施例59: 4-tert-ブチル-N-(7-(2,4-ジメトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(45)

【化126】



20

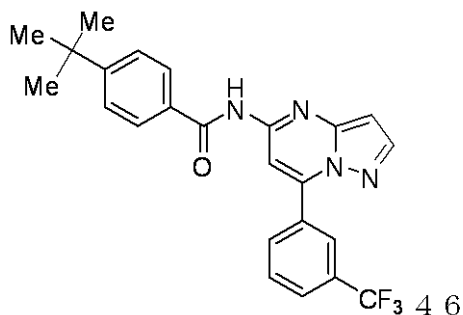
表題化合物は、対応するボロン酸、エステル、またはトリフルオロホウ酸塩を出発物質として用いたことを除き、実施例46に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS: m/z 431 ($M+H$)⁺。

30

【0527】

実施例60: 4-tert-ブチル-N-(7-(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-5-イル)ベンズアミド(46)

【化127】



40

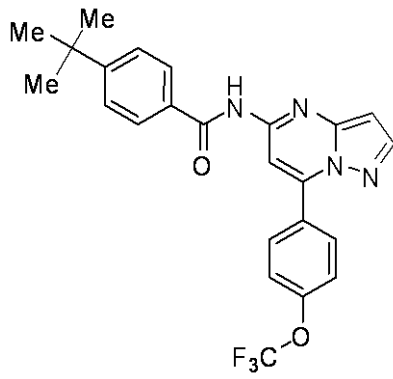
表題化合物は、対応するボロン酸、エステル、またはトリフルオロホウ酸塩を出発物質として用いたことを除き、実施例46に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS: m/z 439 ($M+H$)⁺。

【0528】

実施例61: 4-tert-ブチル-N-(7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(47)

50

【化 1 2 8】



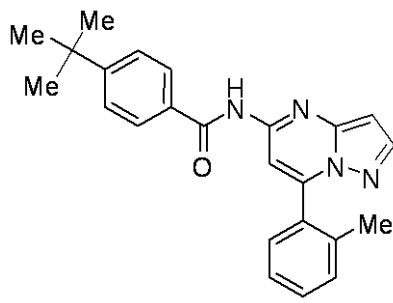
10

表題化合物は、対応するボロン酸、エステル、またはトリフルオロホウ酸塩を出発物質として用いたことを除き、実施例 4 6 に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS : m/z 455 ($M+H$)⁺。

【0 5 2 9】

実施例 6 2 : 4-tert-ブチル-N-(7-o-トリルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(48)

【化 1 2 9】



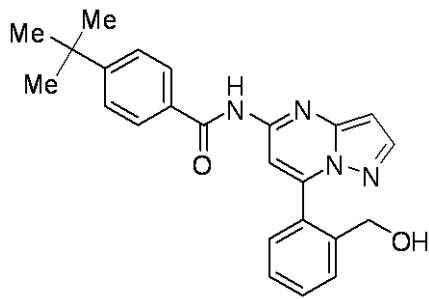
20

表題化合物は、対応するボロン酸、エステル、またはトリフルオロホウ酸塩を出発物質として用いたことを除き、実施例 4 6 に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS : m/z 385 ($M+H$)⁺。

【0 5 3 0】

実施例 6 3 : 4-tert-ブチル-N-(7-(2-(ヒドロキシメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(49)

【化 1 3 0】



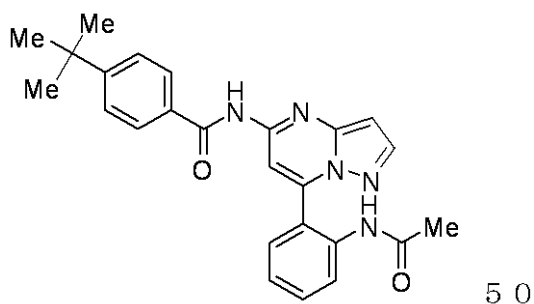
40

表題化合物は、対応するボロン酸、エステル、またはトリフルオロホウ酸塩を出発物質として用いたことを除き、実施例 4 6 に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS : m/z 401 ($M+H$)⁺。

【0 5 3 1】

実施例 6 4 : N-(7-(2-アセトアミドフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド(50)

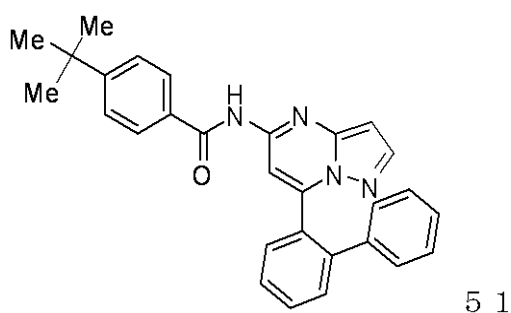
【化 1 3 1】



表題化合物は、対応するボロン酸、エステル、またはトリフルオロホウ酸塩を出発物質として用いたことを除き、実施例 4 6 に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS: m/z 428 ($M+H$)⁺。

実施例 6 5 : N-(7-(ピフェニル 2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド(51)

【化 1 3 2】

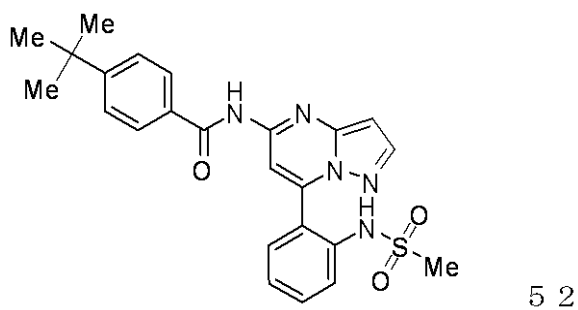


表題化合物は、対応するボロン酸、エステル、またはトリフルオロホウ酸塩を出発物質として用いたことを除き、実施例 4 6 に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS: m/z 447 ($M+H$)⁺。

【0 5 3 2】

実施例 6 6 : 4-tert-ブチル-N-(7-(2-(メチルスルホンアミド)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(52)

【化 1 3 3】



表題化合物は、対応するボロン酸、エステル、またはトリフルオロホウ酸塩を出発物質として用いたことを除き、実施例 4 6 に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS: m/z 464 ($M+H$)⁺。

【0 5 3 3】

実施例 6 7 : 4-tert-ブチル-N-(7-(2-メトキシピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(53)

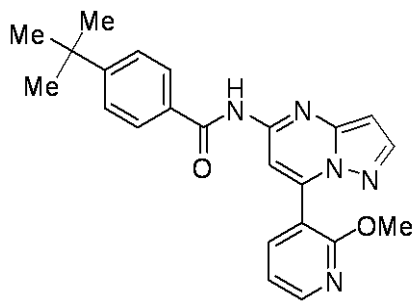
10

20

30

40

【化 1 3 4】



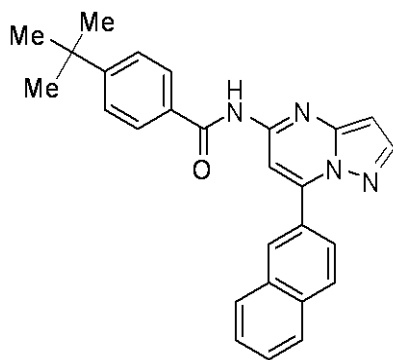
表題化合物は、対応するボロン酸、エステル、またはトリフルオロホウ酸塩を出発物質として用いたことを除き、実施例 4 6 に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS : m/z 402 ($M+H$)⁺。

10

【0 5 3 4】

実施例 6 8 : 4-tert-ブチル-N-(7-(ナフタレン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(5 4)

【化 1 3 5】



20

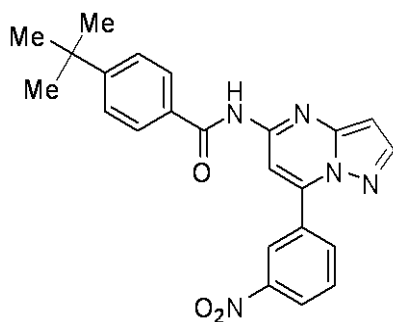
表題化合物は、対応するボロン酸、エステル、またはトリフルオロホウ酸塩を出発物質として用いたことを除き、実施例 4 6 に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS : m/z 421 ($M+H$)⁺。

【0 5 3 5】

30

実施例 6 9 : 4-tert-ブチル-N-(7-(3-ニトロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(5 5)

【化 1 3 6】



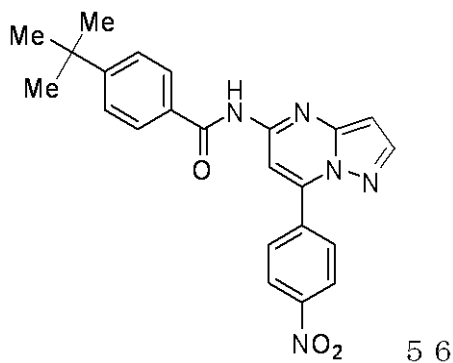
40

表題化合物は、対応するボロン酸、エステル、またはトリフルオロホウ酸塩を出発物質として用いたことを除き、実施例 4 6 に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS : m/z 416 ($M+H$)⁺。

【0 5 3 6】

実施例 7 0 : 4-tert-ブチル-N-(7-(4-ニトロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(5 6)

【化 1 3 7】



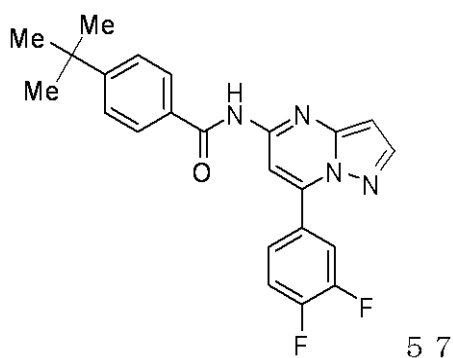
10

表題化合物は、対応するボロン酸、エステル、またはトリフルオロホウ酸塩を出発物質として用いたことを除き、実施例 4 6 に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS : m/z 416 ($M+H$)⁺。

【0 5 3 7】

実施例 7 1 : 4-tert-ブチル-N-(7-(3,4-ジフルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(57)

【化 1 3 8】



20

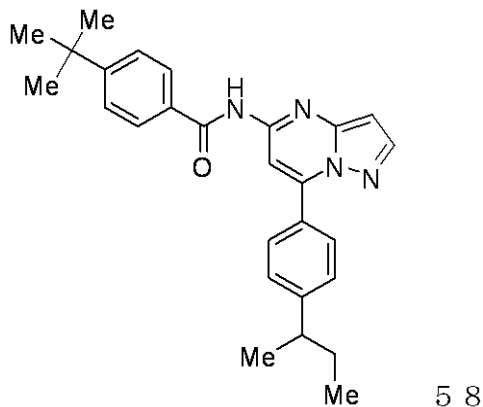
表題化合物は、対応するボロン酸、エステル、またはトリフルオロホウ酸塩を出発物質として用いたことを除き、実施例 4 6 に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS : m/z 407 ($M+H$)⁺。

30

【0 5 3 8】

実施例 7 2 : 4-tert-ブチル-N-(7-(4-sec-ブチルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(58)

【化 1 3 9】



40

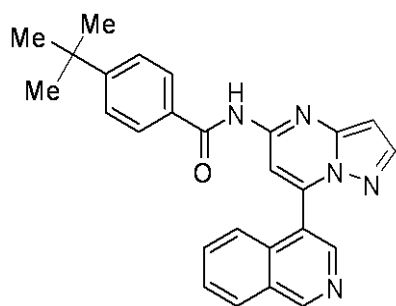
表題化合物は、対応するボロン酸、エステル、またはトリフルオロホウ酸塩を出発物質として用いたことを除き、実施例 4 6 に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS : m/z 427 ($M+H$)⁺。

【0 5 3 9】

50

実施例 73 : 4-tert-ブチル-N-(7-(イソキノリン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(59)

【化140】



59

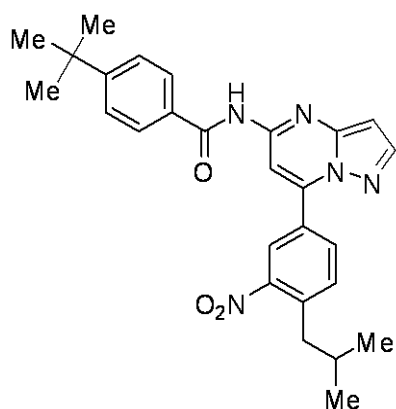
10

表題化合物は、対応するボロン酸、エステル、またはトリフルオロホウ酸塩を出発物質として用いたことを除き、実施例 46 に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS : m/z 422 ($M+H$)⁺。

【0540】

実施例 74 : 4-tert-ブチル-N-(7-(4-イソブチル-3-ニトロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(60)

【化141】



60

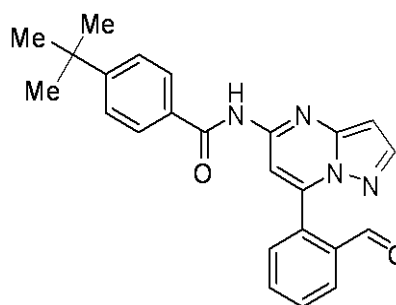
20

表題化合物は、対応するボロン酸、エステル、またはトリフルオロホウ酸塩を出発物質として用いたことを除き、実施例 46 に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS : m/z 472 ($M+H$)⁺。

【0541】

実施例 75 : 4-tert-ブチル-N-(7-(2-ホルミルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(61)

【化142】



61

40

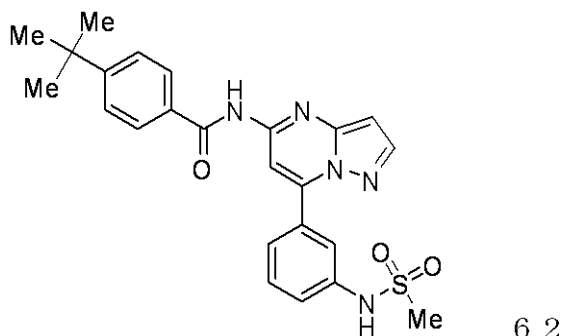
表題化合物は、対応するボロン酸、エステル、またはトリフルオロホウ酸塩を出発物質として用いたことを除き、実施例 46 に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS : m/z 399 ($M+H$)⁺。

【0542】

50

実施例 76 : 4-tert-ブチル-N-(7-(3-(メチルスルホンアミド)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(62)

【化143】

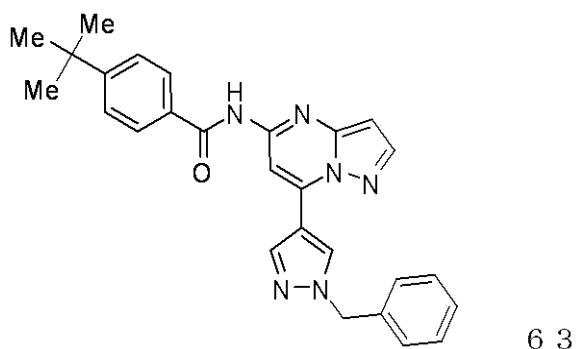


表題化合物は、対応するボロン酸、エステル、またはトリフルオロホウ酸塩を出発物質として用いたことを除き、実施例46に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS: m/z 464 ($M+H$)⁺。

【0543】

実施例 77 : N-(7-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド(63)

【化144】

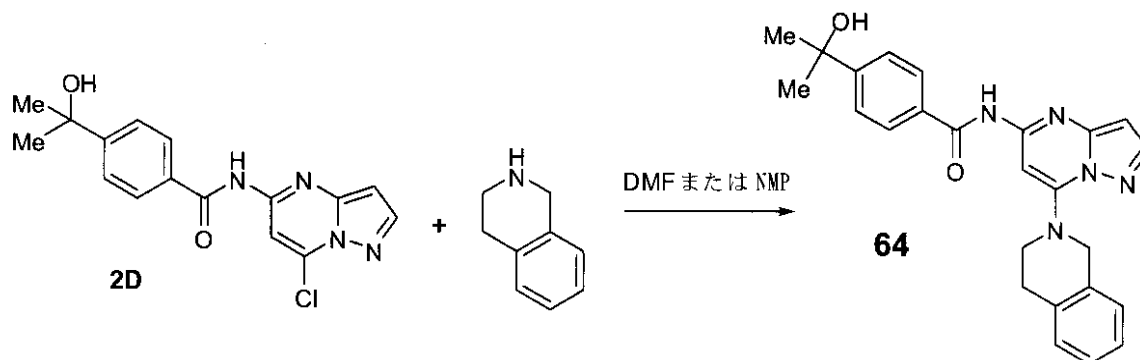


表題化合物は、対応するボロン酸、エステル、またはトリフルオロホウ酸塩を出発物質として用いたことを除き、実施例46に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS: m/z 451 ($M+H$)⁺。

【0544】

実施例 78 : N-(7-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(64)

【化145】



N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D、50mg、1.0当量)および1,2,3,4-テ

10

20

30

40

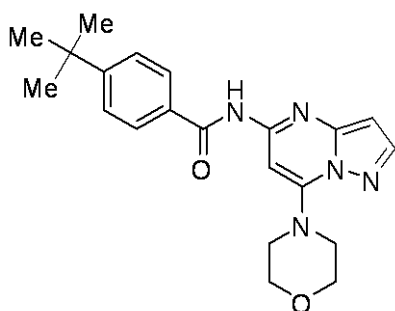
50

トラヒドロイソキノリン(2.0当量)を、窒素下で無水DMF(0.1M)またはNMP(0.1M)に溶解した。出発アミンを酸塩として用いる場合には、トリエチルアミン(6.0当量)を添加した。混合物を100℃で3時間加熱した。次に、混合物を濾過し、濾液を分取LC-MSで精製した。表題化合物(66%)のTFA塩が白色固体として得られた。¹H NMR(400MHz, MeOD) ppm 1.57(s, 6H) 3.11-3.20(m, 2H) 4.27-4.41(m, 2H) 5.08-5.17(m, 2H) 6.49(br. s., 1H) 6.90(br. s., 1H) 7.20-7.27(m, 4H) 7.70(d, 2H) 7.99(d, 2H) 8.08-8.12(m, 1H)。ESI-MS: m/z 428.0(M+H)⁺。

【0545】

実施例79: 4-tert-ブチル-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド、トリフルオロ酢酸塩(65)

【化146】



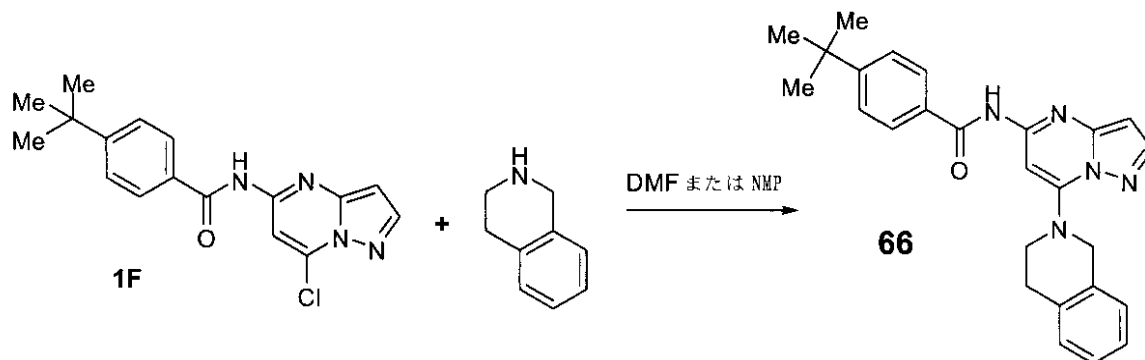
65

表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)とモルホリンを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。表題化合物のTFA塩は白色固体(19%)として得られた。¹H NMR(400MHz, MeOD) ppm 1.37(s, 9H) 3.65-3.82(m, 4H) 3.87-4.00(m, 4H) 6.35(d, 1H) 7.40(s, 1H) 7.57(d, 2H) 7.91(d, 2H) 8.01(d, 1H)。ESI-MS: m/z 382.0(M+H)⁺。

【0546】

実施例80: 4-tert-ブチル-N-(7-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(66)

【化147】



表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)を出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。表題化合物のTFA塩は白色固体として得られた。¹H NMR(400MHz, MeOD) ppm 1.37(s, 9H) 3.09-3.23(m, 2H) 4.25-4.40(m, 2H) 5.04-5.19(m, 2H) 6.50(br. s., 1H) 6.86(br. s., 1H) 7.17-7

10

20

30

40

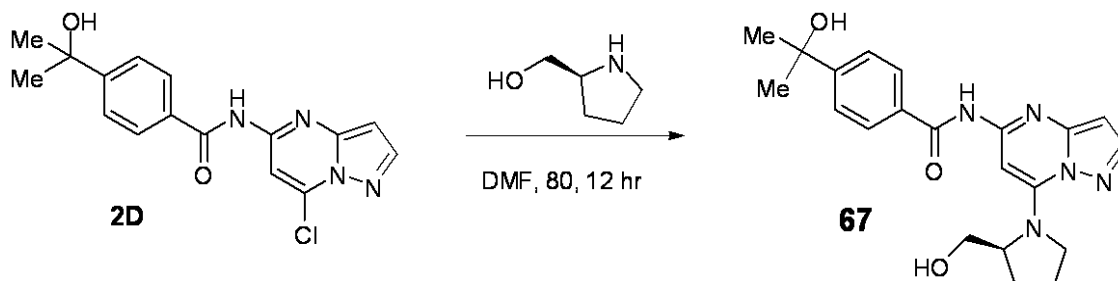
50

. 28 (m, 4H) 7.62 (d, J = 8.59 Hz, 2H) 7.97 (d, J = 8.34 Hz, 2H) 8.06-8.15 (m, 1H)。ESI-MS: m/z 426.0 (M+H)⁺。

【0547】

実施例 81: (S)-N-(7-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(67)

【化148】



10

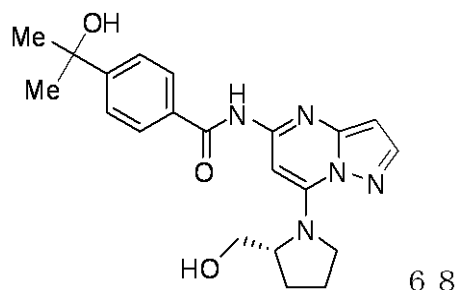
N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D、1.0当量)および(S)-ピロリジン-2-イルメタノール(2.0当量)をDMF(2Dに対して0.1M)に溶解し、80 に18時間加熱した。室温に冷却した後、粗混合物を濾過し、濾液を分取LC-MSで精製して、表題化合物(71%)のTFA塩を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.46(s, 6H) 1.96(br. s., 1H) 2.10(br. s., 3H) 3.42-3.52(m, 1H) 3.55-3.64(m, 1H) 3.81(br. s., 1H) 3.95(br. s., 1H) 5.06(br. s., 1H) 6.30-6.36(m, 1H) 6.95(s, 1H) 7.59-7.67(m, 2H) 7.96-8.02(m, 2H) 8.02-8.09(m, 1H) 10.92(br. s., 1H)。ESI-MS: m/z 396.2 (M+H)⁺。

20

【0548】

実施例 82: (R)-N-(7-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(68)

【化149】



68

40

表題化合物は、N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D)と(R)-ピロリジン-2-イルメタノールを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。室温に冷却した後、粗混合物を濾過し、濾液を分取LC-MSで精製して、表題化合物(54%)のTFA塩を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.47(s, 6H) 1.96(br. s., 1H) 2.08(br. s., 3H) 3.46(dd, J = 10.74, 6.44 Hz, 1H) 3.53-3.62(m, 1H) 3.79(br. s., 1H) 3.93(br. s., 1H) 5.05(br. s., 1H) 6.30(d, J = 2.27 Hz, 1H) 6.96(s, 1H) 7.61(d, J = 8.34 Hz, 2H) 7.98(d, J = 8.3

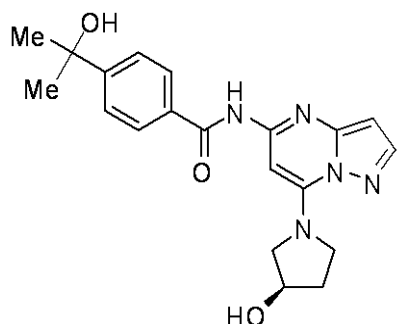
50

4 Hz, 2H) 8.03 (d, J = 2.27 Hz, 1H) 10.88 (s, 1H)。ESI-MS: m/z 396.2 (M+H)⁺。

【0549】

実施例 83: (R)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(69)

【化150】



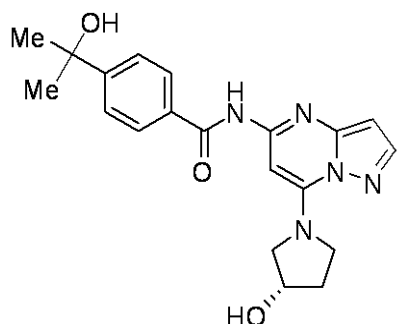
69

表題化合物は、(R)-ピロリジン-3-オールを出発物質として用いたことを除き、実施例 81 に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。室温に冷却した後、粗混合物を濾過し、濾液を分取 LC-MS で精製して、表題化合物の TFA 塩 (78%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.39 (s, 6H) 1.93 (d, J = 3.03 Hz, 2H) 3.94 (br. s., 4H) 4.38 (br. s., 1H) 6.24 (br. s., 1H) 6.76 (br. s., 1H) 7.49-7.64 (m, 2H) 7.85-8.04 (m, 3H) 10.85 (br. s., 1H)。ESI-MS: m/z 382.1 (M+H)⁺。

【0550】

実施例 84: (S)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(70)

【化151】



70

表題化合物は、N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D)と(S)-ピロリジン-3-オールを出発物質として用いたことを除き、実施例 78 に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。室温に冷却した後、粗混合物を濾過し、濾液を分取 LC-MS で精製して、表題化合物 (75%) の TFA 塩を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.47 (s, 6H) 1.94-2.10 (m, 2H) 3.88-4.13 (m, 4H) 4.44 (br. s., 2H) 6.27 (br. s., 1H) 6.90 (br. s., 1H) 7.61 (br. s., 2H) 8.01 (br. s., 3H) 10.81 (br. s., 1H)。ESI-MS: m/z 382.1 (M+H)⁺。

【0551】

実施例 85: N-(7-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1

10

20

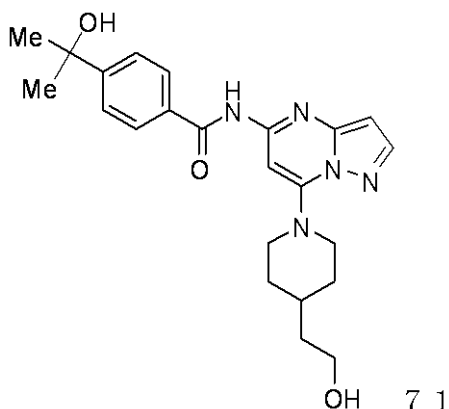
30

40

50

, 5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(71)

【化152】



10

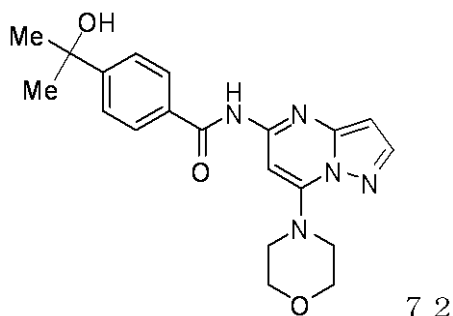
表題化合物は、2-(ピペリジン-4-イル)エタノールを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。室温に冷却した後、粗混合物を濾過し、濾液を分取LC-MSで精製して、表題化合物(78%)のTFA塩を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.30-1.39(m, 4H) 1.45(s, 6H) 1.75(br. s., 1H) 1.85(d, J=13.39Hz, 2H) 3.07(t, J=12.38Hz, 2H) 3.42-3.58(m, 2H) 4.49(d, J=11.62Hz, 2H) 6.33-6.42(m, 1H) 7.34(d, J=3.28Hz, 1H) 7.57-7.64(m, 2H) 7.96-8.05(m, 2H) 8.05-8.14(m, 1H) 10.90(d, J=2.02Hz, 1H)。ESI-MS: m/z 424.2(M+H)⁺。

20

【0552】

実施例86: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(72)

【化153】



30

N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D)(1.0当量)とモルホリン(2.0当量)を、窒素下で、無水n-ブタノール(0.1M)に溶解した。混合物を100に18時間加熱した。翌日、温度を室温に下げると、生成物が沈殿する。沈殿物を濾過により回収した後、ジエチルエーテルで洗浄して、表題化合物(54%)をピンク色固体として得た。融点(225.0~229)。¹H NMR(400MHz, MeOD) ppm 3.31(s, 6H) 3.70-3.79(m, 4H) 3.90-3.98(m, 4H) 6.35(d, J=2.27Hz, 1H) 7.40(s, 1H) 7.66(d, J=8.59Hz, 2H) 7.94(d, J=8.59Hz, 2H) 8.01(d, J=2.27Hz, 1H)。ESI-MS: m/z 382.2(M+H)⁺。

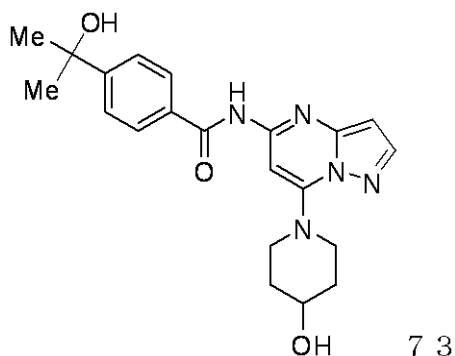
40

【0553】

実施例87: N-(7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(73)

50

【化 1 5 4】



10

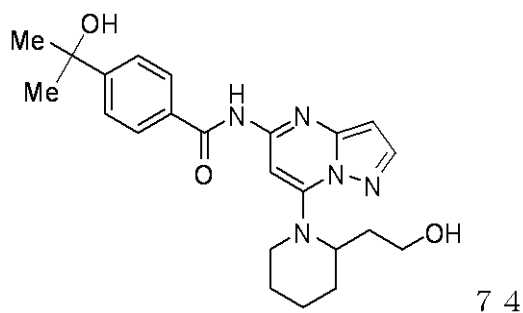
表題化合物は、ピペリジン-4-オールを出発物質として用いたことを除き、実施例 7 8 に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。室温に冷却した後、粗混合物を濾過し、濾液をシリカゲルカラムで精製して、表題化合物 (13%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 1.56 (s, 6H) 1.70-1.84 (m, 2H) 2.01-2.13 (m, 2H) 3.36-3.47 (m, 2H) 3.88-3.97 (m, 1H) 4.13-4.26 (m, 2H) 6.33 (d, J = 2.02 Hz, 1H) 7.38 (s, 1H) 7.66 (d, 2H) 7.94 (d, 2H) 7.98-8.01 (m, J = 2.02 Hz, 1H)。ESI-MS: m/z 396.2 (M+H)⁺。

20

【0554】

実施例 8 8: N-(7-(2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(74)

【化 1 5 5】



30

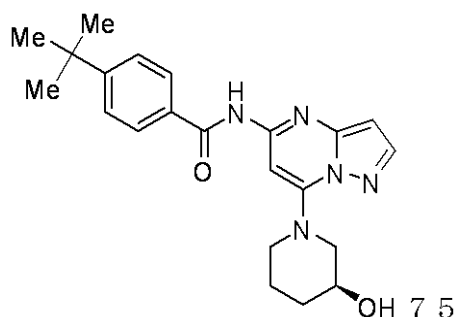
表題化合物は、2-(ピペリジン-2-イル)エタノールを出発物質として用いたことを除き、実施例 7 8 に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。室温に冷却した後、粗混合物を濾過し、濾液をシリカゲルカラムで精製して、表題化合物 (33%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 1.57 (s, 6H) 1.67-2.05 (m, 7H) 2.30 (dd, J = 14.15, 8.59 Hz, 1H) 3.46-3.60 (m, 1H) 3.66 (t, J = 5.94 Hz, 2H) 4.35-4.54 (m, 1H) 5.24 (br. s., 1H) 6.51 (d, J = 2.02 Hz, 1H) 6.88 (br. s., 1H) 7.70 (d, J = 8.34 Hz, 2H) 8.00 (d, J = 8.34 Hz, 2H) 8.07 (d, J = 1.26 Hz, 1H)。ESI-MS: m/z 424.3 (M+H)⁺。

40

【0555】

実施例 8 9: (S)-4-tert-ブチル-N-(7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(75)

【化 1 5 6】



10

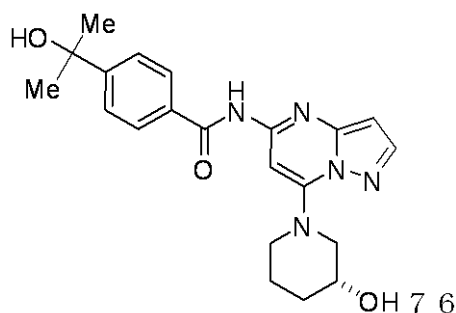
表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。表題化合物は、白色固体(42%)のTFA塩として得られた。¹H NMR(400MHz, MeOD) ppm 1.37(s, 9H) 1.60-1.84(m, 2H) 2.00-2.19(m, 2H) 3.72-3.84(m, 1H) 3.89-4.01(m, 2H) 4.02-4.13(m, 1H) 4.25-4.36(m, 1H) 6.51(br. s., 1H) 6.81(br. s., 1H) 7.63(d, 2H) 7.97(d, 2H) 8.06-8.12(m, 1H)。ESI-MS: m/z 394.2(M+H)⁺。

【0556】

20

実施例90: (R)-N-(7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(76)

【化 1 5 7】



30

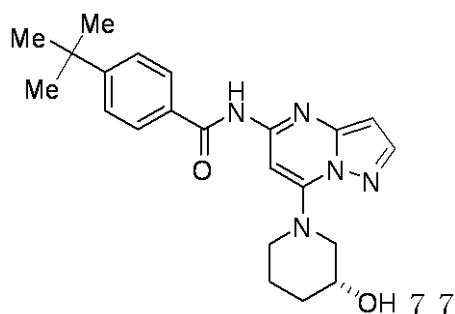
表題化合物は、(R)-ピペリジン-3-オールを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。室温に冷却した後、粗混合物を濾過し、濾液を分取LC-MSで精製して、表題化合物(42%)のTFA塩を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, MeOD) ppm 1.53-1.61(m, 6H) 1.68-1.85(m, 2H) 2.00-2.19(m, 2H) 3.84-4.14(m, 4H) 4.28-4.38(m, 1H) 6.52-6.57(m, J=2.02Hz, 1H) 6.71(s, 1H) 7.71(d, J=8.59Hz, 2H) 8.01(d, J=8.84Hz, 2H) 8.08-8.12(m, J=1.77Hz, 1H)。ESI-MS: m/z 396.2(M+H)⁺。

40

【0557】

実施例91: (R)-4-tert-ブチル-N-(7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(77)

【化 1 5 8】



10

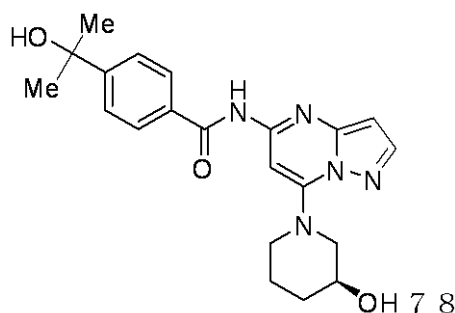
表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。生成物は、白色固体(35%)のTFA塩として得られた。¹H NMR(400MHz, MeOD) ppm 1.38(s, 9H) 1.65-1.90(m, 2H) 2.00-2.21(m, 2H) 3.70-4.17(m, 4H) 4.33(d, J=10.36Hz, 1H) 6.54(d, J=2.02Hz, 1H) 6.75(s, 1H) 7.59-7.67(m, 2H) 7.97(d, 2H) 8.10(d, J=1.77Hz, 1H)。ESI-MS: m/z 394.3(M+H)⁺。

【0558】

20

実施例92: (S)-N-(7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(78)

【化 1 5 9】



30

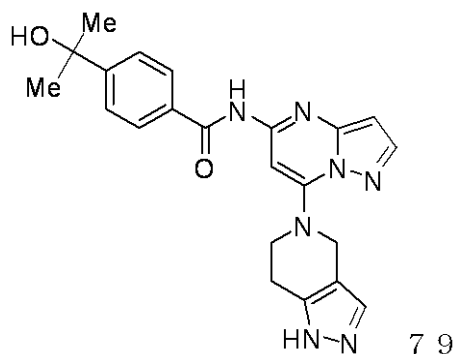
表題化合物は、N-(7-(6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D)と(S)-ピペリジン-3-オールを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。室温に冷却した後、粗混合物を濾過し、濾液を分取LC-MSで精製して、表題化合物(43%)のTFA塩を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, MeOD) ppm 1.52-1.60(m, 6H) 1.67-1.85(m, 2H) 1.95-2.22(m, 3H) 3.85(d, J=8.08Hz, 1H) 3.92-4.16(m, 3H) 4.33(d, J=10.11Hz, 1H) 6.76(br.s., 1H) 7.71(d, J=8.34Hz, 2H) 8.01(d, J=8.59Hz, 2H) 8.10(s, 1H)。ESI-MS: m/z 396.2(M+H)⁺。

40

【0559】

実施例93: N-(7-(6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(79)

【化160】



10

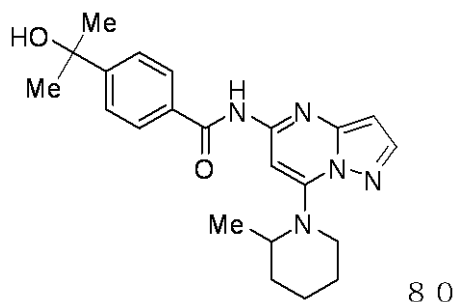
表題化合物は、N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D)と(S)-ピロリジン-3-オールを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。室温に冷却した後、粗混合物を濾過し、濾液を分取LC-MSで精製して、表題化合物(15%)のTFA塩を黄色固体として得た。¹H NMR(400MHz, MeOD) ppm 1.57(s, 6H) 3.09-3.16(m, 2H) 4.45(t, J=5.68Hz, 2H) 5.02(s, 2H) 6.55(d, J=2.27Hz, 1H) 6.85(s, 1H) 7.61(s, 1H) 7.68-7.74(m, 2H) 7.98-8.04(m, 2H) 8.13(d, J=2.27Hz, 1H)。ESI-MS: m/z 418.0(M+H)⁺。

20

【0560】

実施例94: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(2-メチルピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(80)

【化161】



30

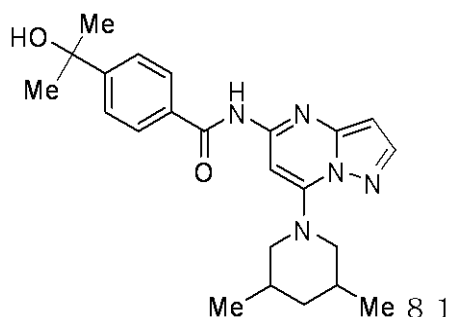
表題化合物は、N-(7-(2-メチルピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D)と2-メチルピペリジンを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。室温に冷却した後、粗混合物を濾過し、濾液を分取LC-MSで精製して、表題化合物(63%)のTFA塩を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.22(d, 3H) 1.46(s, 6H) 1.55-1.96(m, 6H) 3.31-3.43(m, 1H) 3.88(br.s., 1H) 5.15(br.s., 1H) 6.34(d, J=2.27Hz, 1H) 7.35(s, 1H) 7.60(d, J=8.59Hz, 2H) 7.99(d, J=8.59Hz, 2H) 8.07(d, J=2.27Hz, 1H) 10.88(s, 1H)。ESI-MS: m/z 394.4(M+H)⁺。

40

【0561】

実施例95: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-メチルピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(81)

【化 1 6 2】



10

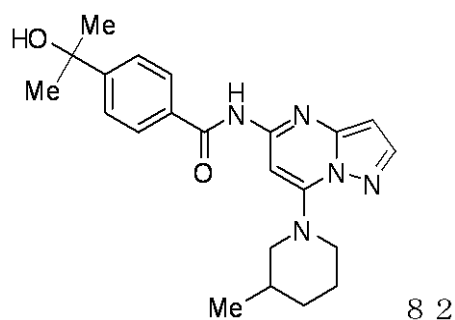
表題化合物は、N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D)と3,5-ジメチルピペリジンを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。室温に冷却した後、粗混合物を濾過し、濾液を分取LC-MSで精製して、表題化合物(77%)のTFA塩を黄色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 0.94(d, J=6.57Hz, 6H)1.46(s, 7H)1.85(br.s., 3H)2.55(s, 2H)4.37-4.46(m, 2H)6.35(d, J=2.27Hz, 1H)7.38(s, 1H)7.60(d, J=8.59Hz, 2H)8.00(d, J=8.59Hz, 2H)8.09(d, J=2.27Hz, 1H)10.89(s, 1H)。ESI-MS:m/z 408.4(M+H)⁺。

20

【0562】

実施例96: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-メチルピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(82)

【化 1 6 3】



30

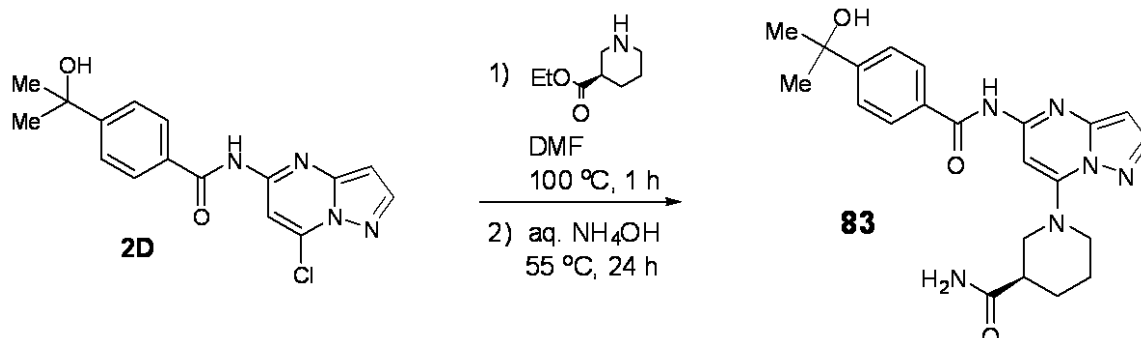
表題化合物は、N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D)と3-メチルピペリジンを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。室温に冷却した後、粗混合物を濾過し、濾液を分取LC-MSで精製して、表題化合物(87%)のTFA塩を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 0.95(d, J=6.32Hz, 3H)1.19-1.32(m, 1H)1.45(s, 6H)1.57-1.92(m, 4H)2.65-2.82(m, 1H)2.95-3.13(m, 1H)4.23-4.43(m, 3H)6.34(d, J=2.27Hz, 1H)7.38(s, 1H)7.60(d, J=8.84Hz, 2H)8.00(d, J=8.59Hz, 2H)8.08(d, J=2.27Hz, 1H)10.88(s, 1H)。ESI-MS:m/z 394.4(M+H)⁺。

40

【0563】

実施例97: (R)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド(83)

【化164】

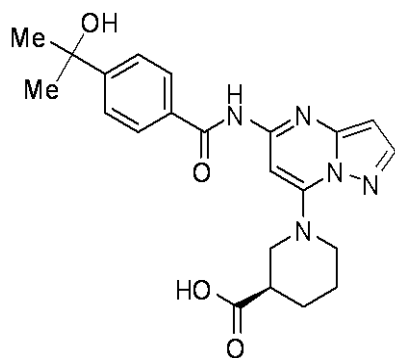


N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D)と(R)-エチルピペリジン-3-カルボキシレート
 をDMF(2Dに対して0.15M)に溶解し、100 に1時間加熱した。室温に冷却
 した後、30%の水酸化アンモニウム水溶液(過剰)を添加し、混合物を55 に18時
 間に加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を2NのHClで中和し、EtOAcで抽
 出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取
 LC-MSで精製して、表題化合物(24%)のTFA塩を白色固体として得た。¹H N
 MR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.45(s, 6H)1.71(br
 .s., 2H)1.84(br.s., 1H)1.99(br.s., 1H)2.55(
 br.s., 1H)2.98-3.12(m, 1H)3.17-3.30(m, 1H)4. 20
 304.37(m, 2H)6.36(s, 1H)6.96(br.s., 1H)7.39
 (s, 1H)7.50(br.s., 1H)7.60(d, J=5.31Hz, 2H)7
 .96-8.04(m, 2H)8.09(s, 1H)10.89(s, 1H)。ESI-M
 S:m/z 423.2(M+H)⁺。

【0564】

実施例98:(R)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)
 ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-3-カルボン酸(84)

【化165】



表題化合物は、実施例97について記載された手順と同じ手順を用いて調製した。分取
 LC-MSで精製した後、表題化合物のTFA塩(5%)は、白色固体としての副生成物
 として得られた¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.39(s
 , 6H)1.61-1.71(m, 2H)1.79(br.s., 1H)2.01(br
 .s., 1H)2.56-2.67(m, 1H)3.13-3.28(m, 2H)4.10
 (d, J=11.37Hz, 1H)4.41(d, J=12.88Hz, 1H)6.25
 -6.31(m, 1H)7.35(s, 1H)7.53(d, J=8.34Hz, 2H)
 7.93(d, J=7.58Hz, 2H)7.99-8.05(m, 1H)10.80(
 s, 1H)。ESI-MS:m/z 424.2(M+H)⁺。

【0565】

実施例99:(S)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)
 ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド(85)

10

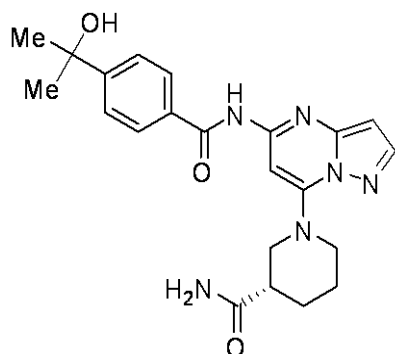
20

30

40

50

【化 1 6 6】



8 5

10

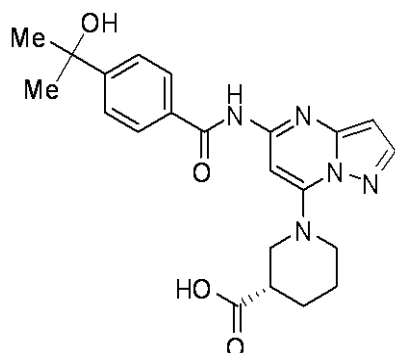
表題化合物は、(S)-エチルピペリジン-3-カルボキシレートを出発物質として用いたことを除き、実施例 9 7 について記載された手順と同じ手順を用いて調製した。分取 LC-MS で精製した後、表題化合物 (24%) の TFA 塩は白色固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.45 (s, 6H) 1.71 (br. s., 2H) 1.84 (br. s., 1H) 1.98 (br. s., 1H) 2.56 (br. s., 1H) 3.01-3.12 (m, 1H) 3.19-3.31 (m, 1H) 4.28-4.43 (m, 2H) 6.32-6.40 (m, 1H) 6.96 (br. s., 1H) 7.38 (s, 1H) 7.49 (br. s., 1H) 7.60 (d, J = 8.08 Hz, 2H) 8.00 (d, J = 8.08 Hz, 2H) 8.06-8.13 (m, 1H) 10.90 (s, 1H)。ESI-MS: m/z 423.2 (M+H)⁺。

20

【0 5 6 6】

実施例 1 0 0 : (S)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-3-カルボン酸 (8 6)

【化 1 6 7】



8 6

30

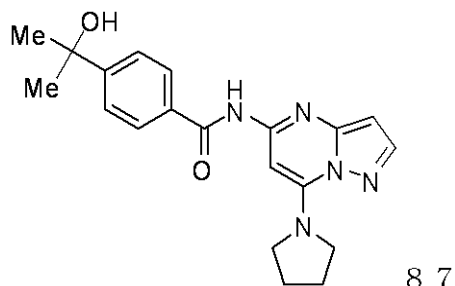
表題化合物は、実施例 9 9 について記載された手順と同じ手順を用いて調製した。分取 LC-MS で精製した後、表題化合物 (14%) の TFA 塩は、白色固体としての副生成物として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.45 (s, 6H) 1.67-1.79 (m, 2H) 1.88 (br. s., 1H) 2.08 (br. s., 1H) 2.69 (br. s., 1H) 3.19-3.39 (m, 2H) 4.17 (d, J = 13.14 Hz, 1H) 4.48 (d, J = 12.38 Hz, 1H) 6.33-6.40 (m, 1H) 7.39 (d, J = 3.54 Hz, 1H) 7.57-7.65 (m, 2H) 7.97-8.05 (m, 2H) 8.07-8.12 (m, 1H) 10.89 (br. s., 1H)。ESI-MS: m/z 423.2 (M+H)⁺。

40

【0 5 6 7】

実施例 1 0 1 : 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド (8 7)

【化 1 6 8】



表題化合物は、N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78について記載された手順を用いて調製した。室温に冷却した後、粗混合物を濾過し、濾液を分取LC-MSで精製して、表題化合物(51%)のTFA塩を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.46(s, 6H) 1.90-2.08(m, 4H) 3.96(br. s., 4H) 6.27(d, J=2.27Hz, 1H) 6.89(s, 1H) 7.54-7.69(m, 2H) 7.89-8.05(m, 3H) 10.84(s, 1H)。ESI-MS: m/z 366.2(M+H)⁺。

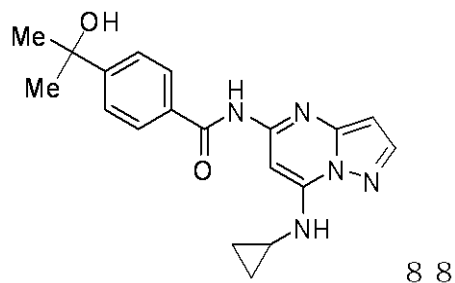
10

【0568】

実施例102: N-(7-(シクロプロピルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(88)

20

【化 1 6 9】



表題化合物は、N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78について記載された手順を用いて調製した。室温に冷却した後、粗混合物を濾過し、濾液を分取LC-MSで精製して、表題化合物(34%)のTFA塩を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 0.74-0.81(m, 2H) 0.84-0.92(m, 2H) 1.46(s, 6H) 2.72(br. s., 1H) 6.32(d, J=2.27Hz, 1H) 7.32(s, 1H) 7.58-7.66(m, 2H) 7.97-8.03(m, 2H) 8.06(d, J=2.27Hz, 1H) 8.61(s, 1H) 10.92(s, 1H)。ESI-MS: m/z 352.2(M+H)⁺。

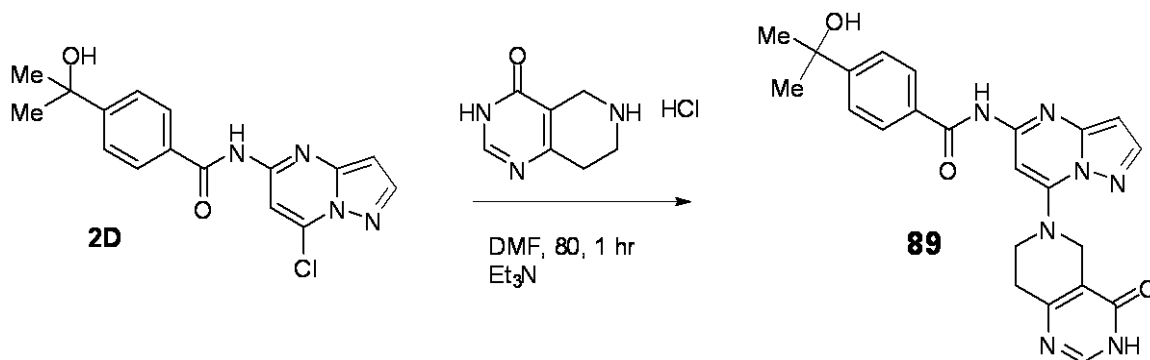
30

40

【0569】

実施例103: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-オキソ-3,4,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(89)

【化170】



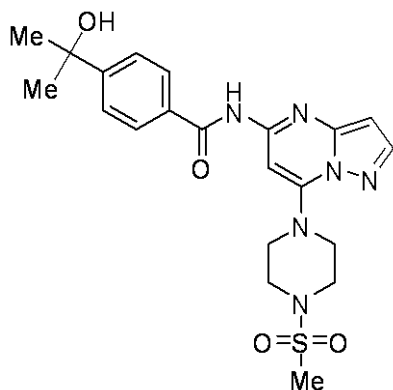
89

N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D)(1.0当量)、5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン塩酸塩(2.0当量)、およびトリエチルアミン(6.0当量)をDMF(2Dに対して0.1M)に溶解し、80 に加熱した。反応をは1時間後に完了した。室温に冷却した後、粗混合物を濾過し、濾液を分取LC-MSで精製して、表題化合物(48%)のTFA塩を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.46(s, 6H) 2.89(t, J=5.56Hz, 2H) 4.13(t, J=5.81Hz, 2H) 4.51(s, 2H) 6.38(d, J=2.27Hz, 1H) 7.53(s, 1H) 7.597.62(m, 2H) 8.008.03(m, 2H) 8.11-8.17(m, 2H) 10.93(s, 1H)。ESI-MS: m/z 446.2(M+H)⁺。

【0570】

実施例104: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(90)

【化171】



90

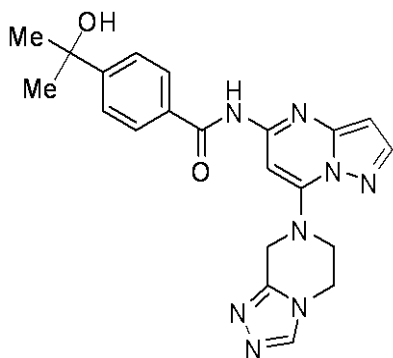
表題化合物は、1-(メチルスルホニル)ピペラジンを出発物質として用い、反応を1時間で完了させたことを除き、実施例81について記載された手順と同様の手順を用いて調製した。室温に冷却した後、粗混合物を濾過し、濾液を分取LC-MSで精製して、表題化合物(59%)のTFA塩を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.45(s, 6H) 2.98(s, 3H) 3.34-3.44(m, 4H) 3.79-3.90(m, 4H) 6.39(d, J=2.27Hz, 1H) 7.44(s, 1H) 7.57-7.64(m, 2H) 7.95-8.03(m, 2H) 8.11(d, J=2.27Hz, 1H) 10.96(s, 1H)。ESI-MS: m/z 459.2(M+H)⁺。

【0571】

実施例105: N-(7-(5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピ

ラジン-7(8H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(91)

【化172】



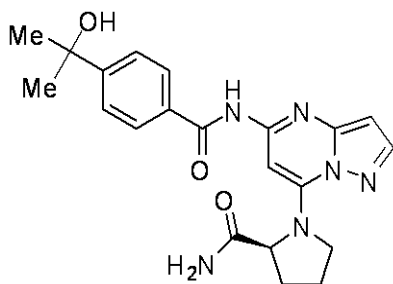
91

表題化合物は、5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジンを出発物質として用い、反応を1時間で完了させたことを除き、実施例81について記載された手順と同様の手順を用いて調製した。室温に冷却した後、粗混合物を濾過し、分取LC-MSで精製して、表題化合物(19%)のTFA塩を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.46(s, 6H) 4.32(t, J=5.18Hz, 2H) 4.40(t, J=5.05Hz, 2H) 5.22(s, 2H) 6.43(d, J=2.27Hz, 1H) 7.57(s, 1H) 7.59 7.62(m, 2H) 7.998.02(m, 2H) 8.16(d, J=2.27Hz, 1H) 8.93(s, 1H) 11.02(s, 1H)。ESI-MS: m/z 419.2(M+H)⁺。

【0572】

実施例106: (S)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド(92)

【化173】



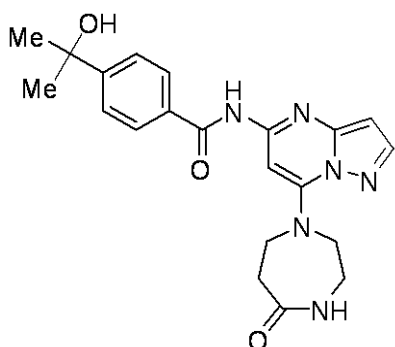
92

表題化合物は、(S)-ピロリジン-2-カルボキサミドを出発物質として用い、反応を12時間で完了させたことを除き、実施例81について記載された手順と同様の手順を用いて調製した。室温に冷却した後、粗混合物を濾過し、濾液を分取LC-MSで精製して、表題化合物(64%)のTFA塩を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.45(s, 6H) 1.90-2.05(m, 3H) 2.23-2.34(m, 1H) 2.54(d, J=4.55Hz, 3H) 3.82(br.s., 1H) 3.89(br.s., 1H) 5.45(br.s., 1H) 6.26(d, J=2.27Hz, 1H) 6.95(s, 1H) 7.57-7.66(m, 2H) 7.95(d, J=2.27Hz, 2H) 7.96-8.01(m, 2H) 10.90(s, 1H)。ESI-MS: m/z 423.2(M+H)⁺。

【0573】

実施例107: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(5-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(93)

【化174】



93

10

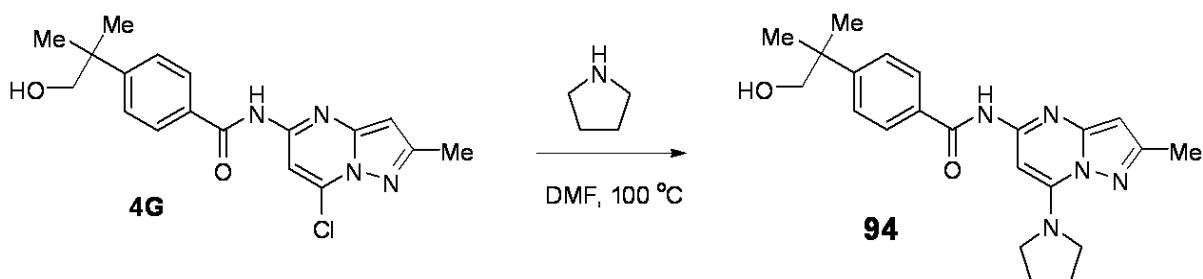
表題化合物は、N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2Dと1,4-ジアゼパン-5-オンを出発物質として用い、反応を2時間で完了させたことを除き、実施例81について記載された手順を用いて調製した。室温に冷却した後、粗混合物を濾過し、濾液を分取LC-MSで精製して、表題化合物(75%)のTFA塩を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.46(s, 6H) 2.77(br. s., 2H) 3.41(br. s., 2H) 3.91(br. s., 2H) 3.96(br. s., 2H) 6.37(d, J = 2.27 Hz, 1H) 7.35(s, 1H) 7.61(m, 2H) 7.75(t, J = 5.56 Hz, 1H) 8.00(m, 2H) 8.10(d, J = 2.27 Hz, 1H) 10.92(s, 1H)。ESI-MS: m/z 409.2 (M + H)⁺。

20

【0574】

実施例108: 4-(1-ヒドロキシ2-メチルプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(94)

【化175】



30

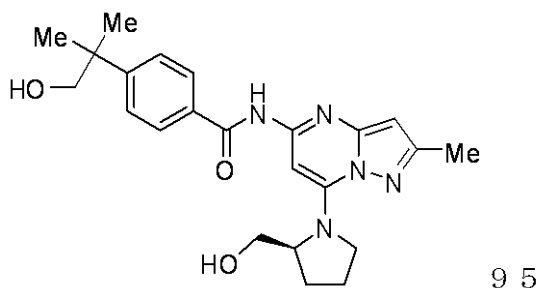
N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(1-ヒドロキシ2-メチルプロパン-2-イル)ベンズアミド(4G、44 mg、1.0当量)およびピロリジン(4.0当量)のDMF(4Gに対して0.10 M)溶液を80 で1時間攪拌した。冷却後、混合物をメタノールで希釈し、分取LC-MSで精製して、表題化合物(76%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.26(s, 6H), 1.85-2.07(m, 4H), 2.33(s, 3H), 3.47(s, 2H), 3.96(br. s., 4H), 6.13(s, 1H), 6.75(s, 1H), 7.53(d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.97(d, J = 8.59 Hz, 2H), 10.89(s, 1H)。ESI-MS: m/z 394.3 (M + H)⁺。

40

【0575】

実施例109: (S)-4-(1-ヒドロキシ2-メチルプロパン-2-イル)-N-(7-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(95)

【化 1 7 6】



(S)-プロリノール(3.0当量)をピロリジンの代わりに出発物質として用いて、表題化合物を白色固体として得たことを除き、表題化合物は、実施例108に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.26(s, 6H), 1.86-2.00(m, 1H), 2.02-2.19(m, 3H), 2.35(s, 3H), 3.41-3.51(m, 3H), 3.53-3.63(m, 1H), 3.75-3.89(m, 1H), 3.97(t, J=7.96Hz, 1H), 5.01(br. s., 1H), 6.18(s, 1H), 6.83(s, 1H), 7.54(d, J=8.59Hz, 2H), 7.97(d, J=8.59Hz, 2H), 10.96(s, 1H)。ESI-MS: m/z 324.3(M+H)⁺。

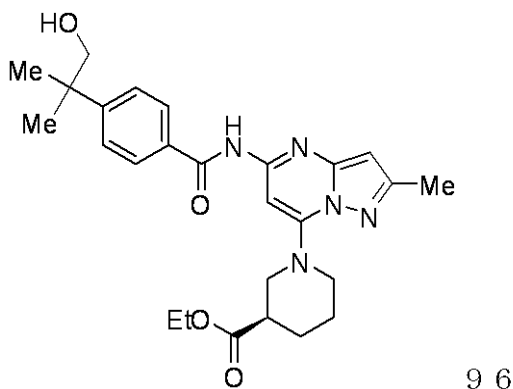
10

【0 5 7 6】

実施例110: (R)-エチル1-(5-(4-(1-ヒドロキシ2-メチルプロパン-2-イル)ベンズアミド)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-3-カルボキシレート(96)

20

【化 1 7 7】



30

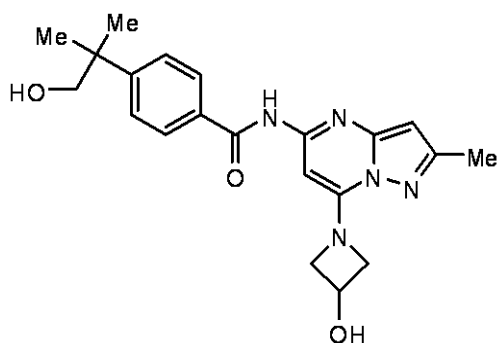
(R)-ニペコチン酸エチル(2.0当量)をピロリジンの代わりに出発物質として用いて、表題化合物を白色固体として得たことを除き、表題化合物は、実施例108に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.12(t, J=7.07Hz, 3H), 1.25(s, 6H), 1.71-1.79(m, 2H), 1.82-1.90(m, 1H), 2.01-2.09(m, 1H), 2.37(s, 3H), 2.72-2.81(m, 1H), 3.28(dd, J=12.76, 9.22Hz, 1H), 3.56(dd, 1H), 4.04(dd, 2H), 4.07-4.13(m, 3H), 4.38(dd, J=12.63, 4.04Hz, 2H), 6.15(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.50(d, J=8.59Hz, 2H), 7.98(d, J=8.84Hz, 2H), 10.81(s, 1H)。ESI-MS: m/z 480.3(M+H)⁺。

40

【0 5 7 7】

実施例111: 4-(1-ヒドロキシ2-メチルプロパン-2-イル)-N-(7-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(97)

【化178】



97

10

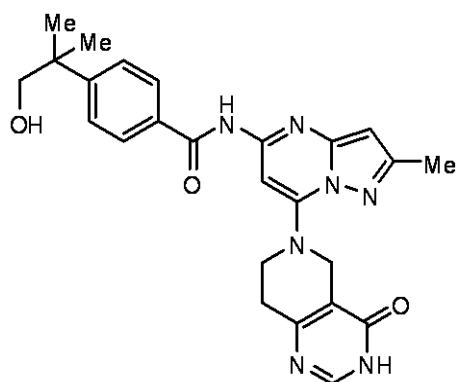
アゼチジン-3-オール(3.0当量)をピロリジンの代わりに出発物質として用いて、表題化合物を白色固体として得たことを除き、表題化合物は、実施例108に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) ppm 1.26(s, 6H), 2.33(s, 3H), 3.47(s, 2H), 4.21(br. s., 2H), 4.60-4.67(m, 1H), 4.73(br. s., 2H), 6.10(s, 1H), 6.57(s, 1H), 7.53(d, $J=8.59$ Hz, 2H), 7.97(d, $J=8.59$ Hz, 2H), 10.86(s, 1H)。ESI-MS: m/z 396.2(M+H) $^+$ 。

【0578】

実施例112: 4-(1-ヒドロキシ2-メチルプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-オキソ-3,4,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(98)

20

【化179】



98

30

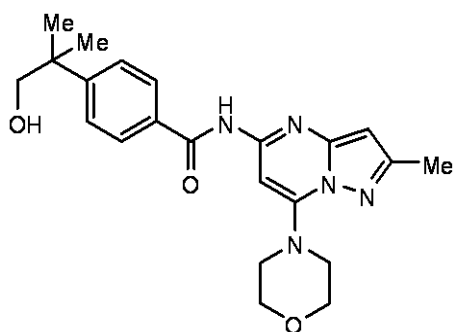
5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン(2.0当量)をピロリジンの代わりに出発物質として用いて、表題化合物を白色固体として得たことを除き、表題化合物は、実施例108に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) ppm 1.26(s, 6H), 2.40(s, 3H), 2.88(t, $J=5.94$ Hz, 2H), 3.47(d, $J=5.31$ Hz, 2H), 4.10(t, $J=5.43$ Hz, 2H), 4.49(s, 2H), 4.75(t, $J=5.31$ Hz, 1H), 6.18(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.51(d, $J=8.84$ Hz, 2H), 8.00(d, $J=8.59$ Hz, 2H), 8.13(d, $J=3.03$ Hz, 1H), 10.85(s, 1H), 12.59(br. s., 1H)。ESI-MS: m/z 474.1(M+H) $^+$ 。

40

【0579】

実施例113: 4-(1-ヒドロキシ2-メチルプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-ホルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(99)

【化180】



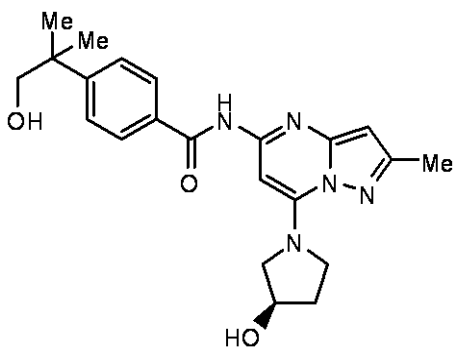
99

モルホリン(4.0当量)をピロリジンの代わりに出発物質として用いて、表題化合物を白色固体として得たことを除き、表題化合物は、実施例108に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) ppm 1.25(s, 6H), 2.38(s, 3H), 3.46(d, $J=5.31$ Hz, 2H), 3.72(dd, $J=5.81, 3.28$ Hz, 4H), 3.79-3.88(m, 4H), 4.75(t, $J=5.31$ Hz, 1H), 6.17(s, 1H), 7.36(s, 1H), 7.50(d, $J=8.84$ Hz, 2H), 7.99(d, $J=8.59$ Hz, 2H), 10.85(s, 1H)。ESI-MS: m/z 410.0 ($M+H$) $^+$ 。

【0580】

実施例114: (R)-4-(1-ヒドロキシ2-メチルプロパン-2-イル)-N-(7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(100)

【化181】



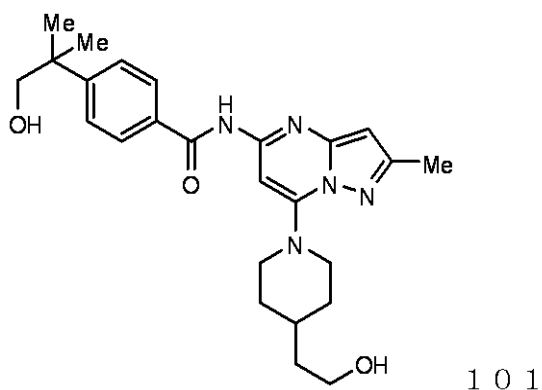
100

(R)-ピロリジン-3-オール(4.00当量)をピロリジンの代わりに出発物質として用いて、表題化合物(43%)をピンク色固体として得たことを除き、表題化合物は、実施例108に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) ppm 1.25(s, 6H), 1.89-2.09(m, 2H), 2.32(s, 3H), 3.46(d, $J=5.31$ Hz, 2H), 3.83-4.07(m, 4H), 4.41(br. s., 1H), 4.74(t, $J=5.31$ Hz, 1H), 5.08(d, $J=3.54$ Hz, 1H), 5.97(s, 1H), 6.99(s, 1H), 7.49(d, $J=8.59$ Hz, 2H), 7.97(d, $J=8.84$ Hz, 2H), 10.55(s, 1H)。ESI-MS: m/z 410.0 ($M+H$) $^+$ 。

【0581】

実施例115: 4-(1-ヒドロキシ2-メチルプロパン-2-イル)-N-(7-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(101)

【化182】



10

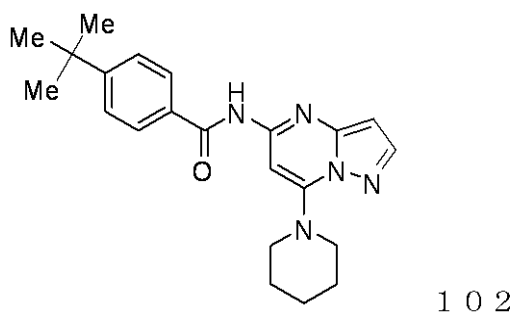
2-(ピペリジン-4-イル)エタノール(4.00当量)をピロリジンの代わりに出発物質として用いて、表題化合物(76%)を白色固体として得たことを除き、表題化合物は、実施例108に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.26(s, 6H), 1.29-1.41(m, 2H), 1.44(q, J=6.57Hz, 2H), 1.69-1.80(m, 1H), 1.84(d, J=13.39Hz, 2H), 2.38(s, 3H), 2.99-3.12(m, 2H), 3.47(s, 2H), 3.50(t, J=6.57Hz, 2H), 4.49(d, J=12.38Hz, 2H), 6.18(s, 1H), 7.23(s, 1H), 7.52(d, J=8.84Hz, 2H), 7.98(d, J=8.59Hz, 2H), 10.88(s, 1H)。ESI-MS: m/z 452.1(M+H)⁺。

20

【0582】

実施例116: 4-tert-ブチル-N-(7-(ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(102)

【化183】



30

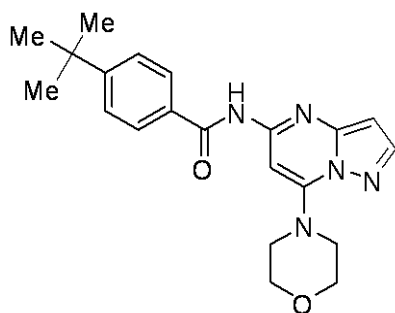
表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS: m/z 378(M+H)⁺。

40

【0583】

実施例117: 4-tert-ブチル-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(103)

【化 1 8 4】



1 0 3

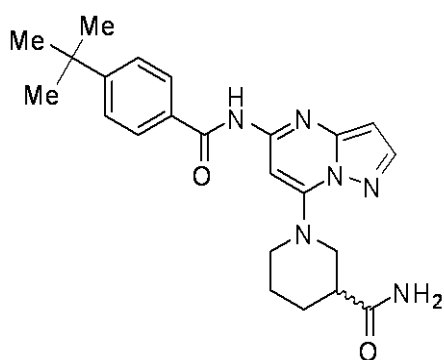
10

表題化合物は、4-*tert*-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS： m/z 380 (M+H)⁺。

【0584】

実施例118：1-(5-(4-*tert*-ブチルベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド(104)

【化 1 8 5】



1 0 4

20

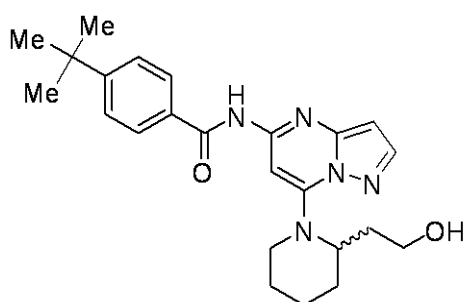
表題化合物は、4-*tert*-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS： m/z 421 (M+H)⁺。

30

【0585】

実施例119：4-*tert*-ブチル-N-(7-(2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(105)

【化 1 8 6】



1 0 5

40

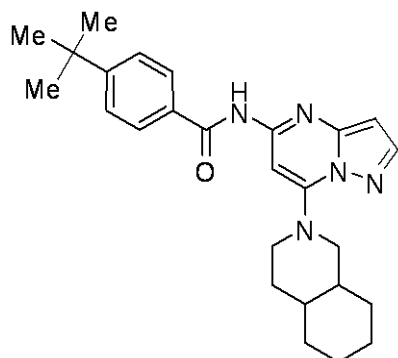
表題化合物は、4-*tert*-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS： m/z 422 (M+H)⁺。

【0586】

50

実施例 120 : 4-tert-ブチル-N-(7-(オクタヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(106)

【化187】



106

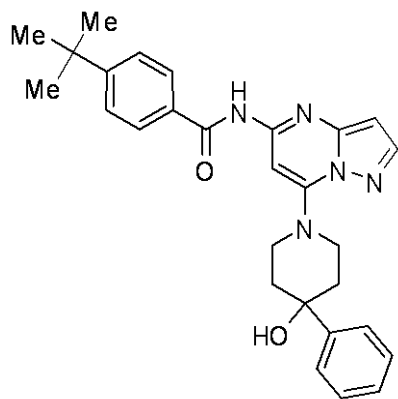
10

表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS : m/z 432 ($M+H$)⁺。

【0587】

実施例 121 : 4-tert-ブチル-N-(7-(4-ヒドロキシ4-フェニルピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(107)

【化188】



107

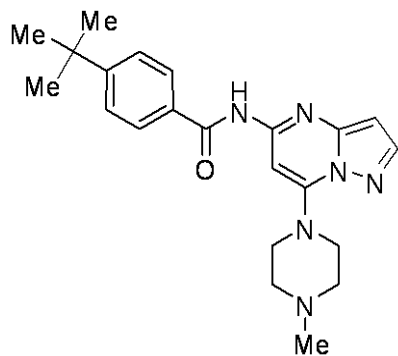
30

表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS : m/z 470 ($M+H$)⁺。

【0588】

実施例 122 : 4-tert-ブチル-N-(7-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(108)

【化189】



108

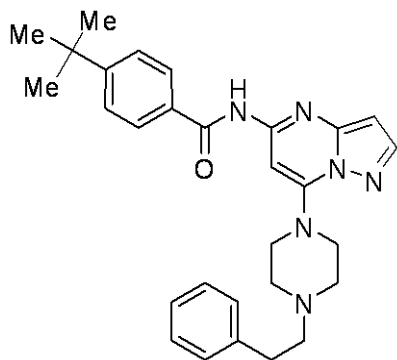
50

表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS：
 m/z 393 (M+H)⁺。

【0589】

実施例123：4-tert-ブチル-N-(7-(4-フェネチルピペラジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(109)

【化190】



109

10

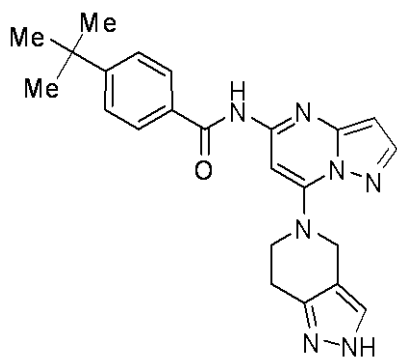
表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS：
 m/z 483 (M+H)⁺。

20

【0590】

実施例124：4-tert-ブチル-N-(7-(6,7-ジヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(110)

【化191】



110

30

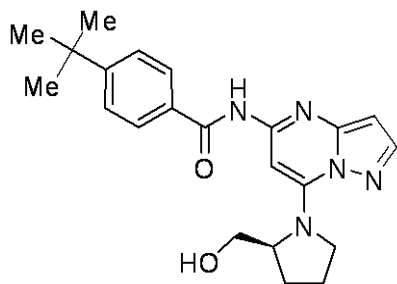
表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS：
 m/z 416 (M+H)⁺。

40

【0591】

実施例125：(S)-4-tert-ブチル-N-(7-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(111)

【化192】



111

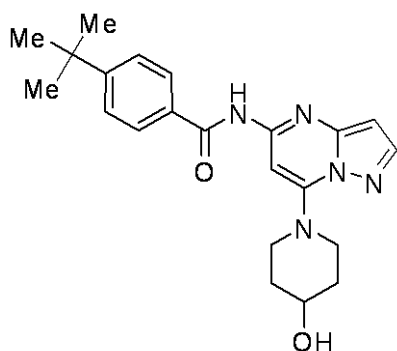
表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS：
 m/z 394 (M+H)⁺。

10

【0592】

実施例126：4-tert-ブチル-N-(7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(112)

【化193】



112

表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS：
 m/z 394 (M+H)⁺。

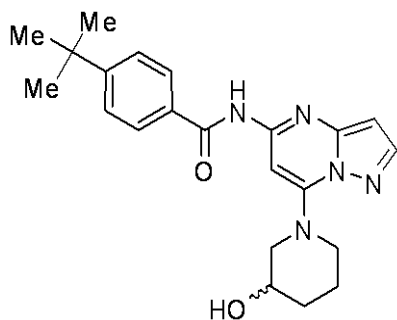
20

30

【0593】

実施例127：4-tert-ブチル-N-(7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(113)

【化194】



113

表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS：
 m/z 393 (M+H)⁺。

40

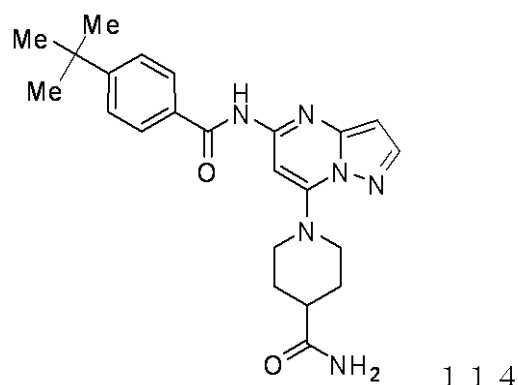
【0594】

実施例128：1-(5-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピ

50

リミジン-7-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド(114)

【化195】



10

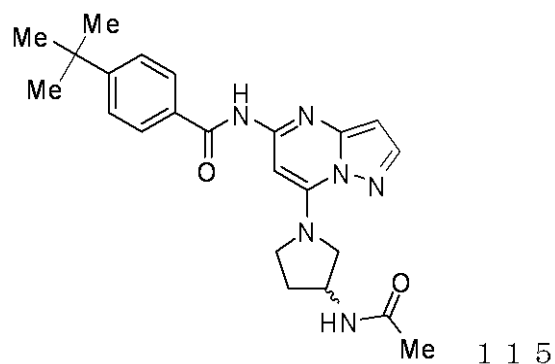
表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS: m/z 421 ($M+H$)⁺。

【0595】

実施例129: N-(7-(3-アセトアミドピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド(115)

20

【化196】



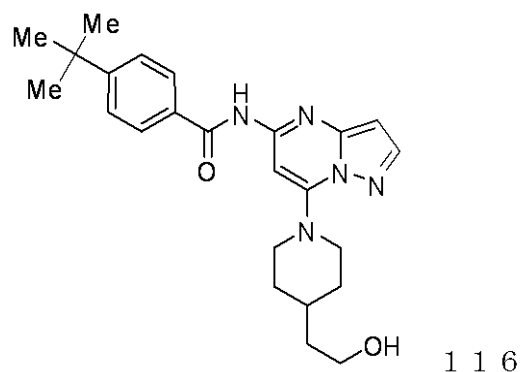
30

表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS: m/z 421 ($M+H$)⁺。

【0596】

実施例130: 4-tert-ブチル-N-(7-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(116)

【化197】



40

表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

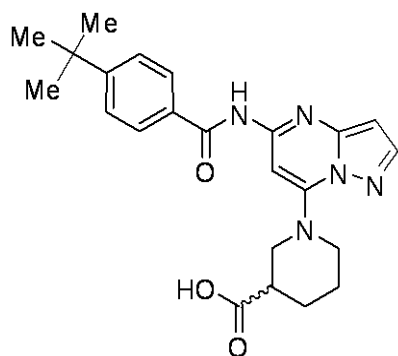
50

-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS：
 m/z 422 (M+H)⁺。

【0597】

実施例131：1-(5-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-3-カルボン酸(117)

【化198】



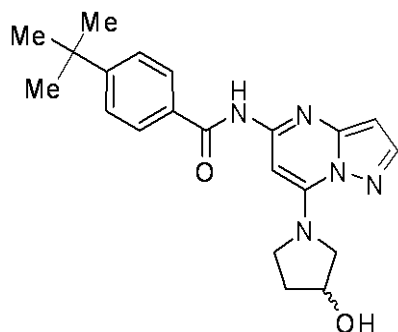
117

表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS：
 m/z 422 (M+H)⁺。

【0598】

実施例132：4-tert-ブチル-N-(7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(118)

【化199】



118

表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS：
 m/z 380 (M+H)⁺。

【0599】

実施例133：(R)-N-(7-(3-アセトアミドピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド(119)

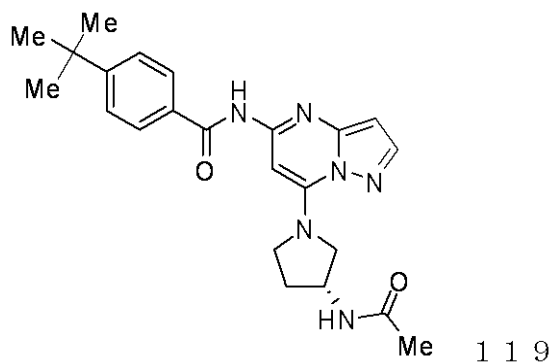
10

20

30

40

【化200】



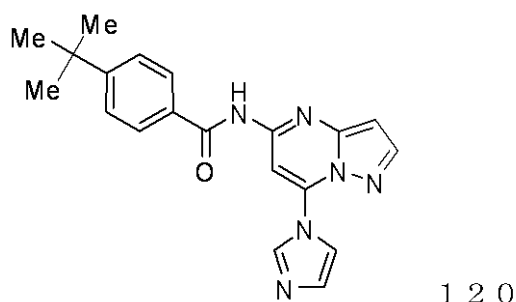
10

表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS： m/z 421 (M+H)⁺。

【0600】

実施例134：N-(7-(1H-イミダゾール-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド(120)

【化201】



20

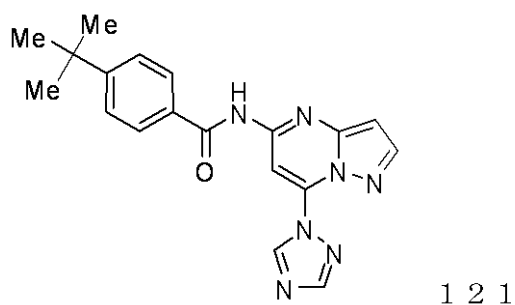
表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS： m/z 361 (M+H)⁺。

30

【0601】

実施例135：N-(7-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド(121)

【化202】



40

表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS： m/z 362 (M+H)⁺。

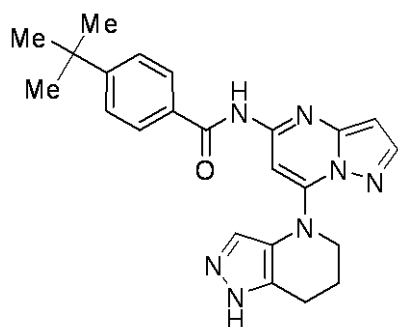
【0602】

実施例136：4-tert-ブチル-N-(7-(6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-4(5H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズア

50

ミド (1 2 2)

【化 2 0 3】



1 2 2

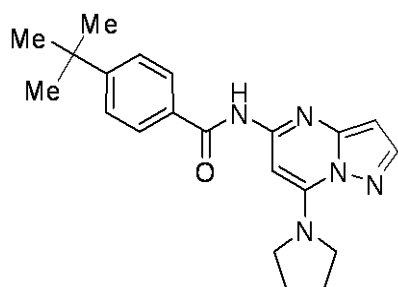
10

表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS: m/z 416 (M+H)⁺。

【0603】

実施例137: 4-tert-ブチル-N-(7-(ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(123)

【化 2 0 4】



1 2 3

20

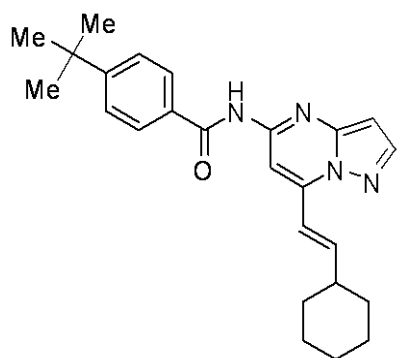
表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS: m/z 364 (M+H)⁺。

30

【0604】

実施例138: (E)-4-tert-ブチル-N-(7-(2-シクロヘキシルビニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(124)

【化 2 0 5】



1 2 4

40

表題化合物は、対応するボロン酸、エステル、またはトリフルオロホウ酸塩を出発物質として用いたことを除き、実施例46に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS: m/z 403 (M+H)⁺。

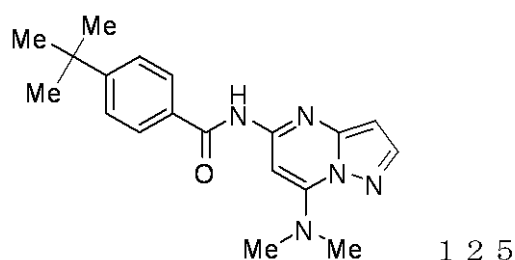
【0605】

実施例139: 4-tert-ブチル-N-(7-(ジメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]

50

ピリミジン-5-イル)ベンズアミド、トリフルオロ酢酸塩(125)

【化206】

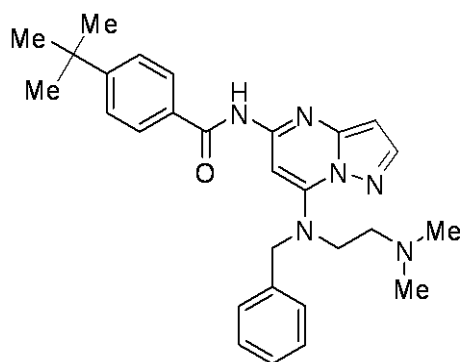


表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)とジメチルアミンを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。この生成物は白色固体として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.32(s, 9H) 3.36(s, 6H) 6.32(d, J=2.27Hz, 1H) 7.22(s, 1H) 7.55(d, 2H) 8.00(d, J=8.34Hz, 2H) 8.06(d, J=2.27Hz, 1H) 10.84(s, 1H)。ESI-MS: m/z 338.1(M+H)⁺。

【0606】

実施例140: N-(7-(ベンジル(2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド(126)

【化207】

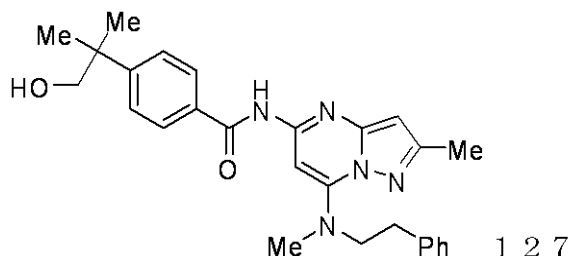


表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS: m/z 471(M+H)⁺。

【0607】

実施例141: 4-(1-ヒドロキシ2-メチルプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(メチル(フェニル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(127)

【化208】



N-メチル-2-フェニルエタンアミン(3.0当量)をピロリジンの代わりに用いて、表題化合物を白色固体として得たことを除き、表題化合物は、実施例108に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d

10

20

30

40

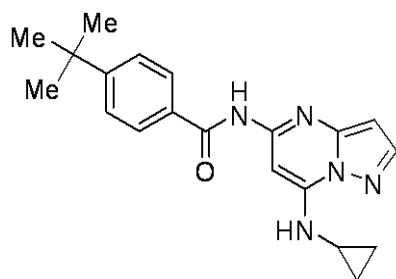
50

6) ppm 1.25 (s, 6H), 2.41 (s, 3H), 3.00 (dd, J = 9.47, 6.19 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 4.20 (dd, J = 9.73, 6.19 Hz, 2H), 6.10 (s, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.24-7.34 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 10.72 (s, 1H)。ESI-MS: m/z 458.3 (M+H)⁺。

【0608】

実施例 142: 4-tert-ブチル-N-[7-(シクロプロピルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル]ベンズアミド(128)

【化209】



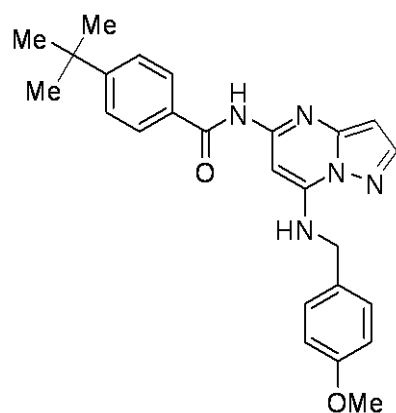
128

表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.79-0.84 (m, 2H) 0.99-1.06 (m, J = 6.03, 6.03 Hz, 2H) 2.82 (dd, J = 3.39, 1.88 Hz, 1H) 6.25 (d, J = 2.26 Hz, 1H) 6.60 (s, 1H) 7.52 (d, J = 8.48 Hz, 2H) 7.65 (s, 1H) 7.88 (d, J = 8.29 Hz, 2H) 7.93 (d, J = 2.26 Hz, 1H) 8.55 (s, 1H)。ESI-MS: m/z 350 (M+H)⁺。

【0609】

実施例 143: 4-tert-ブチル-N-{7-[(4-メトキシベンジル)アミノ]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ベンズアミド(129)

【化210】



129

表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.36 (s, 9H) 3.81 (s, 3H) 4.60 (d, J = 5.65 Hz, 2H) 6.24 (d, J = 2.07 Hz, 1H) 6.67 (t, J = 5.37 Hz, 1H) 6.92 (d, J = 8.48 Hz, 2H) 7.36 (d, J = 8.48 Hz, 2H) 7.47 (s, 1H) 7.52 (d, J = 8.29 Hz, 2H) 7.86 (d, J = 8.29 Hz, 2H) 7.93 (d, J = 2.07 Hz

10

20

30

40

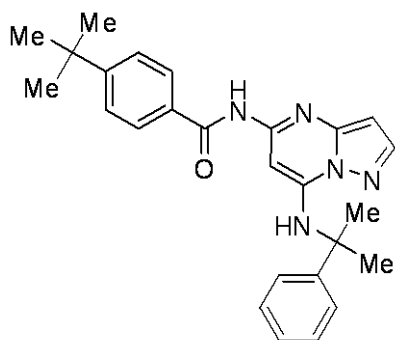
50

, 1 H) 8.56 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 430 (M+H)⁺。

【0610】

実施例 144: 4-tert-ブチル-N-{7-[(1-メチル-1-フェニルエチル)アミノ]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル}ベンズアミド(130)

【化211】



130

10

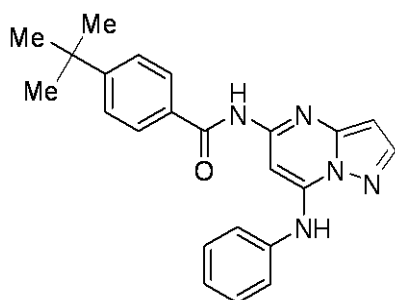
表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例 78 に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.32 (s, 9 H) 1.92 (s, 6 H) 6.24 (d, J = 2.26 Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 7.26-7.30 (m, 1 H) 7.39 (t, J = 7.72 Hz, 1 H) 7.44 (d, J = 8.48 Hz, 2 H) 7.54 (d, J = 7.91 Hz, 2 H) 7.73 (d, J = 8.48 Hz, 2 H) 7.96 (d, J = 2.26 Hz, 1 H) 8.30 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 428 (M+H)⁺。

20

【0611】

実施例 145: 4-tert-ブチル-N-[7-(フェニルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル]ベンズアミド(131)

【化212】



131

30

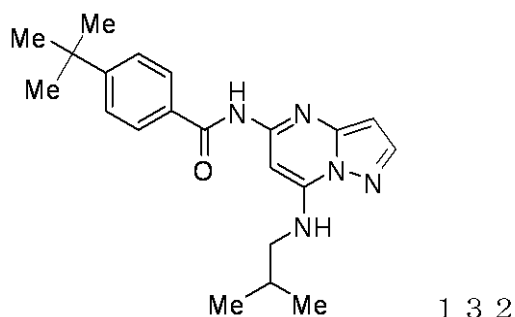
表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例 78 に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.35 (s, 9 H) 6.33 (d, J = 2.26 Hz, 1 H) 7.29 (t, J = 7.25 Hz, 1 H) 7.43-7.56 (m, 6 H) 7.82 (d, J = 3.20 Hz, 2 H) 7.84 (s, 1 H) 8.02 (d, J = 2.26 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.54 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 386 (M+H)⁺。

40

【0612】

実施例 146: 4-tert-ブチル-N-(7-(イソブチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(132)

【化 2 1 3】

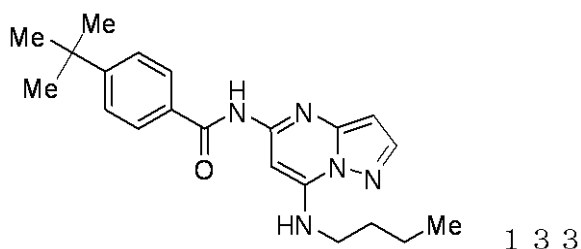


表題化合物は、4-*tert*-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS： m/z 366 ($M+H$)⁺。

【0613】

実施例147：4-*tert*-ブチル-N-(7-(ブチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(133)

【化 2 1 4】

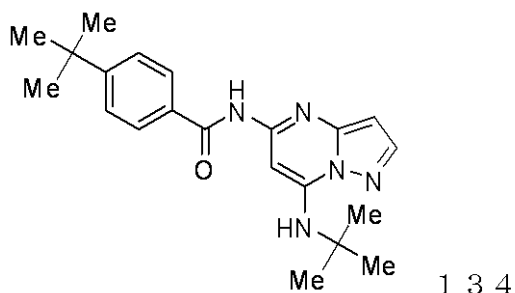


表題化合物は、4-*tert*-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS： m/z 366 ($M+H$)⁺。

【0614】

実施例148：4-*tert*-ブチル-N-(7-(*tert*-ブチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(134)

【化 2 1 5】



表題化合物は、4-*tert*-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS： m/z 366 ($M+H$)⁺。

【0615】

実施例149：4-*tert*-ブチル-N-(7-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(135)

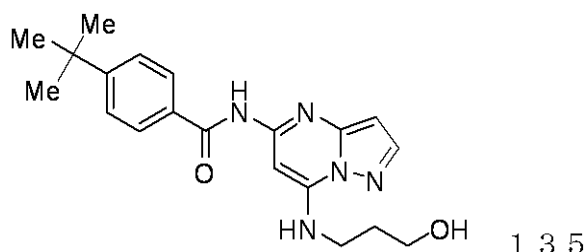
10

20

30

40

【化216】



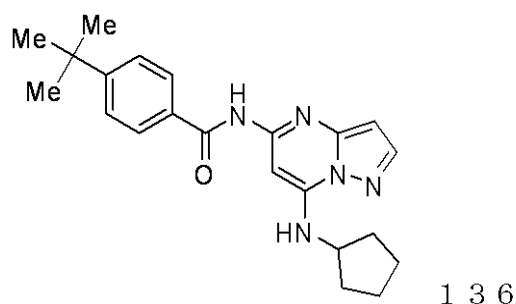
表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS：
m/z 368 (M+H)⁺。

10

【0616】

実施例150：4-tert-ブチル-N-(7-(シクロペンチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(136)

【化217】



20

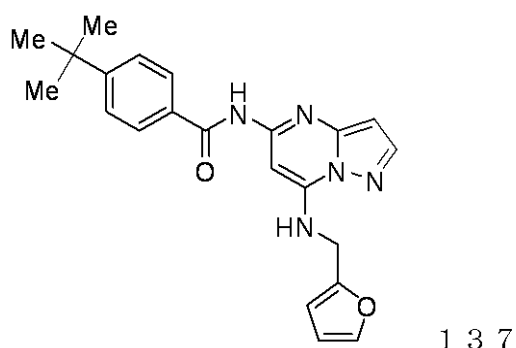
表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例64に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS：
m/z 378 (M+H)⁺。

【0617】

実施例151：4-tert-ブチル-N-(7-(フラン-2-イルメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(137)

30

【化218】



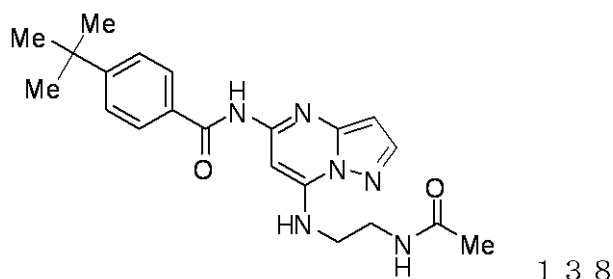
40

表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS：
m/z 390 (M+H)⁺。

【0618】

実施例152：N-(7-(2-アセトアミドエチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド(138)

【化 2 1 9】



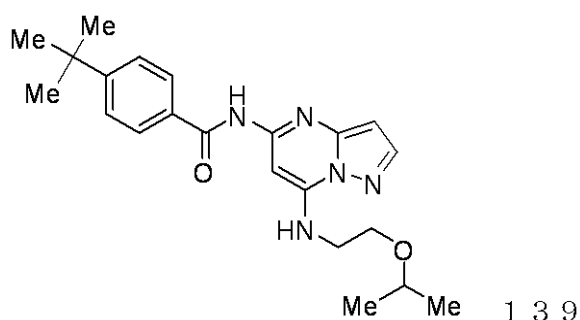
表題化合物は、4-*tert*-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS：
 m/z 395 (M+H)⁺。

10

【0619】

実施例153：4-*tert*-ブチル-N-(7-(2-イソプロポキシエチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(139)

【化 2 2 0】



20

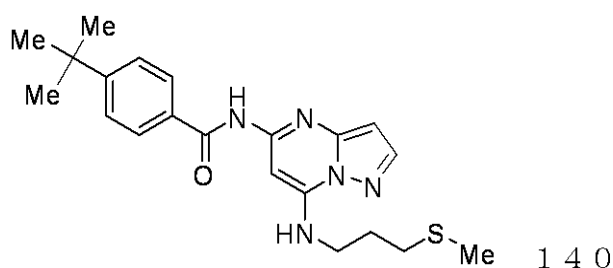
表題化合物は、4-*tert*-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS：
 m/z 396 (M+H)⁺。

30

【0620】

実施例154：4-*tert*-ブチル-N-(7-(3-(メチルチオ)プロピルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(140)

【化 2 2 1】



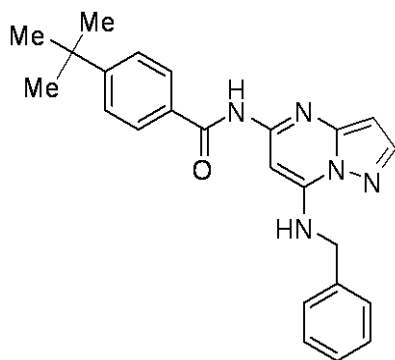
40

表題化合物は、4-*tert*-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS：
 m/z 398 (M+H)⁺。

【0621】

実施例155：N-(7-(ベンジルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-*tert*-ブチルベンズアミド(141)

【化 2 2 2】



141

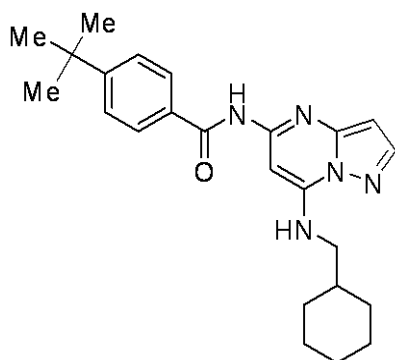
10

表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS： m/z 400 ($M+H$)⁺。

【0622】

実施例156：4-tert-ブチル-N-(7-(シクロヘキシルメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(142)

【化 2 2 3】



142

20

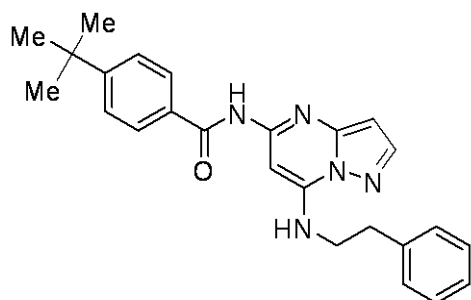
表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS： m/z 406 ($M+H$)⁺。

30

【0623】

実施例157：4-tert-ブチル-N-(7-(フェネチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(143)

【化 2 2 4】



143

40

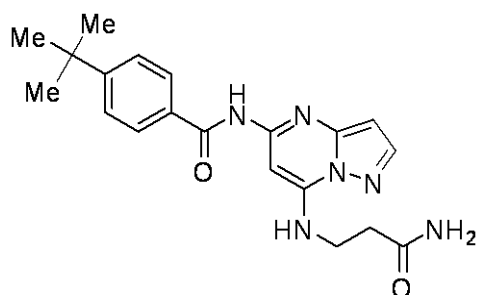
表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS： m/z 414 ($M+H$)⁺。

50

【 0 6 2 4 】

実施例 1 5 8 : N - (7 - (3 - アミノ - 3 - オキソプロピルアミノ) ピラゾロ [1 , 5 - a]
ピリミジン - 5 - イル) - 4 - tert - ブチルベンズアミド (1 4 4)

【 化 2 2 5 】



1 4 4

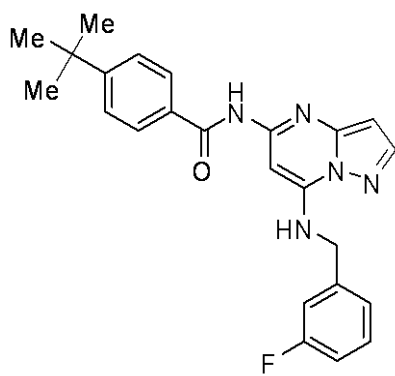
10

表題化合物は、4 - tert - ブチル - N - (7 - クロロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン
- 5 - イル) ベンズアミド (1 F) と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き
、実施例 7 8 に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI - MS :
m / z 3 8 1 (M + H) ⁺。

【 0 6 2 5 】

実施例 1 5 9 : 4 - tert - ブチル - N - (7 - (3 - フルオロベンジルアミノ) ピラゾロ [1 , 5 - a]
ピリミジン - 5 - イル) ベンズアミド (1 4 5)

【 化 2 2 6 】



1 4 5

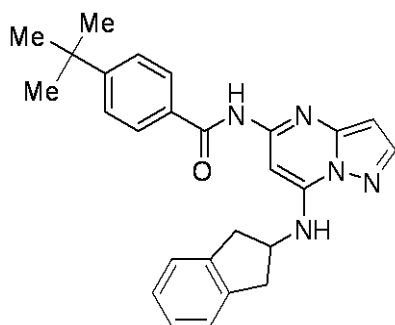
30

表題化合物は、4 - tert - ブチル - N - (7 - クロロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン
- 5 - イル) ベンズアミド (1 F) と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き
、実施例 7 8 に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI - MS :
m / z 4 1 8 (M + H) ⁺。

【 0 6 2 6 】

実施例 1 6 0 : 4 - tert - ブチル - N - (7 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル
アミノ) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) ベンズアミド (1 4 6)

【 化 2 2 7 】



1 4 6

40

表題化合物は、4 - tert - ブチル - N - (7 - クロロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン
- 5 - イル) ベンズアミド (1 F) と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き

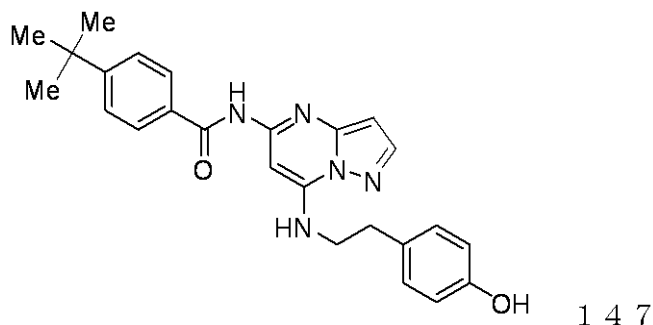
50

、実施例 78 に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS :
 m/z 426 (M+H)⁺。

【0627】

実施例 161 : 4-tert-ブチル-N-(7-(4-ヒドロキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(147)

【化228】

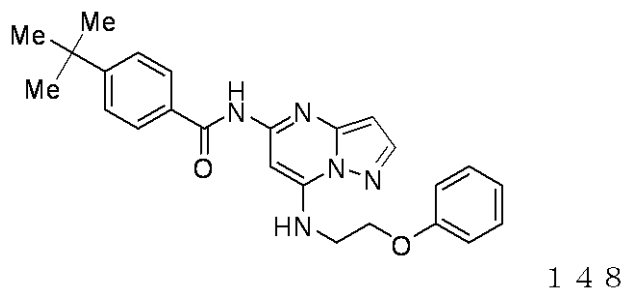


表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例 78 に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS :
 m/z 430 (M+H)⁺。

【0628】

実施例 162 : 4-tert-ブチル-N-(7-(2-フェノキシエチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(148)

【化229】

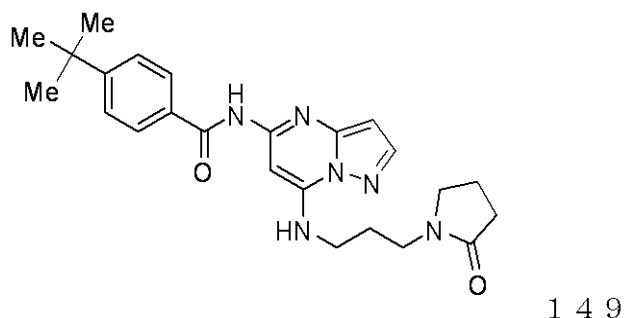


表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例 78 に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS :
 m/z 430 (M+H)⁺。

【0629】

実施例 163 : 4-tert-ブチル-N-(7-(3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(149)

【化230】



表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き

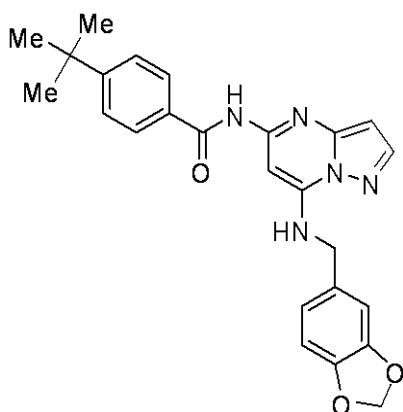
40

、実施例 78 に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS :
 m/z 435 (M + H)⁺。

【0630】

実施例 164 : N-(7-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イルメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド(150)

【化231】



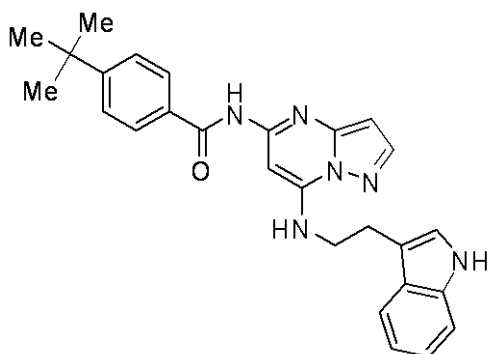
150

表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例 78 に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS :
 m/z 444 (M + H)⁺。

【0631】

実施例 165 : N-(7-(2-(1H-インドール-3-イル)エチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド(151)

【化232】



151

表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例 78 に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS :
 m/z 453 (M + H)⁺。

【0632】

実施例 166 : 4-tert-ブチル-N-(7-(4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(152)

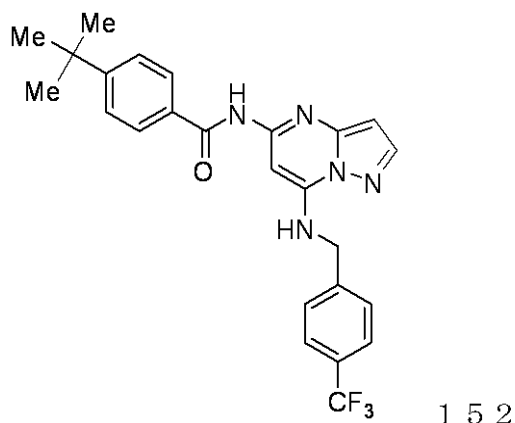
10

20

30

40

【化233】



10

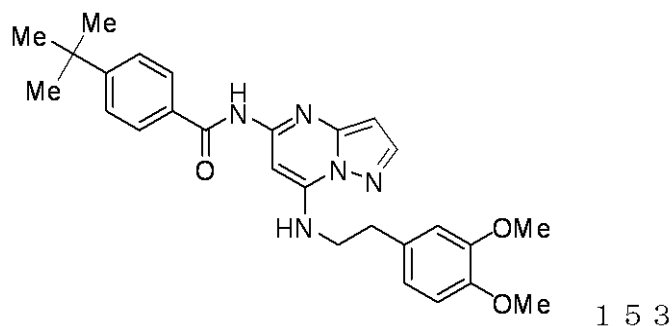
表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS：
 m/z 468 ($M+H$)⁺。

【0633】

実施例167：4-tert-ブチル-N-(7-(3,4-ジメトキシフェネチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(153)

20

【化234】



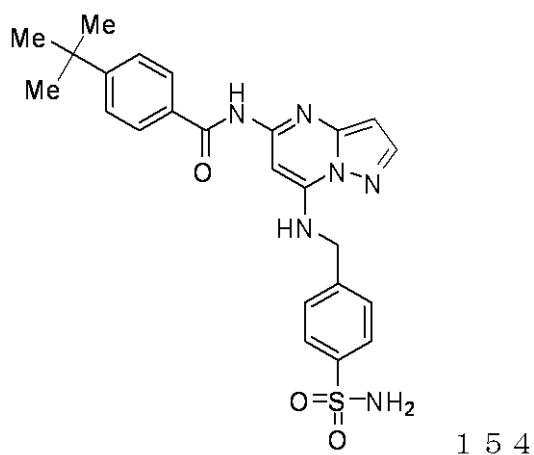
30

表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS：
 m/z 474 ($M+H$)⁺。

【0634】

実施例168：4-tert-ブチル-N-(7-(4-スルファモイルベンジルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(154)

【化235】



40

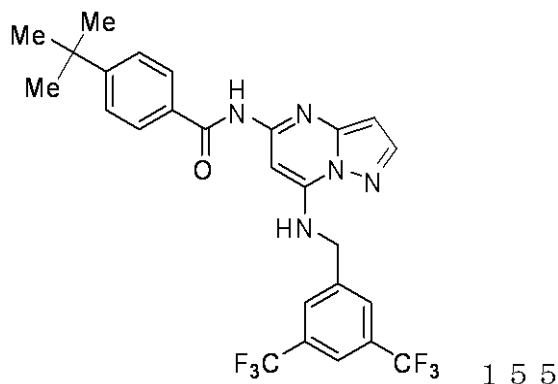
50

表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS： m/z 479 (M+H)⁺。

【0635】

実施例169：N-(7-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド(155)

【化236】



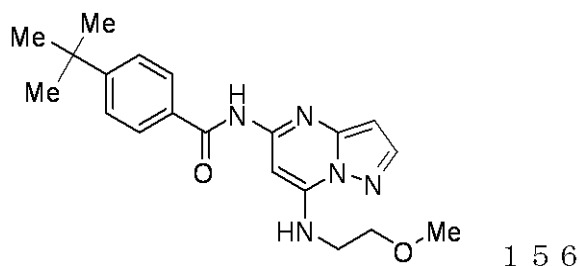
10

表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS： m/z 536 (M+H)⁺。

【0636】

実施例170：4-tert-ブチル-N-(7-(2-メトキシエチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(156)

【化237】



30

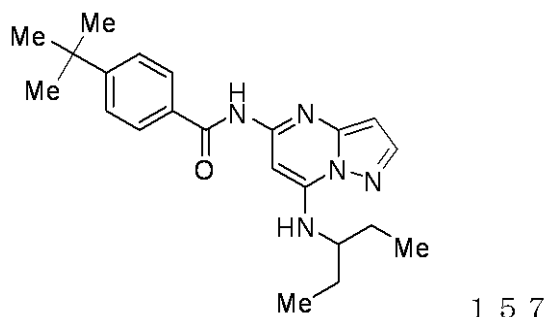
表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS： m/z 368 (M+H)⁺。

【0637】

実施例171：4-tert-ブチル-N-(7-(ペンタン-3-イルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(157)

40

【化238】



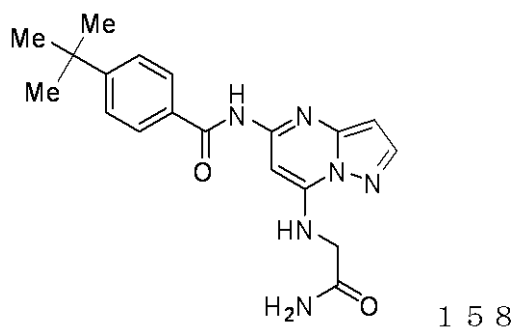
10

表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS： m/z 380 (M+H)⁺。

【0638】

実施例172：N-(7-(2-アミノ-2-オキソエチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド(158)

【化239】



20

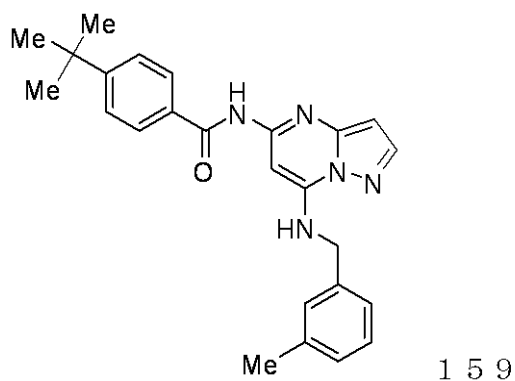
表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS： m/z 367 (M+H)⁺。

30

【0639】

実施例173：4-tert-ブチル-N-(7-(3-メチルベンジルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(159)

【化240】



40

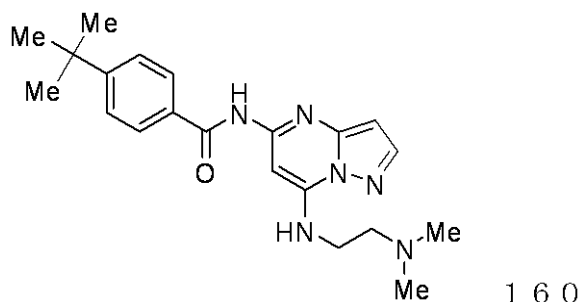
表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS： m/z 414 (M+H)⁺。

【0640】

50

実施例 174 : 4-tert-ブチル-N-(7-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(160)

【化241】



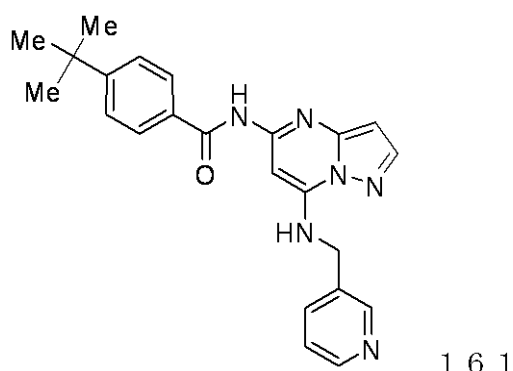
10

表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS : m/z 381 (M+H)⁺。

【0641】

実施例 175 : 4-tert-ブチル-N-(7-(ピリジン-3-イルメチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(161)

【化242】



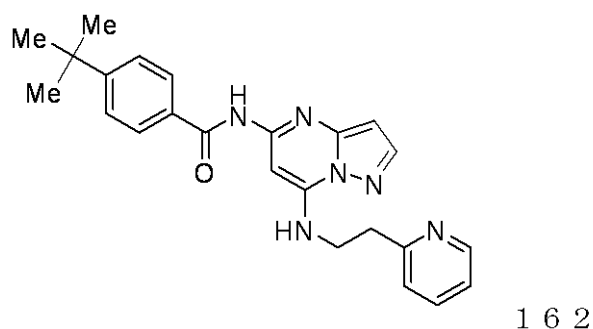
20

表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS : m/z 401 (M+H)⁺。

【0642】

実施例 176 : 4-tert-ブチル-N-(7-(2-(ピリジン-2-イル)エチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(162)

【化243】



40

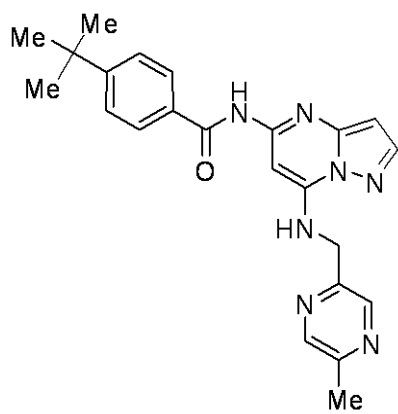
表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS : m/z 415 (M+H)⁺。

50

【0643】

実施例177：4-tert-ブチル-N-(7-(5-メチルピラジン-2-イル)メチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(163)

【化244】



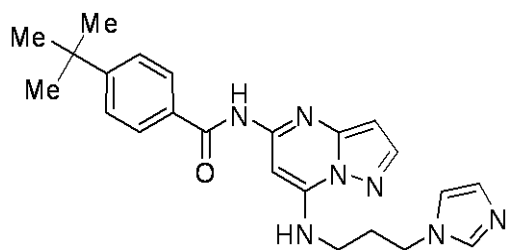
163

表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS：
m/z 416 (M+H)⁺

【0644】

実施例178：N-(7-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド(164)

【化245】



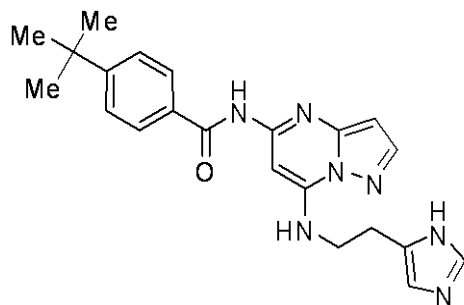
164

表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS：
m/z 418 (M+H)⁺

【0645】

実施例179：N-(7-(2-(1H-イミダゾール-5-イル)エチルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド(165)

【化246】



165

表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS：

10

20

30

40

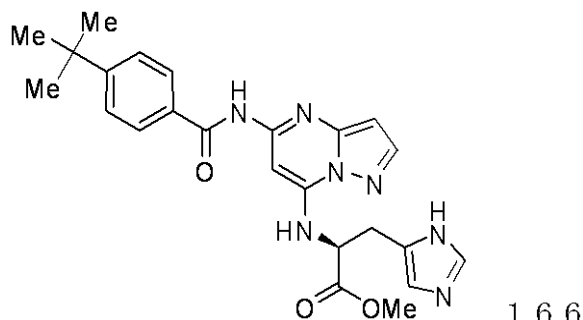
50

m/z 404 (M+H)⁺.

【0646】

実施例 180 : (S)-メチル 2-(5-(4-tert-ブチルベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イルアミノ)-3-(1H-イミダゾール-5-イル)プロパノエート (166)

【化247】



10

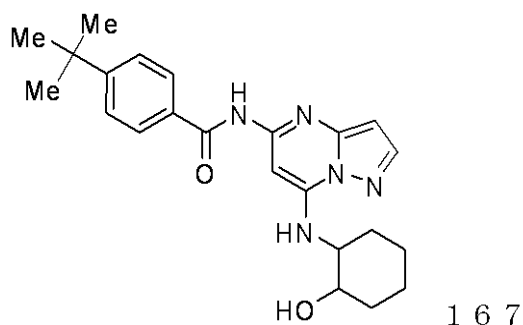
表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS : m/z 462 (M+H)⁺.

【0647】

20

実施例 181 : 4-tert-ブチル-N-(7-(2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(167)

【化248】



30

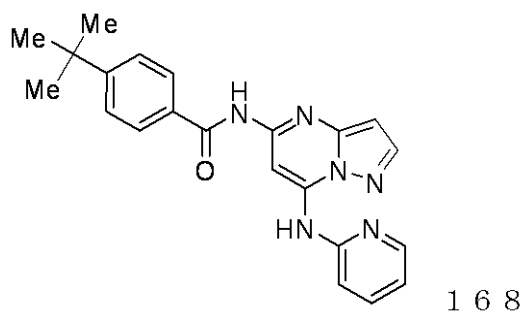
表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS : m/z 408 (M+H)⁺.

【0648】

実施例 182 : 4-tert-ブチル-N-(7-(ピリジン-2-イルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(168)

【化249】

40



表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

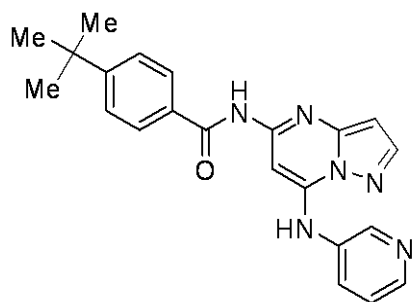
50

-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS：
 m/z 387 (M+H)⁺。

【0649】

実施例183：4-tert-ブチル-N-(7-(ピリジン-3-イルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(169)

【化250】



169

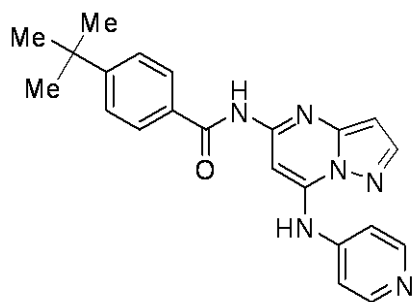
10

表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS：
 m/z 387 (M+H)⁺。

【0650】

実施例184：4-tert-ブチル-N-(7-(ピリジン-4-イルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(170)

【化251】



170

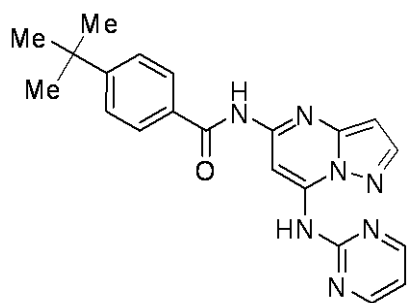
30

表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS：
 m/z 387 (M+H)⁺。

【0651】

実施例185：4-tert-ブチル-N-(7-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(171)

【化252】



171

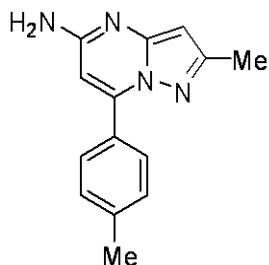
50

表題化合物は、4-tert-ブチル-N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(1F)と対応するアミンとを出発物質として用いたことを除き、実施例78に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。ESI-MS: m/z 388 ($M+H$)⁺。

【0652】

実施例186: 2-メチル-7-p-トリルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン(172)

【化253】



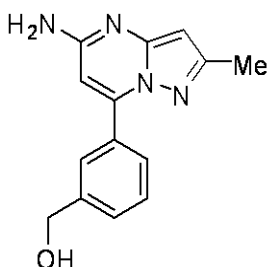
10

表題化合物は、7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン(1J)とp-トリルボロン酸を出発物質として用いたことを除き、実施例15に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。

【0653】

実施例187: (3-(5-アミノ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェニル)メタノール(173)

【化254】



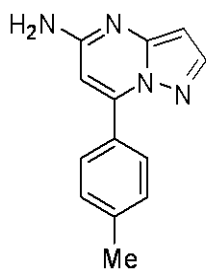
30

表題化合物は、2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン(1J)と3-(ヒドロキシメチル)フェニルボロン酸を出発物質として用いたことを除き、実施例15に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 2.40(s, 3H), 4.79(s, 2H), 4.90(br, 2H), 6.03(s, 1H), 6.09(s, 1H), 7.51-7.54(m, 2H), 7.82-7.85(m, 1H), 7.94(s, 1H)。

【0654】

実施例188: 7-p-トリルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン(174)

【化255】



40

表題化合物は、7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン(1E)とp-トリルボロン酸を出発物質として用いたことを除き、実施例15に関連して記載された手

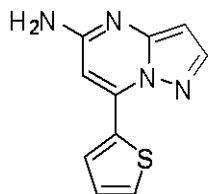
50

順と同様の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 2.44 (s, 3H), 4.82 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 6.20 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)。

【0655】

実施例 189 : 7-(チオフェン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン (175)

【化256】



175

10

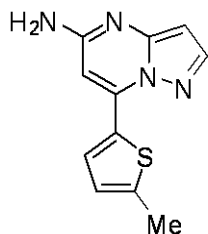
表題化合物は、7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン(1E)とチオフェン-2-イルボロン酸を出発物質として用いたことを除き、実施例15に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 4.82 (s, 2H), 6.24 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.66 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H)。

20

【0656】

実施例 190 : 7-(5-メチルチオフェン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン (176)

【化257】



176

30

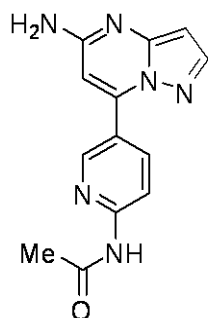
表題化合物は、7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン(1E)と5-メチルチオフェン-2-イルボロン酸を出発物質として用いたことを除き、実施例15に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 2.59 (s, 3H), 4.76 (s, 2H), 6.21 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.99-8.04 (m, 2H)。

【0657】

実施例 191 : N-(5-(5-アミノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド (177)

40

【化258】



177

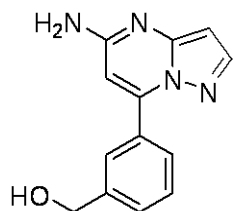
50

表題化合物は、7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン(1E)と5-メチルチオフェン-2-イルボロン酸を出発物質として用いたことを除き、実施例15に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 2.15(s, 3H), 6.01(d, J=2.0Hz, 1H), 6.40(s, 1H), 6.81(s, 2H), 7.84(d, J=1.8Hz, 1H), 8.23(d, J=8.8Hz, 1H), 8.37(d, J=8.8Hz, 1H), 8.90(d, J=2.0Hz, 1H), 10.82(s, 1H)。

【0658】

実施例192: (3-(5-アミノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェニル)メタノール(178)

【化259】



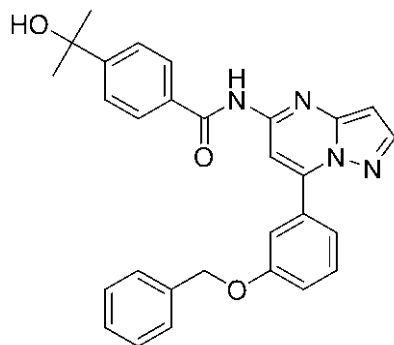
178

表題化合物は、7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン(1E)と3-(ヒドロキシメチル)フェニルボロン酸を出発物質として用いたことを除き、実施例15に関連して記載された手順と同様の手順を用いて調製した。¹H NMR(400MHz, MeOD) ppm 4.72(s, 2H) 6.27-6.31(m, 1H) 6.47(s, 1H) 7.56(t, J=7.58Hz, 1H) 7.62(d, J=7.58Hz, 1H) 7.84(d, J=7.33Hz, 1H) 7.91-7.97(m, 2H)。

【0659】

実施例193: N-(7-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(179)

【化260】



179

N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D、50mg、150mmol)、3-ベンゾイルオキシフェニルボロン酸(70mg、302mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(9mg、12μmol)の(2:1)1,4-ジオキサン/飽和水性NaHCO₃(670マイクロリットルの1,4-ジオキサンと0.5マイクロリットルの飽和水性NaHCO₃)懸濁液を10mLのマイクロ波反応容器中に調製し、密封した反応容器を110℃に20分間加温した。反応混合物を室温に冷却し、メタノールで希釈し、濾過し、分取HPLC、60-80%(MeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が黄色固体(9.7mg、13%)として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.46(s, 6H) 5.21(s, 2H) 6.59(d, J=2.27Hz, 1H) 7.27-7.32(m, 1H) 7.36(d, J=7.33Hz, 1H) 7.39-7.44(m, 1H) 7.49-7.54(m, 2H) 7.4

10

20

30

40

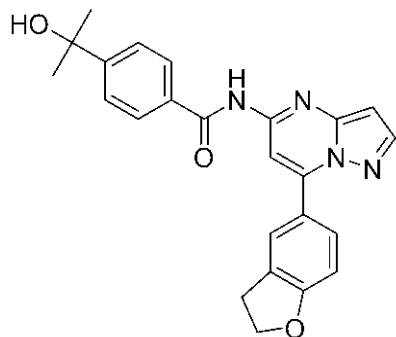
50

9-7.57 (m, 1H) 7.54-7.59 (m, 1H) 7.60-7.67 (m, 3H)
) 7.75-7.79 (m, 1H) 8.01-8.06 (m, 3H) 8.19 (d, J = 2.27 Hz, 1H) 11.26 (s, 1H)。ESI-MS: m/z 479.4 (M+H)⁺。

【0660】

実施例 194: SYR154205Z: N-(7-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(180)

【化261】



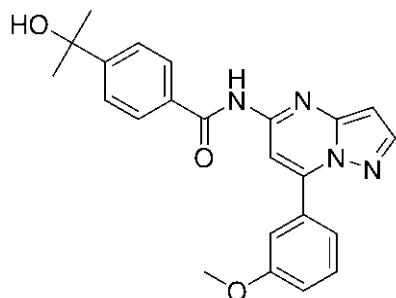
180

N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロ
 パン-2-イル)ベンズアミド(2D、50mg、151mmol)、3-ジヒドロベンゾ
 フラン-5-イルボロン酸(50mg、305mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェ
 ニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(9mg、12μmol)の
 (2:1)1,4-ジオキサン/飽和水性NaHCO₃(670マイクロリットルの1,4-
 ジオキサンと330マイクロリットルの飽和水性NaHCO₃)懸濁液を2mLのマイク
 ロ波反応容器中に調製し、密封した反応容器を110℃に20分間加温した。反応混合物
 を室温に冷却し、メタノールで希釈し、濾過し、分取HPLC、45-70%(MeCN
 /H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化
 合物が黄色固体(16.8mg、27%)として得られた。融点(174.2.0~18
 4.3)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.46(s,
 6H) 3.32(t, J=8.59Hz, 2H) 4.67(t, J=8.72Hz, 2H)
) 6.56(d, J=2.27Hz, 1H) 7.01(d, J=8.59Hz, 1H) 7
 .62(d, J=8.34Hz, 2H) 7.95(dd, J=8.46, 1.64Hz,
 1H) 8.00-8.08(m, 4H) 8.19(d, J=2.02Hz, 1H) 11.
 20(s, 1H)。ESI-MS: m/z 415.3 (M+H)⁺。

【0661】

実施例 195: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(181)

【化262】



181

N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロ
 パン-2-イル)ベンズアミド(2D、50mg、151mmol)、3-メトキシフェニ
 ルボロン酸(46mg、302mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィ
 ノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(9mg、12μmol)の(2:1)1
 50

10

20

30

40

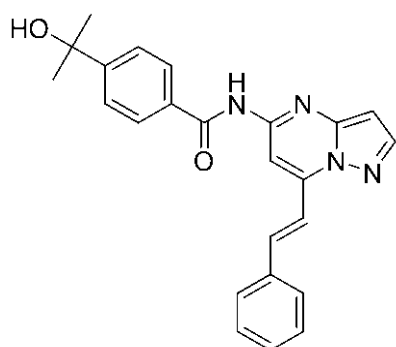
、4-ジオキサン/飽和水性NaHCO₃(670マイクロリットルの1,4-ジオキサンと330マイクロリットルの飽和水性NaHCO₃)懸濁液を2mLのマイクロ波反応器中に調製し、密封した反応容器を110℃に20分間加温した。反応混合物を室温に冷却し、メタノールで希釈し、濾過し、分取HPLC、45-70%(MeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が黄色固体(5.2mg,9%)として得られた。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) ppm 1.46(s,6H)3.85(s,3H)6.59(d,J=2.27Hz,1H)7.22(dd,J=8.08,1.77Hz,1H)7.55(t,J=7.83Hz,1H)7.59-7.70(m,4H)7.98-8.09(m,3H)8.20(d,J=2.02Hz,1H)11.27(s,1H)。ESI-MS:m/z 403.3(M+H)⁺。

10

【0662】

実施例196:(E)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-スチリルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(182)

【化263】



182

20

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D、50mg、151mmol)、(E)-スチリルボロン酸(45mg、302mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(9mg、12μmol)の(2:1)1,4-ジオキサン/飽和水性NaHCO₃(670マイクロリットルの1,4-ジオキサンと330マイクロリットルの飽和水性NaHCO₃)懸濁液を2mLのマイクロ波反応器中に調製し、密封した反応容器を110℃に20分間加温した。反応混合物を室温に冷却し、メタノールで希釈し、濾過し、分取HPLC、50-80%(MeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が黄色固体(5.8mg、10%)として得られた。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) ppm 1.46(s,6H)3.85(s,3H)6.59(d,J=2.27Hz,1H)7.22(dd,J=8.08,1.77Hz,1H)7.55(t,J=7.83Hz,1H)7.59-7.70(m,4H)7.98-8.09(m,3H)8.20(d,J=2.02Hz,1H)11.27(s,1H)。ESI-MS:m/z 399.3(M+H)⁺。

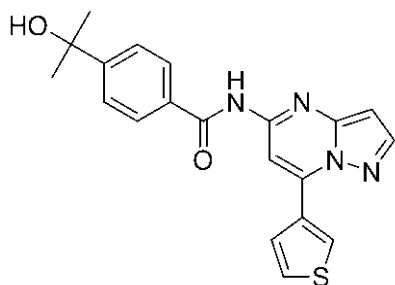
30

40

【0663】

実施例197:4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(チオフェン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(183)

【化264】



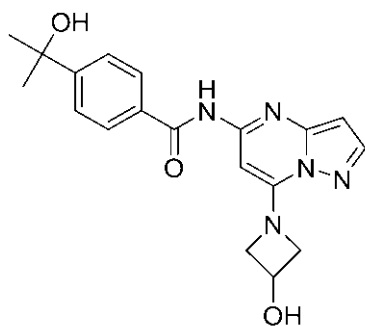
183

N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D、50mg、151mmol)、チオフェン-3-イルボロン酸(64mg、302mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(9mg、12μmol)の(2:1)1,4-ジオキサン/飽和水性NaHCO₃(670マイクロリットルの1,4-ジオキサンと330マイクロリットルの飽和水性NaHCO₃)懸濁液を2mLのマイクロ波反応器中に調製し、密封した反応容器を110℃に20分間加温した。反応混合物を室温に冷却し、メタノールで希釈し、濾過し、分取HPLC、40-70%(MeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が黄色固体(6.4mg、11%)として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.46(s, 6H) 6.61(d, 1H) 7.63(d, J=8.34 Hz, 2H) 7.84(dd, J=5.18, 2.91 Hz, 1H) 7.93(dd, J=5.18, 1.14 Hz, 1H) 8.04(d, J=8.34 Hz, 2H) 8.23-8.40(m, 2H) 9.12(dd, J=3.03, 1.26 Hz, 1H) 11.24(s, 1H)。ESI-MS: m/z 379.2(M+H)⁺。

【0664】

実施例198: N-(7-(3-ヒドロシアゼチジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド[TFA塩(184)]

【化265】



184

N-(7-(3-ヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D、50mg、151mmol)およびアゼチジン-3-オール(22mg、0.302mmol)のNMP(0.950mL)溶液を85℃で一晩攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC、15-40%(MeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(17mg、32%)として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.45(s, 6H) 4.21(br. s., 2H) 4.52-4.89(m, 3H) 6.22(d, J=2.27 Hz, 1H) 6.74(s, 1H) 7.60(d, J=8.59 Hz, 2H) 7.91-8.10(m, 3H) 10.79(s, 1H)。ESI-MS: m/z 368.2(M+H)⁺。

【0665】

10

20

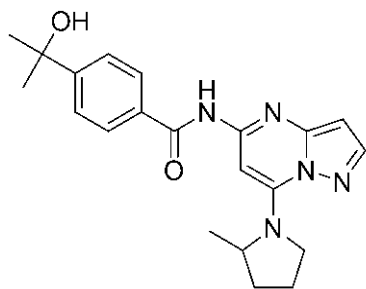
30

40

50

実施例 199 : 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(2-メチルピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド[TFA塩](185)

【化266】



185

10

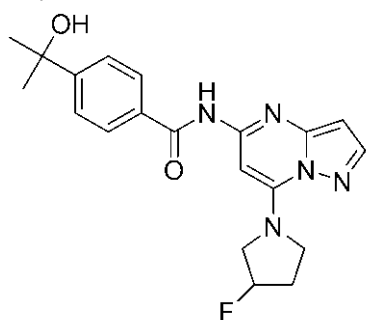
N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D、50mg、151mmol)および2-メチルピロリジン(26mg、0.302mmol)のNMP(0.950mL)溶液を85で一晚攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC、25-50%(MeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物がオレンジ色固体(34mg、59%)として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.26(d, J=6.06Hz, 3H) 1.45(s, 6H) 1.71-1.81(m, 1H) 1.90-2.01(m, 1H) 2.03-2.26(m, 2H) 3.75-3.91(m, 1H) 3.96-4.12(m, 1H) 4.96(br.s., 1H) 6.27(d, J=2.27Hz, 1H) 6.98(s, 1H) 7.61(d, J=8.34Hz, 2H) 7.91-8.09(m, 3H) 10.81(s, 1H)。ESI-MS: m/z 380.3(M+H)⁺。

20

【0666】

実施例 200 : N-(7-(3-フルオロピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド[TFA塩](186)

【化267】



186

30

N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D、50mg、0.151mmol)および3-フルオロピロリジン(27mg、0.302mmol)のNMP(0.950mL)溶液を85で一晚攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC、25-50%(MeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(31mg、54%)として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.45(s, 6H) 2.02-2.45(m, 2H) 3.86-4.02(m, 1H) 4.05-4.47(m, 3H) 5.35-5.64(m, 1H) 6.26(s, 1H) 7.01(br.s., 1H) 7.60(d, J=8.34Hz, 2H) 7.88-8.10(m, 3H) 10.80(br.s., 1H)。ESI-MS: m/z 384.2(M+H)⁺。

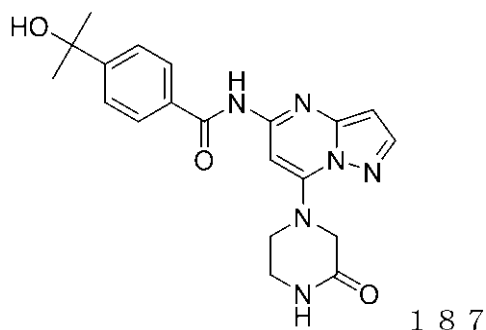
40

50

【0667】

実施例201：4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-オキソピペラジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド[TFA塩](187)

【化268】



10

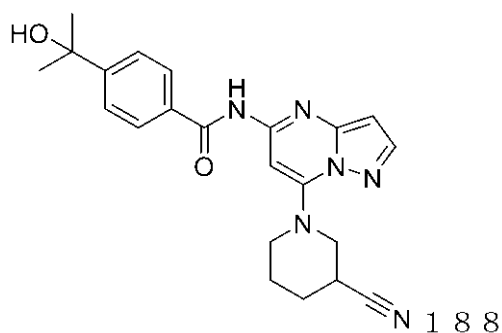
N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D、50mg、151mmol)およびピペラジン-2-オン(30mg、0.302mmol)のNMP(0.950mL)溶液を85で一晚攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC、20-45%(MeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物がオレンジ色固体(17mg、29%)として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.46(s, 6H) 3.43(br. s., 2H) 4.08(t, J=5.18Hz, 2H) 4.27(s, 2H) 6.38(d, J=2.27Hz, 1H) 7.41(s, 1H) 7.60(d, J=8.59Hz, 2H) 8.00(d, J=8.34Hz, 2H) 8.11(d, J=2.27Hz, 1H) 8.23(br. s., 1H) 10.93(s, 1H)。ESI-MS: m/z 395.2(M+H)⁺。

20

【0668】

実施例202：4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-オキソピペラジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド[TFA塩](188)

【化269】



30

N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D、50mg、0.151mmol)およびピペリジン-3-カルボニトリル(33mg、0.302mmol)のNMP(0.950mL)溶液を85で一晚攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC、35-60%(MeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物がオレンジ色固体(52mg、85%)として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.45(s, 6H) 1.73-2.11(m, 4H) 3.25-3.34(m, 1H) 3.53-3.63(m, 1H) 3.68-3.79(m, 1H) 3.98(dd, J=12.51, 2.65Hz, 1H) 4.12-4.23(m, 1H) 6.38(d, J=2

40

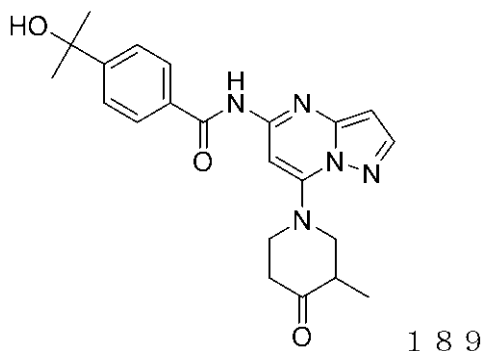
50

. 27 Hz, 1H) 7.46 (s, 1H) 7.60 (d, J = 8.59 Hz, 2H) 8.00 (d, J = 8.59 Hz, 2H) 8.12 (d, J = 2.27 Hz, 1H) 10.93 (s, 1H)。ESI-MS: m/z 405.3 (M+H)⁺。

【0669】

実施例 203: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-メチル-4-オキソピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド [TFA塩] (189)

【化270】



10

N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (2D、50 mg、0.151 mmol) および 3-メチルピペリジン-4-オン (34 mg、0.302 mmol) の NMP (0.950 mL) 溶液を 85 で一晩攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴の DMSO とメタノールとで希釈し、その後、分取 HPLC、30-55% (MeCN/H₂O 勾配 + 0.01% TFA) で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体 (34 mg、56%) として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.02 (d, J = 6.57 Hz, 3H) 1.46 (s, 6H) 2.74-2.97 (m, 2H) 3.30 (t, J = 11.87 Hz, 1H) 3.57-3.69 (m, 1H) 4.56-4.70 (m, 2H) 6.38 (d, J = 2.27 Hz, 1H) 7.48 (s, 1H) 7.60 (d, J = 8.59 Hz, 2H) 8.00 (d, J = 8.59 Hz, 2H) 8.13 (d, J = 2.27 Hz, 1H) 10.93 (s, 1H)。ESI-MS: m/z 408.2 (M+H)⁺。

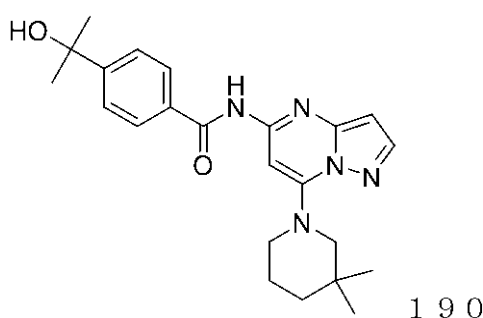
20

30

【0670】

実施例 204: N-(7-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド [TFA塩] (190)

【化271】



40

N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (2D、50 mg、0.151 mmol) および 3,3-ジメチルピペリジン (34 mg、0.302 mmol) の NMP (0.950 mL) 溶液を 85 で一晩攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴の DMSO とメタノールとで希釈し、その後、分取 HPLC、40-65% (MeCN/H₂O 勾配 + 0.01% TFA) で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体 (34 mg、56%) として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.02 (d, J = 6.57 Hz, 3H) 1.46 (s, 6H) 2.74-2.97 (m, 2H) 3.30 (t, J = 11.87 Hz, 1H) 3.57-3.69 (m, 1H) 4.56-4.70 (m, 2H) 6.38 (d, J = 2.27 Hz, 1H) 7.48 (s, 1H) 7.60 (d, J = 8.59 Hz, 2H) 8.00 (d, J = 8.59 Hz, 2H) 8.13 (d, J = 2.27 Hz, 1H) 10.93 (s, 1H)。ESI-MS: m/z 408.2 (M+H)⁺。

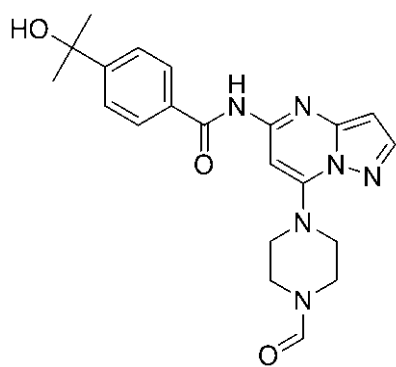
50

A) で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体 (33 mg、54%) として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 0.99 (s, 6H) 1.45 (s, 6H) 1.50 (t, $J = 6.06$ Hz, 2H) 1.80 (br. s., 2H) 3.51 (s, 2H) 3.65 (t, $J = 5.05$ Hz, 2H) 6.33 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H) 7.39 (s, 1H) 7.60 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H) 8.00 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H) 8.08 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H) 10.85 (s, 1H)。ESI-MS: m/z 408.3 ($M+H$) $^+$ 。

【0671】

実施例 205: N-(7-(4-ホルミルピペラジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド [TFA 塩] (191)

【化272】



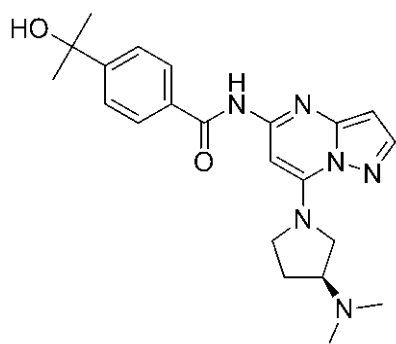
191

N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (2D、50 mg、0.151 mmol) およびピペラジン-1-カルボアルデヒド (34 mg、0.302 mmol) の NMP (0.950 mL) 溶液を 85 で一晩撹拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴の DMSO とメタノールとで希釈し、その後、分取 HPLC、20-45% (MeCN/H₂O 勾配 + 0.01% TFA) で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体 (35 mg、57%) として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.45 (s, 6H) 3.59-3.82 (m, 8H) 6.39 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H) 7.43 (s, 1H) 7.60 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H) 8.00 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H) 8.08-8.15 (m, 2H) 10.94 (s, 1H)。ESI-MS: m/z 408.3 ($M+H$) $^+$ 。

【0672】

実施例 206: (S)-N-(7-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (192)

【化273】



192

N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (2D、50 mg、0.151 mmol) および (S)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン (34 mg、0.302 mmol) の NM

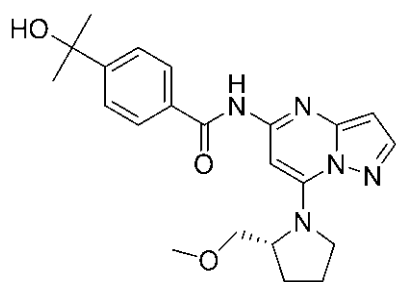
P (0 . 9 5 0 m L) 溶液を 8 5 で一晩攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴の DMSO とメタノールとで希釈し、その後、分取 HPLC、10-35% (MeCN / H₂O 勾配 + 0.01% TFA) で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体 (60 mg、97%) として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.45 (s, 6H) 2.20-2.37 (m, 1H) 2.61-2.71 (m, 1H) 2.90 (d, J = 3.79 Hz, 6H) 3.79-3.91 (m, 1H) 4.02-4.19 (m, 2H) 4.35 (d, J = 6.57 Hz, 2H) 6.26 (d, J = 2.27 Hz, 1H) 7.15 (s, 1H) 7.60 (d, J = 8.59 Hz, 2H) 7.99 (d, J = 8.59 Hz, 2H) 8.04 (d, J = 2.02 Hz, 1H) 9.87 (br. s., 1H) 10.77 (s, 1H)。ESI-MS: m/z 409.2 (M+H)⁺。

10

【0673】

実施例 207: (R)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド [TFA 塩] (193)

【化274】



193

20

N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (2D、50 mg、0.151 mmol) および (R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン (35 mg、0.302 mmol) の NMP (0.950 mL) 溶液を 85 で一晩攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴の DMSO とメタノールとで希釈し、その後、分取 HPLC、20-45% (MeCN / H₂O 勾配 + 0.01% TFA) で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物がオレンジ色固体 (44 mg、72%) として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.46 (s, 6H) 1.90-2.18 (m, 4H) 3.24 (s, 3H) 3.37 (dd, J = 9.47, 7.20 Hz, 1H) 3.54 (dd, J = 9.73, 3.66 Hz, 1H) 3.68-3.79 (m, 1H) 3.83-3.98 (m, 1H) 5.25 (br. s., 1H) 6.28 (d, J = 2.27 Hz, 1H) 7.06 (s, 1H) 7.61 (d, J = 8.59 Hz, 2H) 7.98 (d, J = 8.59 Hz, 2H) 8.04 (d, J = 2.02 Hz, 1H) 10.81 (s, 1H)。ESI-MS: m/z 409.3 (M+H)⁺。

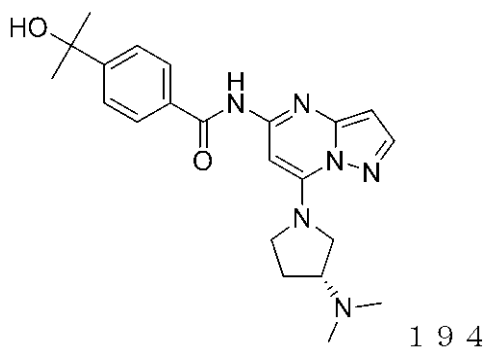
30

【0674】

実施例 208: (R)-N-(7-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド [TFA 塩] (194)

40

【化275】



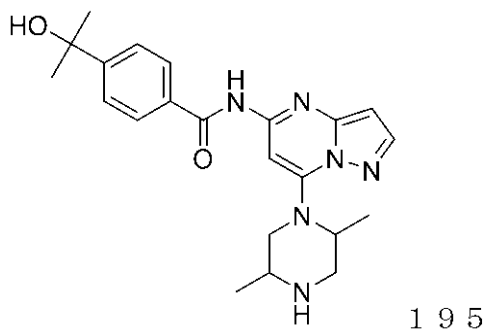
N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D、50mg、0.151mmol)および(R)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン(34mg、0.302mmol)のNMP(0.950mL)溶液を85で一晚撹拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC、10-35%(MeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(60mg、97%)として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)

ppm 1.45(s, 6H) 2.22-2.35(m, 2H) 2.90(d, J=3.79Hz, 6H) 3.78-3.91(m, 1H) 4.01-4.16(m, 2H) 4.35(d, J=6.57Hz, 2H) 6.26(d, J=2.27Hz, 1H) 7.15(s, 1H) 7.60(d, J=8.34Hz, 2H) 7.99(d, J=8.34Hz, 2H) 8.04(d, J=2.27Hz, 1H) 9.88(br. s., 1H) 10.77(s, 1H)。ESI-MS: m/z 410.3(M+H)⁺。

【0675】

実施例209: N-(7-(2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド[TFA塩](195)

【化276】



N-(7-(2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D、50mg、0.151mmol)および2,5-ジメチルピペラジン(34mg、0.302mmol)のNMP(0.950mL)溶液を85で一晚撹拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC、15-40%(MeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(41mg、66%)として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)

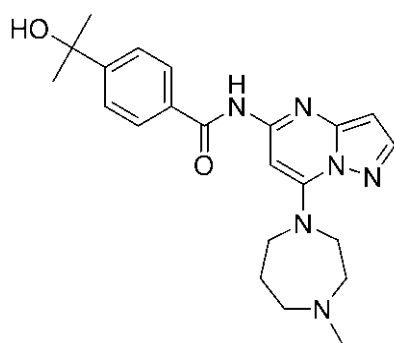
ppm 1.30(d, J=6.57Hz, 3H) 1.36(d, J=6.82Hz, 3H) 1.46(s, 6H) 3.17(d, J=5.81Hz, 1H) 3.60(dd, J=13.14, 5.31Hz, 2H) 3.73(br. s., 1H) 3.93(dd, J=13.14, 2.78Hz, 1H) 4.62(d, J=4.55Hz, 1H) 6.44(d, J=2.27Hz, 1H) 7.51(s, 1H) 7.61(d, J=8.59Hz, 2H) 8.00(d, J=8.34Hz, 2H) 8.13(d, J=2.27Hz, 1H) 8.94(b

r . s . , 1 H) 9 . 0 4 (b r . s . , 1 H) 1 1 . 0 4 (s , 1 H) 。 E S I - M S : m / z 4 0 9 . 3 (M + H) ⁺。

【 0 6 7 6 】

実施例 2 1 0 : 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - N - (7 - (4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) ベンズアミド [T F A 塩] (1 9 6)

【 化 2 7 7 】



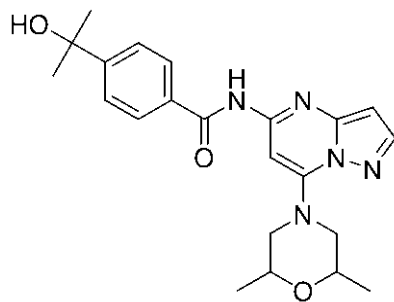
1 9 6

N - (7 - クロロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ベンズアミド (2 D、5 0 m g、0 . 1 5 1 m m o l) および 1 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン (3 4 m g、0 . 3 0 2 m m o l) の N M P (0 . 9 5 0 m L) 溶液を 8 5 で一晩撹拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴の D M S O とメタノールとで希釈し、その後、分取 H P L C、1 5 - 4 0 % (M e C N / H ₂ O 勾配 + 0 . 0 1 % T F A) で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体 (6 1 m g、9 9 %) として得られた。¹H N M R (4 0 0 M H z、D M S O - d ₆) p p m 1 . 4 5 (s、6 H) 2 . 3 3 (d、J = 1 . 7 7 H z、2 H) 2 . 9 1 (d、J = 4 . 5 5 H z、3 H) 3 . 3 2 - 3 . 4 6 (m、1 H) 3 . 5 1 - 3 . 6 4 (m、2 H) 3 . 6 4 - 3 . 8 6 (m、4 H) 4 . 6 5 (d d、J = 1 5 . 5 4、4 . 4 2 H z、1 H) 6 . 3 3 (d、J = 2 . 2 7 H z、1 H) 7 . 3 2 (s、1 H) 7 . 6 0 (d、J = 8 . 5 9 H z、2 H) 7 . 9 9 (d、J = 8 . 3 4 H z、2 H) 8 . 0 8 (d、J = 2 . 2 7 H z、1 H) 9 . 6 2 (b r . s .、1 H) 1 0 . 8 5 (s、1 H) 。 E S I - M S : m / z 4 0 9 . 3 (M + H) ⁺。

【 0 6 7 7 】

実施例 2 1 1 : N - (7 - (2 , 6 - ジメチルモルホリン) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ベンズアミド [T F A 塩] (1 9 7)

【 化 2 7 8 】



1 9 7

N - (7 - クロロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ベンズアミド (2 D、5 0 m g、0 . 1 5 1 m m o l) および 2 , 6 - ジメチルモルホリン (3 5 m g、0 . 3 0 2 m m o l) の N M P (0 . 9 5 0 m L) 溶液を 8 5 で一晩撹拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴の D M S O とメタノールとで希釈し、その後、分取 H P L C、3 5 - 6 5 % (M e C N / H ₂ O 勾配 + 0 . 0 1 % T F A) で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体 (4 1 m g、6 6 %) として得られた。¹H N M R (4 0 0 M H z、D M S O - d ₆) p p m 1 . 1 9

10

20

30

40

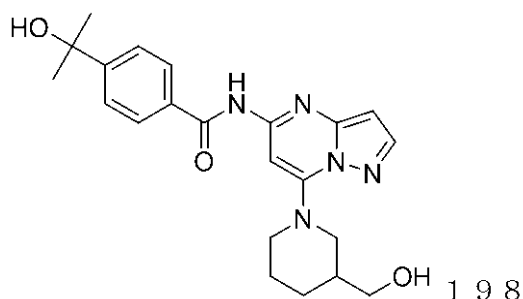
50

(d, J = 6.06 Hz, 6H) 1.46 (s, 6H) 2.68 (t, J = 11.24 Hz, 2H) 3.80-3.91 (m, 2H) 4.38 (d, J = 11.62 Hz, 2H) 6.37 (d, J = 2.27 Hz, 1H) 7.40 (s, 1H) 7.60 (d, J = 8.34 Hz, 2H) 8.00 (d, J = 8.59 Hz, 2H) 8.10 (d, J = 2.27 Hz, 1H) 10.91 (s, 1H)。ESI-MS: m/z 409.3 (M+H)⁺。

【0678】

実施例 212: N-(7-(3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド [TFA塩] (198)

【化279】

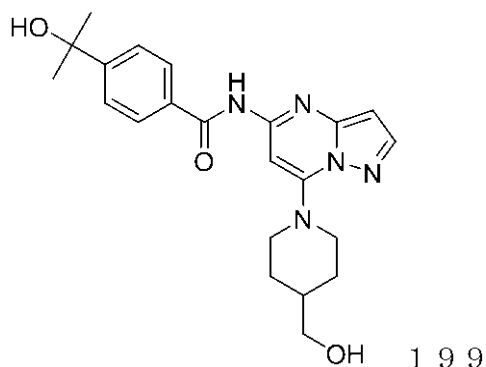


N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (2D、50 mg、0.151 mmol) およびピペリジン-3-イルメタノール (35 mg、0.302 mmol) の NMP (0.950 mL) 溶液を 85 で一晩攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴の DMSO とメタノールとで希釈し、その後、分取 HPLC、20-45% (MeCN/H₂O 勾配 + 0.01% TFA) で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体 (15 mg、24%) として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.45 (s, 6H) 1.58-1.74 (m, 2H) 2.00-2.10 (m, 2H) 3.31 (s, 3H) 3.42-3.55 (m, 3H) 4.01-4.14 (m, 2H) 6.34 (d, J = 2.27 Hz, 1H) 7.41 (s, 1H) 7.60 (d, J = 8.34 Hz, 2H) 7.99 (d, J = 8.34 Hz, 2H) 8.08 (d, J = 2.27 Hz, 1H) 10.87 (s, 1H)。ESI-MS: m/z 410.3 (M+H)⁺。

【0679】

実施例 213: N-(7-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド [TFA塩] (199)

【化280】



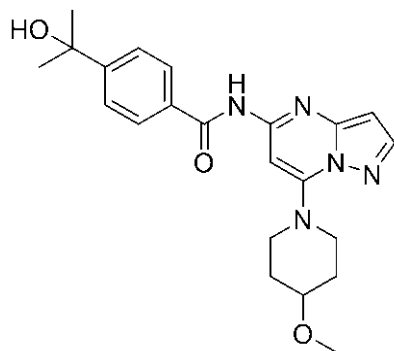
N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (2D、50 mg、0.151 mmol) およびピペリジン-4-イルメタノール (35 mg、0.302 mmol) の NMP (0.950 mL) 溶液を 85 で一晩攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴の DMSO とメタノールとで希釈し、その後、分取 HPLC、20-50% (MeCN/H₂O 勾配 + 0.01% TFA

A) で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体 (55 mg、89%) として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.46 (s, 8H) 1.65-1.95 (m, 3H) 2.96-3.15 (m, 2H) 3.34 (d, J = 6.06 Hz, 2H) 4.39-4.56 (m, 2H) 6.35 (d, J = 2.02 Hz, 1H) 7.38 (s, 1H) 7.60 (d, J = 8.59 Hz, 2H) 8.00 (d, J = 8.59 Hz, 2H) 8.08 (d, J = 2.27 Hz, 1H) 10.87 (s, 1H)。ESI-MS: m/z 410.3 (M+H)⁺。

【0680】

実施例 214: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-メトキシピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(200)

【化281】



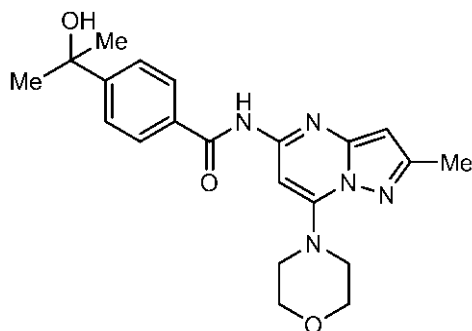
200

N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D、50 mg、0.151 mmol)および4-メトキシピペリジン(27 mg、0.302 mmol)のNMP(0.950 mL)溶液を85で一晩攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC、5-95%(MeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(16 mg、26%)として得られた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.45 (s, 6H) 1.59-1.75 (m, 2H) 1.98-2.12 (m, 2H) 3.31 (s, 3H) 3.41-3.58 (m, 3H) 3.97-4.15 (m, 2H) 6.35 (d, J = 2.27 Hz, 1H) 7.40 (s, 1H) 7.60 (m, J = 8.34 Hz, 2H) 7.99 (m, J = 8.59 Hz, 2H) 8.08 (d, J = 2.27 Hz, 1H) 10.88 (s, 1H)。ESI-MS: m/z 410.3 (M+H)⁺。

【0681】

実施例 215: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(201)

【化282】



201

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、43 mg、0.125 mmol)およびモルホリン(43 mg、0.499 mmol)のDMF(0.5 mL)溶液を100で3時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をDMFで希釈し、その後、分取HPLC(

10

20

30

40

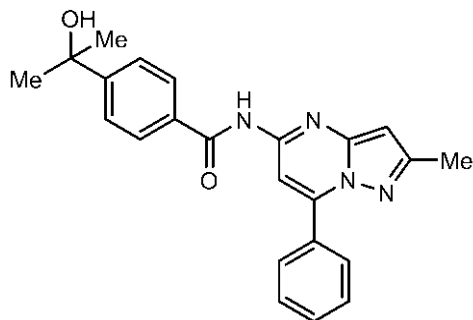
50

20-35%のMeCN/H₂O+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(22.4mg、45%)として得られた。融点(242.8~242.9)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.45(s, 6H), 2.38(s, 3H), 3.69-3.78(m, 4H), 3.80-3.88(m, 4H), 6.18(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.60(d, J=8.84Hz, 2H), 7.99(d, J=8.84Hz, 2H), 10.87(s, 1H)。ESI-MS:m/z 396.2(M+H)⁺。

【0682】

実施例216: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(202)

【化283】



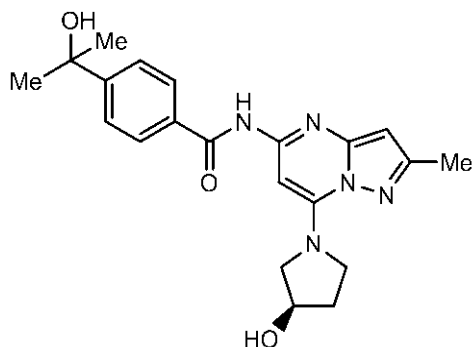
202

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、49mg、0.142mmol)、フェニルボロン酸(23mg、0.189mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(9.3mg、13μmol)の(2:1)1,4-ジオキサン/飽和水性NaHCO₃(0.76mLの1,4-ジオキサンと0.38mLの飽和水性NaHCO₃)懸濁液を10mLのマイクロ波反応容器中に調製し、密封した反応容器を、CEMマイクロ波反応器中で、110℃に10分間加温した。反応混合物を室温に冷却し、メタノールで希釈し、濾過し、分取HPLC(65-75%のMeCN/H₂O+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が黄色固体(13.9mg、25%)として得られた。199.8℃で分解が観察された。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.46(s, 6H), 2.40(s, 3H), 5.20(br.s., 1H), 6.40(s, 1H), 7.58-7.66(m, 5H), 7.97(s, 1H), 8.02(d, J=8.59Hz, 2H), 8.06(dd, J=6.57, 3.03Hz, 2H), 11.20(s, 1H)。ESI-MS:m/z 387.2(M+H)⁺。

【0683】

実施例217:(R)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(203)

【化284】



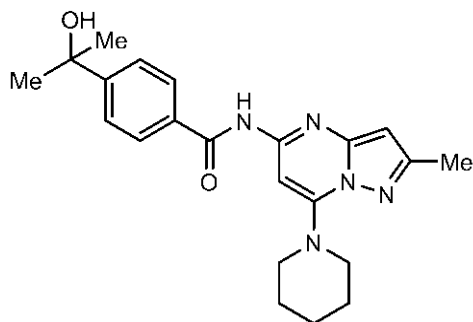
203

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、52mg、0.151mmol)および(R)-ピロリジン-3-オール(53mg、0.603mmol)のDMF(0.5mL)溶液を100で3時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC(25-25%のMeCN/H₂O+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(21.1mg、35%)として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.46(s, 6H), 1.91-2.12(m, 2H), 2.34(s, 3H), 3.82-4.13(m, 5H), 4.44(br.s., 1H), 6.16(s, 1H), 6.71(s, 1H), 7.63(d, J=8.59Hz, 2H), 7.98(d, J=8.34Hz, 2H), 10.95(s, 1H)。ESI-MS: m/z 396.2(M+H)⁺。

【0684】

実施例218: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(204)

【化285】



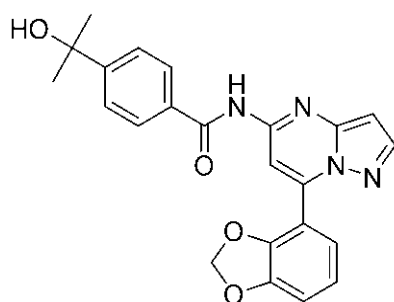
204

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、52mg、0.151mmol)およびピペリジン(52mg、0.603mmol)のDMF(0.5mL)溶液を100で3時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC(35-45%のMeCN/H₂O+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(31.2mg、52%)として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.45(s, 6H), 1.70(br.s., 6H), 2.37(s, 3H), 3.73(br.s., 4H), 6.16(s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.60(d, J=8.59Hz, 2H), 7.99(d, J=8.59Hz, 2H), 10.84(s, 1H)。ESI-MS: m/z 394.3(M+H)⁺。

【0685】

実施例219: N-(7-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(205)

【化286】



205

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-

10

20

30

40

50

(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D、50mg、0.151mmol)、ベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-4-イルボロン酸(50mg、0.302mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(9mg、12μmol)の(2:1)1,4-ジオキサン/飽和水性NaHCO₃(330マイクロリットルの1,4-ジオキサンと670マイクロリットルの飽和水性NaHCO₃)懸濁液を2mLのマイクロ波反応容器中に調製し、密封した反応容器を110℃に20分間加温した。反応混合物を室温に冷却し、メタノールで希釈し、濾過し、分取HPLC、5-95%(MeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が黄色固体(2.8mg、4%)として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.46(s, 6H) 5.20(s, 1H) 6.18(s, 2H) 6.57(d, J=2.27Hz, 1H) 7.17(d, J=8.34Hz, 1H) 7.56-7.69(m, 3H) 7.72(d, J=1.77Hz, 1H) 7.98-8.10(m, 3H) 8.19(d, J=2.27Hz, 1H) 11.23(s, 1H)。ESI-MS: m/z 417.0(M+H)⁺

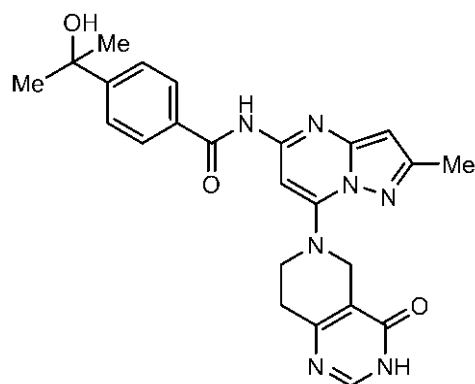
10

【0686】

実施例220: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-オキソ-3,4,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(206)

【化287】

20



206

30

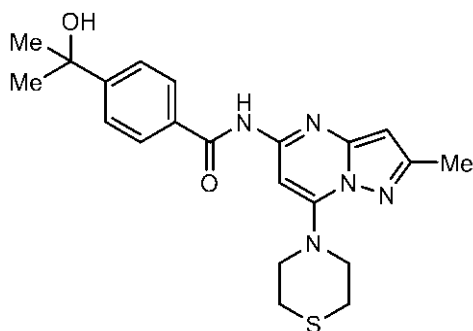
N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、52mg、0.151mmol)、5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン塩酸塩(78mg、0.395mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(60mg、0.467mmol)のDMF(0.5mL)溶液を100℃で3時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濾過し、粗物質を温メタノールから再結晶化して、表題化合物を白色固体(26.9mg、39%)として得た。¹H NMR(DMSO-d₆): 8.13(br.s., 1H), 8.00(d, J=8.6Hz, 2H), 7.60(d, J=8.6Hz, 2H), 7.45(s, 1H), 6.18(s, 1H), 5.18(s, 1H), 4.49(br.s., 2H), 4.10(t, J=6.7Hz, 2H), 2.87(t, J=6.7Hz, 2H), 2.40(s, 3H), 1.45(s, 6H)。ESI-MS: m/z 460.2(M+H)⁺。

40

【0687】

実施例221: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-チオモルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(207)

【化288】



207

10

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、99mg、0.287mmol)およびチオモルホリン(91mg、0.861mmol)のDMF(1.11mL)溶液を100で2時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物をメタノールで希釈し、その後、分取HPLC(35-60%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(26.9mg、39%)として得られた。融点(229.1~229.2)¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)

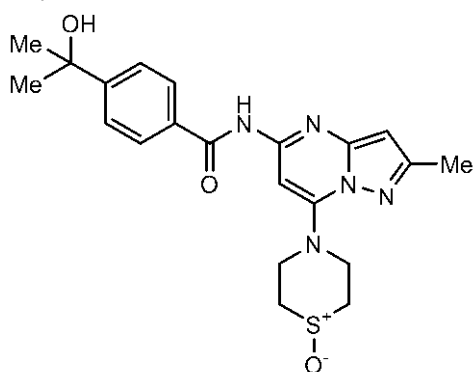
ppm 1.45(s, 6H), 2.38(s, 3H), 2.75-2.90(m, 4H), 4.02(dt, J=4.67, 2.46Hz, 4H), 6.16(s, 1H), 7.35(s, 1H), 7.60(d, J=8.34Hz, 2H), 7.99(d, J=8.34Hz, 2H), 10.86(s, 1H)。ESI-MS:m/z 412.2(M+H)⁺。

20

【0688】

実施例222: 4-[5-({[4-(1-ヒドロキシ1-メチルエチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル]チオモルホリン-1-イウム-1-オレエート(208)

【化289】



208

30

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、52mg、0.151mmol)、チオモルホリン-S-オキソ塩酸塩(91mg、0.557mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(79mg、0.467mmol)のDMF(1.11mL)溶液を100で3.5時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物をメタノールで希釈し、その後、分取HPLC(25-30%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(29.3mg、24%)として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.45(s, 6H), 2.39(s, 3H), 2.93(dd, J=12.13, 1.77Hz, 2H), 3.09-3.22(m, 2H), 3.99-4.09(m, 2H), 4.40(d, J=14.40Hz, 2H), 6.19(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.60(d, J=8.59Hz, 2H), 8.00(d, J=8.59Hz, 2H), 10.89(s, 1H)。ESI-MS:m/z 428.3(M+H)⁺。

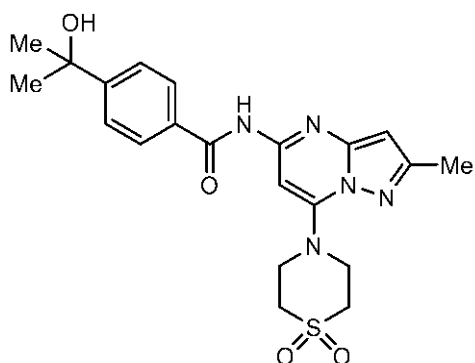
40

50

【0689】

実施例 223 : N-[7-(1,1-ジオキソドチオモルホリン-4-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル]-4-(1-ヒドロキシ1-メチルエチル)ベンズアミド(209)

【化290】



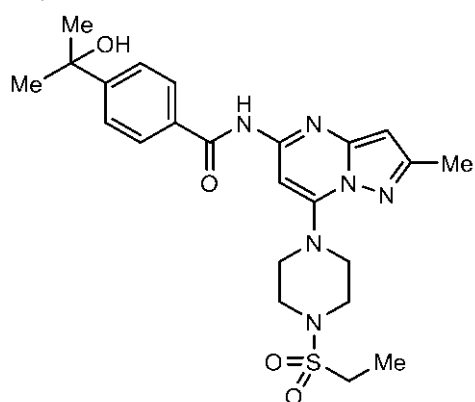
209

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、110mg、0.319mmol)、S,S-ジオキソドチオモルホリン塩酸塩(164mg、0.957mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(181mg、1.40mmol)のDMF(1.28mL)溶液を100で3時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物をメタノールで希釈し、その後、分取HPLC(20-30%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(52.4mg、37%)として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) : 10.92(s, 1H), 8.00(d, J=8.8Hz, 2H), 7.60(d, J=8.6Hz, 2H), 7.42(s, 1H), 6.21(s, 1H), 4.25(br.s., 4H), 3.41(br.s., 4H), 2.39(s, 3H), 1.45(s, 6H)。ESI-MS: m/z 444.2(M+H)⁺。

【0690】

実施例 224 : N-(7-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(210)

【化291】



210

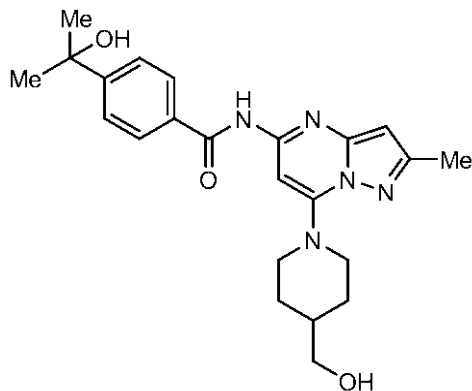
N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、110mg、0.315mmol)および1-(エチルスルホニル)ピペラジン(174mg、0.957mmol)のDMF(1.28mL)溶液を100で3時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC(35-45%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(59.9mg、39%)として得られた。融点(176.4~180.4)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 10.91 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.69-3.93 (m, 4H), 3.34-3.55 (m, 4H), 3.16 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。ESI-MS: m/z 487.3 ($M+H$) $^+$ 。

【0691】

実施例 225 : N-(7-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(211)

【化292】



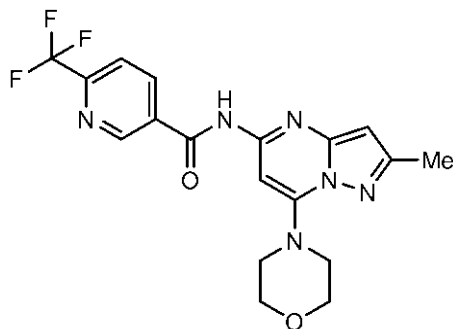
211

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、81 mg、0.235 mmol)およびピペリジン-4-イルメタノール(35 mg、0.294 mmol)のDMF(1 mL)溶液を100 で3時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC(25-35%のMeCN/H₂O勾配+0.01% TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(62.1 mg、62%)として得られた。融点(164.0~169.5)。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) : 10.86 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.50 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 3.33 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.99-3.11 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.79-1.87 (m, 2H), 1.67-1.78 (m, 1H), 1.45 (s, 6H), 1.28-1.42 (m, 2H)。ESI-MS: m/z 424.3 ($M+H$) $^+$ 。

【0692】

実施例 226 : N-(7-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(212)

【化293】



212

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-6-(トリフ

10

20

30

40

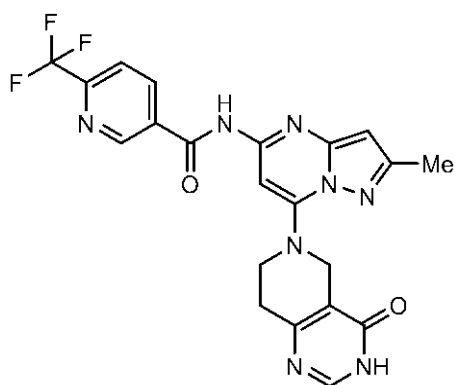
50

ルオロメチル)ニコチンアミド(12A、81mg、0.228mmol)およびモルホリン(67mg、0.761mmol)のDMF(0.912mL)溶液を100で90分間攪拌した後、室温に冷却し、一晚保持した。混合物を濾過し、粗物質を温メタノールから再結晶化して、表題化合物を白色固体(50.2mg、54%)として得た。¹H NMR(DMSO-d₆) : 11.45(s, 1H), 9.28(d, 1H), 8.59-8.63(m, 1H), 8.09(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.31(s, 1H), 6.21(s, 1H), 3.80-3.89(m, 4H), 3.68-3.80(m, 4H), 2.39(s, 3H)。ESI-MS: m/z 407.2 (M+H)⁺。

【0693】

実施例227: N-(2-メチル-7-(4-オキソ-3,4,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(213)

【化294】



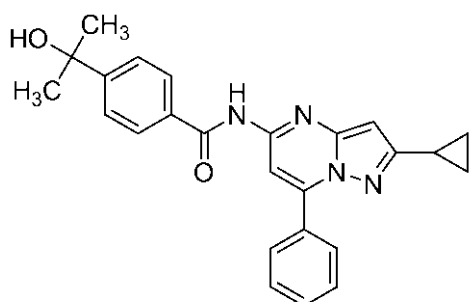
213

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(12A、90mg、0.253mmol)、5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン塩酸塩(134mg、0.633mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(98mg、0.757mmol)のDMF(1.012mL)溶液を100で90分間攪拌した後、室温に冷却し、一晚保持した。混合物を濾過し、粗物質を温メタノールから再結晶化して、表題化合物を黄色固体(76.6mg、64%)として得た。¹H NMR(DMSO-d₆) : 12.63(br.s., 1H), 11.45(s, 1H), 9.29(s, 1H), 8.53-8.69(m, 1H), 8.13(s, 1H), 8.09(dd, J = 8.3, 0.8Hz, 1H), 7.40(s, 1H), 6.21(s, 1H), 4.51(s, 2H), 4.13(t, J = 5.7Hz, 2H), 2.73(s, 2H), 2.41(s, 3H)。ESI-MS: m/z 471.1 (M+H)⁺。

【0694】

実施例228: N-(2-シクロプロピル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(214)

【化295】



214

N-(7-クロロ-2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-

10

20

30

40

50

(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2J、100mg、0.27mmol)、フェニルボロン酸(41mg、0.34mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)(9.9mg、14μmol)を2mLのマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルに、1,4-ジオキサン(1mL)および飽和水性NaHCO₃(0.5mL)を添加して、懸濁液を得た。次に、混合物を、マイクロ波中、110で20分間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をブラインとEtOAcとの間に分配した。水層をEtOAcでもう1度抽出し、合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を分取HPLC(40-60%のACN/水、TFAモード)で精製した。飽和NaHCO₃溶液で中和し、回収した画分を濃縮すると、沈殿物が生じた。これをフリット漏斗上に回収し、水で洗浄し、窒素流下で乾燥させて、表題化合物(49mg、44%収率)をオフホワイト色粉末として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 11.19(s, 1H), 8.11-8.05(m, 2H), 8.01(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.96(s, 1H), 7.66-7.58(m, 5H), 6.28(s, 1H), 5.19(s, 1H), 2.13-2.00(m, 1H), 1.46(s, 5H), 1.07-0.98(m, 2H), 0.88-0.80(m, 2H)。ESI-MS: m/z 413.2(M+H)⁺。

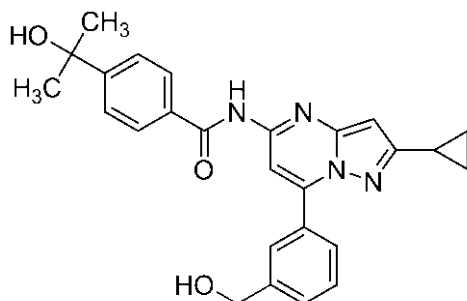
10

【0695】

実施例 2 2 9 : N-(2-シクロプロピル-7-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(215)

20

【化296】



215

30

N-(7-クロロ-2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2J、100mg、0.27mmol)、3-(ヒドロキシメチル)フェニルボロン酸(51mg、0.34mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)(9.9mg、14μmol)を2mLのマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルに、1,4-ジオキサン(1mL)および飽和水性NaHCO₃(0.5mL)を添加して、懸濁液を得た。次に、混合物を、マイクロ波中、110で20分間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をブラインとEtOAcとの間に分配した。水層をEtOAcでもう1度抽出し、合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をエーテルとEtOAcからの再結晶により精製して、表題化合物(52mg、44%収率)をオフホワイト色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 11.18(s, 1H), 8.02(d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.00-7.96(m, 2H), 7.95(s, 1H), 7.61(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.59-7.54(m, 2H), 6.28(s, 1H), 5.44-5.37(m, 1H), 5.19(s, 1H), 4.63(d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.12-2.03(m, 1H), 1.04-0.98(m, 2H), 0.88-0.81(m, 2H)。ESI-MS: m/z 443.3(M+H)⁺。

40

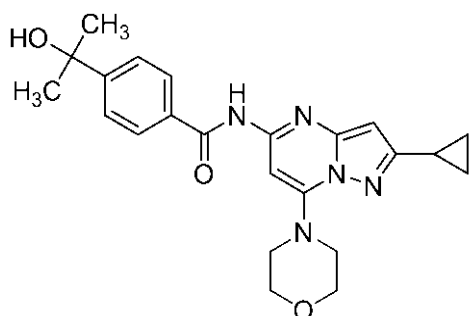
【0696】

実施例 2 3 0 : N-(2-シクロプロピル-7-ホルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジ

50

ン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(216)

【化297】



216

10

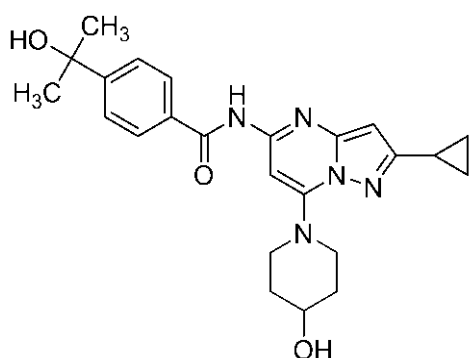
N-(7-クロロ-2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2J、100mg、0.27mmol)およびモルホリン(47.0mg、0.54mmol)を2mLのマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルに、NMP(2mL)を添加し、その後、混合物を、マイクロ波中、120で15分間加熱した。室温に冷却した後、DMF(1mL)を添加した。粗生成物混合物をシリンジフィルターで濾過し、分取HPLC(35-45%のACN/水、TFAモード)で精製した。回収した画分を凍結乾燥すると、表題化合物の生成物(42mg、37%収率)がオフホワイト色粉末として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 10.84(s, 1H), 7.99(d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.59(d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.34(s, 1H), 6.06(s, 1H), 5.18(s, 1H), 3.97-3.58(m, 8H), 2.15-1.96(m, 1H), 1.45(s, 5H), 1.08-0.92(m, 2H), 0.88-0.74(m, 2H)。ESI-MS: m/z 422.2(M+H)⁺。

20

【0697】

実施例231: N-(2-シクロプロピル-7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(217)

【化298】



217

30

N-(7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2J、100mg、0.27mmol)および4-ヒドロキシピペリジン(55.0mg、0.54mmol)を2mLのマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルに、NMP(2mL)を添加し、その後、混合物を、マイクロ波中、120で15分間加熱した。室温に冷却した後、DMF(1mL)を添加した。粗生成物混合物をシリンジフィルターで濾過し、分取HPLC(20-40%のACN/水、TFAモード)で精製した。回収した画分を凍結乾燥すると、表題化合物の生成物(30mg、26%収率)がオフホワイト色粉末として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 10.78(s, 1H), 7.98(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.59(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.34(s, 1H), 6.02(s, 1H), 5.18(s, 1H), 4.84(d, J = 4.3 Hz

40

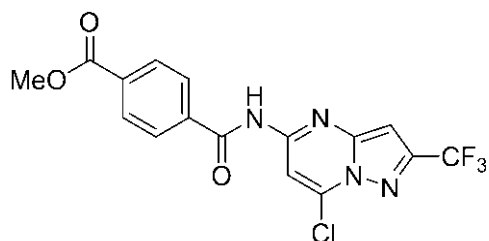
50

z, 1 H), 4.12 (d, J = 12.6 Hz, 2 H), 3.79 (dd, J = 4.2, 8.5 Hz, 1 H), 3.41-3.36 (m, 1 H), 2.11-2.00 (m, 1 H), 1.91 (br. s., 2 H), 1.65-1.51 (m, 2 H), 1.45 (s, 6 H), 1.04-0.94 (m, 2 H), 0.88-0.75 (m, 2 H)。ESI-MS: m/z 436.3 (M+H)⁺。

【0698】

実施例 232: メチル 4-(7-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)ベンゾエート(218)

【化299】



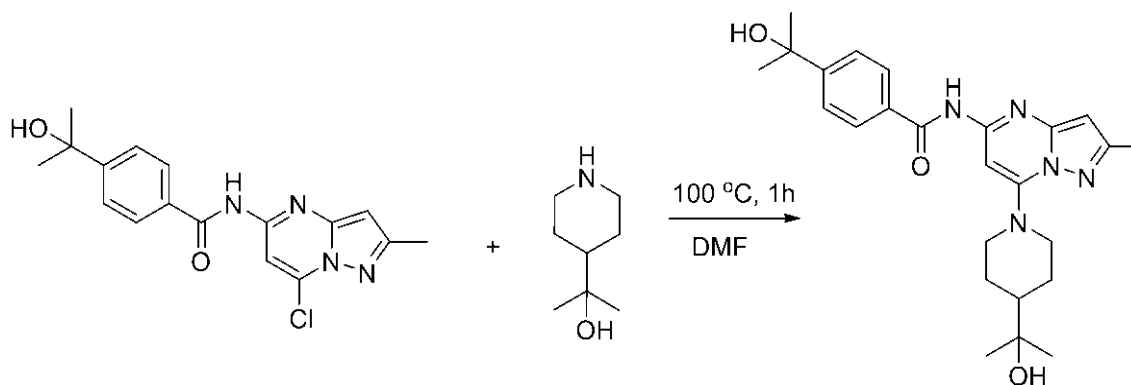
218

7-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン(0.5 g、1.0 当量)を、丸底フラスコ中でピリジン(0.2 M)に懸濁した。0 で、ピリジン(0.8 M)に予め溶解したテレフタル酸モノメチルエステルクロリド(2.0 当量)の溶液を添加した後、N,N-ジメチルピリジン-4-アミン(0.1 当量)を添加した。混合物を 0 で 48 時間激しく攪拌した。反応液を飽和 NaHCO₃ でクエンチし、ピリジンを真空中で除去し、残渣を EtOAc で 2 回抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させた。有機層を真空中で濃縮し、粗混合物を、クロマトグラフィー(SiO₂、10-50%の EtOAc / ヘキサン勾配)を用いて精製して、表題化合物(10%)を固体として得た。融点(191.0-195.0)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 3.90 (s, 3 H) 7.20 (s, 1 H) 8.06-8.11 (m, 2 H) 8.12-8.18 (m, 2 H) 8.32 (s, 1 H) 11.88 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 399.0 (M+H)⁺。

【0699】

実施例 233: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(219)

【化300】



219

DMF(0.1 M)中のN-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2 F、0.2 g、1.0 当量)に2-(ピペリジン-4-イル)プロパン-2-オール(2.0 当量)を添加し、100 に1時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、粗混合物を分取HPLC(15-45%のACN/水、TFAモード)で精製して、表題化合物219(75%)のTFA塩を明黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.

10

20

30

40

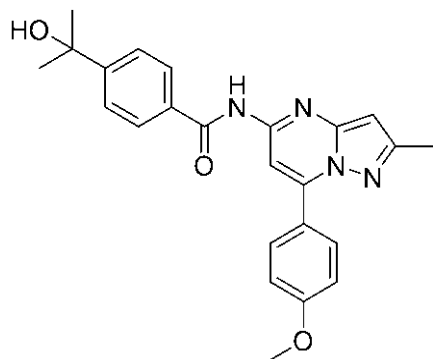
50

0.9 (s, 6H) 1.39-1.56 (m, 9H) 1.86 (d, J = 12.13 Hz, 2H) 2.37 (s, 3H) 2.85-3.00 (m, 2H) 4.57 (d, J = 13.64 Hz, 2H) 6.16 (s, 1H) 7.27 (s, 1H) 7.56-7.64 (m, 2H) 7.95-8.02 (m, 2H) 10.84 (s, 1H)。ESI-MS: m/z 452.3 (M+H)⁺。

【0700】

実施例 234: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-メトキシフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(220)

【化301】



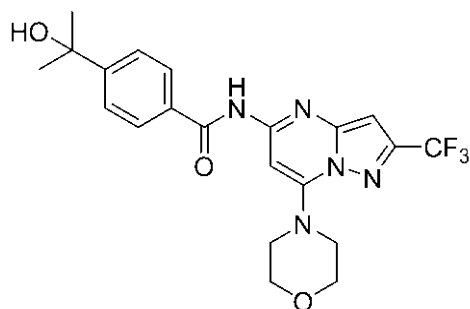
220

2NのNa₂CO₃(0.3M)、ジオキサン(0.1M)、およびDMF(0.5M)中のN-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、0.05g、1.0当量)、4-メトキシフェニルボロン酸(2.0当量)、およびPdCl₂(dppf)/DCM(0.10当量)の混合物を、マイクロ波中、120 で10分間加熱した。室温に冷却した後、混合物に水およびEtOAcを添加し、EtOAcで2回抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、粗混合物を分取HPLC(40-65%のACN/水、TFAモード)で精製して、表題化合物220(51%)のTFA塩をオフホワイト色固体として得た。融点(48.8-48.9)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.45(s, 6H) 2.40(s, 3H) 3.87(s, 3H) 5.19(s, 1H) 6.36(s, 1H) 7.18(d, J = 9.09 Hz, 2H) 7.60(m, J = 8.34 Hz, 2H) 7.96(s, 1H) 8.01(m, J = 8.59 Hz, 2H) 8.10(d, J = 8.84 Hz, 2H) 11.14(s, 1H)。ESI-MS: m/z 417.2 (M+H)⁺。

【0701】

実施例 235: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-モルホリノ-2-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(221)

【化302】



221

メチル4-(7-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)ベンゾエート(0.08g、1.0当量)を、丸底フラスコ中で、THF(0.2M)に懸濁した。0 で、臭化メチルマグネシウム(3.0Mのジエチルエーテル溶液、5.5当量)を滴加した。混合物を0 でさらに3時間攪拌した後、0

10

20

30

40

50

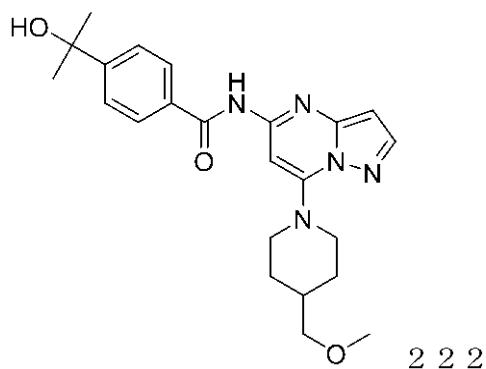
で、飽和 NH_4Cl でクエンチした。混合物を EtOAc で3回抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取 HPLC (40-60% の ACN / 水、TFAモード) で精製して、N-(7-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (32%) の TFA 塩を次の工程用の固体として得た。N-(7-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (0.025 mg、1.0 当量) を $n\text{-BuOH}$ (0.1 M) に懸濁した後、モルホリン (2.0 当量) を添加した。混合物を 100 に1時間加熱し、粗混合物を分取 HPLC (40-60% の ACN / 水、TFAモード) で精製して、表題化合物 221 (96%) の TFA 塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 1.45 (s, 6H) 3.69-3.76 (m, 4H) 3.81-3.91 (m, 4H) 6.85 (s, 1H) 7.56-7.65 (m, 3H) 8.00 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H) 11.14 (s, 1H)。ESI-MS: m/z 450.2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

10

【0702】

実施例 236: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド (222)

【化303】



20

N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (2D、200 mg、0.604 mmol) および 4-(メトキシメチル)ピペリジン (117 mg、0.906 mmol) のジオキサン (6 mL) 溶液を 85 で一晩撹拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴の DMSO とメタノールとで希釈し、その後、分取 HPLC、5-95% (MeCN / H_2O 勾配 + 0.01% TFA) で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が黄色固体 (50 mg、20%) として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 1.45 (s, 6H) 1.59-1.75 (m, 2H) 1.98-2.12 (m, 2H) 3.31 (s, 3H) 3.41-3.58 (m, 3H) 3.97-4.15 (m, 2H) 6.35 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H) 7.40 (s, 1H) 7.60 (m, $J = 8.34$ Hz, 2H) 7.99 (m, $J = 8.59$ Hz, 2H) 8.08 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H) 10.88 (s, 1H)。ESI-MS: m/z 424.2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

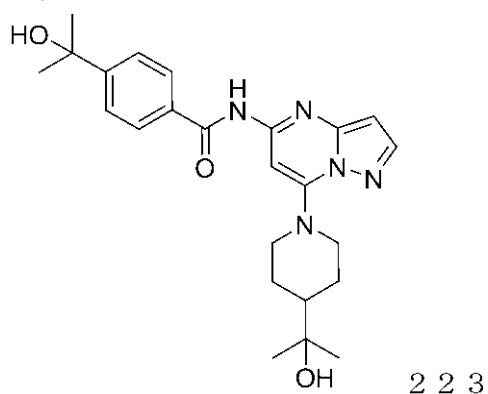
30

40

【0703】

実施例 237: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド (223)

【化304】



10

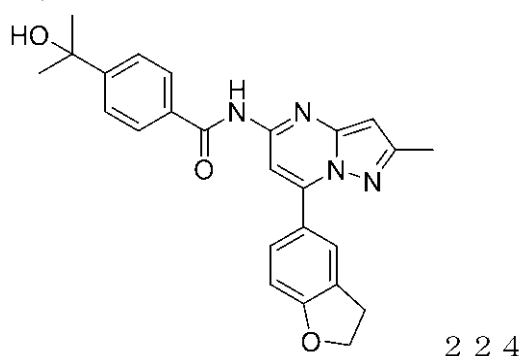
N-(7-クロロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D、200mg、0.604mmol)および2-(ピペリジン-4-イル)プロパン-2-オール(130mg、0.906mmol)のジオキサン(6mL)溶液を85℃で一晩攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC、5-95%(MeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(105mg、41%)として得られた。¹H NMR(メタノール-d₄) : 8.00(d, J=2.3Hz, 1H), 7.95(d, 2H), 7.66(d, J=8.3Hz, 2H), 7.39(s, 1H), 6.33(d, J=1.5Hz, 1H), 4.59(d, J=11.6Hz, 2H), 2.97(t, 2H), 1.95(d, J=9.1Hz, 2H), 1.61-1.69(m, 3H), 1.56(s, 6H), 1.21(s, 6H)。ESI-MS: m/z 438.0(M+H)⁺。

20

【0704】

実施例238: N-(7-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(224)

【化305】



30

2N Na₂CO₃(0.3M)、ジオキサン(0.1M)、およびDMF(0.5M)中のN-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、0.05g、1.0当量)、2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イルボロン酸(2.0当量)、およびPdCl₂(dppf)/DCM(0.10当量)の混合物を、マイクロ波中、120℃で10分間加熱した。室温に冷却した後、混合物に水およびEtOAcを添加し、EtOAcで2回抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、粗混合物を分取HPLC(40-55%のACN/水、TFAモード)で精製して、表題化合物224(35%)のTFA塩を黄色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.46(s, 6H) 2.41(s, 3H) 3.29-3.33(m, 2H) 4.67(t, J=8.72Hz, 2H) 5.19(s, 1H) 6.36(s, 1H) 7.

40

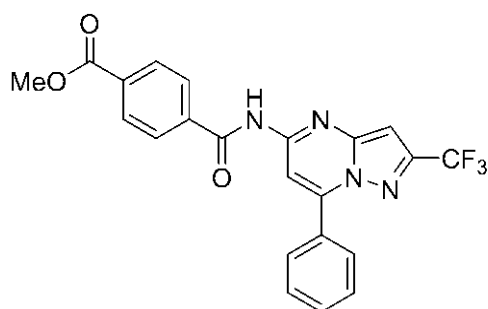
50

0.0 (d, J = 8.59 Hz, 1H) 7.61 (d, J = 8.59 Hz, 2H) 7.91-7.97 (m, 2H) 7.97-8.05 (m, 3H) 11.13 (s, 1H)。ESI-MS: m/z 429.2 (M+H)⁺。

【0705】

実施例 239: メチル 4-(7-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)ベンゾエート(225)

【化306】



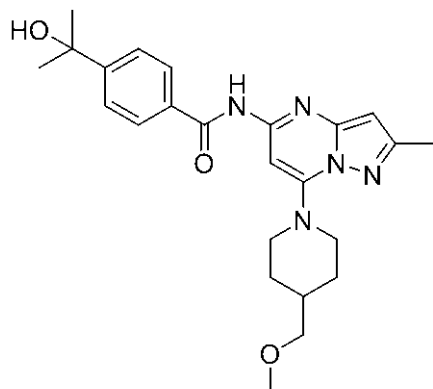
225

メチル 4-(7-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)ベンゾエート(0.01g、1.0当量)をピリジン(0.4M)に懸濁した。0 で、ピリジン(0.4M)に予め溶解したテレフタル酸モノメチルエステルクロリド(2.0当量)の溶液を添加した。混合物を 0 で2時間激しく攪拌した後、反応液を飽和NaHCO₃でクエンチし、ピリジンを真空中で除去した。次に、混合物をフリット漏斗上で濾過し、回収した沈殿物を水で1回、その後、冷10%EtOHを含むEt₂Oで2回洗浄した。沈殿物を真空下で乾燥させて、白色固体を生成物(40%)として得、これをさらに精製することなく使用した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 3.90(s, 3H) 7.12(s, 1H) 7.65-7.70(m, 3H) 8.01-8.07(m, 2H) 8.07-8.12(m, 2H) 8.15-8.22(m, 3H) 11.79(s, 1H)。ESI-MS: m/z 441.1 (M+H)⁺。

【0706】

実施例 240: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(226)

【化307】



226

DMF(0.1M)中のN-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、0.05g、1.0当量)および4-(メトキシメチル)ピペリジンHCl塩(1.6当量)を100に1時間に加熱した。次に、Et₃N(6.0当量)を添加し、混合物を80に8時間に加熱した。溶媒を真空中で除去し、粗混合物を分取HPLC(20-45%のACN/水、TFAモード)で精製して、表題化合物226(47%)のTFA塩をベージュ色固

10

20

30

40

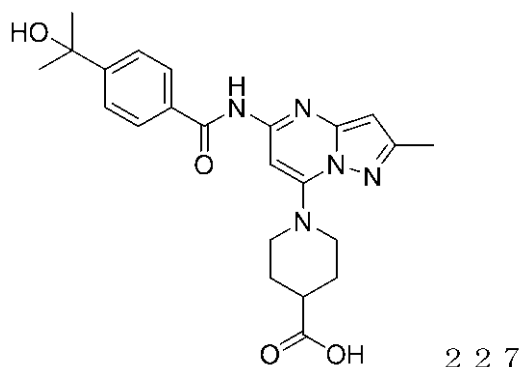
50

体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.39 (d, $J = 12.38$, 3.54 Hz, 2H) 1.44 (s, 6H) 1.81 (d, $J = 16.42$ Hz, 2H) 1.89 (br. s., 1H) 2.36 (s, 3H) 2.94-3.10 (m, 2H) 3.24 (s, 2H) 3.26 (s, 3H) 4.44 (br. s., 2H) 6.14 (s, 1H) 7.30 (s, 1H) 7.59 (m, 2H) 7.98 (m, 2H) 10.81 (s, 1H)。ESI-MS: m/z 438.2 ($M+H$) $^+$ 。

【0707】

実施例 241: 1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-4-カルボン酸(227)

【化308】

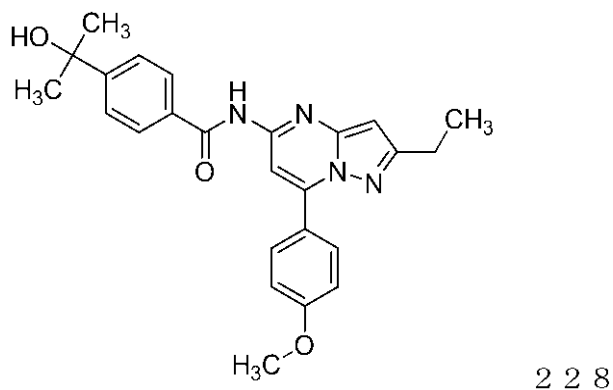


DMF (0.1 M) 中の N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (2 F、0.05 g、1.0 当量) および ピペリジン-4-カルボン酸 (2.0 当量) を 100 に 3 時間加熱した。次に、溶媒を真空中で除去し、粗混合物を分取 HPLC (20-35% の ACN / 水、TFA モード) で精製して、表題化合物 227 の TFA 塩 (39%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.44 (s, 6H) 1.68-1.81 (m, 2H) 1.99 (d, $J = 12.13$ Hz, 2H) 2.37 (s, 3H) 2.54-2.64 (m, 1H) 3.17 (t, $J = 13.01$ Hz, 2H) 4.34 (d, $J = 12.63$ Hz, 2H) 6.14 (s, 1H) 7.33 (s, 1H) 7.55-7.60 (m, 2H) 7.93-8.02 (m, 2H) 10.81 (s, 1H)。ESI-MS: m/z 438.2 ($M+H$) $^+$ 。

【0708】

実施例 242: N-(2-エチル-7-(4-メトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(228)

【化309】



N-(7-クロロ-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (2 H、75 mg、0.21 mmol)、4-メトキシフェニルボロン酸 (40 mg、0.26 mmol)、および [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム (II) (8 mg、10 μmol)

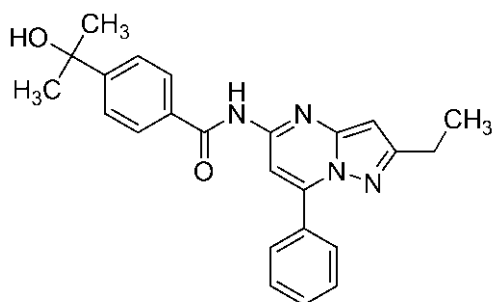
)を2 mLのマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルに、1,4-ジオキサン(1.5 mL)および飽和水性NaHCO₃(0.75 mL)を添加して、懸濁液を得た。次に、混合物を、マイクロ波中、110 で30分間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をブラインとEtOAcとの間に分配した。水層をEtOAcでもう1度抽出し、合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をエーテルおよびEtOAcからの再結晶により精製して、表題化合物(25 mg、28%収率)をオフホワイト色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) = 11.16 (s, 1H), 8.16-8.10 (m, 2H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.78 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.29 (t, J = 7.7 Hz, 3H)。ESI-MS: m/z 431 (M+H)⁺

10

【0709】

実施例243: N-(2-エチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(229)

【化310】



20

229

N-(7-クロロ-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2H、75 mg、0.21 mmol)、フェニルボロン酸(32 mg、0.26 mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)(8 mg、10 μmol)を2 mLのマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルに、1,4-ジオキサン(1.5 mL)および飽和水性NaHCO₃(0.75 mL)を添加して、懸濁液を得た。次に、混合物を、マイクロ波中、110 で30分間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をブラインとEtOAcとの間に分配した。水層をEtOAcでもう1度抽出し、合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をエーテルおよびEtOAcからの再結晶により精製して、表題化合物(20 mg、24%収率)をオフホワイト色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) = 11.22 (s, 3H), 8.13-8.05 (m, 6H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.69-7.57 (m, 5H), 6.43 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 2.77 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.28 (t, J = 7.7 Hz, 3H)。ESI-MS: m/z 401 (M+H)⁺

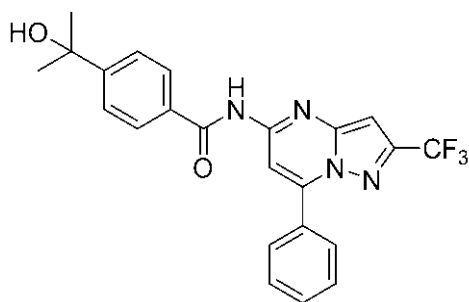
30

40

【0710】

実施例244: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(230)

【化 3 1 1】



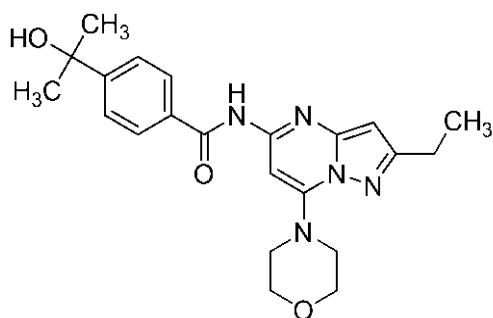
230

メチル 4-(7-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)ベンゾエート(0.06g、1.0当量)をTHF(0.2M)に懸濁した。0 で、臭化メチルマグネシウム(3.0Mのジエチルエーテル溶液、11.0当量)を滴加した。混合物を0 でさらに6時間攪拌した後、0 で、飽和NH₄Clでクエンチした。混合物をEtOAcで2回抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取HPLC(50-65%のACN/水、TFAモード)で精製して、4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-フェニル-2-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(20%)のTFA塩を灰色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.46(s, 6H) 5.21(br. s., 1H) 7.09(s, 1H) 7.60-7.70(m, 5H) 8.01-8.07(m, 4H) 8.24(s, 1H) 11.50(s, 1H)。ESI-MS: m/z 441.2(M+H)⁺。

【0711】

実施例 2 4 5 : N-(2-エチル-7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(231)

【化 3 1 2】



231

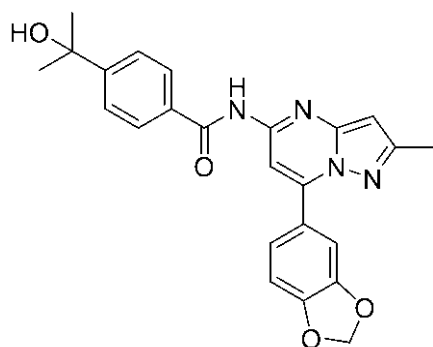
N-(7-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2H、75mg、0.21mmol)およびモルホリン(36mg、0.42mmol)を2mLのマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルにNMP(2mL)を添加し、その後、混合物を、マイクロ波中、120で30分間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をブラインとEtOAcとの間に分配した。水層をEtOAcでもう1度抽出し、合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をエーテルおよびEtOAcからの再結晶により精製して、表題化合物(43mg、50%収率)をオフホワイト色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 10.87(s, 2H), 8.05-7.92(m, 2H), 7.59(d, J=8.6Hz, 2H), 7.36(s, 1H), 6.19(s, 1H), 5.18(s, 1H), 3.91-3.79(m, 4H), 3.77-3.69(m, 4H), 2.74(q, J=7.6Hz, 2H), 1.45(s, 6H), 1.35-1.23(m, 3H)。ESI-MS: m/z 410(M+H)⁺。

【0712】

実施例 2 4 6 : N-(7-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-2-メチルピ

ラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(232)

【化313】



232

10

2Nの Na_2CO_3 (0.2M)、ジオキサン(0.1M)、およびDMF(0.5M)中のN-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、0.07g、1.0当量)、およびベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルボロン酸(2.0当量)および $\text{PdCl}_2(\text{dppf})/\text{DCM}$ (0.10当量)を、マイクロ波中、120℃で10分間加熱した。室温に冷却した後、混合物に水およびEtOAcを添加し、EtOAcで2回抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させた。次に、溶媒を真空中で除去し、粗混合物を分取HPLC(40-55%のACN/水、TFAモード)で精製して、表題化合物のTFA塩を得た。これをEtOAc洗浄によりさらに精製し、濾過して、表題化合物232(8%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 1.46(s, 6H) 2.41(s, 3H) 5.19(s, 1H) 6.18(s, 2H) 6.37(s, 1H) 7.17(d, $J=8.34\text{ Hz}$, 1H) 7.58-7.64(m, 3H) 7.70(d, $J=1.52\text{ Hz}$, 1H) 7.94(s, 1H) 8.01(d, $J=8.59\text{ Hz}$, 2H) 11.16(s, 1H)。ESI-MS: m/z 431.2($\text{M}+\text{H}$)⁺。

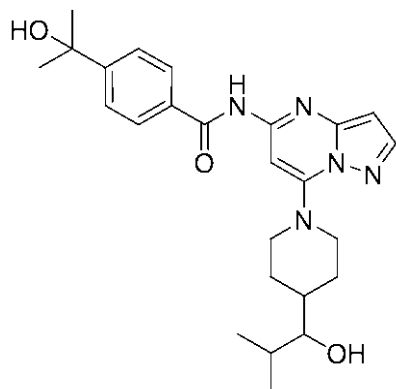
20

【0713】

実施例247: N-(7-(4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(233)

30

【化314】



233

40

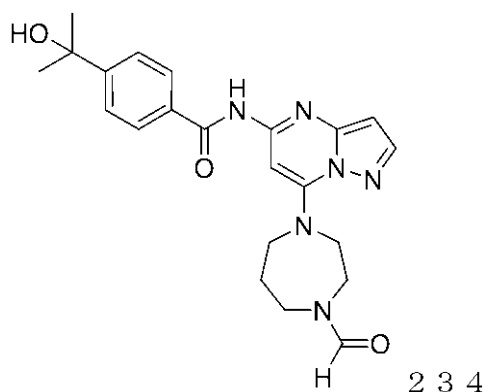
N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D、200mg、0.604mmol)および2-メチル-1-(ピペリジン-4-イル)プロパン-1-オール(142mg、0.604mmol)のジオキサン(6mL)溶液を85℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC、5-95%(MeCN/ H_2O 勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題

50

化合物が黄色固体 (59 mg、23%) として得られた。¹H NMR (メタノール-*d*₄) : 7.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.92-7.97 (m, 2H), 7.61-7.69 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.32 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.93-3.14 (m, 3H), 2.02 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 1.58-1.89 (m, 5H), 1.57 (s, 6H), 0.96 (dd, 6H)。ESI-MS: m/z 452.0 (M+H)⁺。
【0714】

実施例 248 : N-(7-(4-ホルミル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (234)

【化315】



N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (2D、200 mg、0.604 mmol) および 1,4-ジアゼパン-1-カルボアルデヒド (116 mg、0.906 mmol) のジオキサン (6 mL) 溶液を 85 で一晩攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴の DMSO とメタノールとで希釈し、その後、分取 HPLC、5-95% (MeCN/H₂O 勾配 + 0.01% TFA) で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が黄色固体 (127.7 mg、50%) として得られた。¹H NMR (メタノール-*d*₄) : 8.12 (s, 1H), 7.89-7.99 (m, 3H), 7.63-7.69 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.24-6.29 (m, 1H), 4.43 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.32-4.37 (m, 1H), 4.09 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.98-4.04 (m, 1H), 3.78 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.60-3.71 (m, 2H), 2.13-2.22 (m, 1H), 2.06 (t, 1H), 1.56 (s, 6H)。ESI-MS: m/z 423.1 (M+H)⁺。
【0715】

実施例 249 : N-(7-(4-アセチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (235)

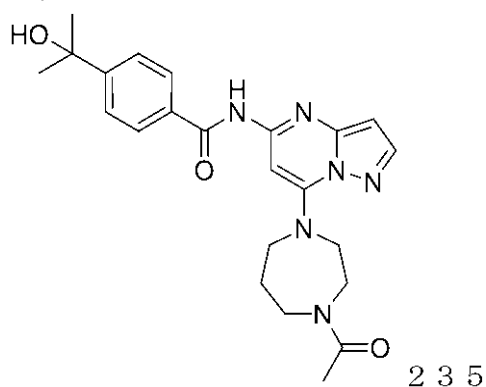
10

20

30

40

【化316】

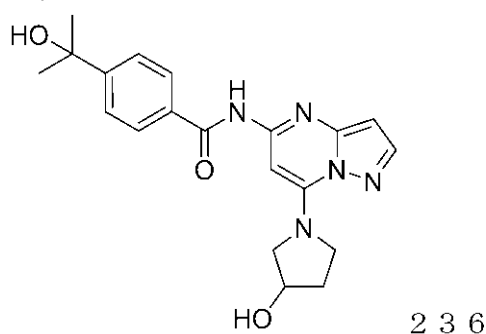


N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D、200mg、0.604mmol)および1-(1,4-ジアゼパン-1-イル)エタノン(130mg、0.906mmol)のジオキサン(6mL)溶液を85で一晩攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC、5-95%(MeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物を白色固体(182.5mg、70%)として得た。¹H NMR(メタノール-d₄) : 7.89-7.99(m, 6H), 7.62-7.68(m, 4H), 7.34(d, J=8.6Hz, 2H), 6.26(t, J=2.3Hz, 2H), 4.47(t, J=5.7Hz, 2H), 4.18-4.30(m, 2H), 4.05(dt, J=16.2, 6.0Hz, 4H), 3.82(dt, J=11.6, 5.8Hz, 4H), 3.67(dt, J=8.7, 6.0Hz, 4H), 2.19(t, J=5.9Hz, 2H), 2.13(s, 3H), 2.03-2.11(m, 2H), 1.90(s, 3H), 1.56(s, 12H)。ESI-MS: m/z 437.1(M+H)⁺。

【0716】

実施例250 : 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(236)

【化317】

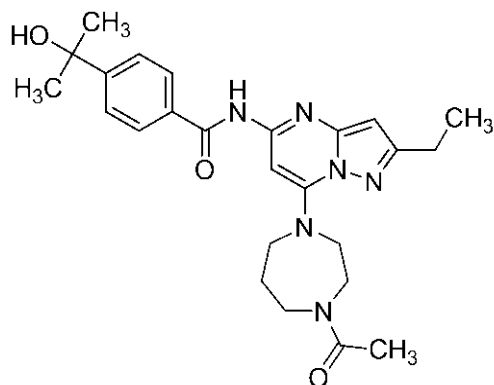


N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D、200mg、0.604mmol)およびピロリジン-3-オール(80mg、0.906mmol)のジオキサン(6mL)溶液を85で一晩攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC、5-95%(MeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物を白色固体(52.5mg、23%)として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) : 10.63(s, 1H), 7.82-8.10(m, 3H), 7.58(d, 2H), 7.05(s, 1H), 6.17(d, J=2.3Hz, 1H), 5.17(s, 1H), 5.10(d, J=3.3Hz, 1H), 4.43(br.s., 1H), 3.87-4.13(m, 4H), 1.87-2.12(m, 2H), 1.45(s, 6H)。ESI-MS: m/z 382.0(M+H)⁺。

【0717】

実施例 251 : N-(7-(4-アセチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(237)

【化318】



237

10

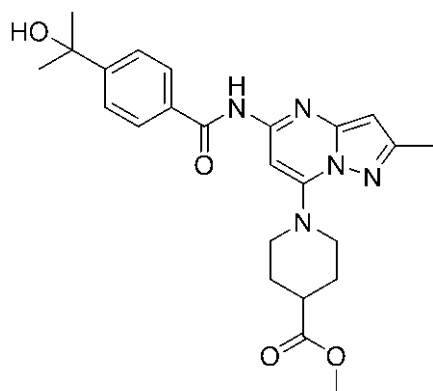
N-(7-クロロ-2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2H、75mg、0.21mmol)およびN-アセチルホモピペラジン(59mg、0.42mmol)を2mLのマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルにNMP(2mL)を添加し、その後、混合物を、マイクロ波中、120 で30分間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をブラインとEtOAcとの間に分配した。水層をEtOAcでもう1度抽出し、合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をエーテルおよびEtOAcからの再結晶により精製して、表題化合物(50mg、51%収率)をオフホワイト色固体として得た。ESI-MS : m/z 465 (M+H)⁺。

20

【0718】

実施例 252 : メチル1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート(238)

【化319】



238

30

DMF(0.1M)中のN-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、0.05g、1.0当量)およびメチルピペリジン-4-カルボキシレート(2.0当量)を80 に2時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、粗混合物を分取HPLC(30-45%のACN/水、TFAモード)で精製して表題化合物238(61%)のTFA塩を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.44(s, 6H) 1.70-1.84(m, 2H) 2.01(d, J=13.14Hz, 2H) 2.36(s, 3H) 2.69-2.78(m, 1H) 3.10-3.23(m, 2H) 3.64(s, 3H) 4.30-4.40(m, 2H) 6.14(s, 1H) 7.34(s, 1H) 7

40

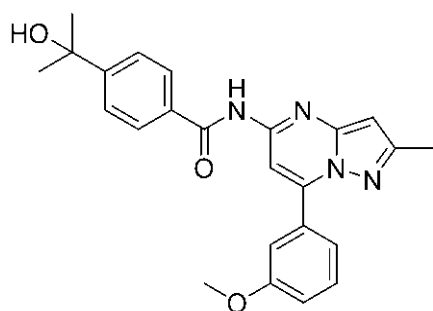
50

. 55-7.63 (m, 2H) 7.93-8.02 (m, 2H) 10.82 (s, 1H)。
ESI-MS: m/z 452.2 (M+H)⁺。

【0719】

実施例 253: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-メトキシフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(239)

【化320】



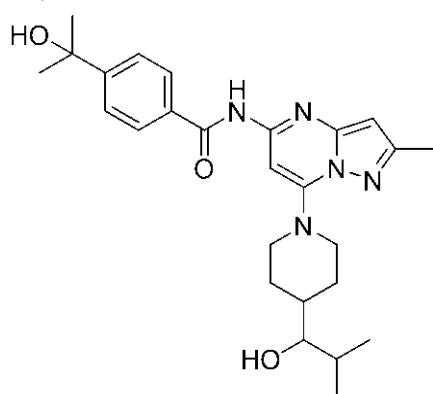
239

2NのNa₂CO₃(0.2M)、ジオキサン(0.1M)、およびDMF(0.5M)中のN-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、0.07g、1.0当量)、3-メトキシフェニルボロン酸(2.0当量)、およびPdCl₂(dppf)/DCM(0.10当量)を、マイクロ波中、120 で10分間加熱した。室温に冷却した後、混合物に水およびEtOAcを添加し、EtOAcで2回抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させた。次に、溶媒を真空中で除去し、粗混合物を分取HPLC(50-50%のACN/水、TFAモード)で精製して表題化合物のTFA塩を得た。これをEtOAc洗浄によりさらに精製し、濾過して、表題化合物239(24%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.45(s, 6H) 2.40(s, 3H) 3.85(s, 3H) 5.19(s, 1H) 6.39(s, 1H) 7.21(ddd, J = 7.83, 2.65, 1.39 Hz, 1H) 7.50-7.67(m, 5H) 7.96(s, 1H) 8.01(d, J = 8.34 Hz, 2H) 11.19(s, 1H)。ESI-MS: m/z 417.2 (M+H)⁺。

【0720】

実施例 254: N-(7-(4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(240)

【化321】



240

DMF(0.1M)中のN-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(0.07g、1.0当量)および2-メチル-1-(ピペリジン-4-イル)プロパン-1-オール(2.0当量)を100 に1時間加熱した。次に、溶媒を真空中で除去し、粗混合物を分取HPLC(30-40%のACN/水、TFAモード)で精製して、表題化合物240(71%)のT

10

20

30

40

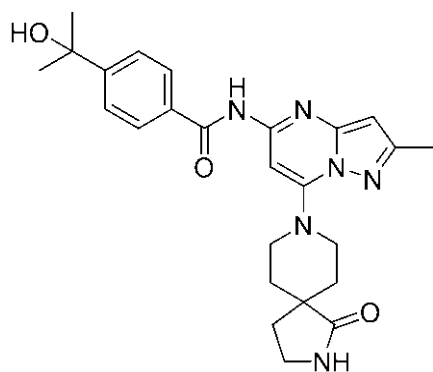
50

F A 塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm
 0.88 (dd, $J = 10.99, 6.69$ Hz, 6H) 1.45 (s, 6H) 1.47-1.76 (m, 5H) 1.90 (d, $J = 14.65$ Hz, 1H) 2.37 (s, 3H) 2.90-3.06 (m, 3H) 4.51 (t, $J = 16.04$ Hz, 2H) 6.14 (s, 1H) 7.30 (s, 1H) 7.54-7.63 (m, 2H) 7.93-8.03 (m, 2H) 10.81 (s, 1H)。ESI-MS: m/z 466.3 (M+H) $^+$ 。

【0721】

実施例 255: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(241)

【化322】



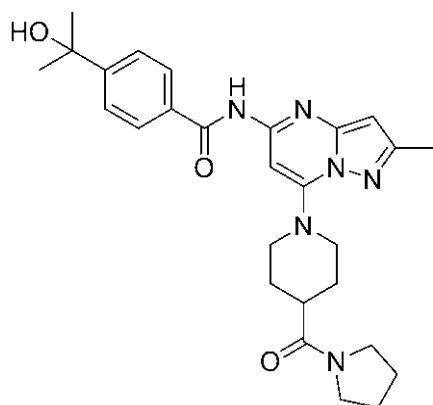
241

DMF (0.1 M) 中の N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (2 F、0.05 g、1.0 当量) および 2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩 (2.0 当量) に Et_3N (6.0 当量) を添加した。混合物を 80 に 2.5 時間加熱した。次に、溶媒を真空中で除去し、粗混合物を分取 HPLC (20-35% の ACN / 水、TFA モード) で精製して、表題化合物 241 (85%) の TFA 塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.45 (s, 6H) 1.56 (d, $J = 13.64$ Hz, 2H) 1.84-1.94 (m, 2H) 2.08 (t, $J = 6.82$ Hz, 2H) 2.38 (s, 3H) 3.23 (t, $J = 6.82$ Hz, 2H) 3.31 (t, $J = 12.00$ Hz, 2H) 4.34 (ddd, $J = 12.76, 3.54, 3.41$ Hz, 2H) 6.16 (s, 1H) 7.35 (s, 1H) 7.57-7.62 (m, 2H) 7.67 (s, 1H) 7.96-8.01 (m, 2H) 10.85 (s, 1H)。ESI-MS: m/z 463.2 (M+H) $^+$ 。

【0722】

実施例 256: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(242)

【化323】



242

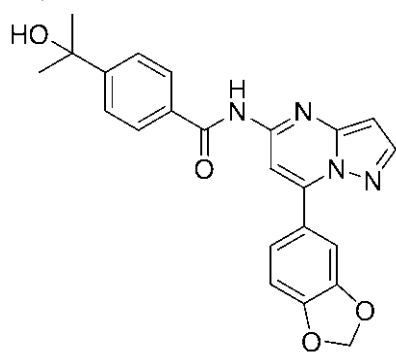
DMF (0.1 M) 中の N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (2 F、0.05 g、1.0 当量) およびピペリジン-4-イル(ピロリジン-1-イル)メタノンニトレート (2.0 当量) に Et₃N (6.0 当量) を添加した。混合物を 80 に 2 時間加熱した。次に、混合物に水および EtOAc を添加し、EtOAc で 2 回抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させた。次に、溶媒を真空中で除去し、粗混合物を分取 HPLC (20-60% の ACN / 水、TFA モード) で精製して、表題化合物 242 (48%) の TFA 塩を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.45 (s, 6H) 1.72-1.84 (m, 5H) 1.90 (t, J = 6.57 Hz, 3H) 2.37 (s, 3H) 2.77-2.86 (m, 1H) 3.08-3.19 (m, 2H) 3.29 (t, J = 6.82 Hz, 2H) 3.54 (t, J = 6.69 Hz, 2H) 4.49 (d, J = 13.14 Hz, 2H) 6.15 (s, 1H) 7.34 (s, 1H) 7.56-7.62 (m, 2H) 7.95-8.02 (m, 2H) 10.83 (s, 1H)。ESI-MS: m/z 491.3 (M+H)⁺。

10

【0723】

実施例 257: N-(7-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (243)

【化324】



243

20

N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (2 D、200 mg、0.604 mmol)、ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルボロン酸 (200 mg、1.21 mmol)、および [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (35 mg、48 μmol) の (2:1) 1,4-ジオキサン / 飽和水性 NaHCO₃ (2 mL の 1,4-ジオキサンおよび 1 mL の飽和水性 NaHCO₃) 懸濁液を 2 mL のマイクロ波反応容器中に調製し、密封した反応容器を 100 に 20 分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、メタノールで希釈し、濾過し、分取 HPLC、5-95% (MeCN / H₂O 勾配 + 0.01% TFA) で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が緑色固体 (119 mg、47%) として得られた。¹H NMR (DMSO-d₆) : 11.23 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.94-8.10 (m, 3H), 7.72 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.57-7.67 (m, 3H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 5.20 (s, 1H), 1.46 (s, 6H)。ESI-MS: m/z 417.0 (M+H)⁺。

30

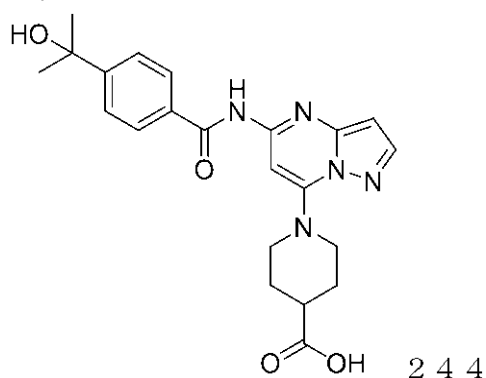
40

【0724】

実施例 258: 1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 [TFA 塩] (244)

)

【化 3 2 5】



10

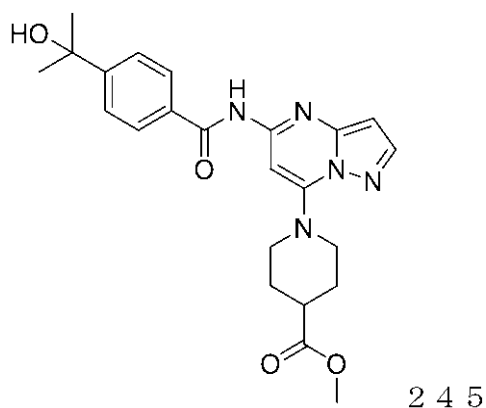
N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D、500mg、1.51mmol)およびピペリジン-4-カルボン酸(390mg、3.02mmol)のジオキサン(15mL)溶液を85で一晩攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC、30-40%(MeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(59mg、50%)として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 10.89(s, 1H), 8.09(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.00(d, 2H), 7.60(d, 2H), 7.42(s, 1H), 6.35(d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.30-4.39(m, 2H), 3.20(td, J = 11.7, 1.6 Hz, 2H), 2.57-2.69(m, 1H), 1.97-2.07(m, 2H), 1.70-1.83(m, 2H), 1.45(s, 6H)。ESI-MS : m/z 424.0 (M+H)⁺。

20

【0725】

実施例 259 : メチル 1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-4-カルボキシレート(245)

【化 3 2 6】



30

N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D、500mg、1.51mmol)およびメチルピペリジン-4-カルボキシレート(390mg、3.05mmol)のジオキサン(15mL)溶液を100で一晩攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC、30-40%(MeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が黄色固体(75mg、28%)として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 10.89(s, 1H), 8.09(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.00(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.60(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.44(s, 1H), 6.35(d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.18(s, 1H), 4.29-4.44(m, 2H), 3.65(s, 3H), 3.17(d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.67-2.82(m, 1

40

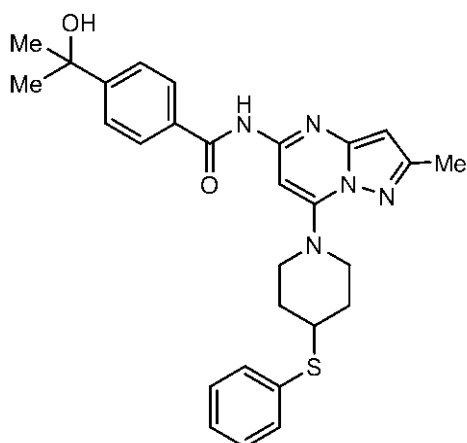
50

H), 1.98-2.11 (m, 2H), 1.70-1.88 (m, 2H), 1.46 (s, 6H)。ESI-MS: m/z 438.0 (M+H)⁺。

【0726】

実施例260: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-(フェニルチオ)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(246)

【化327】



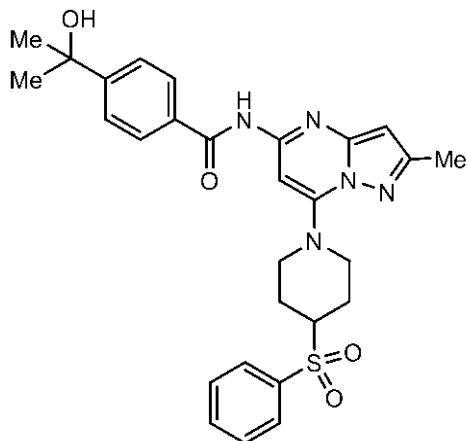
246

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、86mg、0.25mmol)、4-(フェニルチオ)ピペリジン塩酸塩(128mg、0.50mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(116mg、0.90mmol)のDMF(1mL)溶液を100で2時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC(55-55%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(82.0mg、65%)として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆): 10.83(s, 1H), 7.99(d, J=8.6Hz, 2H), 7.60(d, J=8.3Hz, 2H), 7.47(d, 2H), 7.33-7.42(m, 3H), 7.26-7.33(m, 1H), 6.15(s, 1H), 4.33(d, J=12.6Hz, 2H), 3.27(t, J=10.9Hz, 2H), 2.37(s, 3H), 2.03-2.18(m, 2H), 1.63-1.79(m, 2H), 1.46(s, 6H)。ESI-MS: m/z 502.3 (M+H)⁺。

【0727】

実施例261: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-(フェニルスルホニル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(247)

【化328】



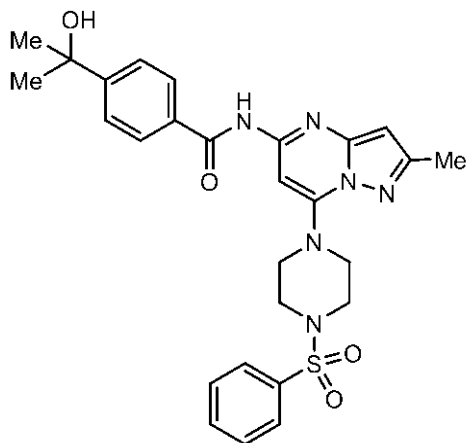
247

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、86mg、0.25mmol)、4-(フェニルスルホニル)ピペリジン塩酸塩(145mg、0.50mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(116mg、0.90mmol)のDMF(1.0mL)溶液を100で2時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC(40-55%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(97.2mg、73%)として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 10.90(s, 1H), 7.99(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.89-7.95(m, 2H), 7.78-7.85(m, 1H), 7.68-7.76(m, 2H), 7.60(d, 2H), 7.28(s, 1H), 6.18(s, 1H), 4.53(d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.69(tt, J = 11.8, 3.7 Hz, 1H), 3.00-3.11(m, 2H), 2.37(s, 3H), 2.04(d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.75(qd, J = 12.3, 3.8 Hz, 2H), 1.45(s, 6H)。ESI-MS : m/z 534.2 (M+H)⁺。

【0728】

実施例262 : 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-(フェニルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(248)

【化329】



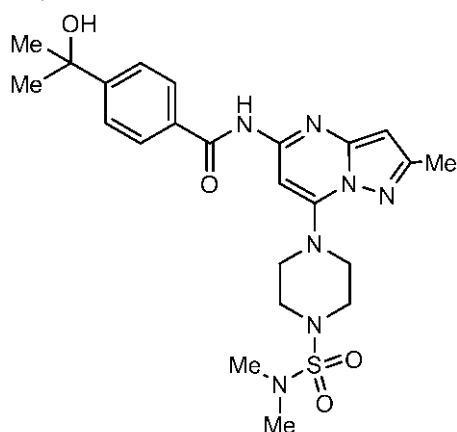
248

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、86mg、0.25mmol)および1-(フェニルスルホニル)ピペラジン(170mg、0.75mmol)のDMF(1.0mL)溶液を100で2時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC(40-65%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(103.0mg、77%)として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 10.88(s, 1H), 7.98(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.81-7.85(m, 2H), 7.75-7.80(m, 1H), 7.68-7.74(m, 2H), 7.59(d, 2H), 7.30(s, 1H), 6.16(s, 1H), 3.76-3.81(m, 4H), 3.09-3.18(m, 4H), 2.34(s, 3H), 1.45(s, 6H)。ESI-MS : m/z 535.0 (M+H)⁺。

【0729】

実施例263 : N-(7-(4-(N,N-ジメチルスルファモイル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(249)

【化330】



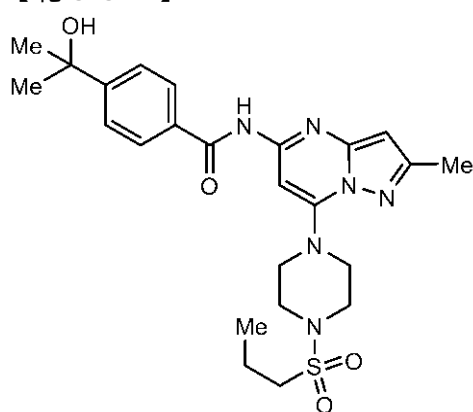
249

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシピロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、86mg、0.25mmol)およびN,N-ジメチルピペラジン-1-スルホンアミド(145mg、0.75mmol)のDMF(1.0mL)溶液を100で2時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC(35-60%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(101.3mg、81%)として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 10.90(s, 1H), 8.00(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.60(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.36(s, 1H), 6.20(s, 1H), 3.79-3.82(m, 4H), 3.39-3.48(m, 4H), 3.07-3.16(m, 2H), 2.39(s, 3H), 1.66-1.82(m, 2H), 1.45(s, 6H), 1.01(t, 3H)。ESI-MS: m/z 502.3(M+H)⁺。

【0730】

実施例264: 4-(2-ヒドロキシピロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-(プロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(250)

【化331】



250

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシピロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、86mg、0.25mmol)、1-(プロピルスルホニル)ピペラジン塩酸塩(144mg、0.75mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(116mg、0.90mmol)のDMF(1.0mL)溶液を100で2時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC(40-55%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(111.6mg、89%)として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 10.87(s, 1H), 7.99(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61(d, J = 8.6 Hz

10

20

30

40

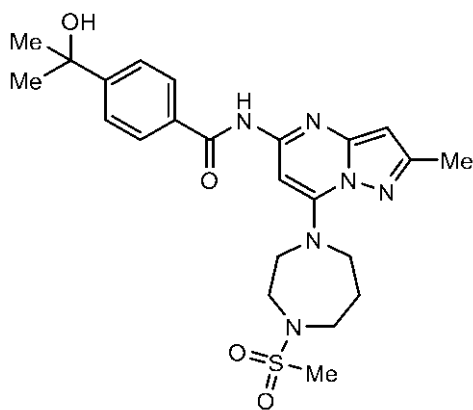
50

, 2 H), 7.16 (s, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 4.32 (t, J = 5.3 Hz, 2 H), 4.00 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.53 (t, J = 5.3 Hz, 2 H), 3.36-3.45 (m, 2 H), 2.90 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 1.95-2.15 (m, 2 H), 1.45 (s, 6 H)。ESI-MS: m/z 501.3 (M+H)⁺。

【0731】

実施例 265: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-(メチルスルホニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(251)

【化332】

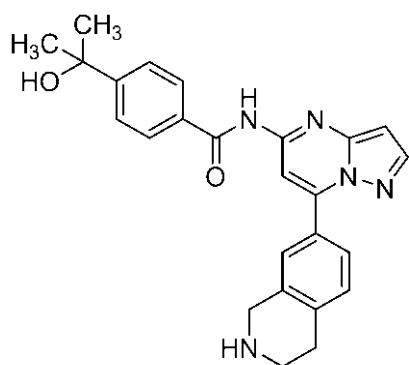


N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、86 mg、0.25 mmol)、1-(メチルスルホニル)-1,4-ジアゼパン塩酸塩(107 mg、0.50 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(116 mg、0.90 mmol)のDMF(1.0 mL)溶液を100 で2時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC(30-30%のMeCN/H₂O 勾配+0.01% TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(93.0 mg、76%)として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 10.87 (s, 1 H), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.16 (s, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 4.32 (t, J = 5.3 Hz, 2 H), 4.00 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.53 (t, J = 5.3 Hz, 2 H), 3.36-3.45 (m, 2 H), 2.90 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 1.95-2.15 (m, 2 H), 1.45 (s, 6 H)。ESI-MS: m/z 487.3 (M+H)⁺。

【0732】

実施例 266: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド、トリフルオロ酢酸塩(252)

【化333】



工程 A : N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D、75mg、0.23mmol)、2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルボロン酸(79mg、0.28mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)(8mg、11 μ mol)を2mLのマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルに、1,4-ジオキサン(1.5mL)および飽和水性NaHCO₃(0.75mL)を添加して、懸濁液を得た。次に、混合物を、マイクロ波中、100℃で30分間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をブラインとEtOAcとの間に分配した。水層をEtOAcでもう1度抽出し、合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物tert-ブチル7-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレートをさらに精製することなく次の工程で使用した。

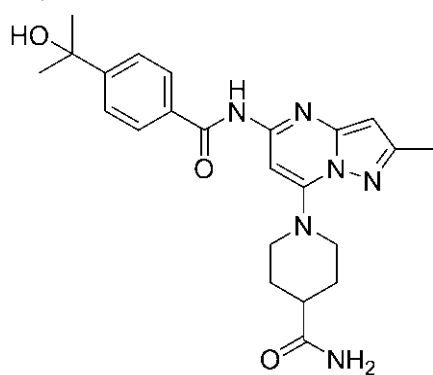
【0733】

工程 B : 工程 A からの tert-ブチル7-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレートをCH₂Cl₂(2mL)に溶解した。次に、トリフルオロ酢酸(2mL)を0℃で添加した。混合物をその温度で30分間攪拌した後、真空中で濃縮した。残りのトリフルオロ酢酸をトルエンで2回共沸除去した。次に、残渣をアセトニトリルに溶解し、その後、分取HPLC(20-30%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製して、表題化合物を白色粉末(50mg、41%収率)として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ = 11.30(s, 1H), 9.14(br. s., 2H), 8.21(d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 8.05-8.01(m, 2H), 8.00-7.95(m, 1H), 7.65-7.60(m, 2H), 7.50(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.60(d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.47-4.40(m, 2H), 3.47(br. s., 2H), 3.13(t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.46(s, 6H)。

【0734】

実施例 267 : 1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド(253)

【化334】



253

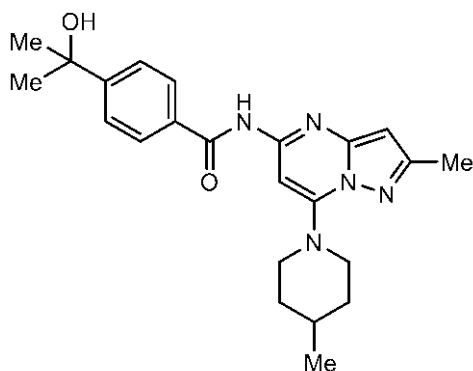
DMF(0.1M)中のN-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、0.05g、1.0当量)およびピペリジン-4-カルボキサミド(2.0当量)を100℃に1時間加熱した。次に、溶媒を真空中で除去し、粗混合物を分取HPLC(5-50%のACN/水、TFAモード)で精製して、表題化合物253(46%)のTFA塩を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.45(s, 6H) 1.69-1.83(m, 2H) 1.84-1.94(m, 2H) 2.38(s, 3H) 2.40-2.47(m, 1H) 3.03-3.14(m, 2H) 4.45(d, J = 12.50

6.3 Hz, 2H) 6.15 (s, 1H) 6.86 (s, 1H) 7.34 (s, 1H) 7.36 (br. s., 1H) 7.57-7.62 (m, 2H) 7.96-8.01 (m, 2H) 10.83 (s, 1H)。ESI-MS: m/z 437.2 (M+H)⁺。

【0735】

実施例 268: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-メチルピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(254)

【化335】



10

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、86 mg、0.25 mmol)および4-メチルピリジン(77 mg、0.75 mmol)のDMF(1.0 mL)溶液を100で2時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC(45-45%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(88.6 mg、87%)として得られた。融点(154.0-158.0)。¹H NMR(DMSO-d₆): 10.85 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.46 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.98-3.10 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.78 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.61-1.74 (m, 1H), 1.46 (s, 6H), 1.28-1.39 (m, 2H), 0.98 (d, 3H)。ESI-MS: m/z 408.3 (M+H)⁺。

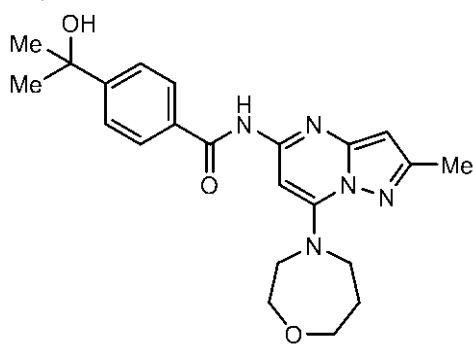
20

30

【0736】

実施例 269: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(1,4-オキサゼパン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(255)

【化336】



40

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、86 mg、0.25 mmol)、1-(プロピルスルホニル)-ピペラジン塩酸塩(144 mg、0.75 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(116 mg、0.90 mmol)のDMF(1.0

50

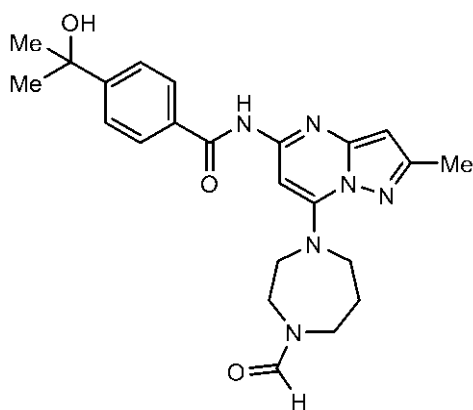
mL) 溶液を 100 で 2 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴の DMSO とメタノールとで希釈し、その後、分取 HPLC (30-30% の MeCN / H₂O 勾配 + 0.01% TFA) で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体 (111.6 mg、89%) として得られた。¹H NMR (DMSO-d₆) : 10.87 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.27 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.79-3.85 (m, 2H), 3.72-3.78 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.05 (quin, J = 5.8 Hz, 2H), 1.46 (s, 6H)。ESI-MS : m/z 410.3 (M + H)⁺。

10

【0737】

実施例 270 : N-(7-(4-ホルミル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(256)

【化337】



256

20

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、86 mg、0.25 mmol)および1,4-ジアゼパン-1-カルボアルデヒド(97 mg、0.75 mmol)のDMF(1.0 mL)溶液を100 で2時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC(25-35%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(84.4 mg、77%)として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 10.86 (s, 1H), [1:1の回転異性体比: 8.09 (s, 1H); 7.93 (s, 1H)], 7.98 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.25-4.39 (m, 3H), 3.55-3.71 (m, 4H), 3.46-3.54 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.97-2.09 (m, 1H), 1.86-1.97 (m, 1H), 1.45 (s, 6H)。ESI-MS : m/z 437.3 (M + H)⁺。

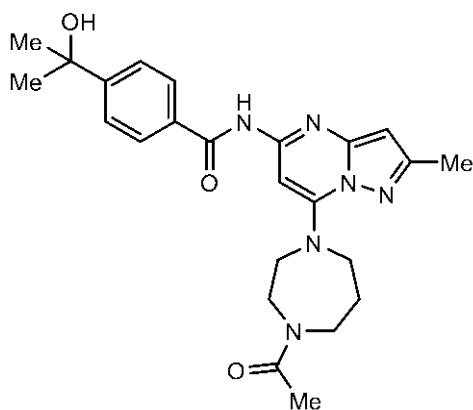
30

【0738】

実施例 271 : N-(7-(4-アセチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(257)

40

【化338】



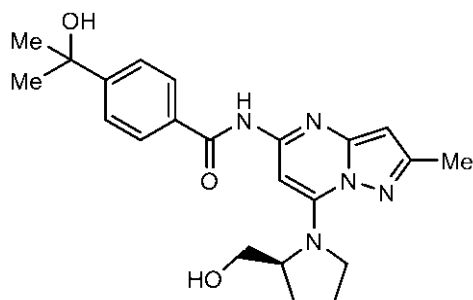
257

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、86mg、0.25mmol)および1-(1,4-ジアゼパン-1-イル)エタノン(101mg、0.75mmol)のDMF(1.0mL)溶液を100で2時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC(25-40%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(87.7mg、78%)として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) [1:1の回転異性体比: 10.93(s, 1H); 10.91(s, 1H)], 7.99(d, J=8.3Hz, 2H), 7.62(dd, 2H), [1:1の回転異性体比: 7.13(s, 1H); 7.07(s, 1H)], [1:1の回転異性体比: 6.19(s, 1H); 6.18(s, 1H)], [1:1の回転異性体比: 4.37(t, J=5.6Hz, 2H); 4.20(t, J=5.4Hz, 2H)], [1:1の回転異性体比: 4.03(t, J=5.6Hz, 2H); 3.97(t, J=5.9Hz, 2H)], 3.63-3.78(m, 2H), [1:1の回転異性体比: 3.58(t, J=5.9Hz, 2H); 3.52(t, J=5.8Hz, 2H)], 2.37(s, 3H), [1:1の回転異性体比: 2.03-2.11(m, 2H); 1.94(4重線, J=5.9Hz, 2H)], [1:1の回転異性体比: 2.02(s, 3H); 1.89(s, 3H)], 1.46(s, 6H)。ESI-MS: m/z 451.3(M+H)⁺。

【0739】

実施例272: (S)-N-(7-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(258)

【化339】



258

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、86mg、0.25mmol)および(S)-ピロリジン-2-イルメタノール(78mg、0.75mmol)のDMF(1.0mL)溶液を100で2時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC(25-25%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(82.8mg、81%)として得られた。融点(167.0~197.7)。¹H

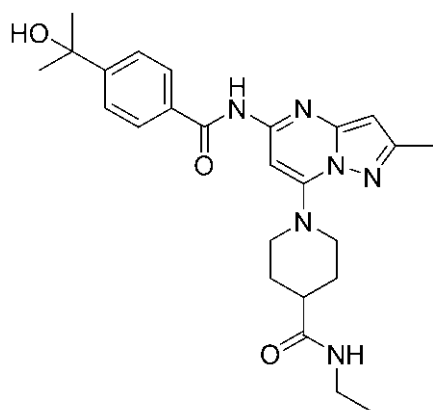
NMR (DMSO- d_6) : 11.06 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.01 (br. s., 1H), 3.99 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.77-3.92 (m, 1H), 3.55-3.62 (m, 1H), 3.49 (dd, $J = 10.9, 6.6$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.02-2.18 (m, 3H), 1.88-2.00 (m, 1H), 1.46 (s, 6H)。ESI-MS: m/z 410.3 (M+H)⁺。

【0740】

実施例 273 : N-エチル-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド(259)

10

【化340】



259

20

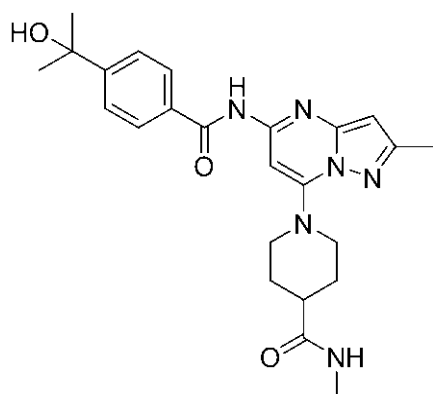
DMF (0.1M) 中の N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、0.05g、1.0当量)および N-エチルピペリジン-4-カルボキサミド(2.0当量)を 100 に 7 時間加熱した。次に、溶媒を真空中で除去し、粗混合物を分取 HPLC (20-40% の ACN/水、TFA モード) で精製して、表題化合物の TFA 塩を得た。これを EtOAc 洗浄によりさらに精製し、濾過して、表題化合物 259 (42%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.03 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H) 1.46 (s, 6H) 1.71-1.91 (m, 4H) 2.38 (s, 3H) 2.41-2.48 (m, 1H) 3.00-3.17 (m, 4H) 4.47 (d, $J = 14.40$ Hz, 2H) 6.15 (s, 1H) 7.36 (s, 1H) 7.57-7.64 (m, 2H) 7.88 (t, $J = 5.31$ Hz, 1H) 7.99 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H) 10.83 (s, 1H)。ESI-MS: m/z 465.3 (M+H)⁺。

30

【0741】

実施例 274 : 1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド(260)

【化341】



260

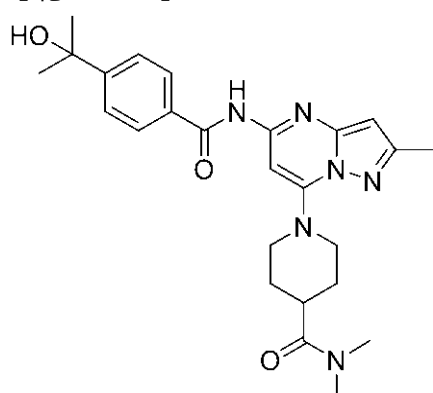
DMF (0.1 M) 中の N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (2 F、0.05 g、1.0 当量) および N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド (2.0 当量) を 100 に 6 時間加熱した。次に、さらに 2.0 当量の N-メチルピペリジン-4-カルボキサミドを添加し、100 に 4 時間加熱した。次に、溶媒を真空中で除去し、粗混合物を分取 HPLC (20-35% の ACN / 水、TFA モード) で精製して、表題化合物の TFA 塩を得た。これを、MeOH、次いで EtOAc 洗浄によりさらに精製し、濾過して、表題化合物 (24%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

ppm 1.45 (s, 6H) 1.70-1.90 (m, 4H) 2.37 (s, 3H) 2.39-2.48 (m, 1H) 2.59 (d, J = 4.80 Hz, 3H) 3.08 (t, J = 11.24 Hz, 2H) 4.46 (d, J = 12.38 Hz, 2H) 6.15 (s, 1H) 7.33 (s, 1H) 7.56-7.63 (m, 2H) 7.83 (q, J = 4.46 Hz, 1H) 7.95-8.03 (m, 2H) 10.83 (s, 1H)。ESI-MS : m/z 451.2 (M+H)⁺。

【0742】

実施例 275 : 1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド (261)

【化342】



261

DMF (0.1 M) 中の N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (2 F、0.05 g、1.0 当量) および N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド塩酸塩 (2.0 当量) に Et₃N (6.0 当量) を添加した。混合物を 80 に 2 時間加熱した。次に、溶媒を真空中で除去し、粗混合物を分取 HPLC (20-40% の ACN / 水、TFA モード) で精製して、表題化合物 (85%) の TFA 塩を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

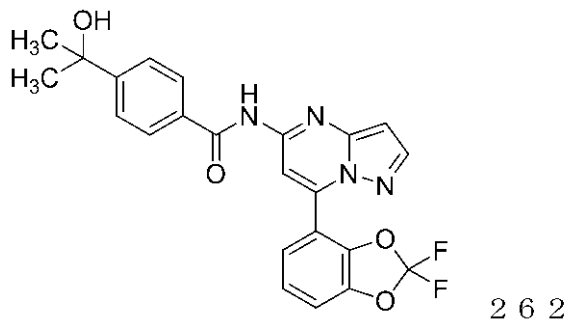
ppm 1.45 (s, 6H) 1.69-1.85 (m, 4H) 2.38 (s, 3H) 2.83 (s, 3H) 2.96-3.06 (m, 1H) 3

. 08 (s, 3H) 3.17 (td, J = 12.00, 2.78 Hz, 2H) 4.49 (d, J = 12.63 Hz, 2H) 6.16 (s, 1H) 7.31 (s, 1H) 7.60 (m, 2H) 7.99 (m, 2H) 10.86 (s, 1H)。ESI-MS: m/z 465.3 (M+H)⁺。

【0743】

実施例 276: N-(7-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(262)

【化343】



10

N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D、75 mg、0.23 mmol)、2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イルボロン酸(57 mg、0.28 mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)(8 mg、11 μmol)を2 mLのマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルに、1,4-ジオキサン(1.5 mL)および飽和水性NaHCO₃(0.75 mL)を添加して、懸濁液を得た。次に、混合物を、マイクロ波中、120 で20分間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をブラインとEtOAcとの間に分配した。水層をEtOAcでもう1度抽出し、合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLC(50-70%のMeCN/H₂O勾配+0.01% TFA)で精製して、表題化合物を白色粉末(62 mg、60%収率)として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) = 11.38 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.90 (dd, J = 1.0, 8.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 1.0, 8.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 1.46 (s, 6H)。ESI-MS: m/z 453.3 (M+H)⁺。

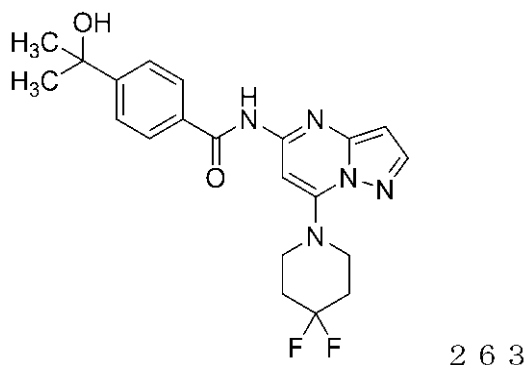
20

30

【0744】

実施例 277: N-(7-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(263)

【化344】



40

50

N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D、75mg、0.23mmol)および4,4-ジフルオロピペリジン、HCl塩(71mg、0.45mmol)を2mLのマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルにNMP(2ml)およびジイソプロピルエチルアミン(79 μ l、0.45mmol)を添加した、その後、混合物を、マイクロ波中、120で20分間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をシリンジフィルターで濾過し、その後、分取HPLC(30-70%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で直接精製した。合わせた画分を真空中で濃縮し、残渣を飽和NaHCO₃とEtOAcとの間に分配した。水層をEtOAcでもう1度抽出し、合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物を白色粉末(51mg、54%収率)として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 10.94(br.s., 1H), 8.12(br.s., 1H), 8.00(d, J=8.1Hz, 2H), 7.60(d, J=7.8Hz, 2H), 7.47(s, 1H), 6.38(br.s., 1H), 5.19(s, 1H), 3.88(br.s., 4H), 2.24(br.s., 4H), 1.46(br.s., 6H)。ESI-MS: m/z 416.4(M+H)⁺。

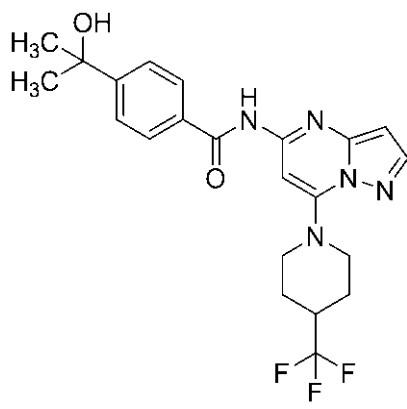
10

【0745】

実施例278: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(264)

20

【化345】



264

30

N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D、75mg、0.23mmol)および4-(トリフルオロメチル)ピペリジン、HCl塩(86mg、0.45mmol)を2mLのマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルにNMP(2ml)およびジイソプロピルエチルアミン(79 μ l、0.45mmol)を添加し、その後、混合物を、マイクロ波中、120で20分間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をシリンジフィルターで濾過し、その後、分取HPLC(30-70%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で直接精製した。合わせた画分を真空中で濃縮し、残渣を飽和NaHCO₃とEtOAcとの間に分配した。水層をEtOAcでもう1度抽出し、合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物を白色粉末(66mg、65%収率)として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 10.91(br.s., 1H), 8.10(br.s., 1H), 8.00(d, J=7.6Hz, 2H), 7.60(d, J=7.6Hz, 2H), 7.45(br.s., 1H), 6.36(br.s., 1H), 5.19(br.s., 1H), 4.55(br.s., 2H), 3.19-3.00(m, 2H), 2.72(br.s., 1H), 2.01(br.s., 1H), 1.71(br.s., 1H), 1.46(br.s., 6H)。ESI-MS: m/z 448.4(M+H)⁺。

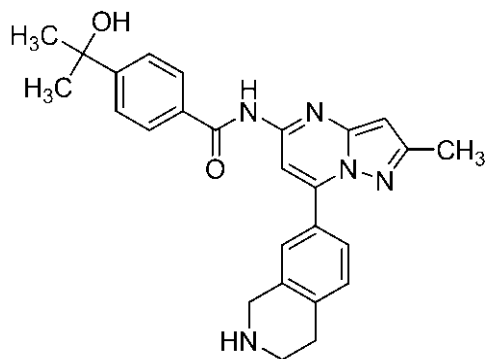
40

【0746】

50

実施例 279 : 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(265)

【化346】



265

工程 A : N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、120mg、0.348mmol)、2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルボロン酸(121mg、0.44mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)(13mg、17μmol)を2mLのマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルに、1,4-ジオキサン(2mL)および飽和水性NaHCO₃(1mL)を添加して、懸濁液を得た。次に、混合物を、マイクロ波中、120 で30分間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を飽和NaHCO₃とEtOAcとの間に分配した。水層をEtOAcでもう1度抽出し、合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物tert-ブチル7-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレートをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【0747】

工程 B : 工程 A からの tert-ブチル7-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレートをCH₂Cl₂(2mL)に溶解した。次に、トリフルオロ酢酸(1mL)を0 で添加した。混合物をこの温度で30分間攪拌した後、真空中で濃縮した。残りのトリフルオロ酢酸をトルエンで2回共沸除去した。次に、残渣をアセトニトリルに溶解し、その後、分取HPLC(20-35%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製して、表題化合物を白色粉末として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 11.22(s, 1H), 9.11(br. s., 2H), 8.01(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.99-7.89(m, 3H), 7.62(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.49(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.40(s, 1H), 4.43(br. s., 2H), 3.47(d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.16-3.07(m, 2H), 2.40(s, 3H), 1.46(s, 6H)。ESI-MS: m/z 442.2(M+H)⁺。

【0748】

実施例 280 : 1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド(266)

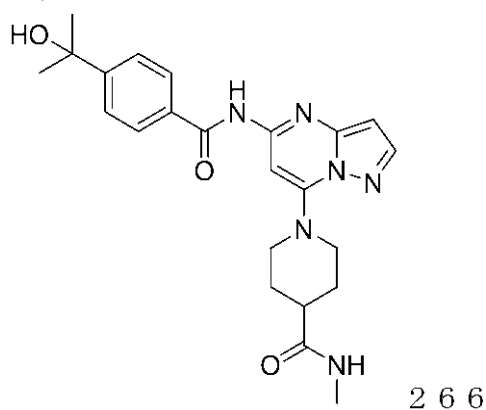
10

20

30

40

【化347】



10

1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-4-カルボン酸(化合物244、80mg、0.189mmol)、メチルアミン(33 μ L、0.378mmol)、EDCI(72mg、0.378mmol)、およびHOBT(13mg、0.094mmol)のDMF(4mL)溶液を室温で12時間攪拌した。LCMS解析で測定すると、反応は完了していた。反応混合物を酢酸エチルと水との間に分配し、分離した有機層をMg₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。分取HPLC、30-50%(MeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製すると、表題化合物が黄色油(45mg、55%)として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 10.90(s, 1H), 8.09(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.00(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.80-7.87(m, 1H), 7.60(d, 2H), 7.41(s, 1H), 6.35(d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.46(d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.10(td, J = 12.3, 2.8 Hz, 2H), 2.59(d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.71-1.90(m, 4H), 1.44(s, 6H)。ESI-MS: m/z 437.0(M+H)⁺。

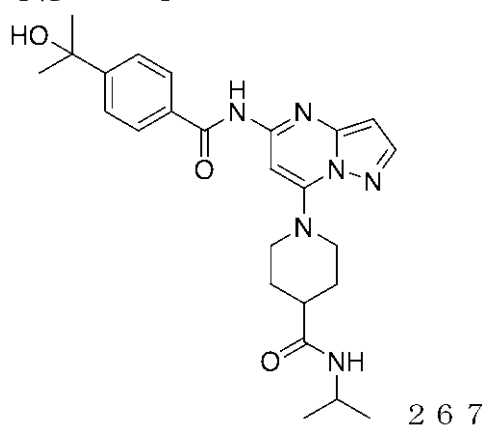
20

【0749】

実施例281: 1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-N-イソプロピルピペリジン-4-カルボキサミド(267)

30

【化348】



40

1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-4-カルボン酸(化合物244、80mg、0.189mmol)、イソプロピルアミン(22mg、0.378mmol)、EDCI(72mg、0.378mmol)、およびHOBT(13mg、0.095mmol)のDMF(4mL)溶液を室温で12時間攪拌した。LCMS解析で測定すると、反応は完了していた。反応混合物を酢酸エチルと水との間に分配し、分離した有機層をMg₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。分取HPLC、20-30%(MeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製すると、表題化合物が白色固体(7.3mg、8%)と

50

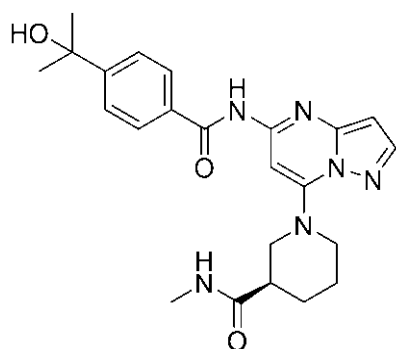
して得られた。 ^1H NMR (DMSO- d_6) : 10.88 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 6.34 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.43-4.50 (m, 3H), 3.84 (dd, $J = 14.3, 6.4$ Hz, 2H), 3.07 (br. s., 2H), 1.73-1.87 (m, 4H), 1.45 (s, 6H), 1.05 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。ESI-MS: m/z 465.0 (M+H) $^+$ 。

【0750】

実施例 282 : (R)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-N-メチルピペリジン-3-カルボキサミド(268)

10

【化349】



268

20

(R)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-3-カルボン酸(化合物84、100mg、0.236mmol)、メチルアミン(15mg、0.472mmol)、EDCI(90mg、0.472mmol)、およびHOBT(16mg、0.118mmol)のDMF(4.22mL)溶液を室温で12時間攪拌した。LCMS解析で測定すると、反応は完了していた。反応混合物を酢酸エチルと水との間に分配し、分離した有機層を Mg_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。分取HPLC、20-40%(MeCN/ H_2O 勾配+0.01%TFA)で精製すると、表題化合物が黄色固体(56mg、53%)として得られた。 ^1H NMR (DMSO- d_6) : 10.90 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.55-7.65 (m, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.36 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.35 (br. s., 3H), 3.25 (dd, $J = 12.3, 10.7$ Hz, 1H), 3.05 (br. s., 1H), 2.55-2.64 (m, 3H), 1.93 (br. s., 1H), 1.79-1.88 (m, 1H), 1.73 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 1.45 (s, 6H)。ESI-MS: m/z 437.0 (M+H) $^+$ 。

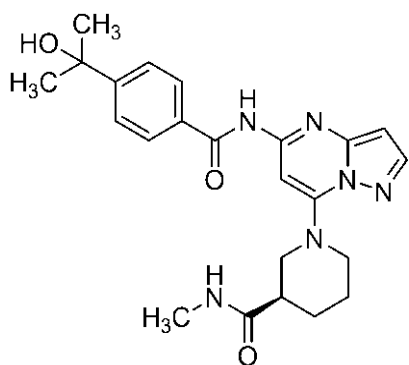
30

【0751】

実施例 283 : (R)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-N-メチルピペリジン-3-カルボキサミド(269)

40

【化350】



269

10

N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D、437mg、1.3mmol)および(R)-N-メチルピペリジン-3-カルボキサミド、トリフルオロ酢酸塩(585mg、2.2mmol)を2mLのマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルにNMP(6mL)およびジイソプロピルエチルアミン(0.67mL、3.85mmol)を添加し、その後、混合物を、マイクロ波中、100 で15分間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をシリンジフィルターで濾過し、その後、分取HPLC(25-50%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で直接精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色粉末(510mg、88%収率)として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 10.96(br.s., 1H), 8.11(br.s., 1H), 8.00(d, J=8.1Hz, 3H), 7.61(d, J=8.1Hz, 2H), 7.35(s, 1H), 6.39(br.s., 1H), 4.48-4.25(m, 2H), 3.29(t, J=11.1Hz, 1H), 3.08(br.s., 1H), 2.61(s, 3H), 2.60(m, 1H), 2.08(s, 1H), 1.94(br.s., 1H), 1.83(br.s., 1H), 1.73(br.s., 2H), 1.46(s, 6H)。ESI-MS:m/z 437.4(M+H)⁺。

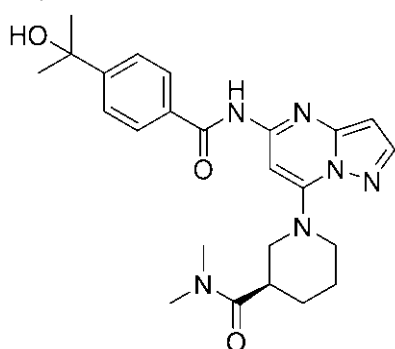
20

【0752】

実施例284:(R)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-3-カルボキサミド(270)

30

【化351】



270

40

(R)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-3-カルボン酸(化合物84、100mg、0.236mmol)、ジメチルアミン(236μL、0.472mmol)、EDCI(90mg、0.472mmol)、およびHOBT(16mg、0.118mmol)のDMF(4mL)溶液を室温で12時間撹拌した。LCMS解析で測定すると、反応は完了していた。反応混合物を酢酸エチルと水との間に分配し、分離した有機層をMg₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。分取HPLC、20-40%(MeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製すると、表題化合物が白色固体(71mg、6

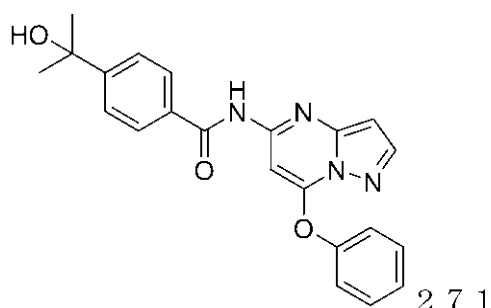
50

9%)として得られた。 ^1H NMR (DMSO- d_6) : 10.91 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.95-8.03 (m, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.55 (br. s., 1H), 4.35 (br. s., 1H), 2.97-3.18 (m, 6H), 2.83 (s, 3H), 1.57-2.01 (m, 4H), 1.45 (s, 6H)。ESI-MS: m/z 451.0 ($M+H$) $^+$ 。

【0753】

実施例 285 : 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-フェノキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(271)

【化352】

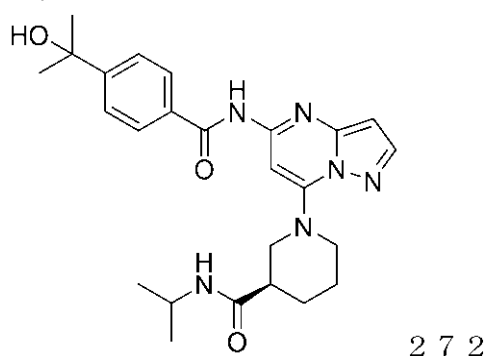


N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D、100mg、0.302mmol)およびナトリウムフェノキシド(70mg、605mmol)のNMP(3mL)溶液を室温で一晩撹拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC、40-50%(MeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(44mg、37%)として得られた。 ^1H NMR (DMSO- d_6) : 11.11 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.41-7.68 (m, 7H), 7.17 (s, 1H), 6.51 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.94 (br. s., 1H), 1.43 (s, 6H)。ESI-MS: m/z 389.0 ($M+H$) $^+$ 。

【0754】

実施例 286 : (R)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド(272)

【化353】



(R)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-3-カルボン酸(化合物84、100mg、0.236mmol)、イソプロピルアミン(14mg、0.236mmol)、EDCI(90mg、0.472mmol)、およびHOBT(16mg、0.118mmol)のDMF(4mL)溶液を室温で12時間撹拌した。LCMS解析で測定すると、反応は完了していた。反応混合物を酢酸エチルと水との間に分配し、分離した有機層をMg

10

20

30

40

50

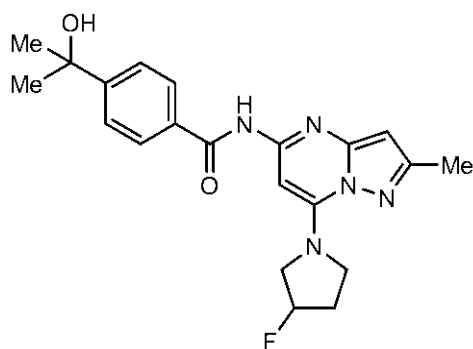
2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。分取HPLC、25-35% (MeCN / H_2O 勾配 + 0.01% TFA) で精製すると、表題化合物が白色固体 (43 mg、39%) として得られた。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : 10.92 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 2.3\text{ Hz}$, 1H), 7.97-8.04 (m, 2H), 7.92 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.55-7.66 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.37 (d, $J = 2.3\text{ Hz}$, 1H), 4.26 (t, $J = 12.4\text{ Hz}$, 2H), 3.84 (dq, $J = 13.8, 6.7\text{ Hz}$, 1H), 3.36 (dd, $J = 12.4, 10.4\text{ Hz}$, 1H), 2.98-3.14 (m, 1H), 2.53-2.58 (m, 1H), 1.67-2.01 (m, 4H), 1.39-1.51 (m, 6H), 1.05 (t, $J = 6.2\text{ Hz}$, 6H)。ESI-MS: m/z 465.0 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

10

【0755】

実施例 287: N-(7-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(273)

【化354】



273

20

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(274、86 mg、0.25 mmol)、3-フルオロピロリジン塩酸塩(63 mg、0.75 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(116 mg、0.90 mmol)のDMF(1.0 mL)溶液を100で2時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC(30-30%のMeCN / H_2O 勾配 + 0.01% TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(73.5 mg、74%)として得られた。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : 10.82 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.61 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.50 (d, $J = 52.0\text{ Hz}$, 1H), 4.05-4.45 (m, 3H), 3.86-3.96 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.33 (m, 1H), 2.11-2.24 (m, 1H), 1.45 (s, 6H)。ESI-MS: m/z 398.3 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

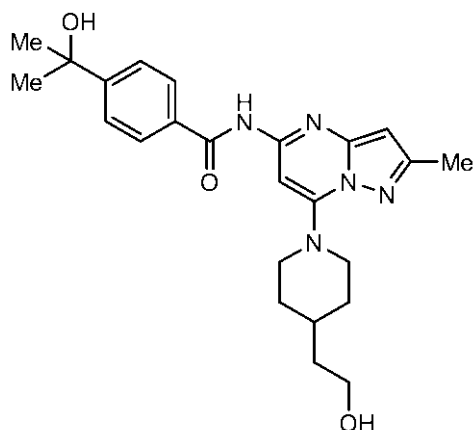
30

【0756】

実施例 288: N-(7-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(274)

40

【化355】



274

10

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシシクロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、86mg、0.25mmol)および2-(ピペリジン-4-イル)エタノール(100mg、0.75mmol)のDMF(1.0mL)溶液を100で2時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC(30-35%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(63.9mg、58%)として得られた。融点(234.0~234.1)。¹H NMR(DMSO-d₆) : 10.93(s, 1H), 8.00(d, J=8.6Hz, 2H), 7.61(d, J=8.6Hz, 2H), 7.20(s, 1H), 6.20(s, 1H), 4.51(d, J=12.6Hz, 2H), 3.50(t, J=6.4Hz, 2H), 3.07(t, J=11.5Hz, 2H), 2.38(s, 3H), 1.84(d, J=12.9Hz, 2H), 1.68-1.81(m, 1H), 1.46(s, 6H), 1.41-1.45(m, 2H), 1.29-1.41(m, 2H)。ESI-MS : m/z 438.3(M+H)⁺。

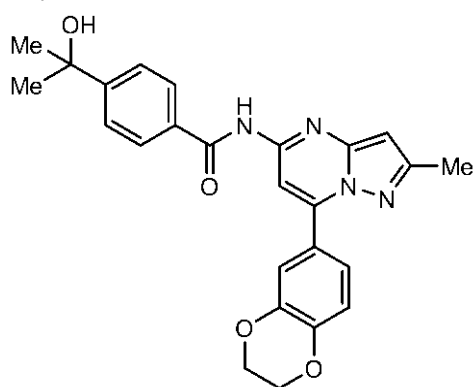
20

【0757】

実施例289 : N-(7-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシシクロパン-2-イル)ベンズアミド(275)

30

【化356】



275

40

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシシクロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、60mg、0.174mmol)、2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イルボロン酸(41mg、0.226mmol)、および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(7mg、9.5μmol)の(2:1)1,4-ジオキサン/飽和水性NaHCO₃(0.58mLの1,4-ジオキサンおよび0.29mLの飽和水性NaHCO₃)懸濁液を10mLのマイクロ波反応容器中に調製し、密封した反応容器を、CE

50

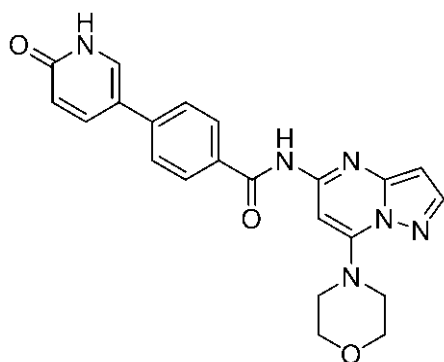
Mマイクロ波反応器中で、110 に10分間加温した。反応混合物を室温に冷却し、メタノールで希釈し、濾過し、分取HPLC(55-65%(MeCN/H₂O勾配+0.01%TFA))で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が黄色固体(57.2mg、74%)として得られた。融点(99.5~99.6)。¹H NMR(DMSO-d₆) : 11.14(s, 1H), 8.02(d, J=8.6Hz, 2H), 7.95(s, 1H), 7.75(d, J=2.3Hz, 1H), 7.61(d, J=8.3Hz, 2H), 7.57(dd, J=8.5, 2.1Hz, 1H), 7.10(d, J=8.6Hz, 1H), 6.36(s, 1H), 4.31-4.40(m, 4H), 2.41(s, 3H), 1.46(s, 6H)。ESI-MS: m/z 445.2(M+H)⁺。

10

【0758】

実施例290: N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンズアミド(276)

【化357】



276

20

4-ブromo-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(9B、100mg、0.25mmol)、6-ヒドロキシピリジン-3-ボロン酸ピナコールエステル(63mg、0.29mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)(9.1mg、12μmol)を2mLのマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルに、1,4-ジオキサン(1.4mL)および飽和水性NaHCO₃(0.7mL)を添加して、懸濁液を得た。次に、混合物を、マイクロ波中、120 で30分間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をシリンジフィルターで濾過し、その後、分取HPLC(20-50%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で直接精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色粉末(68mg、66%収率)として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 11.02(s, 1H), 8.20-8.04(m, 3H), 7.96(dd, J=2.8, 9.6Hz, 1H), 7.90(d, J=2.8Hz, 1H), 7.77-7.72(m, 2H), 7.42(s, 1H), 6.46(d, J=9.6Hz, 1H), 6.38(d, J=2.3Hz, 1H), 3.89-3.82(m, 4H), 3.77-3.72(m, 4H)。ESI-MS: m/z 417.4(M+H)⁺。

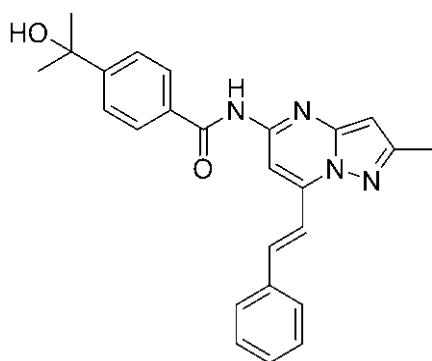
30

40

【0759】

実施例(291): (E)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-スチリルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(277)

【化358】



277

10

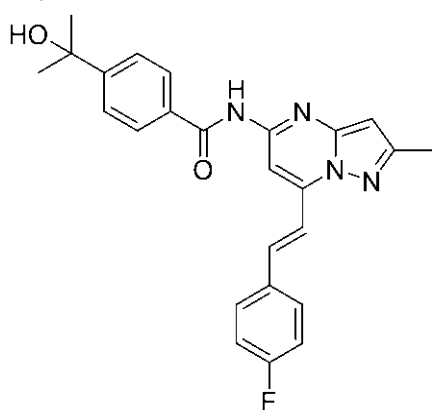
2 Nの Na_2CO_3 (0.2 M)、ジオキササン (0.1 M)、およびDMF (0.5 M) 中のN-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (2 F、0.05 g、1.0当量) および(E)-スチリルボロン酸 (2.0当量) および $\text{PdCl}_2(\text{dppf})/\text{DCM}$ (0.10当量) を、マイクロ波中、120 で10分間加熱した。室温に冷却した後、混合物に水およびEtOAcを添加し、EtOAcで2回抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させた。次に、溶媒を真空中で除去し、粗混合物を分取HPLC (50-60%のACN/水、TFAモード) で精製して、表題化合物 (24%) のTFA塩を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 1.46 (br. s., 6 H) 2.41 (br. s., 3 H) 5.21 (br. s., 1 H) 6.36 (br. s., 1 H) 7.39-7.56 (m, 3 H) 7.62 (d, $J = 8.34$ Hz, 2 H) 7.73-7.89 (m, 3 H) 8.03 (d, $J = 7.07$ Hz, 2 H) 8.14-8.29 (m, 2 H) 11.11 (br. s., 1 H)。ESI-MS: m/z 413.2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

20

【0760】

実施例 292: (E)-N-(7-(4-フルオロスチリル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (278)

【化359】



278

30

2 Nの Na_2CO_3 (0.2 M)、ジオキササン (0.1 M)、およびDMF (0.5 M) 中のN-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (2 F、0.05 g、1.0当量) および(E)-4-フルオロスチリルボロン酸 (2.0当量) および $\text{PdCl}_2(\text{dppf})/\text{DCM}$ (0.10当量) を、マイクロ波中、120 で10分間加熱した。室温に冷却した後、混合物に水およびEtOAcを添加し、EtOAcで2回抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させた。次に、溶媒を真空中で除去し、粗混合物を分取HPLC (60-65%のACN/水、TFAモード) で精製して、表題化合物 (48%) のTFA塩を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 1.46 (

40

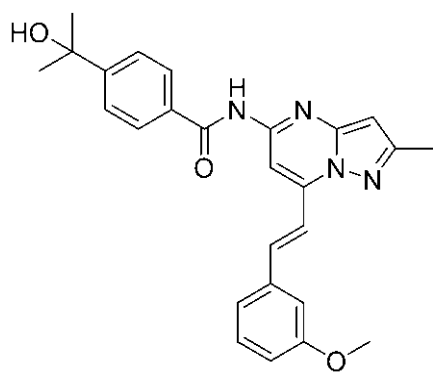
50

s, 6 H) 2.47 (s, 3 H) 6.36 (d, J = 0.51 Hz, 1 H) 7.27-7.35 (m, 2 H) 7.57-7.65 (m, 2 H) 7.75 (d, J = 16.42 Hz, 1 H) 7.86-7.93 (m, 2 H) 8.00-8.06 (m, 2 H) 8.16 (s, 1 H) 8.23 (d, J = 16.42 Hz, 1 H) 11.11 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 431.2 (M+H)⁺。

【0761】

実施例 293: (E)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(3-メトキシスチリル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(279)

【化360】



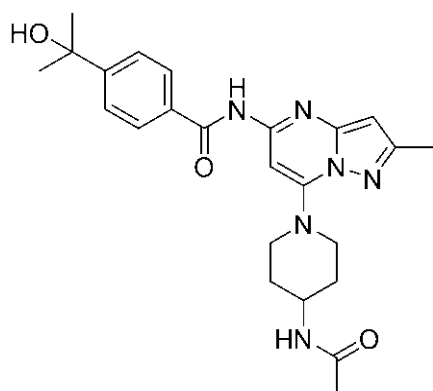
279

2 NのNa₂CO₃(0.2 M)、ジオキサン(0.1 M)、およびDMF(0.5 M)中のN-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2 F、0.05 g、1.0当量)および(E)-3-メトキシスチリルポロン酸(2.0当量)およびPdCl₂(dppf)/DCM(0.10当量)を、マイクロ波中、120 で10分間加熱した。室温に冷却した後、混合物に水およびEtOAcを添加し、EtOAcで2回抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥した。次に、溶媒を真空中で除去し、粗混合物を分取HPLC(60-65%のACN/水、TFAモード)で精製して、表題化合物(39%)のTFA塩を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.46 (s, 6 H) 2.48 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 5.20 (s, 1 H) 6.37 (s, 1 H) 6.98-7.03 (m, 1 H) 7.39 (d, J = 4.80 Hz, 3 H) 7.59-7.64 (m, 2 H) 7.80 (d, J = 16.42 Hz, 1 H) 8.01-8.06 (m, 2 H) 8.17 (s, 1 H) 8.24 (d, J = 16.42 Hz, 1 H) 11.12 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 443.2 (M+H)⁺。

【0762】

実施例 294: N-(7-(4-アセトアミドピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(280)

【化361】



280

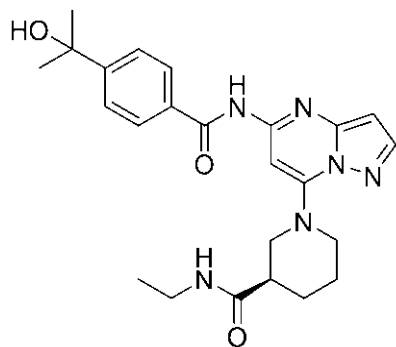
DMF (0.1 M) 中の N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (2 F、0.07 g、1.0 当量) および N-(ピペリジン-4-イル)アセトアミド (2.0 当量) を 100 に 1 時間加熱した。次に、溶媒を真空中で除去し、粗混合物を分取 HPLC (20-30% の ACN / 水、TFA モード) で精製して、表題化合物 (65%) の TFA 塩を白色固体として得た。融点 (214.6 ~ 214.7)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.45 (s, 6 H) 1.51-1.64 (m, 2 H) 1.82 (s, 3 H) 1.91 (d, J = 15.92 Hz, 2 H) 2.38 (s, 3 H) 3.23 (t, J = 10.99 Hz, 2 H) 3.81-3.98 (m, 1 H) 4.36 (d, J = 13.14 Hz, 2 H) 6.16 (s, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.60 (d, J = 8.59 Hz, 2 H) 7.92 (d, J = 7.58 Hz, 1 H) 7.99 (d, J = 8.84 Hz, 2 H) 10.86 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 451.2 (M+H)⁺。

10

【0763】

実施例 295: (R)-N-エチル-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド (281)

【化362】



281

20

(R)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-3-カルボン酸 (化合物 84、100 mg、0.236 mmol)、エチルアミン (11 mg、0.236 mmol)、EDCI (90 mg、0.472 mmol)、および HOBT (16 mg、0.118 mmol) の DMF (4 mL) 溶液を室温で 12 時間攪拌した。LCMS 解析で測定すると、反応は完了していた。反応混合物を酢酸エチルと水との間に分配し、分離した有機層を Mg₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。分取 HPLC、25-35% (MeCN / H₂O 勾配 + 0.01% TFA) で精製すると、表題化合物が白色固体 (8.8 mg、8%) として得られた。融点 (227.8-228.7)。¹H NMR (DMSO-d₆) : 10.89 (s, 1 H), 8.10 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.05 (t, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.56-7.65 (m, 2 H), 7.41 (s, 1 H), 6.36 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 4.31 (br. s., 2 H), 3.29 (dd, J = 12.0, 10.5 Hz, 2 H), 2.93-3.17 (m, 4 H), 1.92 (br. s., 1 H), 1.77-1.87 (m, 1 H), 1.73 (br. s., 2 H), 1.45 (s, 6 H), 1.02 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。ESI-MS: m/z 451.0 (M+H)⁺。

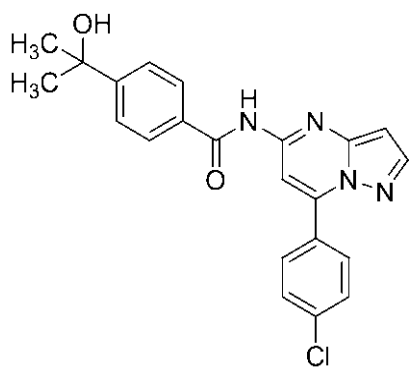
30

40

【0764】

実施例 296: N-(7-(4-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (282)

【化363】



282

10

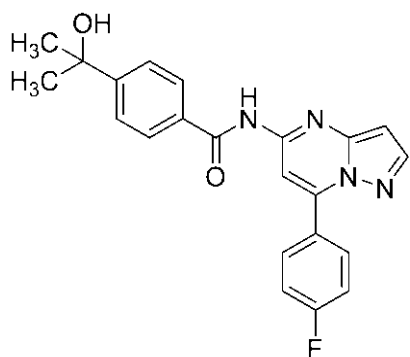
N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D、75mg、0.23mmol)、4-クロロフェニルボロン酸(43mg、0.27mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)(8mg、11μmol)を2mLのマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルに、1,4-ジオキサン(1mL)、および飽和水性NaHCO₃(0.75mL)を添加して、懸濁液を得た。次に、混合物を、マイクロ波中、120℃で30分間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をブラインとEtOAcとの間に分配した。水層をEtOAcでもう1度抽出し、合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を分取HPLC(50-70%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を真空中で濃縮し、飽和NaHCO₃とEtOAcとの間に分配し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。Et₂Oで粉碎すると、表題化合物が明黄色固体として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 11.29(s, 1H), 8.21(d, J = 2.3Hz, 1H), 8.18-8.11(m, 2H), 8.08(s, 1H), 8.03(d, J = 8.6Hz, 2H), 7.76-7.67(m, 2H), 7.62(d, J = 8.3Hz, 2H), 6.60(d, J = 2.3Hz, 1H), 5.21(s, 1H), 1.46(s, 6H)。ESI-MS: m/z 407.3(M+H)⁺。

20

【0765】

実施例297: N-(7-(4-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(283)

【化364】



283

40

N-(7-(4-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D、75mg、0.23mmol)、4-フルオロフェニルボロン酸(38mg、0.27mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)(8mg、11μmol)を2mLのマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルに、1,4-ジオキサン(1mL)および飽和水性NaHCO₃(0.75mL)を添加して、懸濁液を得た。次に、混合物を、マイクロ波中、120℃で30分間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を

50

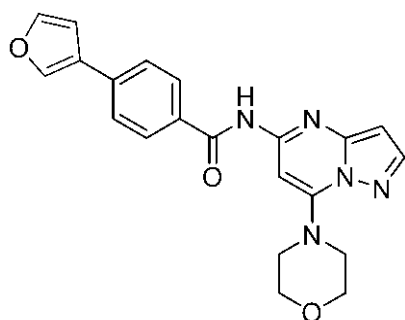
ブラインとEtOAcとの間に分配した。水層をEtOAcでもう1度抽出し、合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を分取HPLC(50-60%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を真空中で濃縮し、飽和NaHCO₃とEtOAcとの間に分配し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。Et₂Oで粉砕すると、表題化合物が明黄色固体として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 11.28(s, 1H), 8.31-8.13(m, 3H), 8.12-7.97(m, 3H), 7.62(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.56-7.42(m, 2H), 6.60(d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.20(s, 1H), 1.46(s, 6H)。ESI-MS: m/z 407.3 (M+H)⁺。

10

【0766】

実施例298: 4-(フラン-3-イル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(284)

【化365】



284

20

4-プロモ-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(9B、100mg、0.25mmol)、3-フランボロン酸(31mg、0.27mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)(4.5mg、6.2μmol)を2mLのマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルに、1,4-ジオキサン(1.5mL)および飽和水性NaHCO₃(0.75mL)を添加して、懸濁液を得た。次に、混合物を、マイクロ波中、120℃で30分間加熱した。室温に冷却した後、沈殿物をフリットガラス漏斗上に回収し、水およびジオキサンで洗浄して、分析的に純粋な表題化合物を黄色固体(15mg、15%)として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 11.01(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.10(d, J = 2.3 Hz, 2H), 8.08(s, 1H), 7.81-7.79(m, 2H), 7.78(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.11-7.08(m, 1H), 6.38(d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.88-3.83(m, 4H), 3.74(dd, J = 3.3, 5.6 Hz, 4H)。ESI-MS: m/z 390.3 (M+H)⁺。

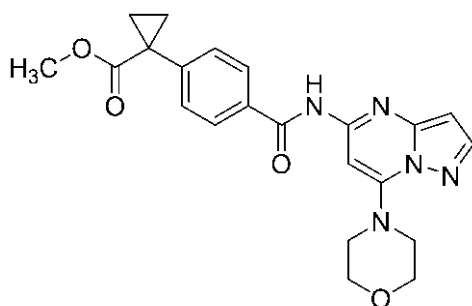
30

【0767】

実施例299: メチル1-(4-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)カルバモイル)フェニル)シクロプロパンカルボキシレート(285)

40

【化366】



285

50

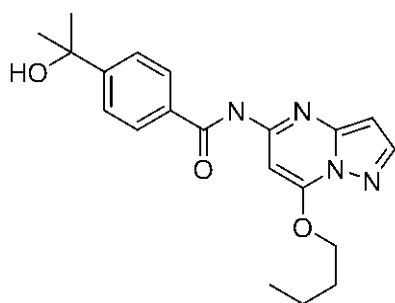
7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン(9A、110mg、0.50mmol)および4-(1-(メトキシカルボニル)シクロプロピル)安息香酸(110mg、0.50mmol)をピリジン(3ml)中で混合した。次に、TBTU(160mg、0.50mmol)を添加し、混合物を80℃に15時間加熱した。室温に冷却した後、さらなるTBTU(53mg、0.17mmol)を添加し、その後、さらに6時間加熱し続けた。室温に冷却した後、反応混合物を水でクエンチし、その後、真空中で濃縮乾固した。粗生成物を分取HPLC(35-55%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色粉末(72mg、35%収率)として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 11.00(s, 1H), 8.10(d, J = 2.3Hz, 1H), 7.99(d, J = 8.3Hz, 2H), 7.49(d, J = 8.3Hz, 2H), 7.41(s, 1H), 6.38(d, J = 2.3Hz, 1H), 3.88-3.82(m, 4H), 3.78-3.70(m, 4H), 3.57(s, 3H), 1.56-1.50(m, 2H), 1.30-1.24(m, 2H)。ESI-MS: m/z 422.4(M+H)⁺。

10

【0768】

実施例300: N-(7-ブトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(286)

【化367】



286

20

ナトリウム金属を無水ブタノール(5mL、54.6mmol)に0℃で添加した後、反応液を室温に上昇させた。すると、翌日、固体が沈殿した。無水ブタノール(5mL)中で、N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(100mg、0.302mmol)を撈拌する。前もって調製したナトリウムブトキシド(58mg、0.605mmol)を0℃で添加した後、室温に上昇させた。一晩撈拌した後、反応液の大部分が生成物に変わった。化合物のアミド結合が切断された、脱アミノ化が観察された。化合物を濾過し、分取HPLC、40-50%(MeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。29.1mgの白色固体(26%)が得られた。¹H NMR(DMSO-d₆): 11.08(s, 2H), 8.09(d, J = 2.3Hz, 2H), 8.01(d, J = 8.6Hz, 4H), 7.61(d, J = 8.6Hz, 4H), 7.54(s, 2H), 6.40(d, J = 2.0Hz, 2H), 5.19(s, 2H), 4.46(t, J = 6.4Hz, 4H), 1.79-1.98(m, 4H), 1.49-1.62(m, 4H), 1.46(s, 12H), 0.99(t, J = 7.5Hz, 3H)。ESI-MS: m/z 369.4(M+H)⁺。

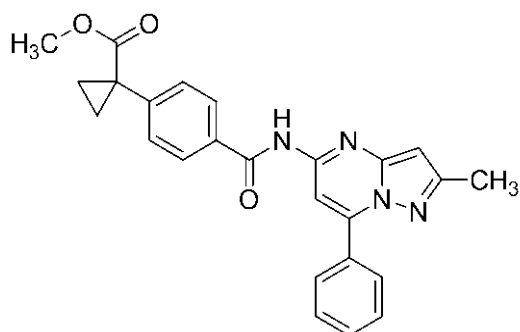
30

40

【0769】

実施例301: メチル1-(4-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)フェニル)シクロプロパンカルボキシレート(287)

【化368】



287

10

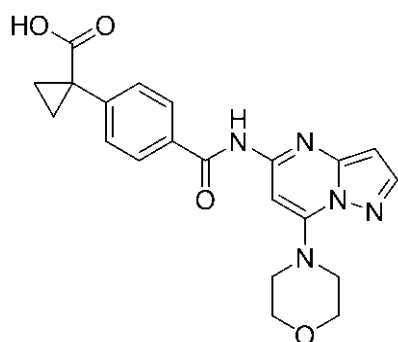
4-(1-(メトキシカルボニル)シクロプロピル)安息香酸(200mg、0.91mmol)を CH_2Cl_2 (5ml)に懸濁した。次に、0 で、塩化オキサリル(0.50ml、1.0mmol)を添加し、その後、DMFを2滴添加した。混合物を室温に加温した。2時間後、さらなる量の塩化オキサリル(0.15ml)を添加した。反応の完了後、ピリジン(5ml)中の2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン(10A、200mg、0.91mmol)を添加した。反応の完了後、水を添加し、揮発性物質を真空中で除去した。水性残渣をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を分取HPLC(65-80%のMeCN/ H_2O 勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が黄色粉末(96mg、24%収率)として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6) = 11.27(s, 1H), 8.08-8.04(m, 2H), 8.04-7.99(m, 2H), 7.96(s, 1H), 7.66-7.60(m, 3H), 7.52-7.48(m, 2H), 6.40(s, 1H), 3.57(s, 3H), 2.40(s, 3H), 1.56-1.50(m, 2H), 1.31-1.25(m, 2H)。ESI-MS: m/z 427.4(M+H)⁺。

20

【0770】

実施例302: 1-(4-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)フェニル)シクロプロパンカルボン酸(288)

【化369】



288

30

メチル1-(4-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)フェニル)シクロプロパンカルボキシレート(化合物441、31mg、0.07mmol)をメタノールに溶解した後、1NのNaOH溶液(1ml)を添加した。室温で8時間後、混合物を2NのHClでpH1に酸性化した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、分取HPLC(30-65%のMeCN/ H_2O 勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物(6.9mg、23%)が白色粉末として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6) = 12.67-12.24(m, 1H), 10.98(s, 1H), 8.10(d, J = 2.3Hz, 1H), 7.98(d, J = 8.3Hz, 2H), 7.47(d, J = 8.3Hz, 2H), 7.41(s, 1H), 6.37(d, J = 2.3Hz, 1H), 3.85(m, 2H), 3.74(m, 2H), 1.56-1.45(m, 2H), 1.26-1.17

40

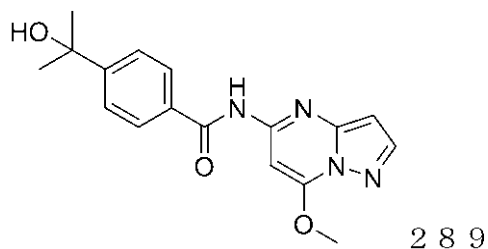
50

(m, 2H)。ESI-MS: m/z 408.4 (M+H)⁺。

【0771】

実施例 303: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(289)

【化370】



10

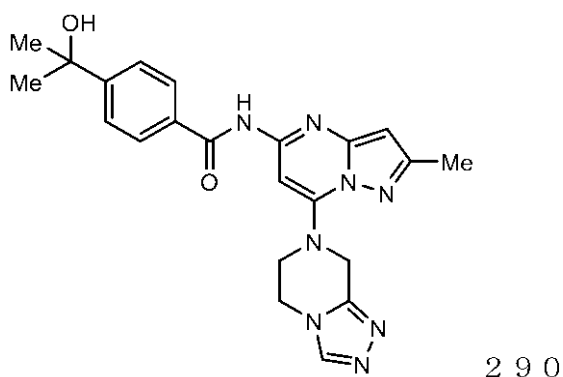
N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D、100mg、0.302mmol)およびナトリウムメトキシド(2Mのメタノール溶液から1.2mL、0.605mmol)のDMF(3mL)溶液を室温で一晩攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC、30-40%(MeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(3.4mg、6%)として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆): 11.10(s, 1H), 8.10(d, J=2.0Hz, 1H), 8.01-8.03(m, 1H), 7.98-8.01(m, 1H), 7.61(d, J=6.6Hz, 1H), 7.55(s, 1H), 6.41(d, J=2.3Hz, 1H), 5.19(s, 1H), 4.21(s, 3H), 1.46(s, 6H)。ESI-MS: m/z 327.3 (M+H)⁺。

20

【0772】

実施例 304: N-(7-(5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(290)

【化371】



30

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、86mg、0.25mmol)、5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン塩酸塩(80mg、0.50mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(116mg、0.90mmol)のDMF(1.0mL)溶液を100 で2時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC(20-45%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(71.4mg、66%)として得られた。ESI-MS: m/z 433.3 (M+H)⁺。

40

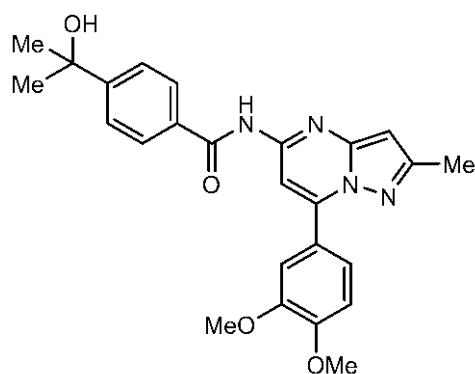
【0773】

実施例 305: N-(7-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(291)

50

)

【化372】



291

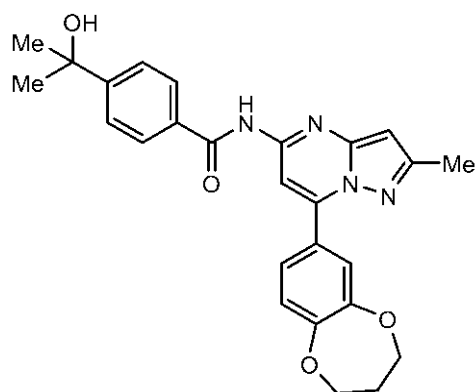
N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、60mg、0.174mmol)、3,4-ジメトキシフェニルボロン酸(41mg、0.226mmol)、および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(10mg、13.6μmol)の(2:1)1,4-ジオキサン/飽和水性NaHCO₃(0.58mLの1,4-ジオキサンおよび0.29mLの飽和水性NaHCO₃)懸濁液を10mLのマイクロ波反応容器中に調製し、密封した反応容器を、CEMマイクロ波反応器中で、110

に10分間加温した。反応混合物を室温に冷却し、メタノールで希釈し、濾過し、分取HPLC(45-45%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が黄色固体(27.8mg、36%)として得られた。ESI-MS:m/z 447.2(M+H)⁺。

【0774】

実施例306: N-(7-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-7-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(292)

【化373】



292

N-(7-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-7-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、60mg、0.174mmol)、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-7-イルボロン酸(49mg、0.226mmol)、および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(7mg、9.5μmol)の(2:1)1,4-ジオキサン/飽和水性NaHCO₃(0.58mLの1,4-ジオキサンおよび0.29mLの飽和水性NaHCO₃)の懸濁液を10mLのマイクロ波反応容器中に調製し、密封した反応容器を、CEMマイクロ波反応器中で、110

に10分間加温した。反応混合物を室温に冷却し、メタノールで希釈し、濾過し、分取HPLC(50-55%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が黄色固体(20.8mg、26%)として得られた。ESI-MS:m/z 459.2(

10

20

30

40

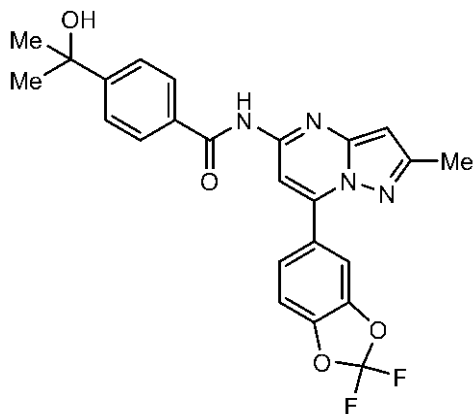
50

$M + H)^+$ 。

【0775】

実施例307：N-(7-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(293)

【化374】



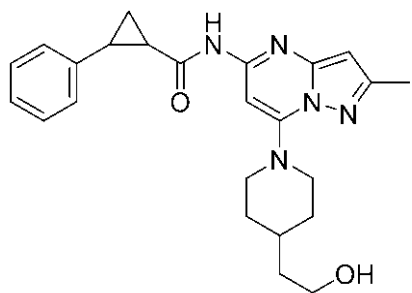
293

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、60mg、0.174mmol)、2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルボロン酸(46mg、0.226mmol)、および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(10mg、13.6μmol)の(2:1)1,4-ジオキサン/飽和水性NaHCO₃(0.58mLの1,4-ジオキサンおよび0.29mLの飽和水性NaHCO₃)の懸濁液を10mLのマイクロ波反応容器中に調製し、密封した反応容器を、CEMマイクロ波反応器中で、110℃に10分間加温した。反応混合物を室温に冷却し、メタノールで希釈し、濾過し、分取HPLC(60-75%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が黄色固体(31.4mg、39%)として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 11.21(s, 1H), 8.62(d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.26(d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.99-8.04(m, 3H), 7.93(d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.67(d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.61(d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.41(s, 1H), 5.20(s, 1H), 2.41(s, 3H), 1.46(s, 6H)。ESI-MS : m/z 467.2 (M + H)⁺。

【0776】

実施例308：N-(7-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド(294)

【化375】



294

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド(8C、200mg、0.612mmol)および2-(ピペリジン-4-イル)エタノール(158mg、1.2mmol)のNMP(1.85mL)溶液を100℃で一晩攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメ

10

20

30

40

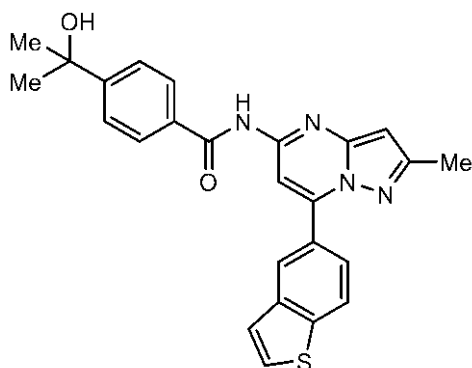
50

タノールとで希釈し、その後、分取HPLC、40-50% (MeCN/H₂O勾配+0.01% TFA) で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体 (9 mg、4%) として得られた。¹H NMR (メタノール-d₄) : 7.25-7.31 (m, 2H), 7.14-7.23 (m, 4H), 6.07 (s, 1H), 4.41 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.98 (td, J = 12.4, 2.4 Hz, 2H), 2.51 (ddd, J = 9.2, 6.4, 4.3 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.15-2.23 (m, 1H), 1.85 (br. s., 2H), 1.29-1.69 (m, 7H)。ESI-MS: m/z 420.0 (M+H)⁺。

【0777】

実施例309: N-(7-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(295)

【化376】



295

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、60 mg、0.174 mmol)、ベンゾ[b]チオフェン-5-イルボロン酸(40 mg、0.226 mmol)、および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(10 mg、13.6 μmol)の(2:1)1,4-ジオキサン/飽和水性NaHCO₃(0.58 mLの1,4-ジオキサンおよび0.29 mLの飽和水性NaHCO₃)懸濁液を10 mLのマイクロ波反応容器中に調製し、密封した反応容器を、CEMマイクロ波反応器中で、110 に10分間加温した。反応混合物を室温に冷却し、メタノールで希釈し、濾過し、分取HPLC(65-65%のMeCN/H₂O勾配+0.01% TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が黄色固体(28 mg、36%)として得られた。¹H NMR (DMSO-d₆) : 11.21 (s, 1H), 8.62 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99-8.04 (m, 3H), 7.93 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.46 (s, 6H)。ESI-MS: m/z 443.2 (M+H)⁺。

【0778】

実施例310: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(296)

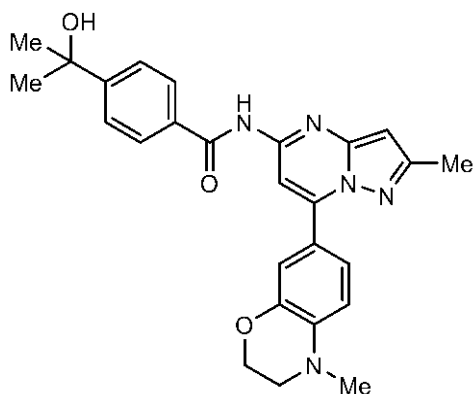
10

20

30

40

【化377】



296

10

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、60mg、0.174mmol)、4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イルボロン酸(62mg、0.226mmol)、および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(10mg、13.6μmol)の(2:1)1,4-ジオキサン/飽和水性NaHCO₃(0.58mLの1,4-ジオキサンおよび0.29mLの飽和水性NaHCO₃)懸濁液を10mLのマイクロ波反応容器中に調製し、密封した反応容器を、CEMマイクロ波反応器中で、110℃に10分間加温した。反応混合物を室温に冷却し、メタノールで希釈し、濾過し、分取HPLC(50-50%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が黄色固体(46.9mg、59%)として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆): 10.99(s, 1H), 7.95(d, J=8.6Hz, 2H), 7.89(s, 1H), 7.57-7.62(m, 2H), 7.54(d, J=8.3Hz, 2H), 6.81(d, J=8.8Hz, 1H), 6.25(s, 1H), 4.20-4.24(m, 2H), 3.32-3.35(m, 2H), 2.91(s, 3H), 2.35(s, 3H), 1.39(s, 6H)。ESI-MS: m/z 458.2(M+H)⁺。

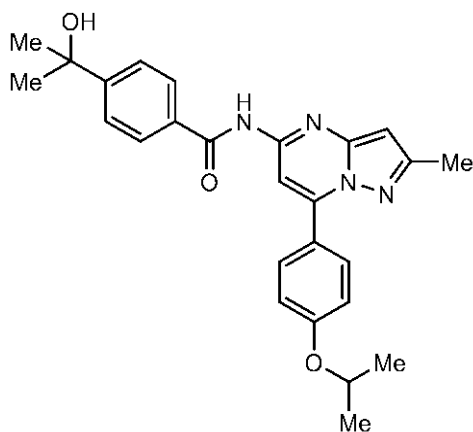
20

【0779】

実施例311: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-イソプロポキシフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(297)

30

【化378】



297

40

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、60mg、0.174mmol)、4-イソプロポキシフェニルボロン酸(41mg、0.226mmol)、および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(10mg、13.6μmol)の(2:1)1,4-ジオキサン/飽和水性NaHCO₃(0.58mLの

50

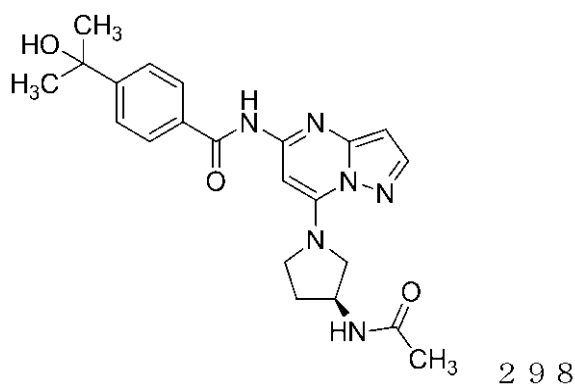
1, 4-ジオキサンおよび0.29 mLの飽和水性NaHCO₃の懸濁液を10 mLのマイクロ波反応容器中に調製し、密封した反応容器を、CEMマイクロ波反応器中で、110に10分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、メタノールで希釈し、濾過し、分取HPLC(70-70%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が黄色固体(37.6 mg、49%)として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 11.07(s, 1H), 8.03(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.96(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.90(s, 1H), 7.55(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.08(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.30(s, 1H), 4.71(spt, 1H), 2.34(s, 3H), 1.39(s, 6H), 1.27(d, 6H)。ESI-MS: m/z 445.3(M+H)⁺。

10

【0780】

実施例312: (S)-N-(7-(3-アセトアミドピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(298)

【化379】



20

N-(7-クロロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D、80 mg、0.24 mmol)および(S)-N-(ピロリジン-3-イル)アセトアミド(62 mg、0.48 mmol)を2 mLのマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルにNMP(2 mL)を添加し、その後、混合物を、マイクロ波中、100で15分間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をシリンジフィルターで濾過し、その後、分取HPLC(20-40%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で直接精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色粉末(110 mg、99%収率)として得られた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) = 10.88(s, 1H), 8.24(d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.02(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.01-7.96(m, 2H), 7.65-7.59(m, 2H), 6.87(s, 1H), 6.29(d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.41-4.31(m, 2H), 2.25-2.13(m, 1H), 2.03-1.91(m, 1H), 1.83(s, 3H), 1.46(s, 6H)。ESI-MS: m/z 423.4(M+H)⁺。

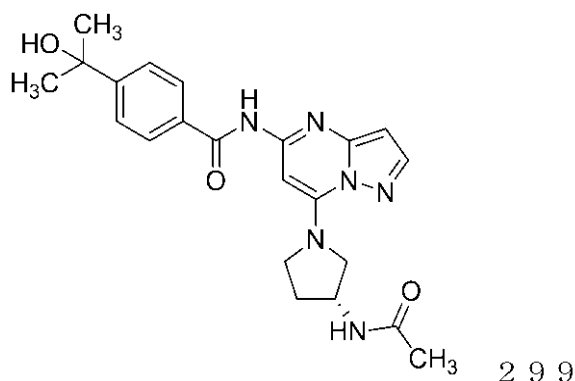
30

【0781】

実施例313: (R)-N-(7-(3-アセトアミドピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(299)

40

【化380】



10

N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D、80mg、0.24mmol)および(R)-N-(ピロリジン-3-イル)アセトアミド(62mg、0.48mmol)を2mLのマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルにNMP(2mL)を添加し、その後、混合物を、マイクロ波中、100 で15分間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をシリンジフィルターで濾過し、その後、分取HPLC(20-40%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で直接精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色粉末(110mg、99%収率)として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 10.84(s, 1H), 8.24(d, J = 6.3Hz, 1H), 8.01(d, J = 2.3Hz, 1H), 8.00-7.95(m, 2H), 7.65-7.59(m, 2H), 6.90(s, 1H), 6.28(d, J = 2.3Hz, 1H), 4.41-4.31(m, 1H), 4.19(br. s., 1H), 3.96(br. s., 2H), 2.19(dd, J = 5.8, 12.6Hz, 1H), 2.01-1.91(m, 1H), 1.83(s, 3H), 1.46(s, 6H)。ESI-MS: m/z 423.4(M+H)⁺。

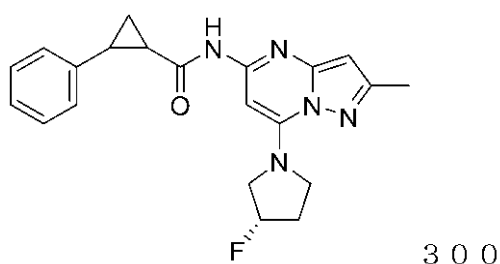
20

【0782】

実施例314: N-(7-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド(300)

30

【化381】



N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド(8C、200mg、1.69mmol)および(S)-3-フルオロピロリジン(302mg、3.38mmol)のNMP(5mL)溶液を100 で一晩撹拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC(35-40%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(59mg、44%)として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 10.87(s, 1H), 7.26-7.35(m, 2H), 7.13-7.24(m, 3H), 6.83(s, 1H), 5.99(s, 1H), 5.29-5.58(m, 1H), 3.72-4.50(m, 4H), 2.40-2.47(m, 1H), 2.22-2.36(m, 5H), 2.15(br. s., 1H), 1.50(dt, J = 9.2, 4.6Hz, 1H), 1.35-1.44(m, 1H)。ESI-MS: m/z 380.0(M+H)⁺。

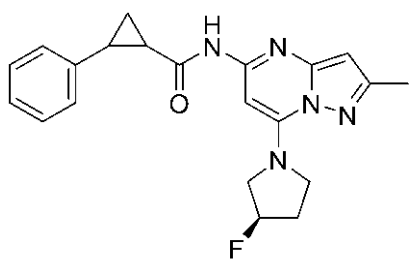
40

50

【0783】

実施例315：N-(7-(R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド(301)

【化382】



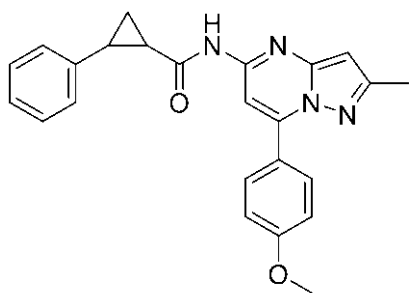
301

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド(8C、200mg、0.612mmol)および(S)-3-フルオロピロリジン(109mg、1.22mmol)のNMP(1.85mL)溶液を100で一晚攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC(35-40%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(60mg、26%)として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 10.77(s, 1H), 7.24-7.35(m, 2H), 7.11-7.25(m, 3H), 6.93(s, 2H), 5.95(s, 1H), 5.30-5.61(m, 1H), 3.74-4.41(m, 4H), 2.01-2.47(m, 6H), 1.48(dt, J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 1.29-1.42(m, 1H)。ESI-MS: m/z 380.0(M+H)⁺。

【0784】

実施例316：N-(7-(4-メトキシフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド(302)

【化383】



302

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド(8C、200mg、0.612mmol)、4-メトキシフェニルボロン酸(186mg、1.22mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(35mg、49μmol)の(2:1)1,4-ジオキサン/飽和水性NaHCO₃(660マイクロリットルの1,4-ジオキサンと330マイクロリットルの飽和水性NaHCO₃)懸濁液を、2mLのマイクロ波反応容器中に調製し、密封した反応容器を100に10分間加温した。反応混合物を室温に冷却し、メタノールで希釈し、濾過し、分取HPLC(70-75%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が黄色固体(168mg、69%)として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 11.23(s, 1H), 8.01-8.18(m, 2H), 7.89(s, 1H), 7.26-7.37(m, 2H), 7.08-7.26(m, 5H), 6.30(s, 1H), 3.87(s, 3H), 2.42-2.48(m, 1H), 2.26-2.43(m, 4H), 1.49-1.59(m, 1H), 1.39-1.47(m, 1H)。ESI

10

20

30

40

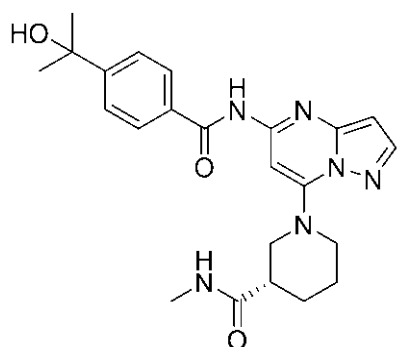
50

-MS : m/z 399.0 (M+H)⁺.

【0785】

実施例 317 : (S)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-N-メチルピペリジン-3-カルボキサミド(303)

【化384】



303

10

(S)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-3-カルボン酸(化合物86、100mg、0.236mmol)、メチルアミン(65μL、0.472mmol)、EDCI(90mg、0.472mmol)、およびHOBT(16mg、0.118mmol)のDMF(4mL)溶液を室温で12時間撹拌した。LCMS解析で測定すると、反応は完了していた。反応混合物を酢酸エチルと水との間に分配し、分離した有機層をMg₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。分取HPLC(30-40%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製すると、表題化合物が白色固体(65mg、63%)として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 10.92(s, 1H), 8.10(d, J=2.3Hz, 1H), 8.00(d, J=8.8Hz, 3H), 7.61(d, J=8.6Hz, 2H), 7.38(s, 1H), 6.37(d, J=2.3Hz, 1H), 4.37(d, J=8.8Hz, 1H), 4.30(d, J=12.1Hz, 1H), 3.27(dd, J=12.4, 10.6Hz, 1H), 3.05(d, J=11.4Hz, 1H), 2.54-2.63(m, 4H), 1.65-1.99(m, 4H), 1.46(s, 6H)。ESI-MS : m/z 437.0 (M+H)⁺.

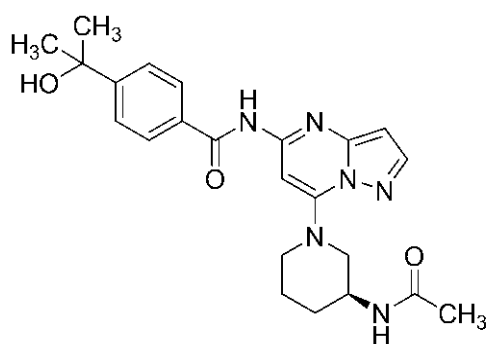
20

30

【0786】

実施例 318 : (S)-N-(7-(3-アセトアミドピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(304)

【化385】



304

40

(S)-N-(7-(3-アミノピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(化合物305、実施例319)とトリフルオロ酢酸塩(50mg、0.054mmol)の粗生成物混合物をピペリジン(2mL)に溶解した、0 で、塩化アセチル(0.013mL、0.18mmo

50

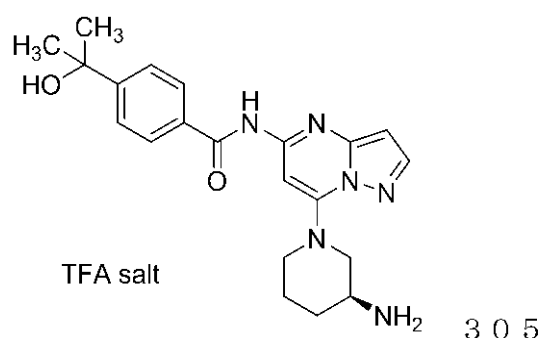
1) を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。その後、さらなる量の塩化アセチル (0.008 ml) を添加して、反応の完了を促進させた。次に、水 (2 ml) を添加して、反応液をクエンチした。混合物を真空中で濃縮し、粗生成物を分取 HPLC (25-60% の MeCN / H₂O 勾配 + 0.01% TFA) で精製した。回収した画分を凍結乾燥すると、表題化合物 (50 mg、33%) が白色粉末として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 10.91 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.03-7.95 (m, 3H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.13 (br. s., 2H), 3.87 (br. s., 1H), 3.22-3.13 (m, 1H), 3.08 (dd, J = 9.5, 11.5 Hz, 1H), 2.00-1.86 (m, 2H), 1.82 (s, 2H), 1.76 (br. s., 1H), 1.52 (br. s., 1H), 1.46 (s, 5H)。ESI-MS: m/z 437.5 (M+H)⁺。

10

【0787】

実施例 319: (S)-N-(7-(3-アミノピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド、トリフルオロ酢酸塩 (305)

【化386】



20

工程 A: N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (2D、150 mg、0.24 mmol) および (S)-3-N-Boc-アミノピペリジン (160 mg、0.68 mmol) を 2 mL のマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルに NMP (3 ml) およびジイソプロピルエチルアミン (0.12 ml、0.68 mmol) を添加し、混合物を、マイクロ波中、100 で 15 分間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を飽和 NaHCO₃ と酢酸エチルとの間に分配し、水層を酢酸エチルでもう 1 度抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物 (S)-tert-ブチル 1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-3-イルカルバメートをさらに精製することなく次の工程で使用した。

30

【0788】

工程 B: (S)-tert-ブチル 1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-3-イルカルバメートを CH₂Cl₂ に溶解した。トリフルオロ酢酸を添加し、混合物を 6 時間攪拌させておいた。反応混合物を真空中で濃縮乾固し、残渣の一部を分取 HPLC (20-50% の MeCN / H₂O 勾配 + 0.01% TFA) で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色粉末として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 10.97 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.11-8.03 (m, 2H), 8.03-7.97 (m, 2H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.97 (br. s., 2H), 3.46 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.35-3.21 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.95 (br. s., 1H), 1.85-1.64 (m, 2H), 1.45 (s, 6H)。ESI-MS: m/z

40

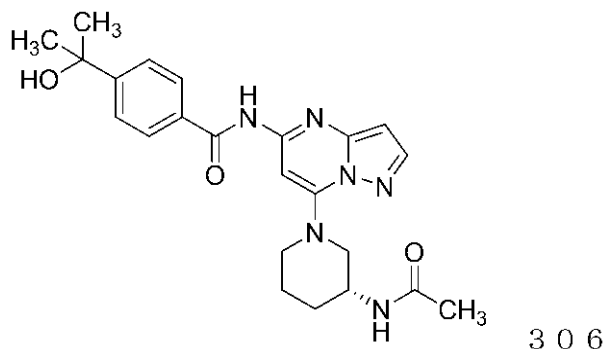
50

377.4 (M+H)⁺.

【0789】

実施例320: SYR156707B: (R)-N-(7-(3-アセトアミドピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(306)

【化387】



10

(R)-N-(7-(3-アミノピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(実施例323の化合物309)とトリフルオロ酢酸塩(65mg、0.165mmol)の粗生成物混合物をピリジン(2ml)に溶解した。0℃で、塩化アセチル(0.025ml、0.353mmol)を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。その後、さらなる量の塩化アセチル(0.009ml)を添加して、反応の完了を促進させた。次に、水(2ml)を添加して、反応液をクエンチした。混合物を真空中で濃縮し、粗生成物を分取HPLC(25-60%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。回収した画分を凍結乾燥すると、表題化合物(35mg、34%収率)が得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 10.90(s, 1H), 8.08(d, J = 2.3Hz, 1H), 8.03-7.94(m, 4H), 7.64-7.56(m, 2H), 7.36(s, 1H), 6.35(d, J = 2.3Hz, 1H), 4.26-4.17(m, 1H), 4.13(d, J = 11.9Hz, 1H), 3.86(br. s., 1H), 3.14(s, 1H), 3.07(dd, J = 9.5, 11.7Hz, 1H), 1.90(br. s., 2H), 1.81(s, 3H), 1.75(br. s., 1H), 1.59-1.47(m, 1H), 1.45(s, 5H)。ESI-MS: m/z 437.5 (M+H)⁺.

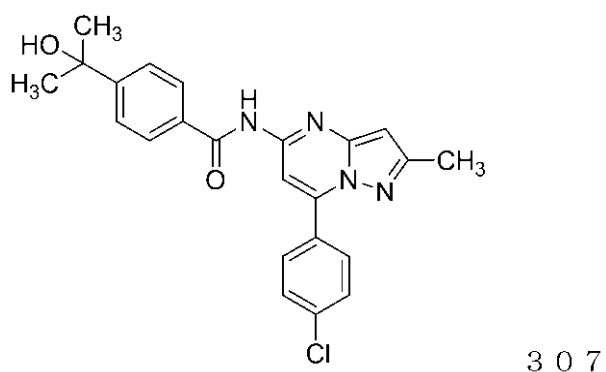
20

30

【0790】

実施例321: N-(7-(4-クロロフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(307)

【化388】



40

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、75mg、0.22mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)(9.0mg、11μmol)、および4-クロロフェニルボロン酸(41mg、0.26mmol)

50

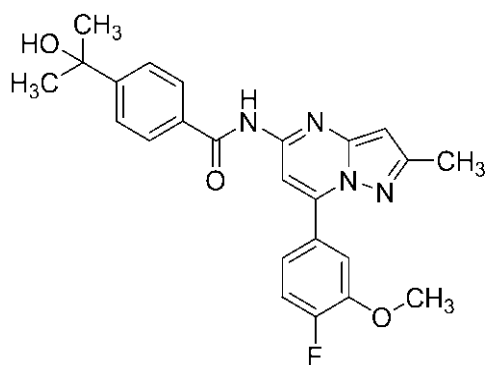
1) を 2 mL のマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルに、1, 4-ジオキサン (1 mL) および飽和水性 NaHCO_3 (0.500 mL) を添加して、懸濁液を得た。窒素ガスを混合物全体に 15 分間通気した。次に、混合物を、マイクロ波中、120 で 20 分間加熱した。次に、DMF (1 mL) を添加した。次に、混合物をシリンジフィルターで濾過し、その後、分取 HPLC (60-85% の MeCN / H_2O 勾配 + 0.01% TFA) で精製した。回収した画分を凍結乾燥すると、所望の生成物である N-(7-(4-クロロフェニル)-2-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (36 mg, 39% 収率) が得られた。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) = 11.22 (s, 1H), 8.16-8.09 (m, 2H), 8.05-8.00 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.65-7.58 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.19 (br. s., 1H), 2.40 (s, 3H), 1.45 (s, 6H)。ESI-MS: m/z 421.3 (M+H)⁺。

10

【0791】

実施例 322: N-(7-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-2-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (308)

【化389】



308

20

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (2F, 93 mg, 0.27 mmol)、4-フルオロ-3-メトキシフェニルボロン酸 (55 mg, 0.32 mmol)、および [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム (II) (11 mg, 0.013 mmol) を 2 mL のマイクロ波バイアルに入れて、懸濁液を得た。次に、密封したバイアルに、1, 4-ジオキサン (1 mL) および飽和水性 NaHCO_3 (0.5 mL) を添加して、懸濁液を得た。窒素ガスを混合物全体に 15 分間通気した。次に、混合物を、マイクロ波中、120 で 20 分間加熱した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 と酢酸エチルとの間に分配し、水層を酢酸エチルでもう 1 度抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取 HPLC (55-75% の MeCN / H_2O 勾配 + 0.01% TFA) で精製した。回収した画分を凍結乾燥すると、表題生成物 (35 mg, 30% 収率) が得られた。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) = 11.20 (s, 2H), 8.05-7.99 (m, 4H), 7.95 (s, 2H), 7.88 (dd, J = 2.1, 8.5 Hz, 2H), 7.67-7.58 (m, 6H), 7.47 (dd, J = 8.6, 11.4 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.93 (s, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.45 (s, 6H)。ESI-MS: m/z 435.4 (M+H)⁺。

30

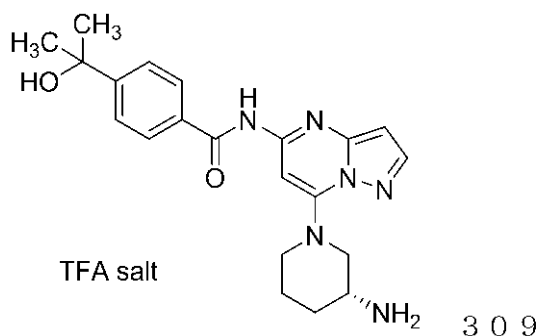
40

【0792】

実施例 323: (R)-N-(7-(3-アミノピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド、トリフルオロ酢酸塩 (309)

50

【化390】



10

工程A：N-(7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2D、150mg、0.24mmol)および(R)-3-N-Boc-アミノピペリジン(160mg、0.68mmol)を2mLのマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルにNMP(3mL)およびジイソプロピルエチルアミン(0.12mL、0.68mmol)を添加し、混合物を、マイクロ波中、100で15分間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を飽和NaHCO₃と酢酸エチルとの間に分配し、水層を酢酸エチルでもう1度抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物(R)-tert-ブチル1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-3-イルカルバメートをさらに精製することなく次の工程で使用した。

20

【0793】

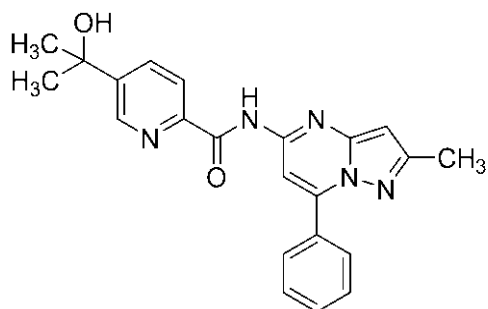
工程B：(R)-tert-ブチル1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-3-イルカルバメートをCH₂Cl₂に溶解した。トリフルオロ酢酸を添加し、混合物を6時間攪拌させておいた。反応混合物を真空中で濃縮乾固し、残渣の一部を分取HPLC(20-50%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色粉末として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 10.97(s, 1H), 8.13(d, J = 2.3Hz, 1H), 8.11-8.03(m, 2H), 8.03-7.97(m, 2H), 7.64-7.57(m, 2H), 7.48(s, 1H), 6.40(d, J = 2.3Hz, 1H), 4.23(br. s., 1H), 3.97(br. s., 2H), 3.47(d, J = 7.1Hz, 2H), 3.28(br. s., 1H), 2.08(br. s., 1H), 1.96(br. s., 1H), 1.85-1.64(m, 2H), 1.46(s, 6H)。ESI-MS: m/z 377.4(M+H)⁺。

30

【0794】

実施例324：5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピコリンアミド(310)

【化391】



40

工程A：50mLの丸底フラスコ中に、トルエン(5mL)中の5-(メトキシカルボニル)ピリジン-2-カルボン酸(500mg、2.8mmol)を添加した。次に、これ

50

に塩化オキサリル (DCM中2.0M) (4.1ml、8.3mmol) と1滴のDMFを添加した。得られた懸濁液を60℃に2時間加熱した後、混合物は明褐色の透明な溶液になった。混合物を室温に18時間冷却した後、濃縮した。粗生成物にトルエンを添加し、混合物をもう1度濃縮して、揮発性物質を除去した。真空下で3時間乾燥させた後、ベージュ色粉末 (470mg、85%) としての得られた生成物メチル6-(クロロカルボニル)ニコチネートのHCl塩を、さらに精製することなく次の工程で使用した。ESI-MS: m/z 196.1 (M+H)⁺。

【0795】

工程B: 50mlのナシ型フラスコ中に、ピリジン (5ml) 中の2-メチル-7-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-アミン (10A、200mg、0.89mmol) を添加して、黄色懸濁液を得た。0℃で、メチル6-(クロロカルボニル)ニコチネートのHCl塩 (23mg、0.98mmol) を固体として添加した。2時間後、出発物質が所望の生成物に完全に変換されていることがHPLC/MSにより示される。飽和NaHCO₃溶液 (100ml) を添加し、得られた沈殿物をフリットフィルター漏斗上に回収した。回収した生成物を水で洗浄し、次に、窒素ガス流下で48時間乾燥させて、メチル6-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イルカルバモイル)ニコチネート (280mg、80%収率) を黄色固体 (これはさらに精製することなく使用される) として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) = 10.76 (s, 1H), 9.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.64-8.52 (m, 2H), 8.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.14-8.02 (m, 3H), 7.97 (s, 1H), 7.71-7.58 (m, 4H), 6.43 (s, 1H), 4.02-3.89 (m, 43H), 2.44-2.33 (m, 3H)。ESI-MS: m/z 383.3 (M+H)⁺。

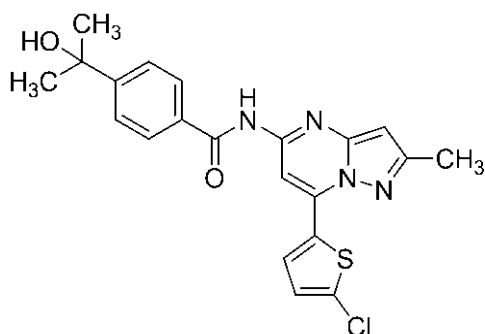
【0796】

工程C: 50mlの丸底フラスコ中に、THF (2ml) 中のメチル6-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イルカルバモイル)ニコチネート (130mg、0.32mmol) を添加して、黄色懸濁液を得た。0℃で、臭化メチルマグネシウム (エーテル中3.0M) (0.59ml、1.8mmol) を添加して、褐色透明溶液を得た。0℃で30分後、反応液を飽和塩化アンモニウム溶液 (20ml) でクエンチした。混合物は、加水分解アミド生成物を50%よりも多く含有していたが、これを次に酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取HPLC (60-85%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA) で精製した。回収した画分をプールし、真空中で濃縮し、飽和NaHCO₃と酢酸エチルとの間に分配した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題生成物 (21.5mg、17%収率) をオフホワイト色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) = 10.67 (s, 2H), 8.88 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 8.09-8.04 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.67-7.61 (m, 3H), 6.41 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.51 (s, 6H)。ESI-MS: m/z 383.3 (M+H)⁺。

【0797】

実施例325: N-(7-(5-クロロチオフェン-2-イル)-2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (311)

【化392】



311

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、75mg、0.22mmol)、5-クロロチオフェン-2-イルボロン酸(42mg、0.26mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)(9.0mg、11μmol)を2mLのマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルに、1,4-ジオキサン(1mL)および飽和水性NaHCO₃(0.5mL)を添加して、懸濁液を得た。窒素ガスを混合物全体に15分間通気した。次に、混合物を、マイクロ波中、120℃で20分間加熱した。次に、DMF(1mL)を添加した。粗生成物を分取HPLC(65-90%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。回収した画分を凍結乾燥すると、表題生成物(4.2mg、4.5%収率)が得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) = 11.20(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.23(d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.03(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.43(d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.43(s, 1H), 5.21(br. s., 1H), 1.46(s, 6H); ESI-MS: m/z 427.3 (M+H)⁺.

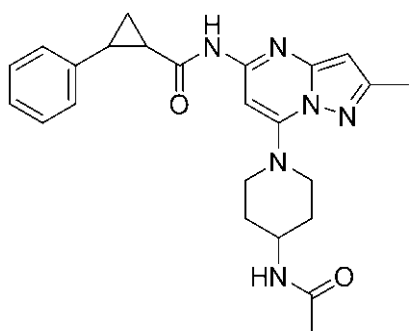
10

20

【0798】

実施例326: N-(7-(4-アセトアミドピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド(312)

【化393】



312

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(8C、200mg、0.612mmol)およびN-(ピペリジン-4-イル)アセトアミド(87mg、0.612mmol)のNMP(2mL)溶液を100℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC(40-50%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物がピンク色固体(71mg、27%)として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 10.94(s, 1H), 7.91(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08-7.38(m, 5H), 6.07(s, 1H), 4.28(br. s., 2H), 3.86(br. s., 1H), 3.08-3.24(m, 2H), 2.38-2.46(m, 1H), 2.35(s, 3H), 1.85-1.95(m, 2H), 1.82(s, 3H), 1.45-1.

40

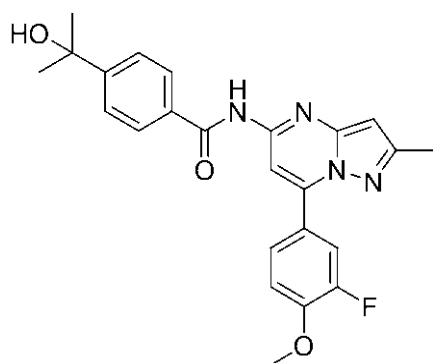
50

64 (m, 3H), 1.36-1.43 (m, 1H)。ESI-MS: m/z 433.0 (M+H)⁺。

【0799】

実施例327: N-(7-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(313)

【化394】



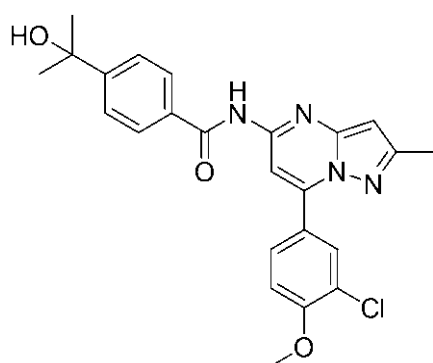
313

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、90mg、0.261mmol)、3-フルオロ-4-メトキシフェニルボロン酸(89mg、0.522mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(17mg、21μmol)の(2:1)1,4-ジオキサン/飽和水性NaHCO₃(0.5mLの1,4-ジオキサンおよび1mLの飽和水性NaHCO₃)懸濁液を、2mLのマイクロ波反応容器中に調製し、密封した反応容器を120℃に20分間加温した。反応混合物を室温に冷却し、メタノールで希釈し、濾過し、分取HPLC(55-65%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が黄色固体(29mg、26%)として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆): 11.18(s, 1H), 7.82-8.28(m, 5H), 7.61(d, 2H), 7.43(t, J=8.8Hz, 1H), 6.39(s, 1H), 5.19(s, 1H), 3.97(s, 3H), 2.42(s, 3H), 1.46(s, 6H)。ESI-MS: m/z 435.0 (M+H)⁺。

【0800】

実施例328: N-(7-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(314)

【化395】



314

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、90mg、0.261mmol)、3-クロロ-4-メトキシフェニルボロン酸(97mg、0.522mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(17m

10

20

30

40

50

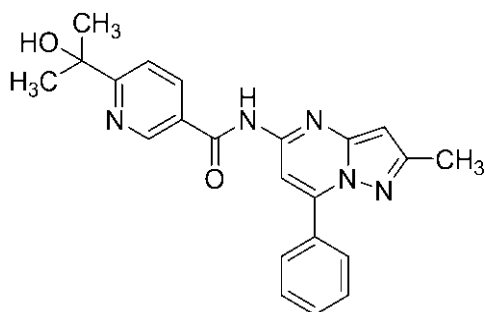
g、 $21\ \mu\text{mol}$)の(2:1)1,4-ジオキサン/飽和水性 NaHCO_3 ($0.5\ \text{mL}$ の1,4-ジオキサンおよび $1\ \text{mL}$ の飽和水性 NaHCO_3)懸濁液を、 $2\ \text{mL}$ のマイクロ波反応容器中に調製し、密封した反応容器を 120°C に20分間加温した。反応混合物を室温に冷却し、メタノールで希釈し、濾過し、分取HPLC(60-70%の $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が黄色固体($24\ \text{mg}$ 、20%)として得られた。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 11.19 (s, 1H), 8.25 (d, $J=2.3\ \text{Hz}$, 1H), 7.90 - 8.17 (m, 4H), 7.54 - 7.73 (m, 2H), 7.41 (d, $J=8.8\ \text{Hz}$, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.46 (s, 6H)。ESI-MS: m/z 451.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

10

【0801】

実施例329: 6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ニコチンアミド(315)

【化396】



20

315

工程A: $50\ \text{mL}$ のナシ型フラスコ中に、ピリジン($5\ \text{mL}$)中の2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン($1\ \text{J}$ 、 $200\ \text{mg}$ 、 $0.89\ \text{mmol}$)を添加して、懸濁液を得た。 0°C で、メチル5-(クロロカルボニル)ピコリネートの HCl 塩(11A、 $23\ \text{mg}$ 、 $0.98\ \text{mmol}$)を固体として添加した。混合物を室温で撹拌した。2時間後、出発物質の変換が不完全であることがHPLC/MSにより示された。さらなる量のメチル5-(クロロカルボニル)ピコリネート、 HCl (11A、 0.25 当量)を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。飽和 NaHCO_3 ($40\ \text{mL}$)を添加し、混合物を15分間撹拌した後、沈殿物をフリットフィルター上に回収し、その後、水で2回洗浄した。黄色固体($230\ \text{mg}$ 、99%)としての生成物メチル5-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)ピコリネートを、窒素流下で一晩乾燥させ、さらに精製することなく次の工程で使用した。融点($213.4\sim 214^\circ\text{C}$)。 $^1\text{H NMR}$ ($400\ \text{MHz}$, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 2.39 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 3.91 - 3.94 (m, 4H), 6.39 (s, 1H), 7.36 - 7.41 (m, 1H), 7.61 - 7.65 (m, 4H), 7.79 (tt, $J=7.61$, $1.86\ \text{Hz}$, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.03 - 8.08 (m, 2H), 8.16 - 8.20 (m, 1H), 8.52 - 8.56 (m, 1H), 8.56 - 8.59 (m, 1H), 9.27 (d, $J=2.27\ \text{Hz}$, 1H)。ESI-MS: m/z 383.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

30

40

【0802】

工程B: $50\ \text{mL}$ のナシ型フラスコ中に、テトラヒドロフラン($2.0\ \text{mL}$)中のメチル5-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)ピコリネート($150\ \text{mg}$ 、 $0.40\ \text{mmol}$)を添加した。混合物を 0°C に冷却し、臭化メチルマグネシウム(エーテル中 $3.0\ \text{M}$)($0.53\ \text{mL}$ 、 $1.6\ \text{mmol}$)を添加した。10分後、出発物質が消費されたことがHPLC/MSにより示された。飽和 NH_4Cl ($40\ \text{mL}$)を添加して、反応液をクエンチした。混合物を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取HPLC(50-60%の $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせ

50

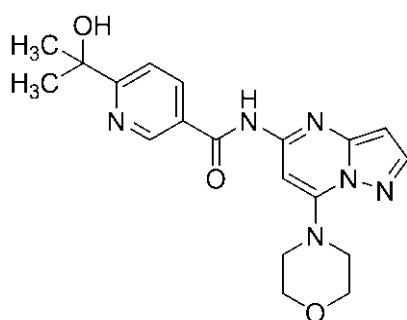
た画分を濃縮した後、飽和 NaHCO_3 で中和した。水層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題生成物 6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ニコチンアミド (65 mg、42% 収率) を黄色フォームの泡状物質として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 1.48 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 5.41 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 2.02$ Hz, 3H), 7.81 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 3.54$ Hz, 2H), 8.38 (dd, $J = 8.34, 2.02$ Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 11.45 (s, 1H)。ESI-MS: m/z 383.3 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

10

【0803】

実施例 330: 6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ニコチンアミド (316)

【化397】



316

20

工程 A: 50 ml のナシ型フラスコ中に、ピリジン (5 ml) 中の 7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン (9A、200 mg、0.91 mmol) を添加して、懸濁液を得た。0 で、メチル 5-(クロロカルボニル)ピコリネートの HCl 塩 (11A、240 mg、1.0 mmol) を固体として添加した。混合物は粘性の高いペーストになった。ピリジン (2 ml) をさらに添加した後、混合物を 40 に加熱して、ペーストを柔らかくした。2 時間後、出発物質の変換が不完全であることが HPLC/MS により示された。さらなる量のメチル 5-(クロロカルボニル)ピコリネート、 HCl (11A、0.25 当量) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。飽和 NaHCO_3 (40 ml) を添加し、混合物を 15 分間攪拌した後、沈殿物をフリットフィルター上に回収し、その後、水で 2 回洗浄した。明黄色固体としての粗生成物メチル 5-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)ピコリネート (98 mg、28% 収率) を窒素流下で一晩乾燥させ、精製することなく次の工程で使用した。ESI-MS: m/z 383.2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

30

【0804】

工程 B: 50 ml のナシ型フラスコ中に、テトラヒドロフラン (2.0 ml) 中のメチル 5-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)ピコリネート (84 mg、0.22 mmol) を添加した。混合物を 0 に冷却し、臭化メチルマグネシウム (エーテル中 3.0 M) (0.29 ml、0.88 mmol) を添加した。10 分後、出発物質が消費されたことが HPLC/MS により示された。飽和 NH_4Cl (40 ml) を添加して、反応液をクエンチした。混合物を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取 HPLC (35-55% の $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 勾配 + 0.01% TFA) で精製した。合わせた画分を濃縮した後、飽和 NaHCO_3 で中和した。水性混合物を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題生成物 (26 mg、31% 収率) をオフホワイト色の泡状物質として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 1.48 (br. s., 6H) 3.58-4.00 (m, 8H) 5.40 (s, 1H) 6.39 (s, 1H) 7.41 (s, 1H) 7.80 (br. s.

40

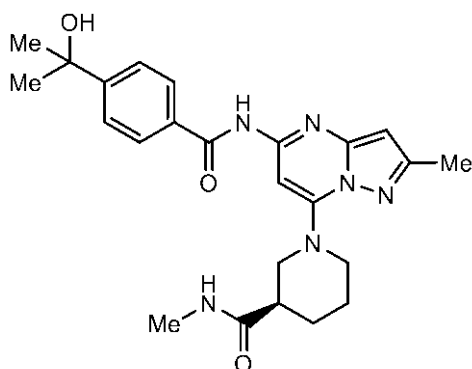
50

, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 8.37 (d, J = 6.82 Hz, 1 H) 9.08 (s, 1 H) 11.20 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 383.3 (M+H)⁺。

【0805】

実施例 331: (R)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-N-メチルピペリジン-3-カルボキサミド(317)

【化398】



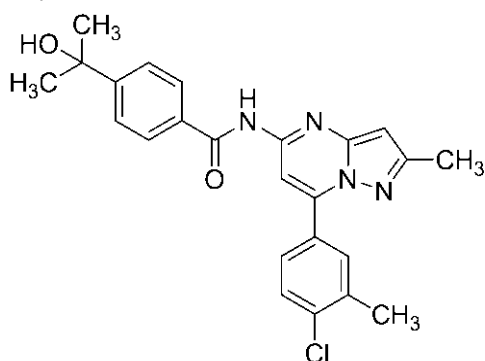
317

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、76mg、0.220mmol)および(R)-N-メチルピペリジン-3-カルボキサミド(62.7mg、0.441mmol)のNMP(1.1mL)溶液を100で3時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC(30-30%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(12.5mg、13%)として得られた。ESI-MS: m/z 451.3 (M+H)⁺。

【0806】

実施例 332: N-(7-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(318)

【化399】



318

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、73mg、0.21mmol)、(4-クロロ-3-メチルフェニル)ボロン酸(36mg、0.21mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)(4.4mg、5.3μmol)を2mLのマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルに、1,4-ジオキサン(1mL)および飽和水性NaHCO₃(0.5mL)を添加して、懸濁液を得た。次に、混合物を、マイクロ波中、120で20分間加熱した。室温に冷却した後、DMF(1mL)を添加し、粗生成物混合物をシリンジフィルターで濾過し、分取HPLC(70-85%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。回収した画分を凍結乾燥すると、所望の生成物であるN-(7-(4-クロロ-3-メチルフェ

10

20

30

40

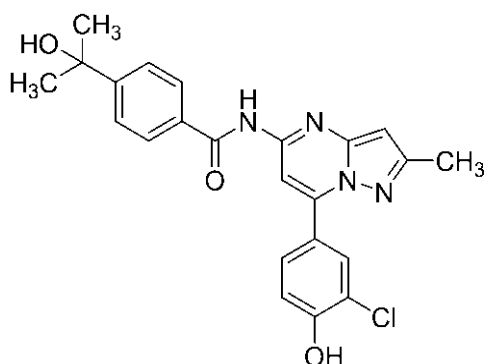
50

エニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(27mg、30%収率)が黄色粉末として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.45(s, 6H) 2.40(s, 4H) 2.46(s, 4H) 6.40(s, 1H) 7.61(d, J=8.59Hz, 3H) 7.68(d, J=8.34Hz, 1H) 7.91-7.97(m, 2H) 7.99-8.05(m, 4H) 11.21(s, 1H)。ESI-MS:m/z 435.3(M+H)⁺。

【0807】

実施例333: N-(7-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(319)

【化400】



319

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(27mg、73mg、0.21mmol)、3-クロロ-4-ヒドロキシフェニルボロン酸(37mg、0.21mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)(8.7mg、11μmol)を2mLのマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルに、1,4-ジオキサン(1mL)および飽和水性NaHCO₃(0.5mL)を添加して、懸濁液を得た。次に、混合物を、マイクロ波中、120℃で20分間加熱した。室温に冷却した後、DMF(1mL)を添加し、粗生成物混合物をシリンジフィルターで濾過し、分取HPLC(50-60%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。回収した画分を凍結乾燥すると、表題生成物(39mg、42%収率)が黄色粉末として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.45(s, 6H) 2.41(s, 8H) 6.37(s, 3H) 7.19(d, J=8.59Hz, 3H) 7.61(d, J=8.59Hz, 5H) 7.89-7.97(m, 5H) 8.02(d, J=8.59Hz, 5H) 8.23(d, J=2.27Hz, 3H) 11.03(s, 3H) 11.15(s, 3H)。ESI-MS:m/z 437.2(M+H)⁺。

【0808】

実施例334: N-(7-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(320)

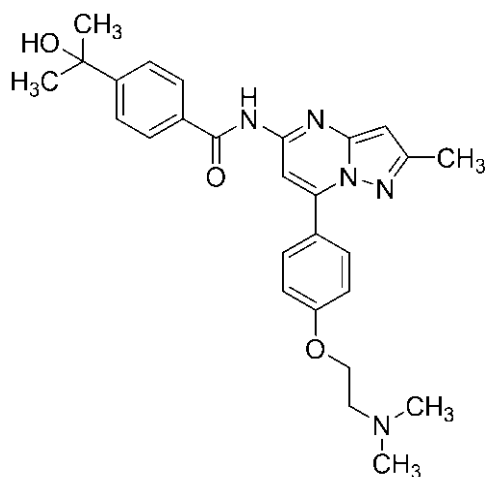
10

20

30

40

【化401】



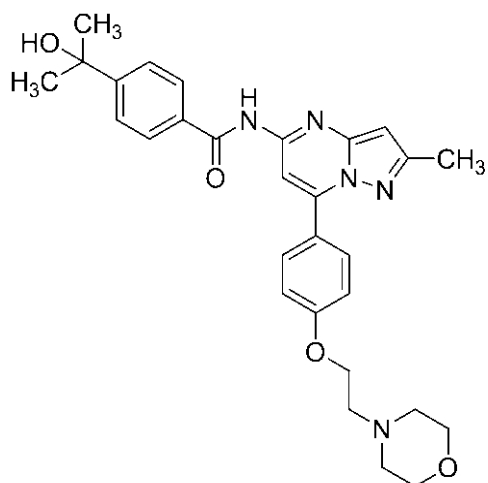
320

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、73mg、0.21mmol)、4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニルボロン酸(49mg、0.23mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)(8.7mg、11μmol)を2mLのマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルに、1,4-ジオキサン(1ml)および飽和水性NaHCO₃(0.5ml)を添加して、懸濁液を得た。次に、混合物を、マイクロ波中、120℃で20分間加熱した。室温に冷却した後、DMF(1ml)を添加し、粗生成物混合物をシリンジフィルターで濾過し、分取HPLC(20-45%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。回収した画分を凍結乾燥すると、表題生成物(44mg、43%収率)が黄色粉末として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆): 11.18(s, 1H), 9.72(br. s., 1H), 8.11-8.18(m, 3H), 8.02(d, J = 8.8 Hz, 3H), 7.98(s, 1H), 7.59-7.65(m, 3H), 7.22-7.30(m, 2H), 6.38(s, 1H), 5.20(br. s., 1H), 4.40-4.49(m, 2H), 3.59(br. s., 2H), 2.90(s, 6H), 2.41(s, 3H), 1.42-1.51(m, 6H)。ESI-MS: m/z 474.4(M+H)⁺。

【0809】

実施例335: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(321)

【化402】



321

N-(7-(4-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒド

10

20

30

40

50

ロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、73mg、0.212mmol)、4-{2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェノキシ]-エチル}-モルホリン(70.6mg、0.212mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)(8.71mg、10.59 μ mol)を2mLのマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルに、1,4-ジオキサン(1mL)および飽和水性NaHCO₃(0.5mL)を添加して、懸濁液を得た。次に、混合物を、マイクロ波中、120℃で20分間加熱した。室温に冷却した後、DMF(1mL)を添加し、粗生成物混合物をシリンジフィルターで濾過し、分取HPLC(30-45%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。回収した画分を凍結乾燥すると、表題生成物(18mg、16%収率)が黄色粉末として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 11.19(s, 2H), 10.08(br. s., 1H), 8.12-8.20(m, 3H), 8.02(d, J = 8.6 Hz, 3H), 7.98(s, 1H), 7.59-7.66(m, 3H), 7.23-7.30(m, 3H), 6.39(s, 1H), 4.47-4.55(m, 2H), 4.00(br. s., 3H), 3.66(br. s., 7H), 3.25(br. s., 2H), 2.41(s, 3H), 1.42-1.50(m, 6H)。ESI-MS: m/z 516.4(M+H)⁺。

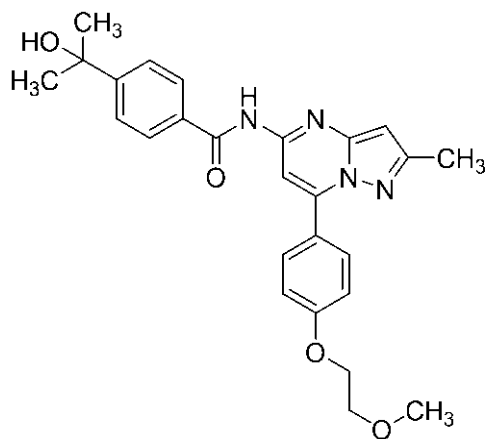
10

【0810】

実施例 336 : 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(322)

20

【化403】



322

30

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、73mg、0.212mmol)、4-(2-メトキシエトキシ)フェニルボロン酸(42mg、0.21mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)(8.7mg、11 μ mol)を2mLのマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルに、1,4-ジオキサン(1mL)および飽和水性NaHCO₃(0.5mL)を添加して、懸濁液を得た。次に、混合物を、マイクロ波中、120℃で20分間加熱した。室温に冷却した後、DMF(1mL)を添加し、粗生成物混合物をシリンジフィルターで濾過し、分取HPLC(55%のMeCN/H₂O+0.01%TFA)で精製した。回収した画分を凍結乾燥すると、表題生成物(50mg、51%収率)が黄色粉末として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 11.15(s, 1H), 8.07-8.16(m, 1H), 7.99-8.05(m, 1H), 7.97(s, 0H), 7.57-7.64(m, 0H), 7.16-7.23(m, 0H), 6.37(s, 0H), 4.20-4.26(m, 0H), 3.68-3.78(m, 0H), 3.34(s, 0H), 2.41(s, 3H), 1.45(s, 6H)。ESI-MS: m/z 461.3(M+H)⁺。

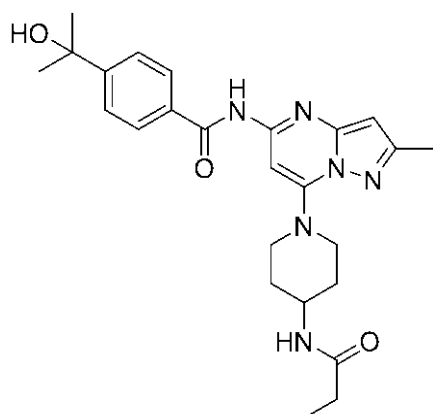
40

50

【0811】

実施例337：4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-プロピオンアミドピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(323)

【化404】



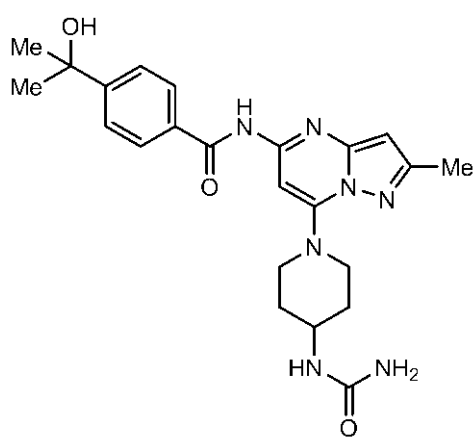
323

20 mLの丸底フラスコ中に、ピリジン(容量:0.979 mL)中のN-(7-(4-アミノピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(0.2 g、0.490 mmol)を0 で添加して、褐色溶液を得た。塩化プロピオニル(0.047 mL、0.539 mmol)を0 で添加した。溶液を室温に上昇させた。1時間後、反応を完了させ、飽和NaHCO₃でクエンチし、飽和NaHCO₃で洗浄した。有機層を合わせ、酢酸エチル(3×25 mL)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。化合物を濾過し、分取HPLC(30-50%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。22 mgの白色固体(10%)が得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 10.73-10.94(m, 1H), 7.99(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.77-7.87(m, 1H), 7.59(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 6.15(s, 1H), 4.27-4.45(m, 2H), 3.11-3.30(m, 2H), 2.37(s, 3H), 2.08(d, J=7.6 Hz, 2H), 1.83-1.97(m, 1H), 1.50-1.67(m, 1H), 1.45(s, 3H), 1.00(t, J=7.6 Hz, 3H)。ESI-MS:m/z 465.4(M+H)⁺。

【0812】

実施例338：4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-ウレイドピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(324)

【化405】



324

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2 F、100 mg、0.29 mmol)、1-

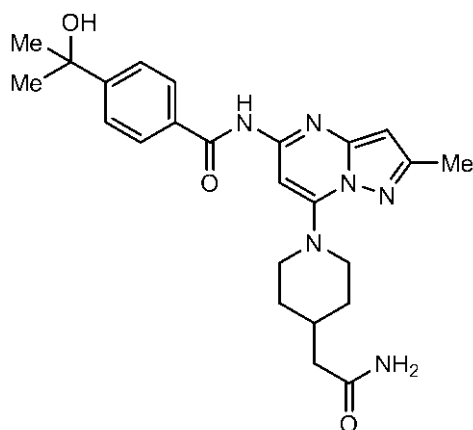
(ピペリジン-4-イル)尿素塩酸塩(83 mg、0.580 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(112 mg、0.870 mmol)のDMF(2.0 mL)溶液を100 で3時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC(25-35%のMeCN/H₂O勾配+0.01% TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(59.4 mg、45%)として得られた。225.4 で分解が観察された。¹H NMR(DMSO-d₆) : 10.81(s, 1H), 7.92(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.53(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.23(s, 1H), 6.11(s, 1H), 6.06(br. s., 1H), 4.26(d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.63(t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.17(t, J = 11.0 Hz, 2H), 2.31(s, 3H), 1.88(dd, J = 13.0, 2.9 Hz, 2H), 1.40-1.53(m, 2H), 1.39(s, 6H)。ESI-MS: m/z 452.2 (M+H)⁺

10

【0813】

実施例339: N-(7-(4-(2-アミノ-2-オキシエチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(325)

【化406】



325

20

30

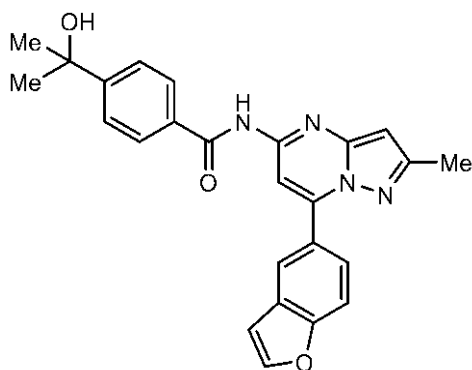
N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、100 mg、0.29 mmol)、2-(ピペリジン-4-イル)アセトアミド塩酸塩(82 mg、0.58 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(112 mg、0.870 mmol)のDMF(2.0 mL)溶液を100 で3時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC(30-35%のMeCN/H₂O勾配+0.01% TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(44.4 mg、34%)として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 10.84(s, 1H), 7.89-8.10(m, 2H), 7.53-7.66(m, 2H), 7.33(br. s., 1H), 7.28(s, 1H), 6.81(br. s., 1H), 6.16(s, 1H), 4.44(d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.00-3.12(m, 2H), 2.37(s, 3H), 1.94-2.14(m, 3H), 1.81(d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.41-1.53(m, 6H), 1.30-1.41(m, 2H)。ESI-MS: m/z 451.2 (M+H)⁺。

40

【0814】

実施例340: N-(7-(ベンゾフラン-5-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(326)

【化407】



326

10

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、80mg、0.232mmol)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-ベンゾフラン(73.6mg、0.302mmol)、および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(16mg、22μmol)の(2:1)1,4-ジオキサン/飽和水性NaHCO₃(0.774mLの1,4-ジオキサンおよび0.387mLの飽和水性NaHCO₃)の懸濁液を10mLのマイクロ波反応器中に調製し、密封した反応器を、CEMマイクロ波反応器中で、110 に10分間加温した。反応混合物を室温に冷却し、メタノールで希釈し、濾過し、分取HPLC(60-70%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が黄色固体(34.4mg、35%)として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 11.13(s, 1H), 8.36(d, J=1.5Hz, 1H), 8.10(d, J=2.3Hz, 1H), 7.89-8.00(m, 4H), 7.78(d, J=8.6Hz, 1H), 7.55(d, J=8.6Hz, 2H), 7.10(dd, 1H), 6.34(s, 1H), 5.13(s, 1H), 2.35(s, 3H), 1.39(s, 6H)。ESI-MS: m/z 452.2(M+H)⁺。

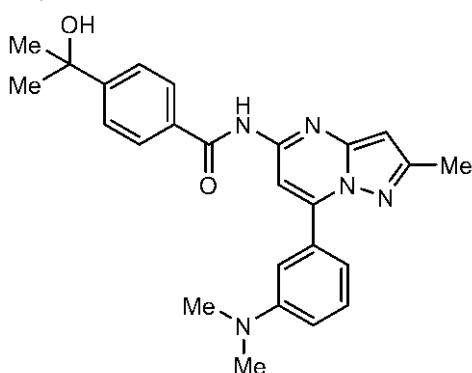
20

【0815】

実施例341: N-(7-(3-(ジメチルアミノ)フェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(327)

30

【化408】



327

40

N-(7-(3-(ジメチルアミノ)フェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、80mg、0.232mmol)、3-(ジメチルアミノ)フェニルボロン酸(49.8mg、0.302mmol)、および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(17mg、23μmol)の(2:1)1,4-ジオキサン/飽和水性NaHCO₃(0.774mLの1,4-ジオキサンおよび0.387mLの飽和水性NaHCO₃)の懸濁液を10mLのマイクロ波反応器中に調製し、密封した反応器を、CEMマイクロ波反応器中で、110 に10分間加温した。反応混合物を室温に冷却し、メタノールで希釈し、濾

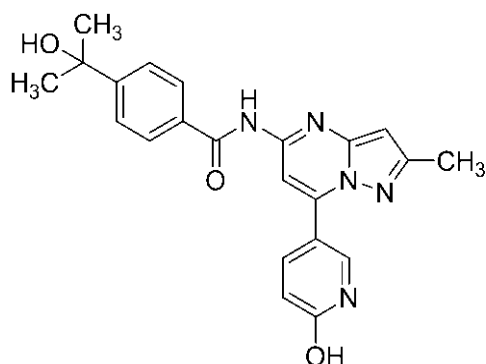
50

過し、分取HPLC(35-40%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が黄色固体(25.4mg、26%)として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 11.09(s, 1H), 7.90-7.98(m, 2H), 7.86(s, 1H), 7.48-7.60(m, 2H), 7.31-7.38(m, 1H), 7.28-7.32(m, 1H), 7.19(d, J=8.1 Hz, 1H), 6.92(dd, J=8.1, 2.3 Hz, 1H), 6.30(s, 1H), 2.91(s, 6H), 2.33(s, 3H), 1.39(s, 6H)。ESI-MS: m/z 430.3(M+H)⁺。

【0816】

実施例342: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(328)

【化409】



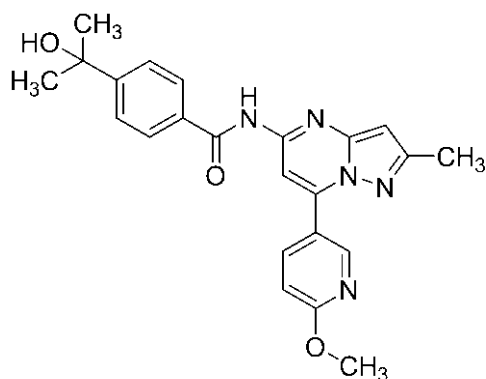
328

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、100mg、0.29mmol)、5-(4,4,5,5-テトラメチル1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-オール(64mg、0.29mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)(7.2mg、8.7μmol)を2mLのマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルに、1,4-ジオキサン(1.3mL)および飽和水性NaHCO₃(0.6mL)を添加して、懸濁液を得た。次に、混合物を、マイクロ波中、120℃で20分間加熱した。室温に冷却した後、DMF(1mL)を添加し、粗生成物混合物をシリンジフィルターで濾過し、分取HPLC(20-40%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。回収した画分を凍結乾燥すると、所望の生成物である4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(35mg、30%収率)が黄色粉末として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 12.13-12.32(m, 1H), 11.14(s, 1H), 8.85(d, J=2.8 Hz, 1H), 8.10(dd, J=9.7, 2.9 Hz, 1H), 8.00-8.05(m, 2H), 7.58-7.65(m, 2H), 6.57(d, J=9.6 Hz, 1H), 6.38(s, 1H), 2.44(s, 2H), 1.46(s, 6H)。ESI-MS: m/z 404.3(M+H)⁺。

【0817】

実施例343: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(329)

【化410】



329

10

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、100mg、0.29mmol)、6-メトキシピリジン-3-イルボロン酸、HCl(55mg、0.29mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)(7.2mg、8.7μmol)を2mLのマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルに、1,4-ジオキサン(1mL)および飽和水性NaHCO₃(0.5mL)を添加して、懸濁液を得た。次に、混合物を、マイクロ波中、120℃で20分間加熱した。室温に冷却した後、DMF(1mL)を添加し、粗生成物混合物をシリンジフィルターで濾過し、分取HPLC(55-60%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。回収した画分を凍結乾燥すると、表題生成物(41mg、34%収率)が淡黄色粉末として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 11.20(s, 1H), 8.94(dd, J=2.5, 0.8Hz, 1H), 8.41(dd, J=8.6, 2.5Hz, 1H), 8.00-8.04(m, 1H), 7.99(s, 1H), 7.62(d, J=8.6Hz, 2H), 7.08(dd, J=8.8, 0.8Hz, 1H), 6.39(d, J=0.5Hz, 1H), 3.98(s, 3H), 2.41(s, 3H), 1.46(s, 6H)。ESI-MS : m/z 418.4(M+H)⁺。

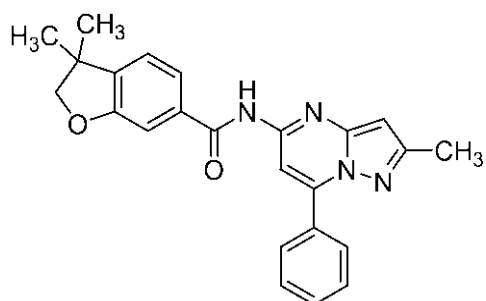
20

【0818】

実施例344 : 3,3-ジメチルN-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-カルボキサミド(330)

30

【化411】



330

40

工程A : 200mLのナシ型フラスコ中に、DMF(35mL)中のメチル4-プロモ-3-ヒドロキシベンゾエート(3.5g、15mmol)、炭酸カリウム(4.2g、30mmol)、およびヨウ化テトラブチルアンモニウム(0.084g、0.23mmol)を添加して、懸濁液を得た。この混合物に、0℃で3-プロモ-2-メチルプロプ-1-エン(1.7mL、17mmol)を添加した後、これを室温で約16時間攪拌した。反応混合物をブラインとエーテルとの間に分配し、水層を酢酸エチルでもう1度抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物メチル4-プロモ-3-(2-メチルアリルオキシ)ベンゾエート(4.3g、99%収率)を明黄色油として得た。¹H NMR(クロロホルム-d) : 7.61(d, J=8

50

. 1 Hz, 7 H), 7.53 (d, J = 1.5 Hz, 7 H), 7.50 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 7 H), 5.20 (d, J = 1.0 Hz, 7 H), 5.02-5.07 (m, 7 H), 4.56 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H). ESI-MS: m/z 242.3 (M+H)⁺.

【0819】

工程B: 20 mlのマイクロ波バイアル中に、DMF (8 ml)中のメチル4-プロモ-3-(2-メチルアリルオキシ)ベンゾエート(1.0 g, 3.5 mmol)、ギ酸ナトリウム(0.29 g, 4.2 mmol)、酢酸ナトリウム(0.72 g, 8.8 mmol)、および塩化テトラエチルアンモニウム(0.70 g, 4.2 mmol)を添加して、黄色懸濁液を得た。窒素ガスを混合物全体に15分間通気した後、酢酸パラジウム(II) (0.039 g, 0.18 mmol)を添加した。次に、混合物を、マイクロ波中、110 で30分間加熱したが、あまり変換されなかったため、マイクロ波中、120 で合計2時間、さらに加熱した後に、後処理をした。反応混合物をブラインと酢酸エチルとの間に分配し、水層を酢酸エチルでもう1度抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。順相カラム(SiO₂、25%のEtOAc/ヘキサン)では、出発物質のメチル4-プロモ-3-(2-メチルアリルオキシ)ベンゾエート(1 g, 3.51 mmol)と所望の生成物とを含む、接近して溶出するスポットを分離することができなかった。生成物を含む画分を回収し、濃縮して、分取HPLC(55%のMeCN/H₂O + 0.01% TFA)で精製した。回収した画分を約50 mlに濃縮し、飽和NaHCO₃(10 ml)を残渣に添加し、混合物を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の生成物メチル3,3-ジメチル2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-カルボキシレート(32 mg, 4%収率)を得た。¹H NMR(メタノール-d₄) : 7.56 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 8 H), 7.31 (s, 1 H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 8 H), 4.87 (s, 3 H), 4.25 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 1.33 (s, 6 H)。ESI-MS: m/z 207.1 (M+H)⁺.

【0820】

工程C: メチル3,3-ジメチル2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-カルボキシレート(32 mg, 0.16 mmol)を含む50 mlのナシ型フラスコ中に、メタノール(3 ml)および1.0 M水酸化ナトリウム(6 ml, 6 mmol)溶液を添加して、懸濁液を得た。これを室温で1時間攪拌した。次に、2 Nの塩酸溶液(3.5 ml)を添加して、過剰な塩基を中和した。次に、酸性の混合物(pH約2)をEtOAcで2回抽出し、合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の3,3-ジメチル2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-カルボン酸(23 mg, 77%収率)をフレーク状で、油状の白色固体として得た。これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【0821】

工程D: 5 mlのナシ型フラスコ中に、無水トルエン(容量: 1 ml)中の3,3-ジメチル2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-カルボン酸(23 mg, 0.120 mmol)を添加して、無色溶液を得た。室温で、二塩化オキサリル(ジクロロメタン中2.0 M)(0.24 ml, 0.45 mmol)を添加した後、DMFの点滴を1滴添加した。次に、混合物を65 に2.5時間加熱し、その後、出発酸が全て消費されたことがUPLCにより示された。混合物は、今度は黄色であったが、これを室温に冷却した。トルエン(5 ml)を添加し、混合物を濃縮乾固した。このプロセスを繰り返して、残りの揮発性物質を共沸除去した。明褐色の油状残渣としての粗生成物3,3-ジメチル2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-カルボニルクロリドをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【0822】

工程E: 粗3,3-ジメチル2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-カルボニルクロリド(25 mg, 0.12 mmol)を含む25 mlのナシ型フラスコ中に、ピリジン(1 ml)を添加した後すぐに、2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン(10 A, 26.9 mg, 0.120 mmol)を添加した。混合物を室温で約1

10

20

30

40

50

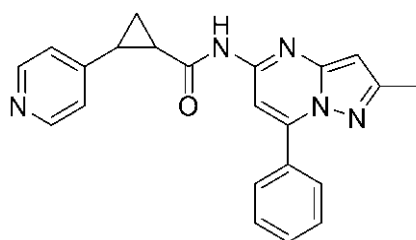
6時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 と酢酸エチルとの間に分配し、水層を酢酸エチルでもう1度抽出した。合わせた有機層をブラインでもう1度洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を SiO_2 (20%の EtOAc 、上から2番目のスポット)で精製して、オフホワイト色固体を得た。少量の生成物を移動しやすくするために、固体を0.5 mLのアセトニトリルに溶解した後、15 mLの水に懸濁した。混合物を凍結乾燥すると、表題生成物 (5.1 mg、11%収率) が得られた。 ^1H NMR (クロロホルム-d) : 8.58 (s, 1H), 8.08-8.15 (m, 3H), 7.53-7.59 (m, 3H), 7.46 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.31-4.34 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.36-1.42 (m, 6H)。ESI-MS: m/z 399.4 ($M+H$)⁺。

10

【0823】

実施例345: N-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-(ピリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド(331)

【化412】



331

20

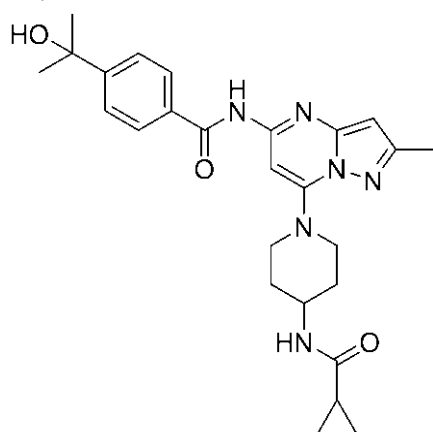
丸底フラスコ中に、ピリジン (2 mL) 中の 2-(ピリジン-4-イル)シクロプロパンカルボニルクロリド (7D、190 mg、1.05 mmol) を添加して、黄色懸濁液を得た。2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン (10A、213 mg、0.951 mmol) を 0 で少しずつ添加した。温度をゆっくりと室温に上昇させた。反応液を飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、酢酸エチルと水との間に分配した。分離した有機層を Mg_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した (3 x 100 mL)。反応混合物を濾過し、分取クロマトグラフィー、5-95% (20/80 (v/v) $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 中の10 mM NH_4HCO_3 (水性) / 10 mM NH_4HCO_3) で精製した。9 mg (3%) の黄色固体が得られた。 ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.32 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.94-8.06 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.53-7.67 (m, 3H), 7.15-7.26 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.50-1.66 (m, 2H)。ESI-MS: m/z 370.0 ($M+H$)⁺。

30

【0824】

実施例346: N-(7-(4-(シクロプロパンカルボキサミド)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(332)

【化413】



332

10

N-(7-(4-アミノピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(6B、250mg、0.612mmol)を無水ピリジン(1.2mL)に溶解した。シクロプロパンカルボニルクロリド(61 μ L、0.673mmol)を0で添加し、混合物を氷浴中で攪拌し、室温に加温した。LCMS解析で測定すると、反応は完了していた。次に、反応液を飽和NaHCO₃でクエンチし、ピリジンを真空中で除去し、残渣をEtOAcで抽出した。分取HPLC(30-50%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製すると、表題化合物が白色固体(22mg、8%)として得られた。融点(214.0~214.1)。¹H NMR(DMSO-d₆) : 10.83(s, 1H), 8.13(d, J=7.8Hz, 1H), 7.99(d, J=8.8Hz, 2H), 7.59(d, J=8.6Hz, 2H), 7.36(s, 1H), 6.15(s, 1H), 4.35(br.s., 2H), 3.93(br.s., 2H), 3.15-3.26(m, 2H), 2.38(t, 3H), 1.92(d, J=9.9Hz, 2H), 1.48-1.71(m, 3H), 1.45(s, 6H), 0.55-0.73(m, 4H)。ESI-MS: m/z 477.0(M+H)⁺。

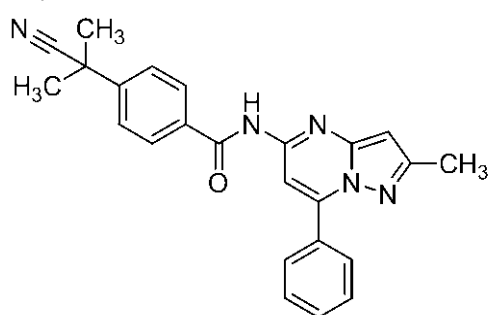
20

【0825】

実施例347: 4-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(333)

30

【化414】



333

40

工程A: 窒素フラッシュした200mlのナシ型フラスコ中に、ジクロロメタン(40ml)中の臭化インジウム(III)(0.71g、2.0mmol)を添加して、白色懸濁液を得た。これに、室温で、シアン化トリメチルシリル(5.3ml、40mmol)を添加した後、p, , -トリメチルベンジルアルコール(3.1ml、20mmol)を滴加すると、穏やかな発熱反応が生じた。混合物はゆっくりと透明に変わり、ほとんどが所望の生成物であることがUPLCにより示された。飽和NaHCO₃を添加し、混合物を真空中で濃縮して、揮発性物質を除去した。残渣を飽和NaHCO₃と酢酸エチルとの間に分配し、水層を酢酸エチルでもう1度抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、5

50

％のEtOAc/ヘキサン)で精製して、所望の生成物である2-メチル-2-p-トリルプロパンニトリル(2.3g、71%収率)を無色油として得た。

【0826】

工程B: 100mLの丸底フラスコに、ピリジン(7.54m)中の2-メチル-2-p-トリルプロパンニトリル(1.5g、9.4mmol)を添加した。室温で、水(30mL)を添加して、白色懸濁液を得た後、過マンガン酸カリウム(4.5g、28mmol)を添加した。混合物を70℃に6時間加熱した後、室温で9時間静置した。紫褐色懸濁液を洗浄したセライトパッドに通して濾過し、フラスコとパッドをより多くの水ですすいだ。濾液は、ピンク色がかった濁った溶液であったが、これをもう1度シリンジフィルターで濾過した。次に、混合物を2Nの塩酸でpH1に酸性化した。次に、得られた白色沈殿物を多孔フリット上に回収し、水で洗浄した後、窒素流下で一晩乾燥させて、所望の生成物である4-(2-シアノプロパン-2-イル)安息香酸(1.3g、70%収率)を白色粉末として得た。

10

【0827】

工程C: 50mLのナシ型フラスコ中に、トルエン(13mL)中の4-(2-シアノプロパン-2-イル)安息香酸(500mg、2.6mmol)を入れて、白色懸濁液を得た。次に、これに、0.1Mで塩化オキサリル(ジクロロメタン中2.0M)(5.3mL、11mmol)を添加し、その後DMFの小滴を添加した。次に、混合物を60℃に2時間加熱し、室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。残りの揮発性物質をトルエンで2回共沸除去した。最終粗生成物である4-(2-シアノプロパン-2-イル)塩化ベンゾイル

20

【0828】

工程D: 50mLのナシ型フラスコ中に、ピリジン(10mL)中の2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン(10A、450mg、2.0mmol)を添加した。この混合物に4-(2-シアノプロパン-2-イル)塩化ベンゾイル(550mg、2.6mmol)を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。次に、飽和NaHCO₃を添加し、ピリジンを真空中で除去した。残渣を飽和NaHCO₃と酢酸エチルとの間に分配し、水層を酢酸エチルでもう1度抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、15-25%のEtOAc/ヘキサン)で精製して、表題化合物(380mg、48%)を得た。

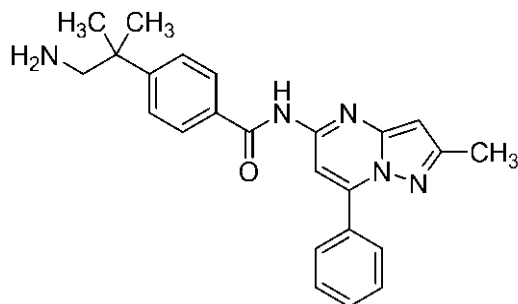
¹H NMR(DMSO-d₆): 11.35(s, 1H), 8.10-8.16(m, 2H), 8.04-8.09(m, 2H), 7.96(s, 1H), 7.67-7.73(m, 2H), 7.60-7.66(m, 3H), 6.41(s, 1H), 2.41(s, 3H), 1.74(s, 6H)。ESI-MS: m/z 396.3(M+H)⁺。

30

【0829】

実施例348: 4-(1-アミノ-2-メチルプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(334)

【化415】



40

334

4-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(化合物343(実施例357)、75mg、0.19mmol)をメタノール(5mL)に溶解した。この溶液を、ラネーニッケルカート

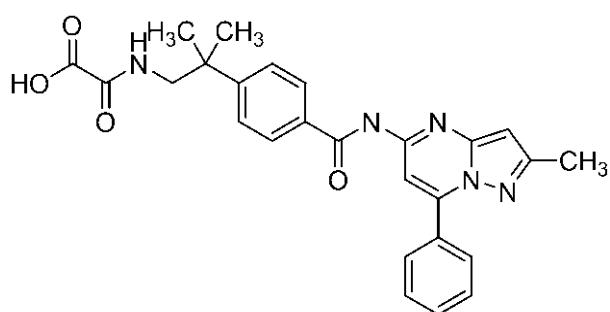
50

リッジを用いる、水素圧30バール、温度50、および流速0.5ml/分のフロー式水素化装置中で、水素化条件下に置いた。反応混合物を真空中で濃縮して、表題生成物4-(1-アミノ-2-メチルプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(45mg、59%収率)を得た。¹H NMR(クロロホルム-d) : 8.59(br.s., 1H), 8.07-8.20(m, 3H), 7.91(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46-7.61(m, 5H), 6.29(s, 1H), 2.87(br.s., 2H), 2.50(s, 5H), 1.36(s, 8H), 0.87(br.s., 3H)。ESI-MS: m/z 400.4(M+H)⁺。

【0830】

実施例349: 2-(2-メチル-2-(4-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)フェニル)プロピルアミノ)-2-オキソ酢酸(335)

【化416】



335

工程A: 25mlのナシ型フラスコ中に、ジクロロメタン(1ml)中の4-(1-アミノ-2-メチルプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(化合物334(実施例348)、36mg、0.090mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.024ml、0.14mmol)を入れた。混合物に0で塩化メチルオキサリル(9.1μl、0.099mmol)を添加した。5分で出発物質のほとんどが生成物に変換されたことがUPLCにより示された。混合物を0でさらに30分間攪拌した後、ブラインと酢酸エチルとの間に分配し、水層を酢酸エチルでもう1度抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物メチル2-(2-メチル-2-(4-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)フェニル)プロピルアミノ)-2-オキソアセテートを得た。

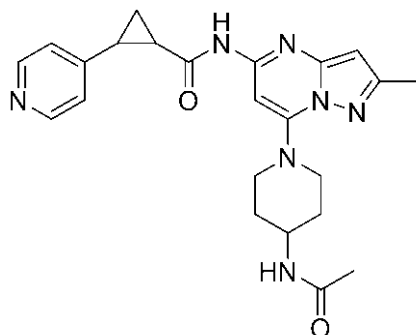
【0831】

工程B: メチル2-(2-メチル-2-(4-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)フェニル)プロピルアミノ)-2-オキソアセテートをMeOH(1ml)に溶解した。次に、水酸化リチウム(2Nの水溶液、1ml)を添加した。混合物を室温で30分間攪拌した。塩酸(2Nの水溶液)を添加して、混合物をpH3に酸性化した。反応混合物をブラインと酢酸エチルとの間に分配し、水層を酢酸エチルでもう1度抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取HPLC(55-65%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を真空中で濃縮して、懸濁液を得た。沈殿物を小型のフリット漏斗上に回収し、水で洗浄した後、窒素流下で乾燥させて、表題生成物(16mg、38%収率)を白色粉末として得た。¹H NMR(DMSO-d₆) : 11.22(s, 1H), 8.47(br.s., 1H), 8.00-8.16(m, 4H), 7.96(s, 1H), 7.64(d, J = 2.5 Hz, 3H), 7.55(d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.40(s, 1H), 2.40(s, 3H), 1.30(s, 6H)。ESI-MS: m/z 400.4(M+H)⁺。

【0832】

実施例 350 : N-(7-(4-アセトアミドピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-(ピリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド(336)

【化417】



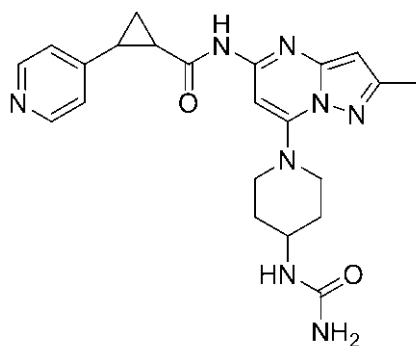
336

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-(ピリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド(7E、100mg、0.305mmol)およびN-(ピペリジン-4-イル)アセトアミド(87mg、0.610mmol)のNMP(1mL)溶液を室温で一晩攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC(10-40%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(12mg、9%)として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 10.98(s, 1H), 8.45(d, J=5.8Hz, 2H), 7.90(d, J=7.8Hz, 1H), 7.27(s, 1H), 7.20(d, J=6.1Hz, 2H), 6.08(s, 1H), 4.28(br.s., 2H), 3.88(br.s., 2H), 3.15(d, J=3.0Hz, 2H), 2.40-2.47(m, 2H), 2.30-2.37(m, 3H), 1.85-1.96(m, 2H), 1.81(s, 3H), 1.46-1.62(m, 3H)。ESI-MS : m/z 434.0(M+H)⁺。

【0833】

実施例 351 : N-(2-メチル-7-(4-ウレイドピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-(ピリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド(337)

【化418】



337

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-(ピリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド(7E、154mg、0.469mmol)および1-(ピリミジン-4-イル)尿素塩酸塩(169mg、0.939mmol)のNMP(1.5mL)溶液を室温で一晩攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC(10-40%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(12mg、2%)として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 10.97(s, 1H), 8.33-8.52(m, 2H), 7.07-7.37(m, 4H), 6.08(s, 2H), 5.41(s, 2H), 4.24(br.s., 2H), 3.65

10

20

30

40

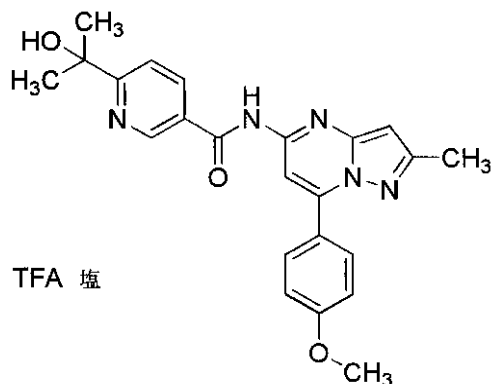
50

(br. s., 2H), 3.16 (br. s., 2H), 2.35 (s, 3H), 1.89 (br. s., 2H), 1.50 (br. s., 4H)。ESI-MS: m/z 435.0 (M+H)⁺。

【0834】

実施例 352: 6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(4-メトキシフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ニコチンアミド、トリフルオロ酢酸塩(338)

【化419】



10

338

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ニコチンアミド(11C、75mg、0.28mmol)、4-メトキシフェニルボロン酸(33mg、0.28mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)(8.9mg、11μmol)を2mLのマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルに、1,4-ジオキサン(1mL)および飽和水性NaHCO₃(0.5mL)を添加して、懸濁液を得た。次に、混合物を、マイクロ波中、120℃で20分間加熱した。室温に冷却した後、DMF(1mL)を添加し、粗生成物混合物をシリンジフィルターで濾過し、分取HPLC(40-50%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。回収した画分を凍結乾燥すると、表題生成物(76mg、84%収率)がオフホワイト色粉末として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆): 11.36(s, 3H), 9.03(dd, J=2.3, 0.8Hz, 3H), 8.34(dd, J=8.2, 2.1Hz, 3H), 8.02-8.07(m, 7H), 7.88(s, 3H), 7.76(d, J=8.3Hz, 3H), 7.10-7.14(m, 7H), 6.32(s, 3H), 3.81(s, 10H), 2.35(s, 3H), 1.42(s, 6H)。ESI-MS: m/z 418.3 (M+H)⁺。

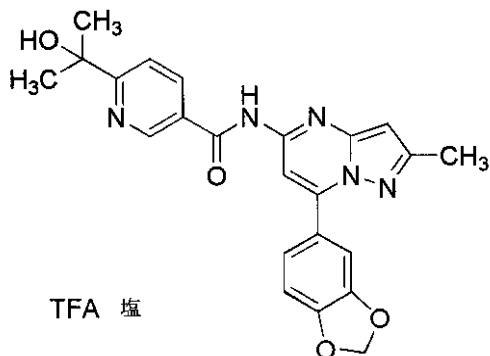
20

30

【0835】

実施例 353: N-(7-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ニコチンアミド、トリフルオロ酢酸塩(339)

【化420】



40

339

50

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ニコチンアミド(11C、75mg、0.28mmol)、3,4-(メチレンジオキシ)フェニルボロン酸(36mg、0.28mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)(8.9mg、11μmol)を2mLのマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルに、1,4-ジオキサン(1mL)および飽和水性NaHCO₃(0.5mL)を添加して、懸濁液を得た。次に、混合物を、マイクロ波中、120℃で20分間加熱した。室温に冷却した後、DMF(1mL)を添加し、粗生成物混合物をシリンジフィルターで濾過し、分取HPLC(40-50%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。回収した画分を凍結乾燥すると、表題生成物(33mg、35%収率)が明黄色粉末として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆): 11.41(s, 2H), 9.09(dd, J=2.5, 0.8Hz, 2H), 8.37(dd, J=8.3, 2.3Hz, 2H), 7.92(s, 2H), 7.80(dd, J=8.2, 0.9Hz, 2H), 7.70(d, J=1.8Hz, 2H), 7.61(dd, J=8.1, 1.8Hz, 2H), 7.17(d, J=8.1Hz, 2H), 6.39(s, 2H), 6.18(s, 4H), 2.41(s, 5H), 1.48(s, 6H)。ESI-MS: m/z 432.3(M+H)⁺。

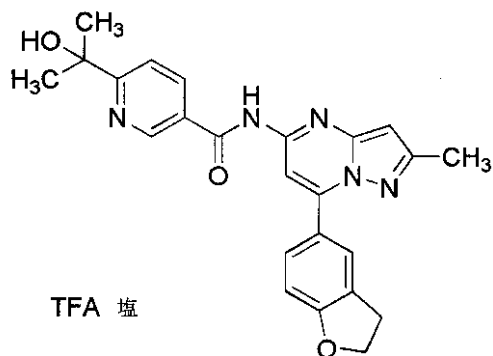
10

【0836】

実施例354: N-(7-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ニコチンアミド、トリフルオロ酢酸塩(340)

20

【化421】



30

340

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ニコチンアミド(11C、75mg、0.21mmol)、2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-ボロン酸(36mg、0.21mmol)、および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II)(8.9mg、11μmol)を2mLのマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルに、1,4-ジオキサン(1mL)および飽和水性NaHCO₃(0.5mL)を添加して、懸濁液を得た。次に、混合物を、マイクロ波中、120℃で20分間加熱した。室温に冷却した後、DMF(0.5mL)を添加し、粗生成物混合物をシリンジフィルターで濾過し、分取HPLC(30-50%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。回収した画分を凍結乾燥すると、表題生成物(65mg、70%収率)が黄色粉末として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆): 11.33(s, 2H), 9.03(dd, J=2.3, 0.8Hz, 2H), 8.33(dd, J=8.3, 2.3Hz, 2H), 7.95(d, J=1.8Hz, 2H), 7.84-7.88(m, 4H), 7.73-7.76(m, 2H), 6.94(d, J=8.3Hz, 2H), 6.31(d, J=0.5Hz, 2H), 4.60(t, J=8.8Hz, 4H), 3.23-3.28(m, 7H), 2.35(s, 5H), 1.41(s, 6H)。ESI-MS: m/z 430.3(M+H)⁺。

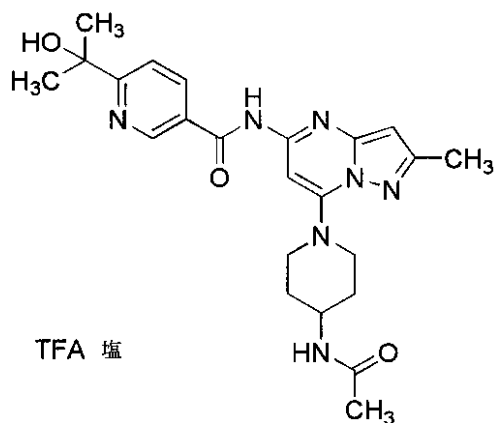
40

50

【0837】

実施例355：N-(7-(4-アセトアミドピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ニコチンアミド、トリフルオロ酢酸塩(341)

【化422】



10

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ニコチンアミド(11C、75mg、0.21mmol)およびN-(ピペリジン-4-イル)アセトアミド(31mg、0.21mmol)を2mLのマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルにNMP(1ml)、その後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.042ml、0.24mmol)を添加して、濃黄色溶液を得た。次に、混合物を、マイクロ波中、100℃で10分間加熱した。室温に冷却した後、粗生成物混合物を分取HPLC(20-40%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。回収した画分を凍結乾燥すると、表題生成物(77mg、79%収率)がオフホワイト色粉末として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆)：11.07(s, 1H), 9.00(dd, J=2.4, 0.9Hz, 1H), 8.33(dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 7.89(d, J=7.8Hz, 1H), 7.75(dd, J=8.3, 0.8Hz, 1H), 7.26(s, 1H), 6.11(d, J=0.5Hz, 1H), 4.28(br. s., 2H), 3.76-3.90(m, 2H), 3.11-3.21(m, 2H), 2.32(s, 4H), 1.80-1.90(m, 3H), 1.76(s, 3H), 1.51(d, J=8.8Hz, 3H), 1.41(s, 6H)。ESI-MS：m/z 452.3(M+H)⁺。

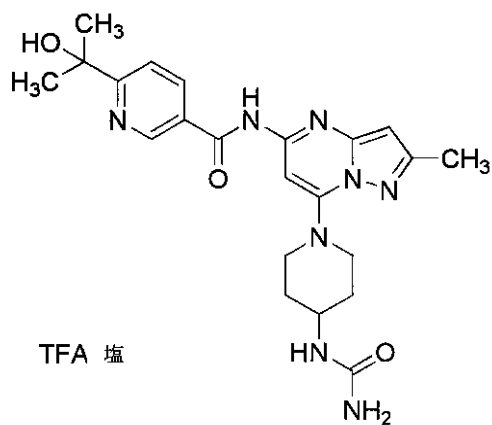
20

30

【0838】

実施例356：6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-メチル-7-(4-ウレイドピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ニコチンアミド、トリフルオロ酢酸塩(342)

【化423】



40

50

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ニコチンアミド(11C、75mg、0.217mmol)および1-(ピペリジン-4-イル)尿素、HCl塩(39mg、0.22mmol)を2mLのマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルにNMP(1ml)、その後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.079ml、0.46mmol)を添加して、深青色溶液を得た。次に、混合物を、マイクロ波中、100で10分間加熱した。室温に冷却した後、粗生成物混合物を分取HPLC(20-40%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。回収した画分を凍結乾燥すると、表題生成物(47mg、48%収率)がオフホワイト色粉末として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 11.13(s, 1H), 9.07(dd, J=2.4, 0.9Hz, 1H), 8.38(dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 7.80(d, J=8.3Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 6.17(d, J=0.5Hz, 1H), 6.06-6.15(m, 1H), 4.31(d, J=12.6Hz, 2H), 3.69(br.s., 1H), 3.22(t, J=10.9Hz, 2H), 2.38(s, 3H), 1.90-1.99(m, 2H), 1.51(br.s., 2H), 1.47(s, 7H)。ESI-MS : m/z 453.3(M+H)⁺。

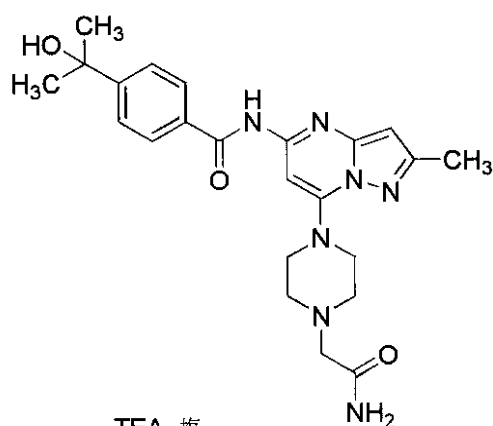
10

【0839】

実施例357 : N-(7-(4-(2-アミノ-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド、トリフルオロ酢酸塩(343)

20

【化424】



TFA 塩

343

30

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、75mg、0.22mmol)および2-(ピペラジン-1-イル)アセトアミド、2HCl(47.0mg、0.22mmol)を2mLのマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルにNMP(1ml)、その後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.12ml、0.70mmol)を添加して、深紅色溶液を得た。次に、混合物を、マイクロ波中、100で10分間加熱した。室温に冷却した後、DMF(1ml)を添加した。粗生成物混合物をシリンジフィルターで濾過し、分取HPLC(20-30%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。回収した画分を凍結乾燥すると、表題生成物(42mg、43%収率)が明黄色粉末として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 10.96(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.97-8.01(m, 2H), 7.75(s, 1H), 7.58-7.63(m, 2H), 7.40(s, 1H), 6.22(s, 1H), 4.57(br.s., 2H), 4.04(s, 2H), 3.49(br.s., 7H), 2.39(s, 3H), 1.40-1.54(m, 6H)。ESI-MS : m/z 452.4(M+H)⁺。

40

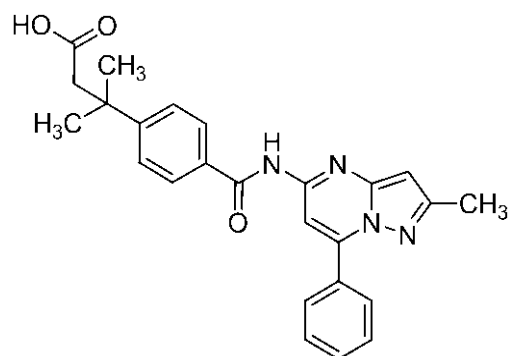
【0840】

実施例358 : 3-メチル-3-(4-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリ

50

ミジン-5-イルカルバモイル)フェニル)ブタン酸(344)

【化425】



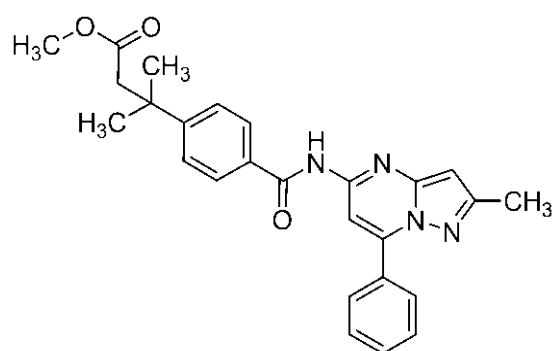
344

50 mLのナシ型フラスコ中に、メタノール(2 mL)中のメチル3-メチル-3-(4-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)フェニル)ブタノエート(30 mg、0.068 mmol)を添加して、黄褐色溶液を得た。この混合物に室温で水酸化リチウム(2 Nの溶液)(2 mL、4.0 mmol)を添加した。加水分解は顕著な競合副反応であるので、反応の進行をUPLCで注意深くモニターした。2.5時間後、ほとんどの出発物質は消費された。反応混合物を2 NのHClでpH約3に酸性化した。得られた懸濁液をブラインと酢酸エチルとの間に分配し、水層を酢酸エチルでもう1度抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取HPLC(55-80%のMeCN/H₂O勾配+0.01% TFA)で精製した。回収した画分を凍結乾燥すると、表題生成物(9.9 mg、34%収率)が得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 11.91(s, 2H), 11.20(s, 2H), 8.04-8.08(m, 3H), 8.02(d, J = 8.8 Hz, 3H), 7.96(s, 2H), 7.60-7.66(m, 5H), 7.54(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.40(s, 1H), 2.66(s, 2H), 2.40(s, 3H), 1.41(s, 6H)。ESI-MS: m/z 429.3 (M+H)⁺。

【0841】

実施例359: メチル3-メチル-3-(4-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)フェニル)ブタノエート(345)

【化426】



345

工程A: 100 mLの丸底フラスコ中に、ピリジン(3 mL)中のメチル3-メチル-3-p-トリルブタノエート(880 mg、4.8 mmol)を添加した。室温で、水(12 mL)を添加して、白色懸濁液を得た後、過マンガン酸カリウム(2.0 g、13 mmol)を添加した。混合物を60 に12時間加熱した後、室温で9時間静置した。紫色がかかった褐色懸濁液を洗浄したセライトパッドに通して濾過し、フラスコとパッドをより多くの水ですすいだ。次に、濾液を2 Nの塩酸でpH3に酸性化した。混合物をブラインと酢酸エチルとの間に分配し、水層を酢酸エチルでもう1度抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物4-(4-メトキシ-2-メチル-4-オキソブタン-2-イル)安息香酸(680 mg、2.88 mmol、67.5%収率)を油

10

20

30

40

50

として得た。ESI-MS: m/z 237.1 ($M+H$)⁺。

【0842】

工程B: 25 mlのナシ型フラスコ中に、無水トルエン(20 mL)中の4-(4-メトキシ-2-メチル-4-オキソブタン-2-イル)安息香酸(670 mg、2.8 mmol)を添加した。室温で、二塩化オキサリル(ジクロロメタン中2.0 M)(5.7 mL、11 mmol)を添加した後、DMFの小滴を2滴添加した。次に、混合物を55℃に3時間加熱し、その後、ほとんどの出発物質が消費されたことがUPLCにより示された。混合物は、今度は黄色であったが、これを室温に冷却した。混合物を濃縮乾固した。トルエンを添加し、混合物を再び濃縮乾固して、残りの揮発性物質を共沸除去した。油状の明褐色残渣としての粗生成物メチル3-(4-(クロロカルボニル)フェニル)-3-メチルブタノエートを、さらに精製することなく次の工程で使用した。

10

【0843】

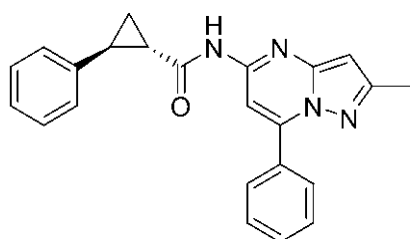
工程C: 50 mlのナシ型フラスコ中に、ピリジン(5 ml)中の2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン(10 A、200 mg、0.89 mmol)を添加して、明黄色溶液を得た。メチル3-(4-(クロロカルボニル)フェニル)-3-メチルブタノエート(230 mg、0.89 mmol)のジクロロメタン(1 mL)溶液を室温で反応混合物に添加し、その後、これを72時間撹拌した。飽和NaHCO₃を添加し、ピリジンを真空中でほとんど除去した。残渣を飽和NaHCO₃と酢酸エチルとの間に分配し、水層を酢酸エチルでもう1度抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、30-40%の酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、表題生成物(60 mg、15%収率)を黄色の泡状物質として得た。¹H NMR(クロロホルム-d) : 8.61 (s, 2H), 8.10-8.15 (m, 8H), 7.87-7.92 (m, 5H), 7.54-7.59 (m, 8H), 7.50-7.54 (m, 5H), 6.28 (s, 2H), 3.54 (s, 8H), 2.68-2.71 (m, 5H), 2.50 (s, 8H), 1.49 (s, 6H)。ESI-MS: m/z 443.3 ($M+H$)⁺。

20

【0844】

実施例360: (1S, 2S)-N-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド(346)

【化427】



346

30

丸底フラスコ中で、(1S, 2S)-2-フェニルシクロプロパンカルボニルクロリド(161 mg、0.892 mmol)をピリジン(3 mL)中に添加して、黄色懸濁液を得た。2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン(10 A、100 mg、0.446 mmol)を0℃で少しずつ添加した。温度をゆっくりと室温に上昇させた。反応液を飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、酢酸エチルと水との間に分配した。分離した有機層をMg₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した(3 × 100 mL)。反応混合物を濾過し、分取HPLC(70-80%のMeCN/H₂O勾配 + 0.01% TFA)で精製した。46 mg(28%)の黄色固体が得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 11.28 (s, 1H), 7.94-8.06 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.52-7.68 (m, 3H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.16-7.26 (m, 3H), 6.33 (s, 1H), 2.42-2.49 (m, 1H), 2.28-2.43 (m, 4H), 1.50-1.57 (m, 1H), 1.44 (ddd, J = 8.1, 6.5, 4.0 Hz, 1H); [α]_D²⁰ = +294° (c = 0.50)

40

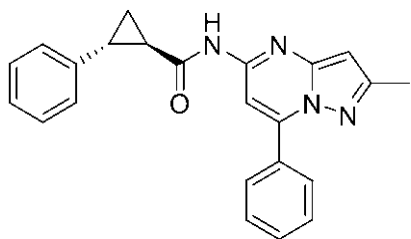
50

6060, MeOH)。ESI-MS: m/z 369.0 ($M+H$)⁺。

【0845】

実施例361: (1R, 2R)-N-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド(347)

【化428】



347

10

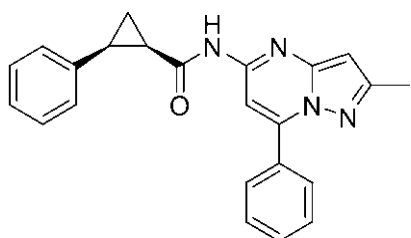
丸底フラスコ中で、(1R, 2R)-2-フェニルシクロプロパンカルボニルクロリドと *cis* (+/+, -/-)-2-フェニルシクロプロパンカルボニルクロリドの混合物(200mg、1.1mmol)をピリジン(5mL)中に添加して、黄色懸濁液を得た。2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン(10A、124mg、0.554mmol)を0で少しずつ添加した。温度をゆっくりと室温に上昇させた。反応液を飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、酢酸エチルと水との間に分配した。分離した有機層をMg₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した(3×100mL)。反応混合物を濾過し、分取HPLC(70-80%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。62mg(30%)の黄色固体が得られた。融点(208.2-208.3)。¹H NMR(DMSO-d₆): 11.28(s, 1H), 7.93-8.10(m, 2H), 7.90(s, 1H), 7.55-7.68(m, 3H), 7.28-7.34(m, 2H), 7.17-7.25(m, 3H), 6.33(s, 1H), 2.42-2.48(m, 1H), 2.37(s, 4H), 1.34-1.63(m, 2H); [α]_D²⁰ = -238° (c = 1.058, MeOH)。ESI-MS: m/z 369.0 ($M+H$)⁺。

20

【0846】

実施例362: (1R, 2S)-N-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド(348)

【化429】



348

30

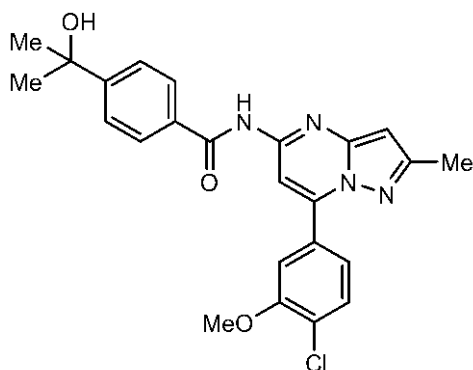
実施例361の化合物347についてのプロトコルを参照されたい。3.8mg(2%)の黄色固体が得られた。¹H NMR(DMSO-d₆): 11.17(s, 1H), 7.79-7.94(m, 2H), 7.49-7.63(m, 4H), 7.18-7.28(m, 4H), 7.04-7.16(m, 1H), 6.29(s, 1H), 2.58-2.74(m, 2H), 2.27-2.38(m, 3H), 1.55-1.71(m, 1H), 1.26-1.44(m, 1H)。ESI-MS: m/z 369.0 ($M+H$)⁺。

40

【0847】

実施例363: N-(7-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(349)

【化430】



349

10

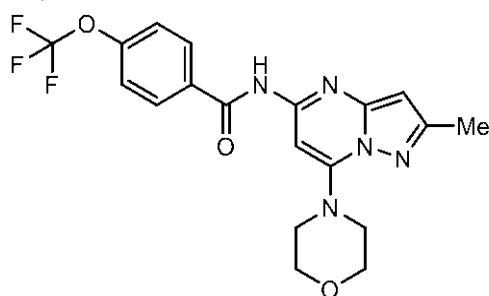
N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、80 mg、0.232 mmol)、4-クロロ-3-メトキシフェニルボロン酸(56.2 mg、0.302 mmol)、および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(16 mg、22 μmol)の(2:1)1,4-ジオキサン/飽和水性NaHCO₃(0.774 mLの1,4-ジオキサンおよび0.387 mLの飽和水性NaHCO₃)の懸濁液を10 mLのマイクロ波反応容器中に調製し、密封した反応容器を、CEMマイクロ波反応器中で、110 に10分間加温した。反応混合物を室温に冷却し、メタノールで希釈し、濾過し、分取HPLC(65-70%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が黄色固体(42.3 mg、40%)として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 11.15(s, 1H), 7.95(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.91(s, 1H), 7.78(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.59-7.65(m, 1H), 7.50-7.59(m, 3H), 6.34(s, 1H), 3.88(s, 3H), 2.34(s, 3H), 1.39(s, 6H)。ESI-MS: m/z 451.1(M+H)⁺。

20

【0848】

実施例364: N-(2-メチル-7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド(350)

【化431】



350

30

2-メチル-7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン(9B、52 mg、0.151 mmol)およびピリジン(60 mg、0.467 mmol)の懸濁液を0 に冷却し、4-トリフルオロメトキシベンゾイルクロリド(78 mg、0.395 mmol)で処理した。30分間攪拌した後、飽和水性重炭酸ナトリウム(5 mL)を添加することにより反応液をクエンチした。水性混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗物質をDMF/DMSOに溶解し、濾過し、分取HPLC(60-80%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が黄色固体(44.0 mg、41%)として得られた。融点(226.2~226.3)。¹H NMR(DMSO-d₆) : 11.10(s, 1H), 8.01-8.27(m, 2H), 7.51(dd, J = 9.0, 0.9 Hz, 2H), 7.30(s, 1H), 6.18(s, 1H), 3.79-3.91(m, 4H), 3.69-3.75(m, 4H), 2.38(s, 3

40

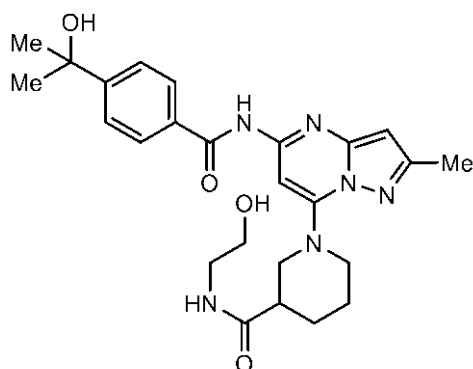
50

H)。ESI-MS : m/z 422.1 ($M+H$)⁺。融点 (226.2 ~ 226.3)。

【0849】

実施例 365 : N-(2-ヒドロキシエチル)-1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド (351)

【化432】



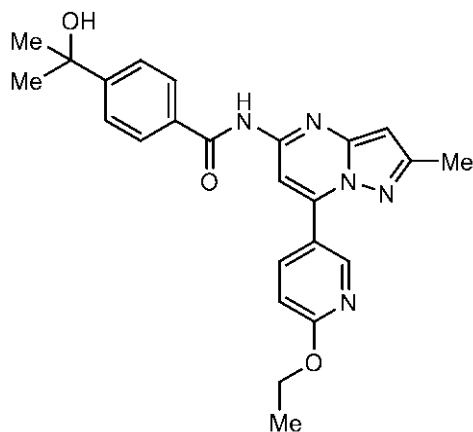
351

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (2F、100mg、0.290mmol)、N-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボキサミド (100mg、0.580mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (112mg、0.870mmol)のDMF (1.0mL)溶液を100で3時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、分取HPLC (20-45%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体 (65.9mg、47%)として得られた。¹H NMR (DMSO-d₆) : 10.95 (s, 1H), 8.12 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.16-4.38 (m, 2H), 3.42-3.51 (m, 1H), 3.40 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.04-3.22 (m, 3H), 2.52-2.63 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.86-2.00 (m, 1H), 1.61-1.85 (m, 3H), 1.45 (s, 6H)。ESI-MS : m/z 481.2 ($M+H$)⁺。

【0850】

実施例 366 : N-(7-(6-エトキシピリジン-3-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド (352)

【化433】



352

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒド

10

20

30

40

50

ロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、100mg、0.290mmol)、6-エトキシピリジン-3-イルボロン酸(63mg、0.377mmol)、および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(21mg、29μmol)の(2:1)1,4-ジオキサン/飽和水性NaHCO₃(0.996mLの1,4-ジオキサンおよび0.483mLの飽和水性NaHCO₃)の懸濁液を10mLのマイクロ波反応容器中に調製し、密封した反応容器を、CEMマイクロ波反応器中で、110℃に10分間加温した。反応混合物を室温に冷却し、メタノールで希釈し、濾過し、分取HPLC(50-60%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が黄色固体(50.2mg、40%)として得られた。融点(183.5~185.5℃)。¹H NMR(DMSO-d₆) : 1.13(s, 1H), 8.85(dd, J=2.5, 0.5Hz, 1H), 8.34(dd, J=8.6, 2.5Hz, 1H), 7.95(d, J=8.8Hz, 2H), 7.92(s, 1H), 7.55(d, J=8.6Hz, 2H), 6.98(dd, J=8.8, 0.8Hz, 1H), 6.32(s, 1H), 5.11(br.s., 1H), 4.37(q, J=6.9Hz, 2H), 2.34(s, 3H), 1.39(s, 6H), 1.31(t, 3H)。ESI-MS: m/z 432.2(M+H)⁺。融点(183.5~185.5℃)。

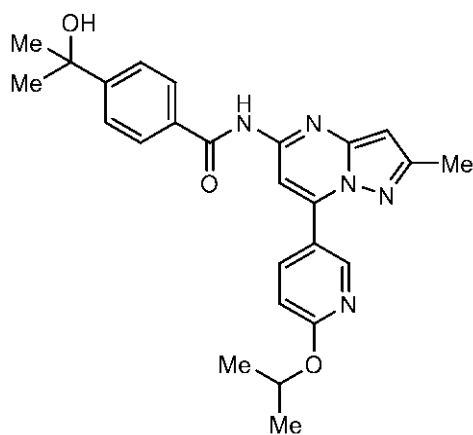
10

【0851】

実施例367: 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(7-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド(353)

20

【化434】



353

30

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F、100mg、0.290mmol)、2-イソプロポキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(78mg、0.296mmol)、および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(21mg、29μmol)の(2:1)1,4-ジオキサン/飽和水性NaHCO₃(0.966mLの1,4-ジオキサンおよび0.483mLの飽和水性NaHCO₃)の懸濁液を10mLのマイクロ波反応容器中に調製し、密封した反応容器を、CEMマイクロ波反応器中で、110℃に10分間加温した。反応混合物を室温に冷却し、メタノールで希釈し、濾過し、分取HPLC(50-85%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が黄色固体(48.1mg、37.2%)として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 1.13(s, 1H), 8.85(dd, J=2.5, 0.5Hz, 1H), 8.30-8.35(m, 1H), 7.95(d, J=8.8Hz, 2H), 7.92(s, 1H), 7.55(d, J=8.6Hz, 2H), 6.92(dd, J=8.7, 0.6Hz, 1H), 6.32(d, J=0.5Hz, 1H), 5.32(spt, J=6.2Hz, 1H), 5.13(br.s., 1H), 3.50(s

40

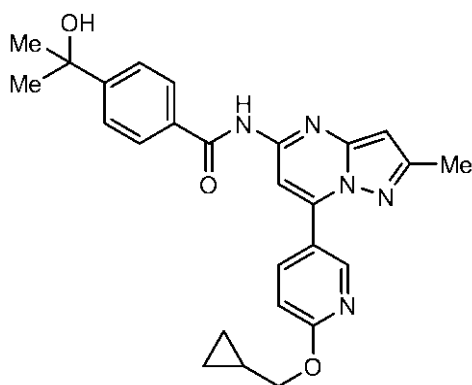
50

, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 1.39 (s, 6 H), 1.29 (d, J = 6.1 Hz, 6 H)。ESI-MS: m/z 446.1 (M+H)⁺。

【0852】

実施例 368: N-(7-(6-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-3-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(354)

【化435】



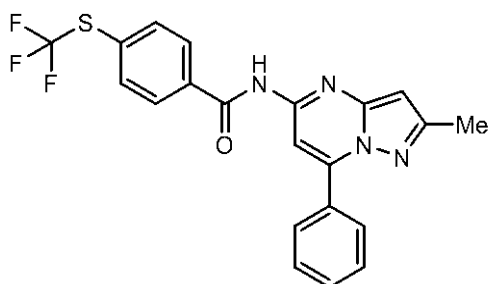
354

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド(2F, 100 mg、0.290 mmol)、2-(シクロプロピルメトキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(104 mg、0.377 mmol)、および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(21 mg、29 μmol)の(2:1)1,4-ジオキサン/飽和水性NaHCO₃(0.966 mLの1,4-ジオキサンおよび0.483 mLの飽和水性NaHCO₃)の懸濁液を10 mLのマイクロ波反応容器中に調製し、密封した反応容器を、CEMマイクロ波反応器中で、110 °Cに10分間加温した。反応混合物を室温に冷却し、メタノールで希釈し、濾過し、分取HPLC(75-75%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が黄色固体(53.7 mg、41%)として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆): 11.19 (s, 1 H), 8.90 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.40 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.98 (s, 1 H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.38 (s, 1 H), 5.19 (br. s., 1 H), 4.22 (d, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 1.45 (s, 6 H), 1.25-1.36 (m, 1 H), 0.52-0.62 (m, 2 H), 0.30-0.42 (m, 2 H)。ESI-MS: m/z 458.3 (M+H)⁺。

【0853】

実施例 369: N-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(トリフルオロメチルチオ)ベンズアミド(355)

【化436】



355

20 mLのシンチレーションバイアル中の2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-

10

20

30

40

50

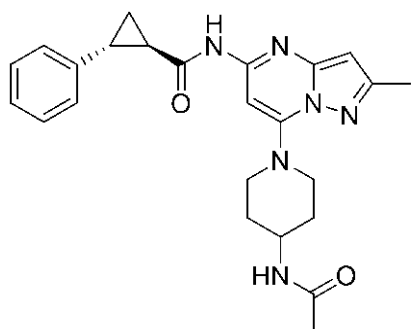
a] ピリミジン-5-アミン(10A、62mg、0.276mmol)とピリジン(0.69mL)の溶液を0℃に冷却した後、4-(トリフルオロメチルチオ)ベンゾイルクロリド(100mg、0.415mmol)で処理した。反応混合物を2時間攪拌し、飽和水性重炭酸ナトリウムと酢酸エチルとの間に分配し、その後、有機層を水、次いでブラインで洗浄した。次に、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、メタノールで希釈し、濾過し、分取HPLC(80-80%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が黄色固体(58.8mg、50%)として得られた。融点(100.9-101.6℃)。¹H NMR(DMSO-d₆) : 11.49(s, 1H), 8.15(d, J=8.6Hz, 2H), 8.06(dd, J=6.7, 2.9Hz, 2H), 7.93(s, 1H), 7.87(d, J=8.3Hz, 2H), 7.56-7.66(m, 3H), 6.41(s, 1H), 2.40(s, 3H)。ESI-MS: m/z 429.1(M+H)⁺。融点(100.9-101.6℃)。

10

【0854】

実施例370: (1R, 2R)-N-(7-(4-アセトアミドピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド(356)

【化437】



356

20

表題化合物は、(1R, 2R)-N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド(8D、0.1g、0.306mmol)とN-(ピペリジン-4-イル)アセトアミド(0.087g、0.612mmol)をNMP(容量: 1.020mL)中で組み合わせ、混合物を85℃で一晩加熱することにより調製した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、45-65%の分取HPLC(MeCN/MeOH)/H₂O+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、87mg(66%)の表題化合物が白色固体として得られた。融点(190.2~231.1℃)。¹H NMR(DMSO-d₆) : 10.95(s, 1H), 7.91(d, J=7.8Hz, 1H), 7.23-7.37(m, 3H), 7.12-7.24(m, 3H), 6.08(s, 1H), 4.30(d, J=12.9Hz, 2H), 3.88(br.s., 1H), 3.16(dd, J=24.3, 11.6Hz, 2H), 2.39-2.47(m, 1H), 2.25-2.38(m, 4H), 1.89(d, J=13.6Hz, 2H), 1.82(s, 3H), 1.46-1.62(m, 3H), 1.40(ddd, J=8.2, 6.4, 4.0Hz, 1H); [α]_D²⁰=+218°(C=0.6917, MeOH)。ESI-MS: m/z 433.0(M+H)⁺。融点(190.2~231.1℃)。

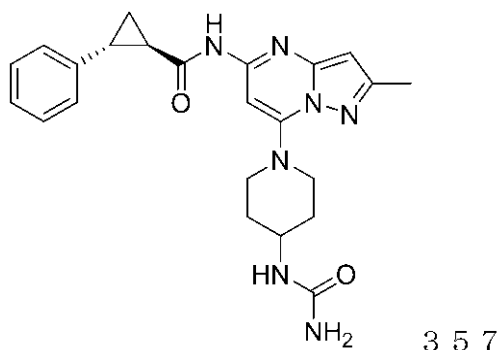
30

40

【0855】

実施例371: (1R, 2R)-N-(2-メチル-7-(4-ウレイドピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド(357)

【化 4 3 8】



10

表題化合物は、(1R, 2R)-N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド(8D、0.08g、0.245mmol)と1-(ピペリジン-4-イル)尿素塩酸塩(0.088g、0.490mmol)をNMP(0.816ml)中で組み合わせ、混合物を85℃で一晩加熱することにより調製した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、40-60%の分取HPLC(ACN/MeOH)/H₂O+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、63mg(59%)の表題化合物が黄色固体として得られた。融点(160.1~165.7℃)。¹H NMR(DMSO-d₆) : 10.95(s, 1H), 7.24-7.35(m, 3H), 7.14-7.24(m, 3H), 6.08(s, 3H), 4.24(d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.66(br. s., 2H), 3.17(dd, J = 23.7, 12.1 Hz, 2H), 2.39-2.47(m, 1H), 2.26-2.38(m, 4H), 1.90(d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.34-1.59(m, 4H); [α]_D²⁰ = -20.2°(c = 0.714, MeOH)。ESI-MS: m/z 434.0 (M+H)⁺。融点(160.1~165.7℃)。

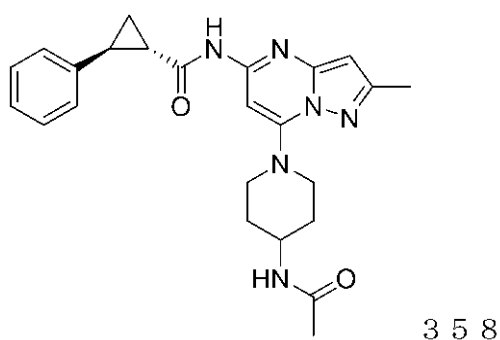
20

【0856】

実施例 372 : (1S, 2S)-N-(7-(4-アセトアミドピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド(358)

30

【化 4 3 9】



40

表題化合物は、(1R, 2R)-N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド(8E、0.08g、0.245mmol)と1-(ピペリジン-4-イル)尿素塩酸塩(0.088g、0.490mmol)をNMP(0.816ml)中で組み合わせ、混合物を85℃で一晩加熱することにより調製した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、40-60%の分取HPLC(ACN/MeOH)/H₂O+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、63mg(59%)の表題化合物が黄色固体として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 10.95(s, 1H), 7.24-7.35(m, 3H), 7.14-7.24(m, 3H), 6.08(s, 3H), 4.24(d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.66(br. s., 2H), 3.17

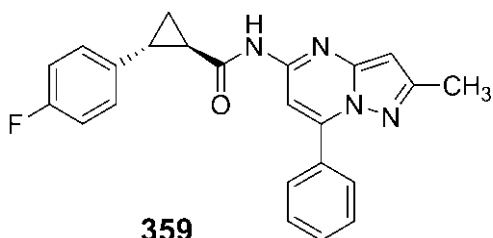
50

(dd, $J = 23.7, 12.1$ Hz, 2H), 2.39-2.47 (m, 1H), 2.26-2.38 (m, 4H), 1.90 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 1.34-1.59 (m, 4H)。ESI-MS: m/z 433.0 (M+H)⁺。

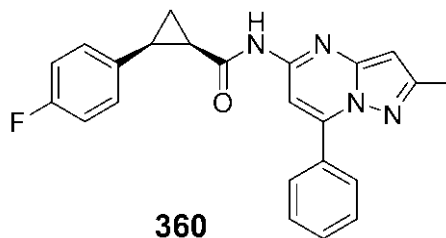
【0857】

実施例 373: trans-2-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)シクロプロパンカルボキサミドおよび cis-2-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メチル-7-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド (化合物 359 および 360)

【化 440】



359



360

10

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロパンカルボキサミド (13B, 0.151g, 0.437mmol)、フェニルボロン酸 (0.107g, 0.875mmol)、および PdCl₂(dppf)/DCM (0.029g, 0.035mmol) を 2mL のマイクロ波バイアルに入れた。次に、密封したバイアルに、(2:1) の 1,4-ジオキサン (1mL) および飽和重炭酸ナトリウム (0.5mL) を添加して、懸濁液を得た。次に、混合物を、マイクロ波中、120 で 20 分間加熱した。冷却後、混合物を濾過し、その後、80-95% の分取 HPLC (ACN/MeOH)/H₂O HPLC + 0.01% TFA) で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、シス体とトランス体の両方のラセミ化合物が得られた。

20

【0858】

表題トランスラセミ化合物 359 は、黄色がかったオレンジ色固体 (103mg, 61%) である。¹H NMR (DMSO-d₆) : 11.28 (s, 1H), 7.97-8.06 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.56-7.67 (m, 3H), 7.20-7.29 (m, 2H), 7.08-7.18 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 2.44-2.49 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.28-2.36 (m, 1H), 1.51 (dt, $J = 9.5, 4.5$ Hz, 1H), 1.43 (ddd, $J = 8.1, 6.5, 4.3$ Hz, 1H)。ESI-MS: m/z 387.0 (M+H)⁺。

30

【0859】

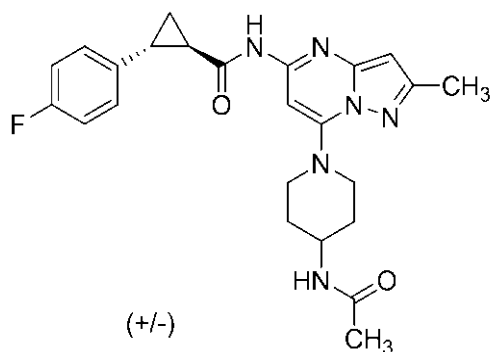
表題シスラセミ化合物 360 は、黄色がかった固体 (1mg, 6%) である。¹H NMR (DMSO-d₆) : 11.28 (s, 1H), 7.98-8.03 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.56-7.64 (m, 3H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.08-7.18 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 2.63-2.72 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.33 (dd, $J = 3.7, 1.9$ Hz, 1H), 1.48-1.56 (m, 1H), 1.39-1.47 (m, 1H)。ESI-MS: m/z 387.3 (M+H)⁺。

40

【0860】

実施例 374: N-(7-(4-アセトアミドピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロパンカルボキサミド (361)

【化441】



10

表題化合物は、N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロパンカルボキサミド(13B、0.15g、0.435mmol)およびN-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロパンカルボキサミド(0.15g、0.435mmol)をNMP(容量:1.450ml)中で組み合わせ、混合物を85℃で一晩加熱することにより調製した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、調製60-70% HPLC([1:1のMeCN/MeOH]/H₂O+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が黄褐色固体(86mg、44%)として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 10.95(s, 1H), 7.91(d, J=7.8Hz, 1H), 7.18-7.29(m, 5H), 7.03-7.17(m, 4H), 6.08(s, 1H), 4.30(d, J=13.1Hz, 2H), 3.16(t, J=12.1Hz, 2H), 2.38-2.48(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.24-2.32(m, 1H), 1.88(d, J=12.9Hz, 2H), 1.82(s, 3H), 1.44-1.62(m, 4H), 1.35-1.43(m, 2H), 1.25-1.35(m, 1H)。ESI-MS: m/z 451.3 (M+H)⁺。回転異性体が存在することが認められた。

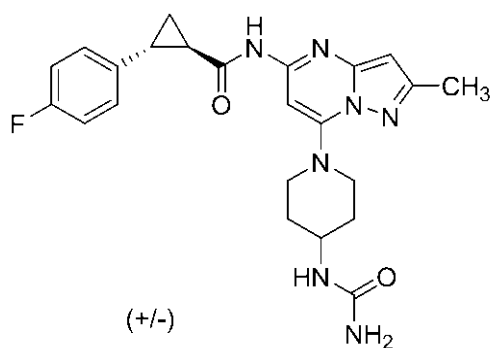
20

【0861】

実施例375: 2-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メチル-7-(4-ウレイドピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド(362)

30

【化442】



40

表題化合物は、N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロパンカルボキサミド(13B、0.15g、0.435mmol)、Et₃NH(0.121ml、0.870mmol)、および1-(ピペリジン-4-イル)尿素塩酸塩(0.156g、0.870mmol)をNMP(1.450ml)中で組み合わせ、混合物を85℃で一晩加熱することにより調製した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、その後、調製45-50% HPLC([1:1のMeCN/MeOH]/H₂O+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が黄褐色固体(85mg、43%)と

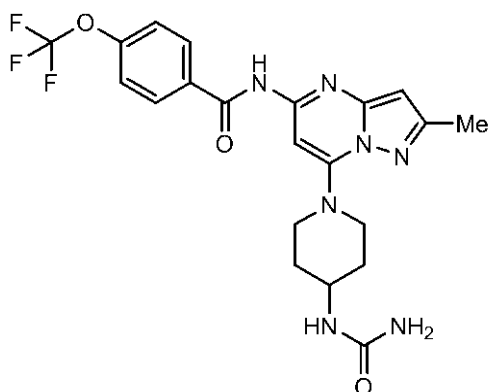
50

して得られた。 ^1H NMR (DMSO- d_6) : 10.95 (s, 1H), 7.19-7.31 (m, 3H), 7.07-7.18 (m, 3H), 6.08 (s, 2H), 4.26 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 3.66 (br. s., 1H), 3.17 (t, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.41-2.49 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.31 (m, 1H), 1.90 (br. s., 2H), 1.74-1.82 (m, 0H), 1.43-1.57 (m, 3H), 1.35-1.43 (m, 1H), 1.32 (ddd, $J = 8.3, 6.6, 4.3$ Hz, 0H)。ESI-MS: m/z 452.3 ($M+H$)⁺。回転異性体が存在することに留意した。

【0862】

実施例 376 : N-(2-メチル-7-(4-ウレイドピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド(363)

【化443】



363

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド(14A、69 mg、0.186 mmol)、1-(ピペリジン-4-イル)尿素塩酸塩(40 mg、0.279 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(72 mg、0.558 mmol)をDMF(1.8 mL)に溶かしたオレンジ色溶液を100 で2時間攪拌し、80 に冷却し、一晚攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、濾過し、その後、分取HPLC(45-60%(1:1のMeOH/MeCN)/H₂O勾配+0.01% TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が黄色固体(26.9 mg、39%)として得られた。 ^1H NMR (DMSO- d_6) : 10.98 (s, 1H), 8.06-8.11 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.34 (br. s., 2H), 4.23 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 3.62 (br. s., 1H), 3.15 (t, $J = 10.7$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.87 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 1.39-1.51 (m, 2H)。ESI-MS: m/z 478.3 ($M+H$)⁺。

【0863】

実施例 377 : N-(7-(4-(2-アミノ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド(364)

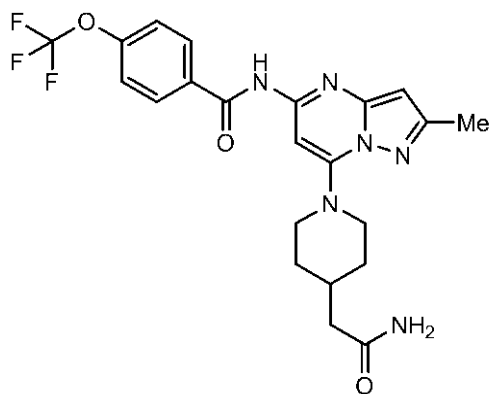
10

20

30

40

【化 4 4 4】



364

10

N-(7-(4-(2-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド(14A、69mg、0.186mmol)、2-(ピペリジン-4-イル)アセトアミド塩酸塩(40mg、0.279mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(96mg、0.745mmol)をDMF(1.8mL)に溶かしたオレンジ色溶液を100で2時間攪拌し、80に冷却し、一晚攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、濾過し、その後、分取HPLC(30-40%のMeCN/H₂O勾配+0.01%TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が黄色固体(13.1mg、15%)として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 10.96(s, 1H), 8.02-8.14(m, 2H), 7.44(d, J=7.8Hz, 2H), 7.26(br.s., 1H), 7.23(s, 1H), 6.74(br.s., 1H), 6.08(s, 1H), 4.36(d, J=12.4Hz, 2H), 2.90-3.03(m, 2H), 2.31(s, 3H), 1.97-2.01(m, 2H), 1.89-1.97(m, 1H), 1.74(d, J=11.6Hz, 2H), 1.24-1.38(m, 2H)。ESI-MS : m/z 477.4(M+H)⁺。

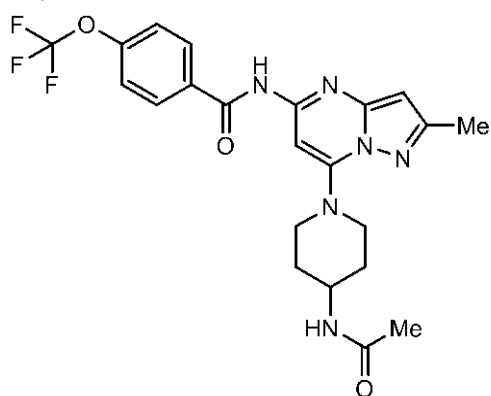
20

【0864】

実施例378 : N-(7-(4-(2-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド(365

30

【化 4 4 5】



365

40

N-(7-(4-(2-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド(14A、69mg、0.186mmol)、N-(ピペリジン-4-イル)アセトアミド塩酸塩(40mg、0.279mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(96mg、0.745mmol)をDMF(1.8mL)に溶かしたオレンジ色溶液を100で2時間攪拌し、80に冷却し、一晚攪拌した。室温に冷却した後、混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、濾過し、その後、分取HPLC(50-70%(1:1MeOH/MeCN)/H₂O勾配+0.01%

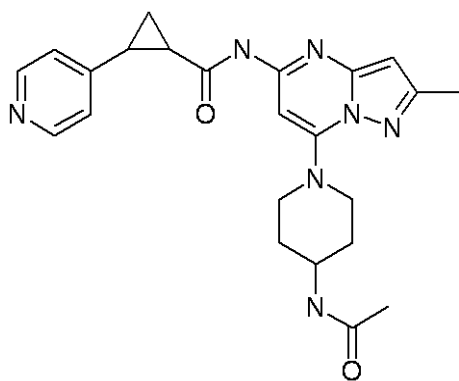
50

TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が黄色固体(31.3 mg、35%)として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 10.99(s, 1H), 8.05-8.12(m, 2H), 7.85(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44(dd, J = 9.1, 1.0 Hz, 2H), 7.26(s, 1H), 6.09(d, J = 0.5 Hz, 1H), 4.28(d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.72-3.94(m, 1H), 3.14(t, J = 11.0 Hz, 2H), 2.31(s, 3H), 1.84(dd, J = 13.1, 3.0 Hz, 2H), 1.75(s, 3H), 1.41-1.58(m, 2H)。ESI-MS: m/z 477.3 (M+H)⁺。

【0865】

実施例379: N-(7-(4-アセトアミドピペリジン-1-イル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-(ピリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド(366)

【化446】



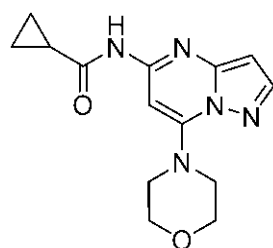
366

N-(7-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-(ピリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド(13D、100 mg、0.305 mmol)およびN-(ピペリジン-4-イル)アセトアミド(87 mg、0.610 mmol)のNMP(1 mL)溶液を室温で一晩攪拌した。混合物を数滴のDMSOとメタノールとで希釈し、濾過し、その後、分取HPLC(10-40%のMeCN)/H₂O勾配+0.01% TFA)で精製した。合わせた画分を凍結乾燥すると、表題化合物が白色固体(12 mg、9%)として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 10.98(s, 1H), 8.45(d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.90(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27(s, 1H), 7.20(d, J = 6.1 Hz, 2H), 6.08(s, 1H), 4.28(br. s., 2H), 3.88(br. s., 2H), 3.15(d, J = 3.0 Hz, 2H), 2.40-2.47(m, 2H), 2.30-2.37(m, 3H), 1.85-1.96(m, 2H), 1.81(s, 3H), 1.46-1.62(m, 3H)。ESI-MS: m/z 434.0 (M+H)⁺。

【0866】

実施例380: N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)シクロプロパンカルボキサミド(367)

【化447】



367

ピリジン(0.4 mL)中の7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミン(9A、0.10 mmol)、ピリジン(0.4 mL)中のシクロプロパンカルボン酸

10

20

30

40

50

(0.15 mmol)、ピリジン(0.4 ml)中のHATU(0.17 mmol)、およびDIEA(0.34 mmol)と一緒に混合した後、150 で6分間マイクロ波を照射した。次に、粗生成物を分取HPLCで精製して、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.00-1.09 (m, 2H) 1.09-1.16 (m, 2H) 1.99-2.09 (m, 1H) 3.91-3.98 (m, 4H) 4.12-4.21 (m, 4H) 6.47 (d, J = 2.26 Hz, 1H) 7.27 (s, 1H) 7.51 (s, 1H) 7.98 (d, J = 2.07 Hz, 1H) 13.03 (br. s., 1H)。ESI-MS: m/z 288 (M+H)⁺。

【0867】

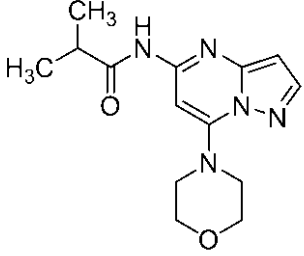
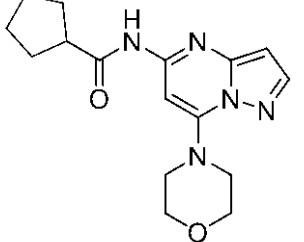
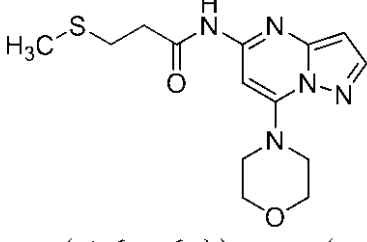
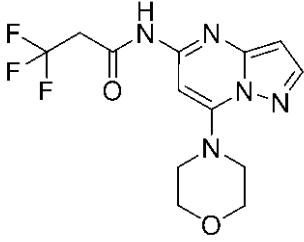
実施例381：化合物368～422の調製

10

対応するボロン酸、エステル、またはトリフルオロホウ酸塩を用いることを除き、実施例381に開示した反応スキームと同様の反応スキームを用いて、化合物368～422を調製した。

【0868】

【表 2】

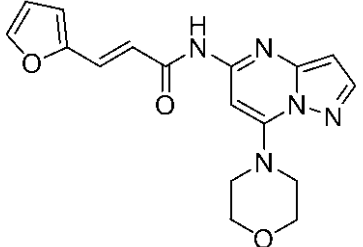
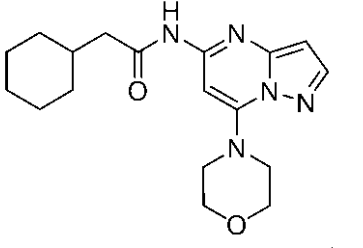
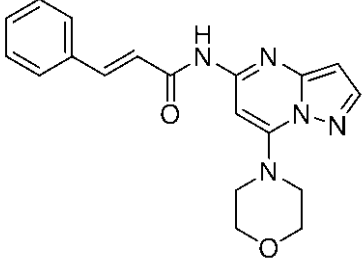
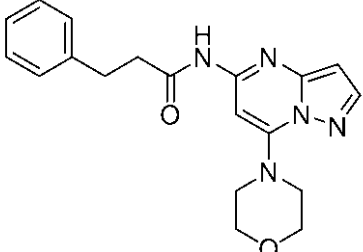
化合物	構造/名前	物理的特徴
368	 <p data-bbox="411 510 917 616">N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) イソブチルアミド</p>	<p data-bbox="940 250 1366 712">^1H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.24 (d, J=6.78Hz, 6H) 2.81-2.94 (m, 1H) 3.93-3.99 (m, 4H) 4.16-4.25 (m, 4H) 6.47 (d, J=2.26Hz, 1H) 7.48 (s, 1H) 7.99 (d, J=2.26Hz, 1H) 12.62 (br. s., 1H); ESI-MS: m/z 290 (M+H)⁺.</p>
369	 <p data-bbox="411 981 917 1086">N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) シクロペンタンカルボキサミド</p>	<p data-bbox="940 734 1366 795">ESI-MS: m/z 316 (M+H)⁺.</p>
370	 <p data-bbox="411 1361 917 1467">3-(メチルチオ)-N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) プロパンアミド</p>	<p data-bbox="940 1115 1366 1176">ESI-MS: m/z 322 (M+H)⁺.</p>
371	 <p data-bbox="411 1720 917 1825">3, 3, 3-トリフルオロN-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) プロパンアミド</p>	<p data-bbox="940 1473 1366 1534">ESI-MS: m/z 330 (M+H)⁺.</p>

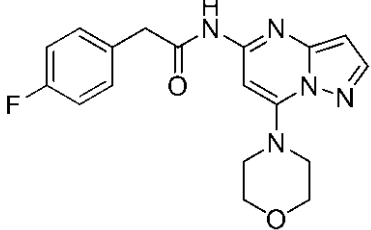
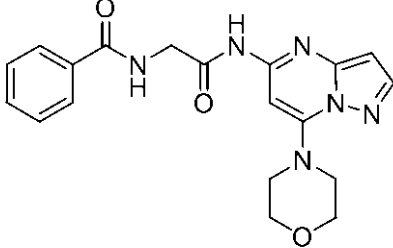
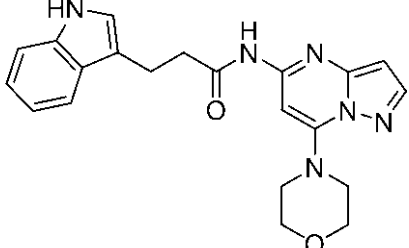
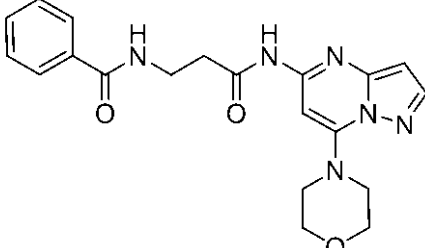
10

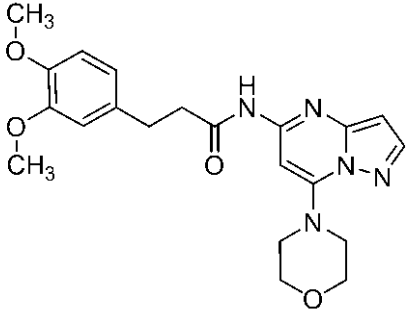
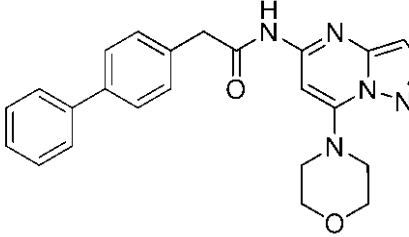
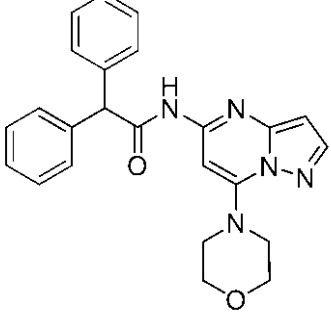
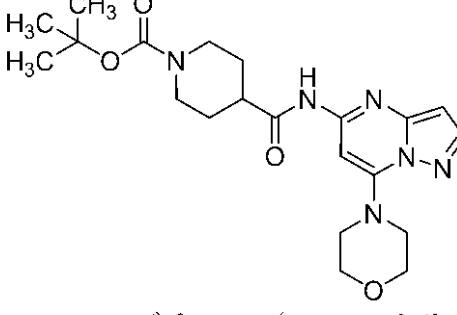
20

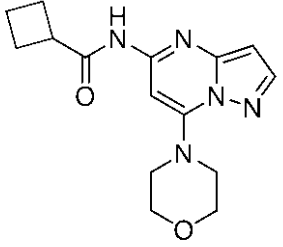
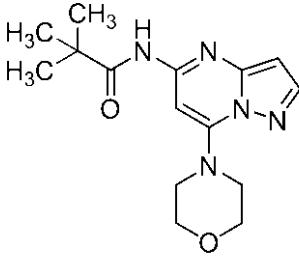
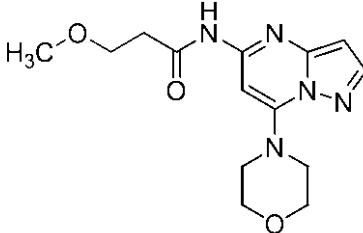
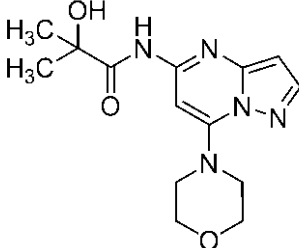
30

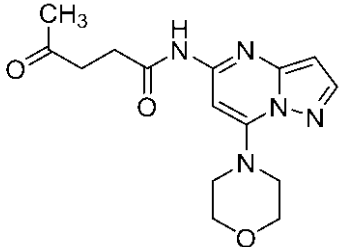
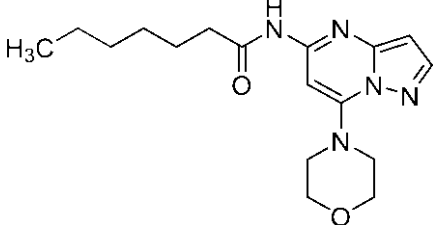
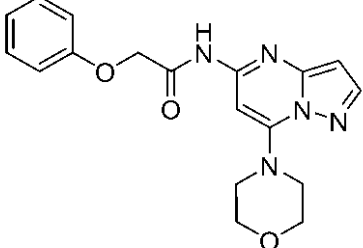
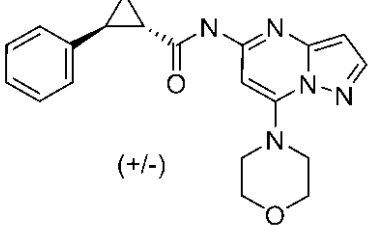
40

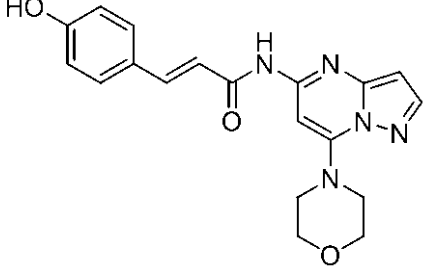
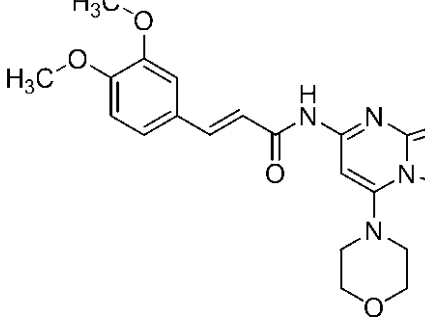
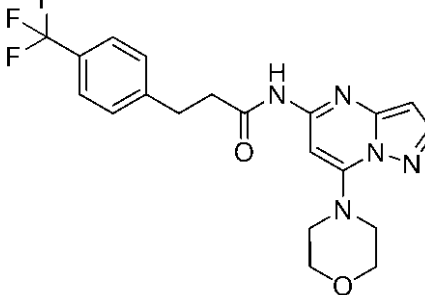
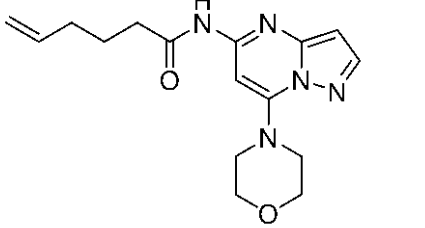
372	 <p>(E)-3-(フラン-2-イル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)アクリルアミド</p>	ESI-MS : m/z 340 (M+H) ⁺ .	10
373	 <p>2-シクロヘキシル-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)アセトアミド</p>	ESI-MS : m/z 344 (M+H) ⁺ .	20
374	 <p>N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)シンナムアミド</p>	ESI-MS : m/z 350 (M+H) ⁺ .	20
375	 <p>N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-3-フェニルプロパンアミド</p>	¹ H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.90-2.97 (m, 2H) 2.99-3.06 (m, 2H) 3.92-3.99 (m, 4H) 4.18-4.26 (m, 4H) 6.44 (d, J=2.26Hz, 1H) 7.15-7.34 (m, 6H) 7.99 (d, J=2.26Hz, 1H) 12.49 (br. s., 1H); ESI-MS : m/z 352 (M+H) ⁺ .	30 40

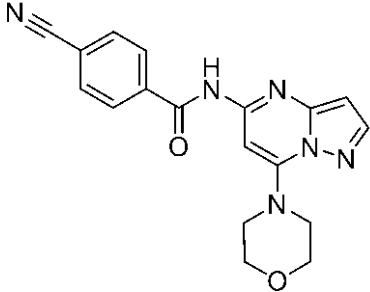
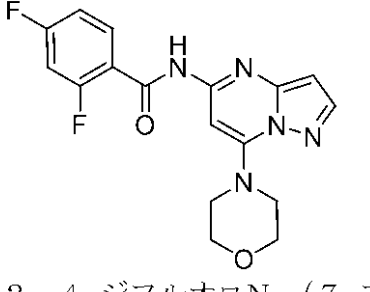
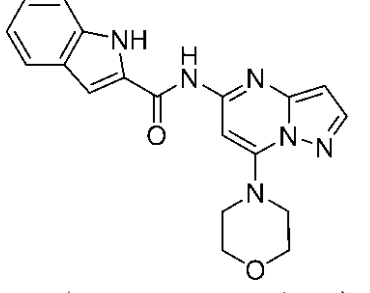
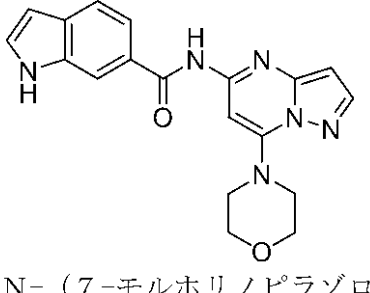
376	 <p>2-(4-フルオロフェニル)-N-(7- モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリ ミジン-5-イル)アセトアミド</p>	ESI-MS : m/z 356 (M+H) ⁺ 。	10
377	 <p>N-(2-(7-モルホリノピラゾロ[1 ,5-a]ピリミジン-5-イルアミノ) -2-オキソエチル)ベンズアミド</p>	ESI-MS : m/z 381 (M+H) ⁺ 。	20
378	 <p>3-(1H-インドール-3-イル)-N- (7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]]ピリミジン-5-イル)プロパンアミ ド</p>	ESI-MS : m/z 391 (M+H) ⁺ 。	30
379	 <p>N-(3-(7-モルホリノピラゾロ[1 ,5-a]ピリミジン-5-イルアミノ) -3-オキソプロピル)ベンズアミド</p>	ESI-MS : m/z 395 (M+H) ⁺ 。	40

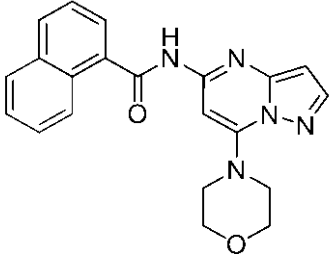
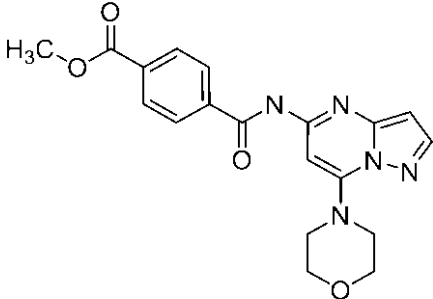
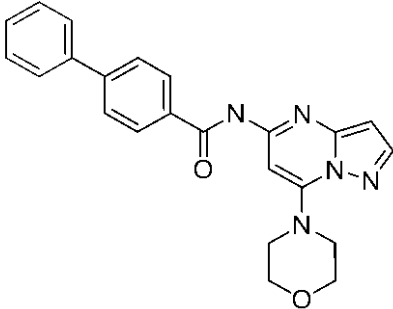
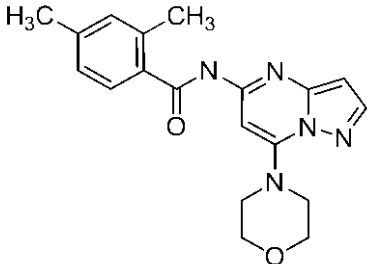
380	 <p>3-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)プロパンアミド</p>	ESI-MS : m/z 412 (M+H) ⁺ .	10
381	 <p>2-(ビフェニル4-イル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)アセトアミド</p>	ESI-MS : m/z 414 (M+H) ⁺ .	20
382	 <p>N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2,2-ジフェニルアセトアミド</p>	ESI-MS : m/z 414 (M+H) ⁺ .	30
383	 <p>tert-ブチル4-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルカルバモイル)ピペリジン-1-カル</p>	ESI-MS : m/z 431 (M+H) ⁺ .	40

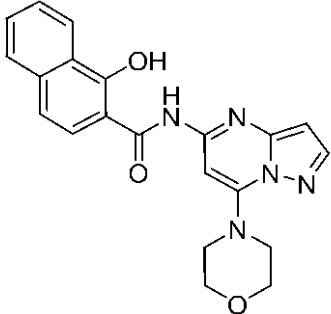
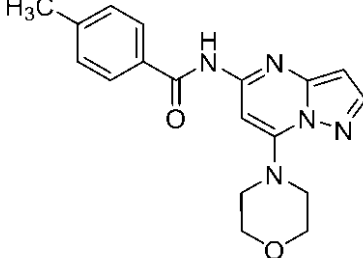
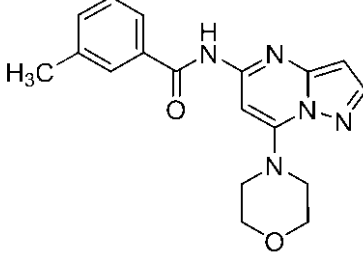
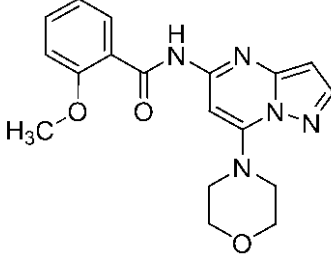
384	 <p>N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) シクロブタンカルボキサミド</p>	ESI-MS : m/z 302 (M+H) ⁺ .	10
385	 <p>N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) ピバルアミド</p>	ESI-MS : m/z 304 (M+H) ⁺ .	20
386	 <p>3-メトキシ-N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) プロパンアミド</p>	ESI-MS : m/z 306 (M+H) ⁺ .	30
387	 <p>2-ヒドロキシ2-メチル-N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) プロパンアミド</p>	ESI-MS : m/z 306 (M+H) ⁺ .	40

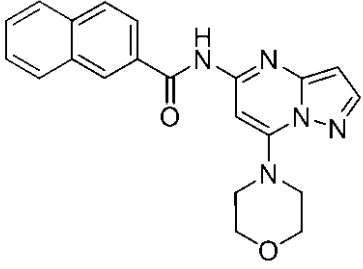
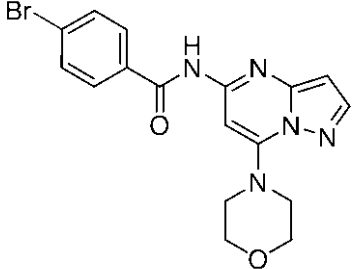
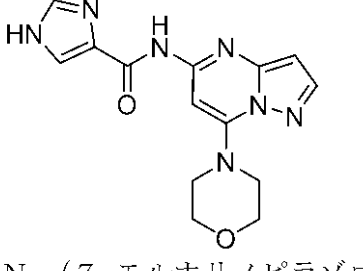
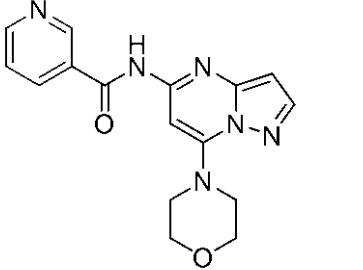
388	 <p>N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) -4-オキソペンタンアミド</p>	ESI-MS : m/z 318 (M+H) ⁺ .	10
389	 <p>N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) ヘプタンアミド</p>	ESI-MS : m/z 332 (M+H) ⁺ .	20
390	 <p>N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) -2-フェノキシアセトアミド</p>	ESI-MS : m/z 354 (M+H) ⁺ .	30
391	 <p>trans-N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) -2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド</p>	ESI-MS : m/z 364 (M+H) ⁺ .	40

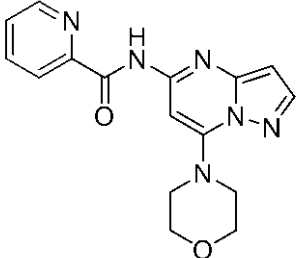
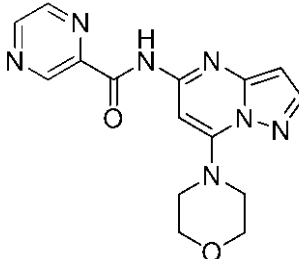
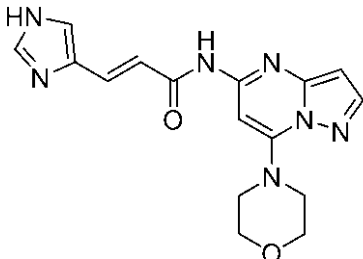
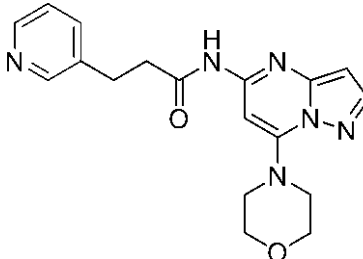
392	 <p>(E)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)アクリルアミド</p>	ESI-MS : m/z 366 (M+H) ⁺ .	10
393	 <p>(E)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)アクリルアミド</p>	ESI-MS : m/z 410 (M+H) ⁺ .	20
394	 <p>N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパンアミド</p>	ESI-MS : m/z 420 (M+H) ⁺ .	30
395	 <p>N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ヘキシ-5-</p>	ESI-MS : m/z 316 (M+H) ⁺ .	40

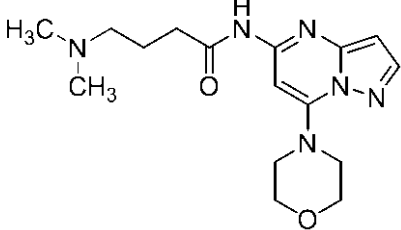
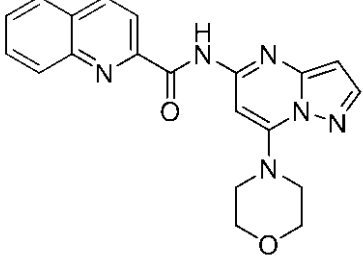
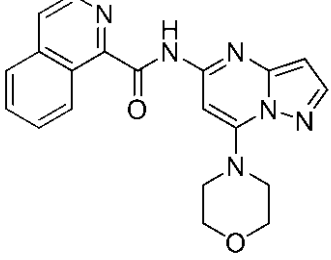
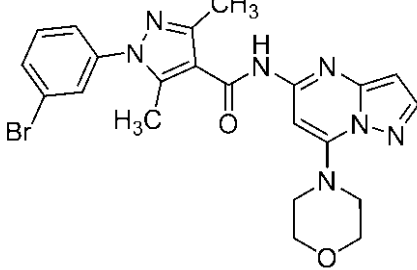
396	 <p>4-シアノ-N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) ベンズアミド</p>	ESI-MS : m/z 349 (M+H) ⁺ .	10
397	 <p>2, 4-ジフルオロN-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) ベンズアミド</p>	ESI-MS : m/z 360 (M+H) ⁺ .	20
398	 <p>N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) -1H-インドール-2-カルボキサミド</p>	ESI-MS : m/z 363 (M+H) ⁺ .	30
399	 <p>N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) -1H-インドール-6-カルボキサミド</p>	ESI-MS : m/z 363 (M+H) ⁺ .	40

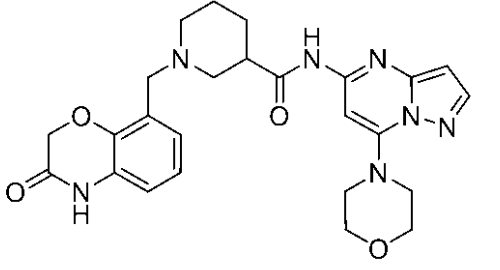
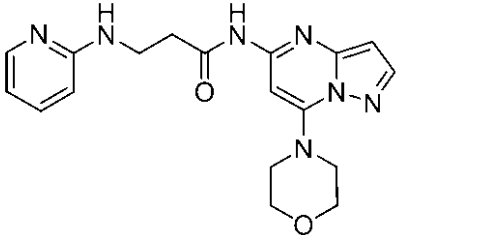
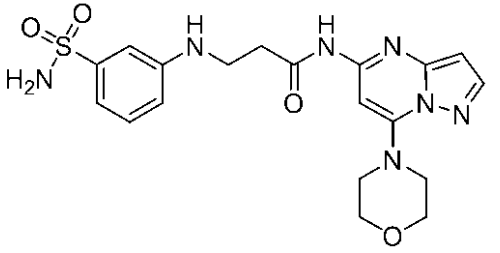
400	 <p>N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) -1-ナフトアミド</p>	ESI-MS : m/z 374 (M+H) ⁺ .	10
401	 <p>メチル4-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イルカルバモイル) ベンゾエート</p>	ESI-MS : m/z 382 (M+H) ⁺ .	20
402	 <p>N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) ビフェニル4-カルボキサミド</p>	ESI-MS : m/z 400 (M+H) ⁺ .	30
403	 <p>2, 4-ジメチルN-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) ベンズアミド</p>	ESI-MS : m/z 352 (M+H) ⁺ .	40

404	 <p>1-ヒドロキシ-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2-ナフトアミド</p>	ESI-MS : m/z 390 (M+H) ⁺ 。	10
405	 <p>4-メチル-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド</p>	ESI-MS : m/z 338 (M+H) ⁺ 。	20
406	 <p>3-メチル-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド</p>	ESI-MS : m/z 338 (M+H) ⁺ 。	30
407	 <p>2-メトキシ-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド</p>	ESI-MS : m/z 354 (M+H) ⁺ 。	40

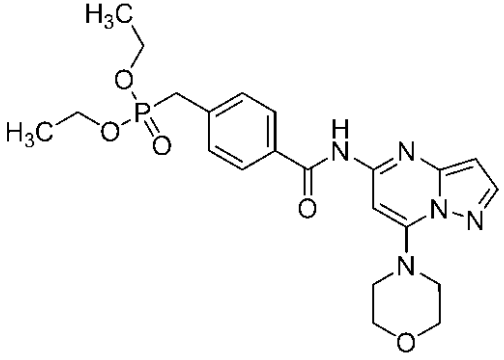
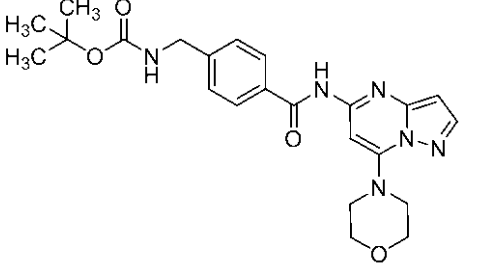
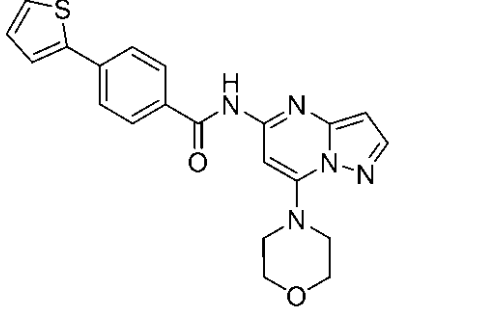
408	 <p>N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) -2-ナフトアミド</p>	ESI-MS : m/z 374 (M+H) ⁺ .	10
409	 <p>4-ブromo-N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) ベンズアミド</p>	ESI-MS : m/z 402 (M+H) ⁺ .	20
410	 <p>N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) -1H-イミダゾール-4-カルボキサミド</p>	ESI-MS : m/z 314 (M+H) ⁺ .	30
411	 <p>N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) ニコチンアミド</p>	ESI-MS : m/z 325 (M+H) ⁺ .	40

412	 <p>N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) ピコリンアミド</p>	ESI-MS : m/z 325 (M+H) ⁺ .	10
413	 <p>N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) ピラジン-2-カルボキサミド</p>	ESI-MS : m/z 326 (M+H) ⁺ .	20
414	 <p>(E)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) アクリルアミド</p>	ESI-MS : m/z 340 (M+H) ⁺ .	30
415	 <p>N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル)-3-(ピリジン-3-イル) プロパンアミド</p>	ESI-MS : m/z 353 (M+H) ⁺ .	40

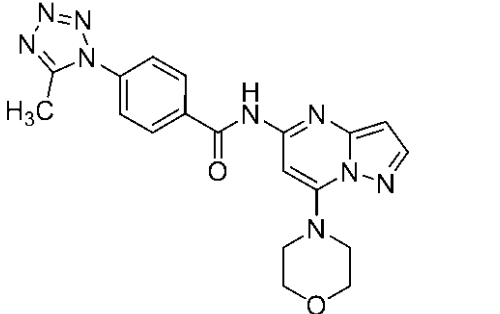
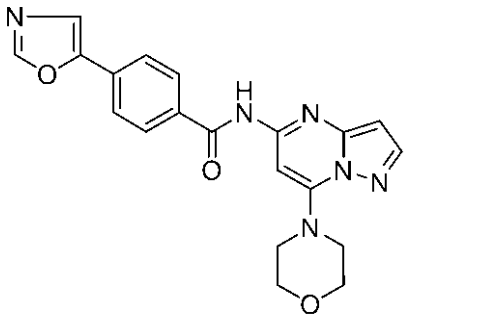
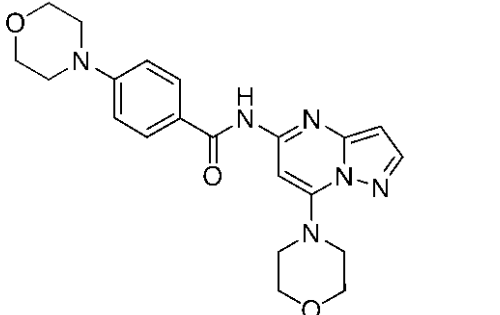
416	 <p>4-(ジメチルアミノ)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ブタンアミド</p>	ESI-MS : m/z 333 (M+H) ⁺	10
417	 <p>N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)キノリン-2-カルボキサミド</p>	ESI-MS : m/z 375 (M+H) ⁺	20
418	 <p>N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)イソキノリン-1-カルボキサミド</p>	ESI-MS : m/z 375 (M+H) ⁺	30
419	 <p>1-(3-ブロモフェニル)-3,5-ジメチルN-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド</p>	ESI-MS : m/z 496 (M+H) ⁺	40

420	 <p>N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) -1- ((3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-8-イル) メチル) ピペリジン-3-カルボキサミド</p>	ESI-MS : m/z 492 (M+H) ⁺ .	10
421	 <p>N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) -3- (ピリジン-2-イルアミノ) プロパンアミド</p>	ESI-MS : m/z 368 (M+H) ⁺ .	20
422	 <p>N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) -3- (3-スルファモイルフェニルアミノ) プロパンアミド</p>	ESI-MS : m/z 446 (M+H) ⁺ .	30

【 0 8 8 2 】

423	 <p>ジエチル4-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イルカルバモイル) ベンジルホスホネート</p>	ESI-MS : m/z 474 (M+H) ⁺ .	10
424	 <p>tert-ブチル4-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イルカルバモイル) ベンジルカルバメート</p>	ESI-MS : m/z 453 (M+H) ⁺ .	20
425	 <p>N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル)-4-(チオフェン-2-イル) ベンズアミド</p>	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.72-3.78 (m, 4H) 3.83-3.87 (m, 4H) 6.39 (d, J=2.26Hz, 1H) 7.21 (dd, J=5.09, 3.77Hz, 1H) 7.42 (s, 1H) 7.67 (dd, J=5.09, 1.13Hz, 1H) 7.72 (dd, J=3.67, 1.04Hz, 1H) 7.81 (s, 1H) 7.83 (s, 1H) 8.09 (s, 1H) 8.10-8.12 (m, 2H) 11.06 (s, 1H); ESI-MS : m/z 406 (M+H) ⁺ .	30

40

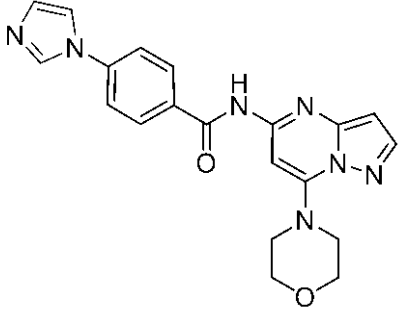
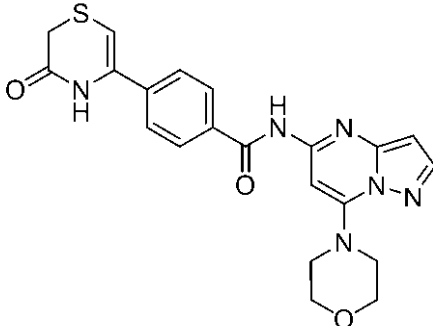
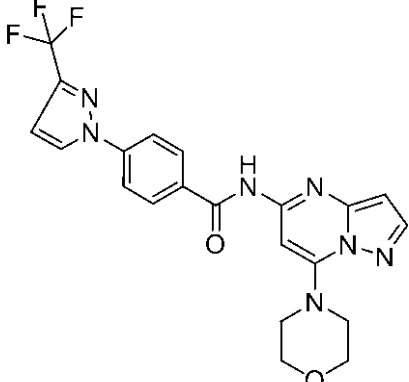
426	 <p>4-(5-メチル-1H-テトラゾール-1-イル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド</p>	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.63 (s, 3H) 3.72-3.78 (m, 4H) 3.83-3.88 (m, 4H) 6.40 (d, $J=2.26\text{Hz}$, 1H) 7.41 (s, 1H) 7.84-7.86 (m, 1H) 7.87-7.88 (m, 1H) 8.11 (d, $J=2.26\text{Hz}$, 1H) 8.25-8.27 (m, 1H) 8.28-8.29 (m, 1H) 11.29 (br. s., 1H); ESI-MS: m/z 406 (M+H) $^+$.
427	 <p>N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(オキサゾール-5-イル)ベンズアミド</p>	ESI-MS: m/z 391 (M+H) $^+$.
428	 <p>4-モルホリノ-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド</p>	ESI-MS: m/z 409 (M+H) $^+$.

10

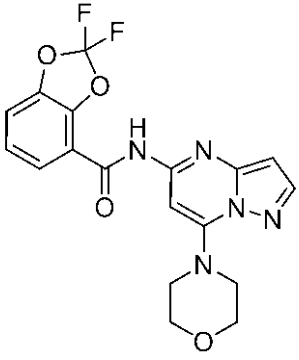
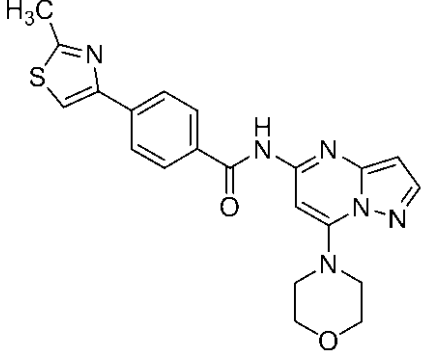
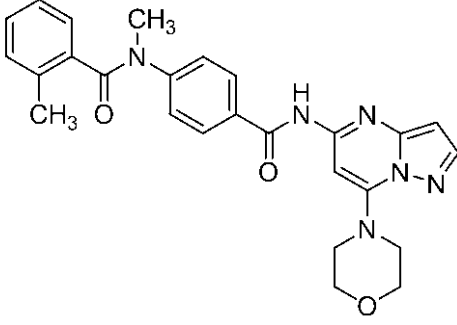
20

30

40

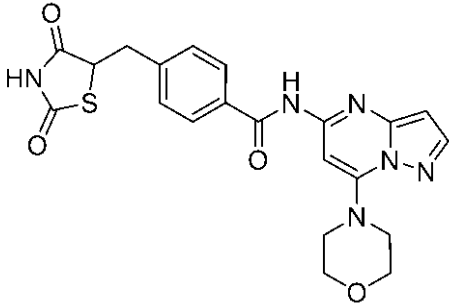
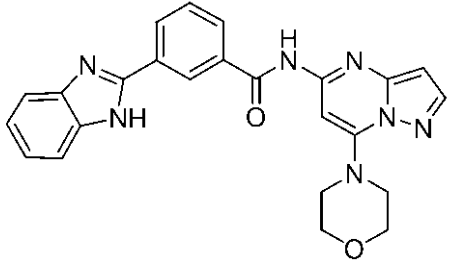
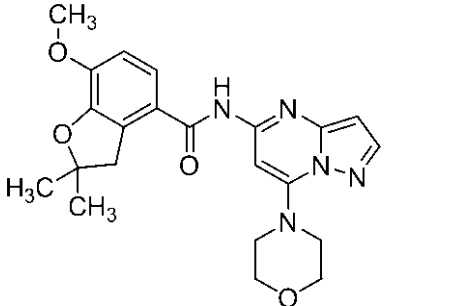
429	 <p>4-(1H-イミダゾール-1-イル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド</p>	ESI-MS : m/z 390 (M+H) ⁺ .	10
430	 <p>N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-チアジン-5-イル)ベンズアミド</p>	ESI-MS : m/z 437 (M+H) ⁺ .	20
431	 <p>N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアミド</p>	ESI-MS : m/z 458 (M+H) ⁺ .	30

40

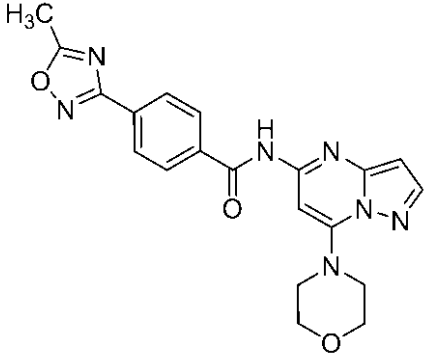
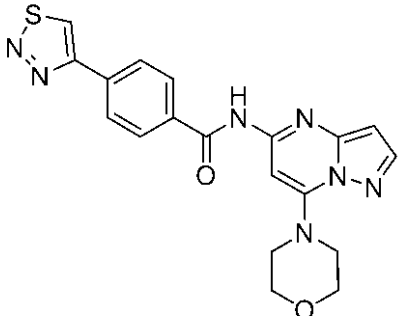
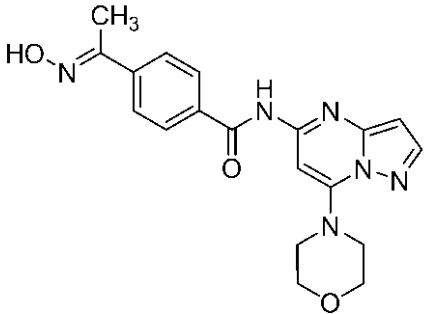
432	 <p>2, 2-ジフルオロN-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-4-カルボキサミド</p>	ESI-MS : m/z 404 (M+H) ⁺ .	10
433	 <p>4-(2-メチルチアゾール-4-イル) -N-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) ベンズアミド</p>	ESI-MS : m/z 421 (M+H) ⁺ .	20
434	 <p>N, 2-ジメチルN-(4-(7-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イルカルバモイル) フェニル) ベンズアミド</p>	ESI-MS : m/z 471 (M+H) ⁺ .	30

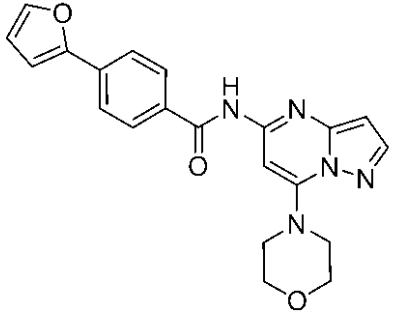
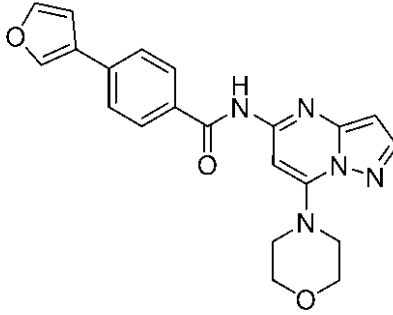
40

【 0 8 8 6 】

435	 <p>4-((2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド</p>	ESI-MS : m/z 453 (M+H) ⁺ .	10
436	 <p>3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド</p>	ESI-MS : m/z 440 (M+H) ⁺ .	20
437	 <p>7-メトキシ-2,2-ジメチルN-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-カルボキサミド</p>	ESI-MS : m/z 424 (M+H) ⁺ .	30

【0887】

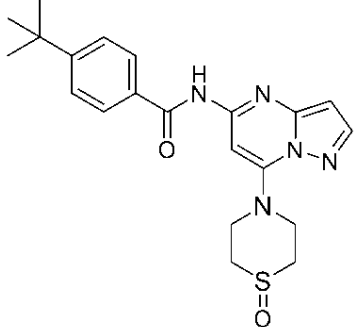
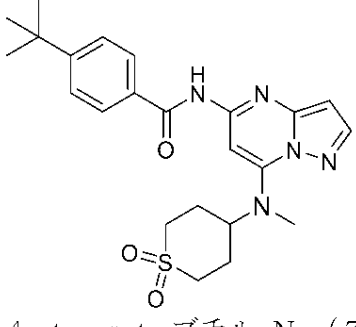
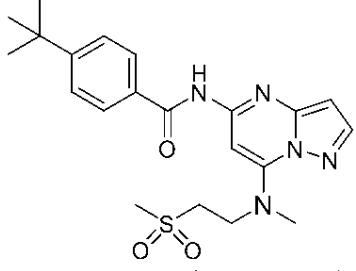
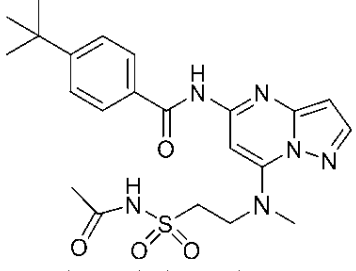
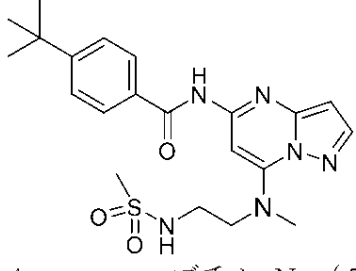
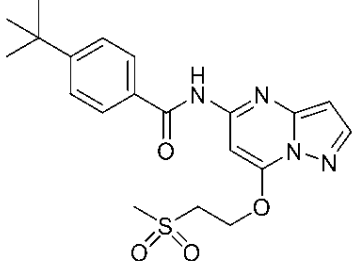
438	 <p>4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド</p>	ESI-MS : m/z 406 (M+H) ⁺ .	10
439	 <p>N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンズアミド</p>	ESI-MS : m/z 408 (M+H) ⁺ .	20
440	 <p>(E)-4-(1-(ヒドロキシイミノ)エチル)-N-(7-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド</p>	ESI-MS : m/z 383 (M+H) ⁺ .	30

441	 <p>4-(フラン-2-イル)-N-(7-モル ホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジ ン-5-イル)ベンズアミド</p>	ESI-MS : m/z 390 (M+H) ⁺ 。	10
442	 <p>4-(フラン-3-イル)-N-(7-モル ホリノピラゾロ[1,5-a]ピリミジ ン-5-イル)ベンズアミド</p>	ESI-MS : m/z 390 (M+H) ⁺ 。	20

【0889】

さらに、上記の反応スキームおよびその変形形態を用いて、以下の化合物を調製することができる。化合物の記述は、異なる可能な立体異性体の全てを包含することを意図していることが理解される。

【表 3】

 <p>4-tert-ブチル-N-(7-(1-オキソ-チオモルホリノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド</p>	 <p>4-tert-ブチル-N-(7-(メチル(1,1-ジオキソ(テトラヒドロチオピラン-4-イル))アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド</p>	10
 <p>4-tert-ブチル-N-(7-(メチル(2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド</p>	 <p>N-(7-(2-(N-アセチルスルファモイル)エチル)(メチル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)-4-tert-ブチルベンズアミド</p>	20
 <p>4-tert-ブチル-N-(7-(メチル(2-(メチルスルホンアミド)エチル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド</p>	 <p>4-tert-ブチル-N-(7-(2-(メチルスルホニル)エトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド</p>	30

【0890】

実施例 A : ASK1 タンパク質の調製

ヒトASK1をコードするcDNAのクローニングは、ヒト心臓cDNAライブラリ(Becton, Dickinson and Company)から、プライマー5'-AAAAGTCGACATGGACTACAAGGACGACGATGACAAGGTGAACACCAATTACCGAAGAGAAGGGGA-3'(配列番号1)および5'-AAAGCGGCCGCTCAAGTCTGTTTTGTTTTCGAAAGTCAATG-3'(配列番号2)を用いるPCRにより行なわれた。PCR産物をアガロースゲル(1%)電気泳動にかけ、ASK1遺伝子を含む2.2kbのDNA断片をゲルから回収した後、制限酵素NotIおよびSalIで消化し、プラスミドpFASTBAC1(Invitrogen)に挿入して、プラスミドpFB-ASK1を調製した。挿入物をシーケンシングで確認した。組換えバキュロウイルスを、Bac-to-Bacバキュロウイルス発現系(Invitrogen)の手順に従って調製した。

40

50

【0891】

Sf-21細胞を播種して、10%胎仔ウシ血清を含有する100mLのSf-900 IISFM培地(Invitrogen)中で 1×10^6 細胞/mLを達成した後、27で24時間培養した。細胞内でASK1を発現させるために、0.15mLの組換えバキュロウイルスストックを細胞に添加し、その後、60時間培養した。3000rpmで10分間遠心分離することにより細胞を培養溶液から分離し、PBSで1回洗浄した。細胞を10mLの溶解緩衝液(25mM HEPES(pH7.5)、1% Triton X、130mM NaCl、1mM EDTA、1mM DTT、25mM -グリセロホスフェート、プロテアーゼ阻害剤コンプリート(Roche)、1mM オルトバナジウムナトリウム)に懸濁し、ホモジェナイザー(POLYTRON)を用いて、20000rpmで30秒間、4回処理することにより破裂させた。抗FLAG M2アフィニティゲル(Sigma)を用いて、40000rpmで45分間遠心分離することにより得られた上清から、活性のあるASK1タンパク質を精製した。

10

【0892】

実施例B：例示された本発明の化合物のASK1に対する阻害効果を測定するためのシンチレーションアッセイ

37.5 μ lの反応溶液(25mM HEPES(pH7.5)、10mM 酢酸マグネシウム、1mM DTT)を含有し、30ngの活性ASK1タンパク質と1 μ gのミエリン塩基性タンパク質(Wako)を含むウェルに、DMSOに溶解した試験化合物(2.5 μ l)を添加し、室温で5分間インキュベートした。反応を開始させるために、10 μ LのATP溶液(2.5 μ M ATP、0.1 μ Ci [$^{-32}$ P]ATP)をウェルに添加した。室温で30分間インキュベートした後、50 μ lの20%TCA溶液を添加することにより、反応を終結させた。反応溶液を4で30分間インキュベートし、酸不溶性画分を、Cell Harvester(Packard)によって、GF/Cフィルター(Packard)に移し、250mMのリン酸で洗浄した。45で60分間乾燥させた後、40 μ LのMicroscint 0(Packard)を添加し、Top Count(Packard)を用いて放射能を測定した。キナーゼ活性の50%阻害に必要な試験化合物の濃度(IC₅₀値)をPRISM 3.0(Graphpad Software)で算出した。

20

【0893】

実施例C：例示された本発明の化合物のASK1に対する阻害効果を測定するための均一時間分解蛍光(HTRF)アッセイ

組換えヒトASK1をMillipore(カタログ#14-606)から購入する。CisBio製のセリン/トレオニンキナーゼ用の汎用アッセイキットである、HTRF(登録商標)KinEASE(商標)STK S3キットを用いて、ASK1の酵素アッセイを準備する。

30

【0894】

化合物のASK1に対する阻害特性は、以下の反応条件下で白色384ウェルプレートフォーマットを用いて決定し得る：キナーゼアッセイ緩衝液(50mM HEPES、pH7.3、10mM NaCl、10mM MgCl₂、0.01% Brij 35、0.2mM EDTA、および1mM DTT)中、25nM ASK1、1 μ M CisBio STK S3-ピオチンペプチド、100 μ M ATP、および1%~2% DMSO。反応産物は、検出試薬SA-XL665およびSTK-抗体-クリプテートを添加した後、HTRFにより定量的に測定する。

40

【0895】

アッセイ反応は、以下のように開始し得る。すなわち、3%~6%のDMSOを含有する2 μ lの試験化合物(各阻害剤の11個のデータポイントについての2倍連続希釈)を含む3 μ M CisBio STK S3-ピオチンペプチドと300 μ M ATPの混合物2 μ lをプレートの各ウェルに添加し、次いで、2 μ Lの75nM ASK1を添加して、反応を開始させる(最終酵素濃度は、ASK1について25nMであった)。次に

50

、反応混合物を室温で1時間インキュベートし、Cisbio HTRF検出緩衝液(50 mM HEPES、pH7.0、0.1% BSA、0.8 M KF、および20 mM EDTA)中の100倍希釈STK-抗体-クリプテートおよび250 nM SA-XL665を6 μ L添加することにより、クエンチし、発色させ得る。室温で1~2時間インキュベートした後に、蛍光強度を620 nm(クリプテート)および665 nm(XL665)で測定する。各ウェルの(665/620)について比を算出し、標準IC₅₀曲線に当てはめて、試験化合物の50%阻害をもたらす化合物のモル濃度である阻害常数(IC₅₀)を決定する。

【0896】

あるいは、試験化合物の有効性の指標としてのpIC₅₀値(IC₅₀の負の対数)。

10

【0897】

実施例D. 本発明の化合物のASK1に対するインビトロIC₅₀値

選択された本発明の化合物のASK1に対する酵素活性を、実施例AとBに開示されたアッセイを用いて測定した。得られたpIC₅₀値を表1に報告する。

【表4】

表1: 例示的化合物のASK1に対するpIC₅₀

化合物番号	酵素活性
	IC ₅₀ (nM)
1	<100
2	<100
3	<100
4	<100
5	<100
6	<100
7	<100
8	>1,000
9	<100
10	<100
11	<100
12	>1,000
13	>1,000
14	100~1,000
15	<100
16	<100
17	100~1,000
18	100~1,000
19	<100
20	<100
21	100~1,000
22	100~1,000
23	<100

20

30

40

【0898】

50

24	100~1,000
29	<100
34	<100
42	<100
64	<100
65	<100
66	<100
67	100~1,000
68	100~1,000
69	100~1,000
70	100~1,000
71	<100
72	<100
73	100~1,000
74	100~1,000
75	100~1,000
76	100~1,000
77	<100
78	100~1,000
79	100~1,000
83	<100
84	100~1,000
85	100~1,000
86	>1,000
87	<100
88	100~1,000
89	<100
90	100~1,000
91	>1,000
92	>1,000
93	100~1,000
95	100~1,000
97	100~1,000
104	<100
105	<100
112	<100

10

20

30

40

【0899】

1 1 3	< 1 0 0
1 2 5	< 1 0 0
1 2 7	> 1, 0 0 0
1 2 8	< 1 0 0
1 7 3	> 1, 0 0 0
1 7 4	> 1, 0 0 0
1 7 5	> 1, 0 0 0
1 7 8	> 1, 0 0 0
2 0 2	< 1 0 0
2 0 3	< 1 0 0
3 1 5	1 0 0 ~ 1, 0 0 0
3 3 8	< 1 0 0
3 4 7	< 1 0 0
3 5 6	< 1 0 0
3 5 9	< 1 0 0
3 6 1	< 1 0 0
3 6 2	< 1 0 0

10

20

【図 1】

第 1 の PCR プライマーをコードする DNA 配列 [配列番号 1]

```

aaaagtcgac atggactaca aggaacgaca tgacaaggtg aacaccatta cgaagagaa    60
gggga                                                    65

```

第 2 の PCR プライマーをコードする DNA 配列 [配列番号 1]

```

aaagcgccg ctcaagctcg ttgtttcga aagtcgatg    39

```

【配列表】

0005432982000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 K 31/541 (2006.01)
 A 6 1 K 31/553 (2006.01)
 A 6 1 K 31/538 (2006.01)
 A 6 1 P 3/00 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 19/08 (2006.01)
 A 6 1 P 31/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/18 (2006.01)
 A 6 1 P 9/04 (2006.01)
 A 6 1 P 7/02 (2006.01)
 A 6 1 P 1/00 (2006.01)
 A 6 1 P 7/00 (2006.01)
 A 6 1 P 13/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 13/06 (2006.01)
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 P 21/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/08 (2006.01)
 A 6 1 P 25/14 (2006.01)
 A 6 1 P 17/02 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 5/14 (2006.01)
 A 6 1 P 7/06 (2006.01)
 A 6 1 P 7/04 (2006.01)
 A 6 1 P 17/04 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 21/04 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 A 6 1 P 19/10 (2006.01)
 A 6 1 P 31/04 (2006.01)
 A 6 1 P 29/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/04 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/551
 A 6 1 K 31/541
 A 6 1 K 31/553
 A 6 1 K 31/538
 A 6 1 P 3/00
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 19/08
 A 6 1 P 31/00
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 1/18
 A 6 1 P 9/04
 A 6 1 P 7/02
 A 6 1 P 1/00
 A 6 1 P 7/00
 A 6 1 P 13/00
 A 6 1 P 13/00
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 13/06
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 9/10 1 0 1
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 9/10 1 0 3
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 21/02
 A 6 1 P 25/08
 A 6 1 P 25/14
 A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 5/14
 A 6 1 P 7/06
 A 6 1 P 7/04
 A 6 1 P 17/04
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 21/04
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 19/10
 A 6 1 P 31/04
 A 6 1 P 29/02
 A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (74)代理人 100123777
弁理士 市川 さつき
- (72)発明者 チャン エドコン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 6 サン ディエゴ ブルックホロウ コート 1
0 6 1 6
- (72)発明者 デュオン トレイシー
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 0 4 サン ディエゴ サイプレス アベニュー 1
9 0 8
- (72)発明者 平野 武広
大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 マクニール マシュー エイチ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 7 3 サン クレメンテ フェリペ 1 3 9 2
- (72)発明者 寺尾 嘉人
大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 ヴァッサー アンジー
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 8 サン ディエゴ ウィンバリー スクエア 1
3 2 3 8 # 1 9 5

審査官 大野 晃

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 4 / 0 8 1 0 1 3 (W O , A 1)
欧州特許出願公開第 0 1 6 7 1 9 6 2 (E P , A 1)
国際公開第 2 0 0 4 / 0 7 6 4 5 8 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 0 4 / 0 8 7 7 0 7 (W O , A 1)
欧州特許出願公開第 0 1 6 6 6 4 6 8 (E P , A 1)
国際公開第 2 0 0 7 / 0 4 4 4 4 9 (W O , A 1)
Hans Reimlinger et al. , Chemische Berichte , 1 9 7 1 年 , Vol.104, No.7 , p.2237-2240
Reinhard Troschutz et al. , Archiv der Pharmazie , 1 9 8 5 年 , Vol.318, No.1 , p.87-88
AYMAN WAHBA ERIAN , THE REACTIVITY OF .BETA.-ENAMINONITRILES TOWARDS AMINO HETEROCYCLES
: A NOVEL SYNTHESIS 以下備考 , JOURNAL OF CHEMICAL RESEARCH , 1 9 9 3 年 , V9 , P352-353,2
301-2312 , OF FUSED PYRAZOLE SYSTEMS

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D 4 8 7 / 0 4
C 0 7 D 5 1 9 / 0 0
A 6 1 K 3 1 / 5 1 9
A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7
A 6 1 K 3 1 / 5 3 8
A 6 1 K 3 1 / 5 4 1
A 6 1 K 3 1 / 5 5 1
A 6 1 K 3 1 / 5 5 3
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)